

论著 · 基础研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.26.019

# 不同来源致耐受 DC 对大鼠牙移植后牙根吸收及愈合影响的研究\*

邹林洪<sup>1</sup>,张琳林<sup>1△</sup>,王豫蓉<sup>2</sup>,单春城<sup>1</sup>,明志强<sup>2</sup>,陈允嘉<sup>2</sup>,李闻颖<sup>2</sup>

(1. 重庆医科大学附属永川医院口腔科,重庆永川 402160;2. 重庆医科大学附属口腔医院正畸科 400015)

**摘要:****目的** 探讨不同来源致耐受树突细胞(DC)对大鼠同种异体牙移植后牙根吸收及愈合的影响。**方法** 用 BN、Lewis 大鼠分别作为供、受体建立动物实验模型,采用完全随机法分为 4 组,每组 20 只:A 为同基因移植;B、C、D 为同种异体移植;A、B 组于术前 7 d 给大鼠输注 PBS 缓冲液 0.5 mL,C、D 组于术前 7 d 分别给大鼠输注  $1\times 10^6$  个/只的供、受体致耐受 DC。各组于术后第 1、2、4、8 周随机处死 5 只大鼠,进行移植牙病理学检查。**结果** 炎性细胞浸润 B 组最重,A 组最轻,C、D 介于二者之间。牙根吸收 A 组最少,B 组最多,C、D 介于二者之间( $P<0.05$ );2、4 周时牙根吸收 C、D 组差异无统计学意义( $P>0.05$ ),在 8 周时 D 组低于 C 组( $P<0.05$ )。第 8 周时牙周膜愈合点数 C、D 组少于 A 组,多于 B 组( $P<0.05$ );炎性吸收 B 组最高( $P<0.05$ );替代吸收 A 组最低( $P<0.05$ )。**结论** 两种不同来源的致耐受 DC 都可以降低牙移植的排斥反应,减少牙根的吸收,促进牙周膜的愈合;其受体致耐受 DC 更能减少牙根后期的吸收。

**关键词:**牙再移植;树突细胞;牙周膜;牙根吸收;愈合

**中图分类号:**R782;R392.4      **文献标识码:**A      **文章编号:**1671-8348(2014)26-3461-03

## Effect of different sources of tolerogenic dendritic cells on root resorption and healing after tooth transplantation in rats\*

Zou Linhong<sup>1</sup>,Zhang Linlin<sup>1△</sup>,Wang Yurong<sup>2</sup>,Shan Chuncheng<sup>1</sup>,Ming Zhiqiang<sup>2</sup>,Chen Yunjia<sup>2</sup>,Li Wenying<sup>2</sup>

(1. Department of Stomatology, Affiliated Yongchuan Hospital, Chongqing Medical University, Yongchuan, Chongqing 402160, China; 2. Department of Orthodontics, Affiliated Stomatological Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing 400015, China)

**Abstract:****Objective** To study the effects of different sources of dendritic cells(DCs) on root resorption and healing after allogeneic tooth transplantation in rats.**Methods** The BN rats and Lewis rats were respectively used as the donor and recipient teeth for establishing the animal experimental transplantation models and randomly divided into 4 groups,20 cases in each group;the syngeneic transplantation group(A) and the allogeneic transplantation groups(B,C,D). The group A and B were infused with PBS buffer solution 0.5 mL on 7 d before operation. The group C and D were infused with  $1\times 10^6$  donor or recipient tolerogenic DCs on 7 d before operation. 5 rats randomly selected from each group were sacrificed for performing the pathological examinations of transplanted teeth at the end of 1,2,4 and 8 weeks.**Results** The inflammatory cellular infiltration was most severe in the group B, slightest in the group A and moderate in the group C and D. The root resorption was minimal in the group A,maximal in the group B and moderate in the group C and D( $P<0.05$ );the root resorption at 2,4 weeks had no statistical difference between the group C and D( $P>0.05$ ),but which at 8 weeks in the group D was lower than that in the group C. The periodontal membrane healing points at 8 weeks in the group C and D was less than that in the group A,but more than that in the group B( $P<0.05$ );the inflammatory absorption was highest in the group B( $P<0.05$ );the alternative absorption was lowest in the group A( $P<0.05$ ).**Conclusion** The two different sources of tolerogenic DCs all could reduce the rejection reaction of allogeneic tooth transplantation,reduce the root resorption and promote the healing of periodontal membrane. Recipient tolerogenic DCs could reduce the root resorption in late stage even more.

