维普资讯 http://www.cqvip.com

文章编号：0253-3626(2000)03-0329-04

诱导器官移植免疫耐受研究进展

孙治君　综述，姚榛祥　审校
（重庆医科大学临床学院器官移植研究室 400016）

中国图书分类法分类号：R617　　文献标识码：A　　收稿日期：1999-01-13

同种异体组织器官移植，由于供体中含有受者体内所缺乏的移植抗原是引起移植排斥免疫反应的根本原因。诱导受体对器官移植供体产生特异免疫无反应状态是解决这个问题的最佳手段。目前用全身放射(TBI)或全身淋巴结放射(TLI)，抗淋巴细胞血清(ALS)或抗胸腺球蛋白(ATG)，单克隆抗体(MAbs)加异基因供体骨髓(DDBMC)或血液或细胞输入等方法建立了器官移植免疫耐受的动物模型，有些方法用于临床。本文主要综述近年在诱导受体产生移植免疫耐受及其机制方面的研究进展。

1　供体骨髓与移植耐受

肾移植后将兔抗胸腺球蛋白(RATG)50mg/天，皮下注射给远交系猴受体，连续5天，移植肾平均存活35天；术后12天输入供体猴骨髓细胞可诱导出猴受体对肾脏移植供体产生长期的移植免疫耐受，平均存活70天。ATG通过激活非特异抑制细胞机制延长MHC配型不同的肾移植供体存活，供体骨髓细胞输入ATG处理的受体后，供体骨髓含有抑制性T细胞亚类能抑制异基因细胞毒性T淋巴细胞(CTL)与自身的MHC抗原发生反应，这种有抑制作用的T细胞亚类为CD_8阳性细胞，在移植肾中发育并抑制毒性效应因子在局部的激活可能是诱导移植免疫耐受的原因。移植后给予受体全身淋巴结放射(TLI)＋RATG＋脾切除处理，4例受体猴中3/4移植肾存活超过100天，2/4超过150天，1/4超过365天，在此基础上用单克隆抗体处理供体骨髓，输入$DR^-CD_3^-$供体骨髓，5例受体猴中4/5移植肾存活超过150天，3/5超过365天，血清中有大量$CD_4^+CD_3^-$细胞尤其是$CD_8^+CD_3^-$细胞存在，而抗异基因IgG抗体反应被抑制[1,2]。用部分淋巴结放射(FLI)，供体骨髓(BMC)输入，短期FK506治疗处理受体狗诱导出对供体狗肾脏移植的耐受[3]，混合淋巴细胞反应(MLR)试验证实是受体产生抑制作用的细胞抑制了受体反应细胞与供体刺激细胞间的反应，受体内有独特型抗体存在，说明BMC诱导耐受因产生了抑制细胞，耐受维持因有抗独特型抗体。DR^-/dim骨髓输入RATG处理的rhesus猴受体显著抑制抗供体ADCCIgG抗体反应[4]，ADCC抗体反应抑制与移植肾存活正相关，移植肾存活与供受体共有MHC Ⅱ-DR抗原正相关，共有DR抗原与ADCC抗体反应抑制相关，提示供体骨髓的抑制细胞抑制了受体抗供体MHC Ⅰ抗原T细胞依赖IgG抗体反应。由于共有DR抗原，供体骨髓同样能抑制受体APC呈递供体MHC Ⅰ抗原引起的受体T细胞克隆扩增，表明供受体共有MHC Ⅱ-DR抗原，供体骨髓输入能促进猴受体对MHC不同移植肾产生耐受作用。

25例接受肝脏移植的患者随机分成两组[5]，肝移植后抗胸腺球蛋白治疗10天，第五天输入供体骨髓组共9例，CsA也是第五天开始应用，维持一定血浆浓度。两组患者6月生存率无差异，发生排斥反应的频率无差异。40例接受器官移植同时给予供体骨髓细胞输入的患者中，纳入分析的15例患者(7例肾移植、7例肝移植、1例心脏移植)术后4～17月与16例未输入供体骨髓的患者术后4～5月比较，受体外周血单核细胞植物血凝素(PHA)刺激分裂反应、受体外周血与供体和HLA不同的第三组人群血淋巴细胞混合反应(MLR)，输入骨髓患者53％(8/15)呈轻度的供体特异反应，7例明显反应。未输入骨髓患者62％(10/16)明显反应，仅2例轻度反应[6]。