**Key words:**tooth replantation;dendritic cells;periodontal ligament;root resorption;healing

牙移植能够有效修复缺失的牙齿,恢复咀嚼、发音、美观等功能。牙根吸收是导致移植牙脱落,导致临床牙移植失败最主要的原因。促使牙根吸收,减少同种异体移植牙存留时间的重要因素就是移植后的免疫排斥反应。牙移植通常可以分为两个免疫阶段:(1)急性移植免疫,主要是由抗原性比较强的牙周膜、牙髓导致。(2)慢性移植免疫,主要是由抗原性比较弱的牙骨质、牙本质导致。由慢性移植免疫导致的牙根吸收尚缺乏有效的处理方法,是临床移植牙研究的棘手问题。树突细胞(dendritic cell,DC)在免疫应答中起着举足轻重的作用<sup>[1]</sup>。利用 DC 诱导移植免疫耐受的形成是移植耐受诱导的新方法<sup>[2]</sup>。本研究希望通过利用 DC 诱导形成移植免疫低反应甚至免疫耐受,以达到延长移植牙的保留时间和发挥功能的作用。

### 1 材料与方法

**1.1 材料** 动物:培养供、受体致耐受 DC 分别为清洁级 Brown-Norway(BN)、Lewis 雄性大鼠,6~8 周,体质量为 120~200 g,共 4 只。牙移植:供体为 60 只 BN 雄性大鼠,10~12 周,体质量 180~230 g;受体为 80 只 Lewis 雄性大鼠,10~12 周,体质量 260~320 g,均是清洁级,由北京维通利华实验

\* 基金项目:重庆市教育委员会科学技术研究项目(KJ100302)。 作者简介:邹林洪(1982—),硕士研究生,主治医师,主要从事口腔医学的研究。 △ 通讯作者,Tel:(023)85381685;E-mail:zhanglinlin71@126.com。

动物技术有限公司提供。主要试剂:重组大鼠粒-巨噬细胞集落刺激因子(rrGM-CSF)、重组大鼠白细胞介素-4(rrIL-4)、重组大鼠白细胞介素-10(rrIL-10)均为 Peprotech 公司产品。

1.2 方法

1.2.1 大鼠 DC 的培养及检测 无菌条件下收集大鼠股骨和胫骨骨髓细胞悬液,用含 10% 胎牛血清的 RPMI1640 加入 rrGM-CSF、rrIL-4 至终浓度分别为 10、8 ng/mL 进行培养。培养至第 5 天时于培养液中加入 rrIL-10 到最终浓度是 10 ng/mL 为止。第 7 天收集悬浮细胞。采用流式细胞术进行检测,结果显示培养细胞中 OX62 表达较高,而 CD80、CD86 与 MHC-II (主要组织相容性复合体-II) 3 种表达较低,是有致耐受作用的树突状细胞。

1.2.2 牙移植模型的建立与分组 牙移植动物模型的构建参考 Kim 等<sup>[3]</sup>的方法。按随机数字表法分为 4 组,每组 20 只(其中一组为自体移植,不需要供体 BN 大鼠)。A 组为同基因牙移植:取 Lewis 大鼠的上颌右侧第一磨牙移植入 Lewis 大鼠上颌右侧第一磨牙拔牙窝内;B、C、D 组是异体牙移植组:取出 BN 大鼠的上颌右侧第一磨牙移植入 Lewis 大鼠上颌右侧第一磨牙拔牙窝内。在手术前 7 d,将 0.5 mL PBS 通过尾静脉输入 A、B 组受体大鼠体内,C、D 组将  $1 \times 10^6$  个/只的供、受体致耐受 DC 分别通过尾静脉输入受体鼠体内。

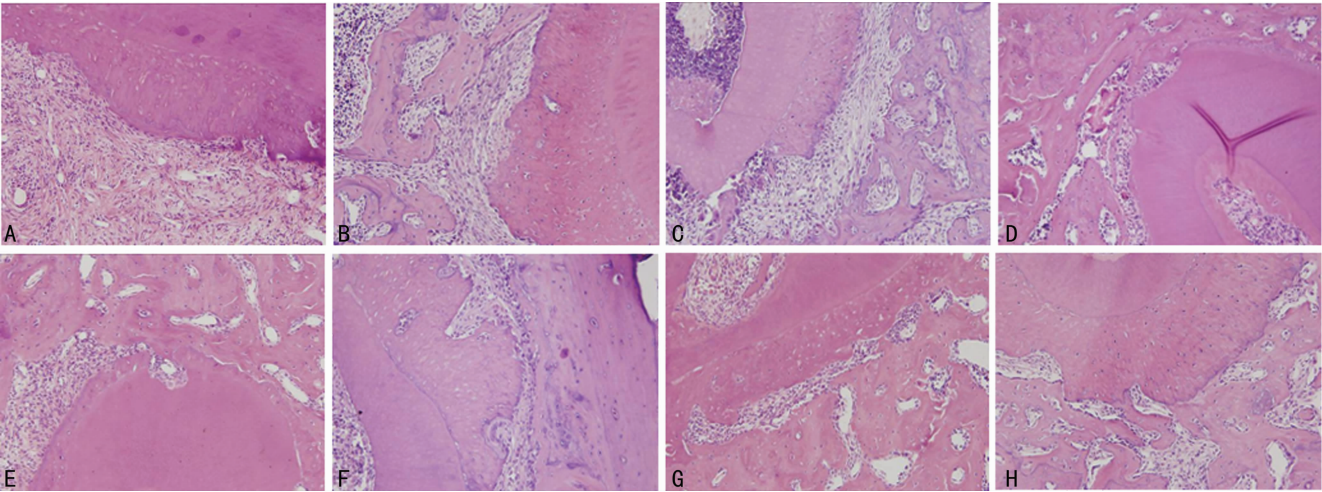
1.2.3 标本的采集 每组分别在移植术后第 1、2、4、8 周随机处死 5 只大鼠,用 4% 多聚甲醛经心脏进行灌流内固定,取出移植的牙齿和周围组织,然后用 4% 多聚甲醛固定 24 h,10% ED-TA 液脱钙处理,石蜡包埋。沿牙齿近中根的长轴,将标本矢状面切为约 4  $\mu$ m 厚度的切片。从根尖开始切片,从第一张完整的近中根切片开始计数,将第 10、30 刀切片进行常规 HE 染色。

1.2.4 牙根吸收与愈合的分析 通过切片牙根横断面中点均匀星型画 8 条直线,8 条直线与牙根表面相交获得 16 个观察点,每个标本选 2 张切片共获得 32 个观察点。牙周愈合方式分为牙周膜愈合、炎症性吸收和替代性吸收 3 种类型,牙根吸收分为表面吸收、炎症吸收与替代吸收 3 种类型。

1.3 统计学处理 用 SPSS16.0 软件进行统计。计量资料均采用  $\bar{x} \pm s$  表示,用 *t* 检验进行组间比较;计数资料以率表示,用  $\chi^2$  检验进行组间比较,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 HE 染色 显微镜下可见每组牙骨质周围、髓腔及周围牙槽骨腔隙内均分布着大量炎症性细胞浸润,见图 1。其中 A 组最轻,B 组浸润最明显,有些部位可见坏死浅染区。C、D 组浸润比 A 组重,比 B 组轻。每组炎症细胞浸润情况最严重时均在第 1、2 周,随着时间延长炎症浸润情况均逐渐减轻,第 8 周 B 组仍可见极少的炎症细胞,另外 3 组均无明显浸润。



A:A 组第 2 周;B:A 组第 4 周;C:B 组第 2 周;D:B 组第 4 周;E:C 组第 2 周;F:C 组第 4 周;G:D 组第 2 周;H:D 组第 4 周。

图 1 组织病理学检测结果 (HE, ×200)

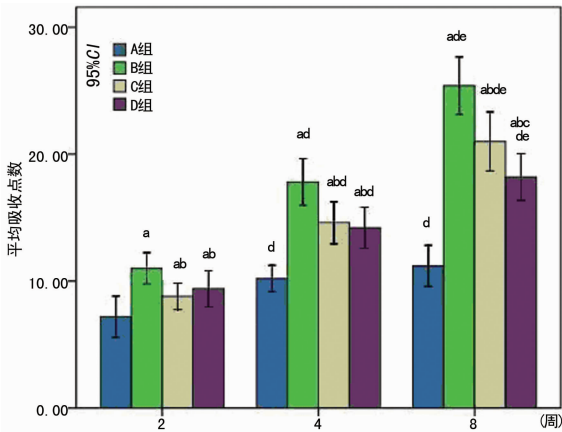
2.2 牙根吸收的点数 在第 2 周时每组均可见明显牙根吸收,A 组牙根吸收只在第 4 周出现增多,而其余 3 组在第 4、8 周均出现增多( $P < 0.05$ )。其中 A 组最少,B 组最多,C、D 组介于二者之间( $P < 0.05$ )。第 2 和第 4 周时牙根吸收在 C 组和 D 组没有差异,但在第 8 周吸收 C 组高于 D 组( $P < 0.05$ )。在第 8 周 A 组牙骨质仅有浅表的小范围吸收。而 B 组可见重度、较深的吸收,部分深至牙本质。C、D 两组牙骨质吸收程度位于 A、B 两组间。各组牙根在 2、4、8 周吸收情况比较见图 2。

2.3 牙根吸收分类 随着时间延长各组表面和替代吸收均增多,炎症吸收均减少。A 组在 2、4、8 周多为表面吸收(分别为 66.67%、72.55%、66.07%),第 2 周时也观察到了比较多的炎症性吸收(30.56%)和较少的替代性吸收(2.78%),在第 4 周替代性吸收增多(13.73%),炎症性吸收逐渐减少(13.73%),到第 8 周时炎症性吸收仅占很少比例(3.57%),替代性吸收增加(30.36%)。B 组在第 2 周时以炎症性吸收为主(56.36%),

表面吸收次之(38.18%),替代吸收最少(5.45%),第 4 周则表现为表面吸收为主(55.06%),炎症性吸收次之(34.83%),替代性吸收最少(15.73%)。到第 8 周时则以表面吸收最多(56.69%),替代性吸收次之(33.07%),炎症性吸收最少(10.24%)。C、D 组在各时间点均被观察到以表面吸收为主(C 分别为 52.27%、45.21%、58.10%,D 分别为 53.19%、42.25%、51.65%),在第 2 周炎症性吸收也占了较大比例(C、D 分别为 38.64%、40.43%),替代性吸收较少(C、D 分别为 9.09%、6.38%),到第 4 周替代性吸收增多(C、D 分别为 27.40%、30.99%)超过炎症性吸收(C、D 分别为 27.40%、26.76%),第 8 周炎症性吸收仅占很少比例(C、D 分别为 2.86%、2.20%),替代性吸收占较大比例(C、D 分别为 39.05%、46.15%)。

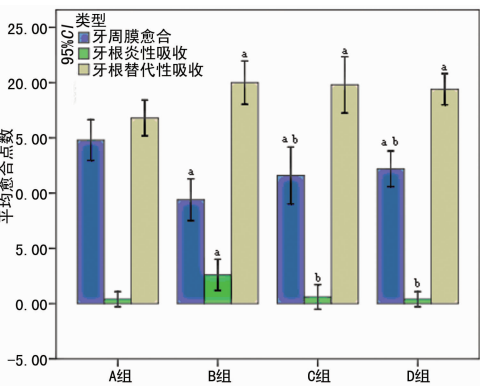
2.4 第 8 周牙周愈合分类 牙周愈合结果:各组均以替代吸收为主,牙周膜愈合次之,炎症吸收最少。各组相同愈合类型

比较:牙周膜愈合 A 组最多,C、D 组次之,B 组最少( $P<0.05$ )。炎症性吸收点数 B 组高于其余 3 组( $P<0.05$ )。替代性吸收点数 A 组低于其余 3 组( $P<0.05$ )。对组间炎症细胞浸润、牙根吸收与愈合情况进行比较,结果提示:C、D 两组炎症细胞浸润、牙根吸收比 A 组重比 B 组轻。C、D 组牙周愈合情况差于 A 组,但好于 B 组。在 8 周时 D 组牙根吸收点数低于 C 组。第 8 周时各组牙周愈合类型,见图 3。



a:  $P<0.05$ ,与 A 组同时时间点比较; b:  $P<0.05$ ,与 B 组同时时间点比较; c:  $P<0.05$ ,与 C 组同时时间点比较; d:  $P<0.05$ ,与同组 2 周位点比较; e:  $P<0.05$ ,与同组 4 周位点比较。

图 2 移植后不同时间段各组牙根吸收点数



a:  $P<0.05$ ,与 A 组比较; b:  $P<0.05$ ,与 B 组比较。

图 3 第 8 周各组牙根愈合类型

3 讨 论

解决移植免疫排斥反应的有效方法之一是可以诱导受者产生特异性免疫耐受<sup>[4-6]</sup>。器官移植前给予未成熟 DC,它可以诱导受者特异性地对供者抗原不应答,从而建立移植耐受<sup>[7-8]</sup>。有学者认为 DC 可诱导调节性 T 细胞扩增,来有效抑制移植后发生的排斥反应<sup>[9]</sup>。受者 T 细胞识别同种移植植物抗原可通过直接和间接两种途径<sup>[10]</sup>。有学者认为,要使同种移植长期耐受不仅要阻断直接识别途径,阻断间接识别途径对移植耐受的维持也很重要<sup>[11]</sup>。因此,本研究同时采用供、受体两种不同来源的 DC 对促进同种异体牙移植免疫耐受进行相关研究。

牙移植后牙根吸收同时在多个部位发生。牙周愈合方式分为牙周膜愈合、炎症性吸收和替代性吸收 3 种类型,牙根吸收分为表面吸收、炎性吸收与替代吸收 3 种类型,后两种牙根吸收类型最终结果是牙根被完全吸收,从而使移植牙脱落。炎症性吸收发展迅速,替代性吸收发展缓慢,可长达数年。从每组炎症细胞浸润和牙根吸收点数可以看出:C、D 组炎症细胞

浸润较 B 组明显减轻、牙根吸收减少,提示 C、D 组排斥反应较 B 组减弱。说明两种致耐受 DC 均可以降低牙移植后的免疫排斥反应,从而减少炎症细胞的浸润及牙根的吸收。在 2、4 周时 C、D 组根吸收点数没有差异,在 8 周时 D 组低于 C 组,说明受体致耐受 DC 通过间接识别对慢性排斥抑制作用更强,更能减少牙根远期吸收。各组吸收类型提示:随着时间延长各组炎症性吸收减少,替代吸收增多,提示替代吸收逐渐替代炎症性吸收。随着时间延长各组表面吸收均增加,提示有新的牙根吸收出现。各组牙周愈合类型提示:A 组愈合情况最好,B 组最差,C、D 组介于二者之间。说明两种不同来源致耐受树突状细胞均可以在一定程度上抑制免疫排斥反应,促进移植牙牙周膜的愈合,从而可以延长移植牙在口腔内存留及行使功能的时间。

综上所述,牙移植后,牙根的吸收及愈合与免疫排斥反应密切相关。排斥反应越弱,牙根吸收越少,牙周愈合情况越好,排斥反应越强,牙根吸收越多,牙周愈合情况越差。输注供、受体致耐受 DC 均可在一定程度上抑制免疫排斥反应的发生,诱导免疫耐受的形成,从而减少炎症细胞浸润,减少牙根的吸收,促进牙周膜的愈合,延长移植牙在口腔内存留及行使功能的时间。受体来源致耐受 DC 通过间接识别途径对慢性排斥阶段抑制作用更强,更能减少远期牙根的吸收。故利用致耐受 DC 诱导移植牙免疫耐受的发生,减少及延缓牙根的吸收,是延长移植牙存留时间的有效途径之一。

本研究探讨了供、受体致耐受 DC 对牙移植免疫排斥反应的抑制作用,为利用树突状细胞抑制同种异体牙移植后的免疫排斥反应,延长移植牙存留时间提供依据。相信随着对 DC 研究的继续深入,利用 DC 对免疫排斥反应的抑制作用,使移植牙的长期存留成为可能。

参考文献:

[1] Guo Q,Zhang L,Li F,et al. The plasticity and potential of leukemia cell lines to differentiate into dendritic cells[J]. Oncol Lett,2012,4(4):595-600.

[2] Barratt-Boyes SM,Thomson AW. Dendritic cells: tools and targets for transplant tolerance [J]. Am J Transplant,2005,5(12):2807-2813.

[3] Kim E,Cho SW,Yang JY,et al. Tooth survival and periodontal tissues healing of allogenic transplanted teeth in the mice [J]. Oral Dis,2006,12(4):395-401.

[4] Wang T,Xu L,Li H,et al. Immature CD4<sup>+</sup> dendritic cells conditioned with donor kidney antigen prolong renal allograft survival in rats[J]. Chin Med J (Engl),2012,125(14):2530-2537.

[5] Xu H,Chen T,Wang HQ,et al. Prolongation of rat intestinal allograft survival by administration of donor interleukin-12 p35-silenced bone marrow-derived dendritic cells [J]. Transplant Proc,2006,38(5):1561-1563.

[6] 王继纳,朱同玉. 药物在诱导临床移植免疫耐受中的应用[J]. 中国临床药理学杂志,2007,16(5):328-332.

[7] 孟松,杨晓俊,朱春富,等. 骨髓来源半成熟树突状细胞诱导大鼠小肠移植免疫耐受[J]中华实验外科杂志,2010,27(6):760-762.

[8] 曾金华,邱明链,陈丽红,等. 人凋亡相关因子配体及人转化生长因子-β1 基因共修饰树突状细胞(下转第 3467 页)

ASX 是一种酮式类胡萝卜素,  $C_{40}H_{52}O_4$  为其分子式, 相对分子质量达 596.86, 最早在雨生红球藻类细胞在较长时间环境胁迫影响下, 应急产生的一种多种生物活性物质, 抗氧化活性极高, 对细胞内氧化应激造成的损伤具有抑制作用<sup>[9]</sup>, tBHP 作为构建细胞氧化损伤模型的常用试剂, 化学性质与过氧化氢 ( $H_2O_2$ ) 相似, 但 tBHP 性能更为稳定, 不易降解, 能有效模拟氧化应激损伤, 对细胞膜结构直接破坏, 最终达到破坏细胞或线粒体膜的作用<sup>[10]</sup>。

细胞凋亡是多基因、多种分子参与的复杂生命过程<sup>[11]</sup>。本研究使用 DAPI 检测发现 tBHP 能明显引发内皮祖细胞的凋亡, 单纯 ASX 对内皮祖细胞不产生损伤作用, ASX 能有效抑制 tBHP 诱导的内皮祖细胞凋亡。

线粒体是最重要的细胞凋亡调控靶点, 同时, 线粒体还是 ROS 的主要来源, 并易受氧化应激损伤。研究表明, 胞浆内 ROS 可作为信号诱导线粒体通透转换孔 (mitochondrial permeability transition pore, MPTP) 的开放、钙离子内流和线粒体电子传递链解偶联, 同时促进自身线粒体及其他线粒体产生 ROS, ROS 升高又进一步诱导 MPTP 开放, 两者互为因果, 形成恶性循环<sup>[12]</sup>。线粒体膜电位 (mitochondrial membrane potential, MMP) 下降是 MPTP 开放的表征, MMP 下降, 氧化磷酸化解偶联, 线粒体基质肿胀, 外膜破裂, 导致各种凋亡因子包括最重要的细胞色素 C 释放于胞质中, 细胞线粒体途径凋亡级联反应被启动, 使细胞凋亡速度加快。本实验结果显示, 与空白对照组相比, 经 tBHP 损伤的组细胞体内 ROS 显著增加, 线粒体膜电位明显下降, 而 ASX 预处理的组内皮细胞内 ROS 水平较损伤组显著降低, 线粒体膜电位明显增高, 提示 tBHP 增加细胞内 ROS, 降低 EPCs 线粒体膜电位, 诱导线粒体途径细胞凋亡的发生, 而 ASX 能显著减少细胞体内 ROS 的生成, 促使 EPCs 线粒体膜电位升高, 发挥对 tBHP 诱导线粒体途径细胞凋亡的抑制作用。

综上所述, 本研究显示: 通过提高线粒体膜电位, ASX 有效抑制线粒体氧化应激损伤, 从而减少细胞内 ROS 生成, 最终抑制了 EPCs 凋亡的发生。本研究在实验层面证实了 ASX 具有抗氧化应激损伤, 改善 EPCs 数量, 提高细胞功能, 促进损伤血管再内皮化的作用。

# 参考文献:

[1] Werner N, Kosiol S, Schiegl T, et al. Circulating endothelial progenitor cells and cardiovascular outcomes[J]. N Engl J Med, 2005, 353(10): 999-1007.

[2] Ingram DA, Krier TR, Mead LE, et al. Clonogenic endo-

thelial progenitor cells are sensitive to oxidative stress[J]. Stem Cells, 2007, 25(2): 297-304.

[3] Werner N, Kosiol S, Schiegl T, et al. Circulating endothelial progenitor cells and cardiovascular outcomes[J]. N Engl J Med, 2005, 353: 999-1007.

[4] Imanishi T, Tsujioka H, Akasaka T. Endothelial progenitor cells dysfunction and senescence; contribution to oxidative stress[J]. Curr Cardiol Rev, 2008, 4(4): 275-286.

[5] Manabe E, Handa O, Naito Y, et al. Astaxanthin protects mesangial cells from hyperglycemia-induced oxidative signaling[J]. J Cell Biochem, 2008, 103(6): 1925-1937.

[6] Kim JH, Choi W, Lee JH, et al. Astaxanthin inhibits  $H_2O_2$ -mediated apoptotic cell death in mouse neural progenitor cells via modulation of P38 and MEK signaling pathways[J]. J Microbiol Biotechnol, 2009, 19(11): 1355-1363.

[7] Adluri RS, Thirunavukkarasu M, Zhan L, et al. Cardioprotective efficacy of a novel antioxidant mix VitaePro against ex vivo myocardial ischemia-reperfusion injury[J]. Cell Biochem Biophys, 2013, 67(2): 281-286.

[8] Dong LY, Jin J, Lu G, et al. Astaxanthin attenuates the apoptosis of retinal ganglion cells in db/db mice by inhibition of oxidative stress[J]. Mar Drugs, 2013, 11(3): 960-974.

[9] Dernbach E, Urbich C, Brandes RP, et al. Antioxidative stress-associated genes in circulating progenitor cells; evidence for enhanced resistance against oxidative stress[J]. Blood, 2004, 104(12): 3591-3597.

[10] Pashkow FJ, Watumull DG, Campbell CL. Astaxanthin; a novel potential treatment for oxidative stress and inflammation in cardiovascular disease[J]. J Cardiol, 2008, 101(10 Suppl): S58-68.

[11] Haidara K, Morel I, Abalea V, et al. Mechanism of tert-butylhydroperoxide induced apoptosis in rat hepatocytes; involvement of mitochondria and endoplasmic reticulum[J]. Biochim Biophys Acta, 2002, 1542(1/3): 173-185.

[12] Case J, Ingram DA, Haneline LS. Oxidative stress impairs endothelial progenitor cell function[J]. Antioxid Redox Signal, 2008, 10(11): 1895-1907.

(收稿日期: 2014-04-08 修回日期: 2014-07-25)

(上接第 3463 页)

诱导大鼠肝移植免疫耐受的研究[J]中华实验外科杂志, 2011, 28(10): 1670-1673.

[9] Yamazaki S, Inaba K, Tarbell KV, et al. Dendritic cells expand antigen-specific  $Foxp3^+$   $CD25^+$   $CD4^+$  regulatory T cells including suppressors of alloreactivity[J]. Immunol Rev, 2006, 212: 314-329.

[10] Lechler RI, Garden OA, Turka LA. The complementary

roles of deletion and regulation in transplantation tolerance[J]. Nat Rev Immunol, 2003, 3(2): 147-158.

[11] Game DS, Lechler RI. Pathways of allorecognition; implications for transplantation tolerance[J]. Transpl Immunol, 2002, 10(2/3): 101-108.

(收稿日期: 2014-03-21 修回日期: 2014-06-24)