建立稳定的混合异基因嵌合体(Chimerism)是诱导移植耐受的一种方法，全身淋巴结照射(TLI)或全身放射(TBI)后输入异基因供体骨髓的小鼠受体可形成稳定的嵌合体，并对移植的供体皮肤产生耐受。TLI杀灭受体的外周血及胸腺内成熟T细胞为异基因骨髓植入胸腺提供“空间”，供体骨髓来源的T细胞前体在受体胸腺内发育成熟时接受胸腺自身固有抗原刺激而对自身耐受并对异基因供体器官移植物产生耐受。用抗CD_4和抗CD_8单克隆抗体加胸腺

作者介绍：孙治君（1962-　），男，副教授，博士

维普资讯 http://www.cqvip.com

照射代替TLI可得到同样的结果，但破坏受体防御机能的毒性作用小[7]。

分析9例接受男性供肝存活10～19年的女性患者，发现其中8例在血液(6/8)，皮肤(8/8)，淋巴结(7/8)有Y染色质存在。第9例在移植后12年因反复发作病毒性肝炎致供肝失活.但在皮肤、淋巴结，空肠和主动脉都有供体DNA存在。供体淋巴树突状细胞通过血液循环向受体各部位迁移，同时受体的淋巴树突状细胞向供体迁移，然后定位并形成嵌合体是产生移植耐受的基础[8]。一位接受血型和HLA配型相同的亲缘骨髓移植的女性患者[9]，2周后可检测到嵌合体存在，并耐受以后同一供体的肾脏移植。15例接受尸体供肾成活已超过20年的患者[10]，仅1例外周血液内有供体型嵌合体，其中12例患者仅4例皮肤有嵌合体，有嵌合体与无嵌合体的患者在排斥反应发生频率，HLA配型等方面比较并无差异，提示嵌合体并非诱导耐受所必须。

2 供体血液与移植耐受

供体B6.C小鼠与受体B6小鼠，MHC Ⅰ类抗原不同，接受皮肤移植前1周供体血液输入则使移植皮肤存活平均110天，受体脾脏和移植物中供体特异CTLp克隆缺失，CTLp缺失与异基因皮肤移植耐受相关[11]。ACI雄性大鼠为血液和心脏供体，Lewis大鼠为受体，心脏移植前24小时输入供体血液1ml加CsA治疗2周，移植心脏平均存活80.4±9.5天，有2例生存110天。单独CsA治疗组平均存活53.6±3.9天。说明供体血液输入显著延长移植物存活[12]。输入Lewis.1W(RT1.u)血液的Lewis.1A(RT1.a)鼠产生对Lewis.1W鼠心脏移植的耐受。测定耐受心脏移植物MHC Ⅰ类和MHC Ⅱ类抗原mRNA表达和IFN-γ和IL-2mRNA表达并与未输入供体血液而排斥的心脏移植比较。移植心脏MHC Ⅱ二组都有，但耐受心脏降低较缓慢。耐受心脏INF-γ和IL-2表达延迟且水平较低[13]。耐受心脏有淋巴细胞浸润，浸润的淋巴细胞仍有抗供体毒性，且耐受与排斥心脏Granzyme A和穿孔蛋白(Perforin)mRNA表达相近。用重组IFN-γ可中断供体血液诱导的心脏移植耐受，因此耐受形成与IL-2和INF-γ转录水平的抑制有关。移植前1天输入供体血液1ml，移植后7、14、21天分别输入1ml,CsA治疗28天和60天,使Lewis大鼠接受的ACI大鼠的移植心脏分别平均存活117.5±37.7，251.6±43.8天，再联合抗T细胞抗体，CsA治疗28天组移植心存活达214.1±46.1天，但CsA治疗60天组效果不明显[14]。

32例移植前接受供体血液输入患者，供受体间若共有一个HLA-DR抗原，移植肾5年存活率(81%)显著比未输血组(45%)高，接受供体血输入的心脏移植患者，移植术后发生排斥反应的次数明显减少。23例待肾移植患者接受移植前供体血液输入，有10例患者外周血供体特异CTLp显著降低，这些患者与供体HLA配型检测结果发现供受体共有HLA-A，HLA-B，HLA-DR抗原或至少共有HLA-B和HLA-DR抗原[15]，接受肾移植患者，移植前20天输入HLA单型相同供体血，术后受体血清抗HLA抗体和移植肾排斥反应发生次数较输入HLA单型不同供体血低[16]。

3 供体抗原与移植耐受

移植时受体Wistar Fouth(WF)大鼠输入抗淋巴细胞血清(ALS)消除外周血成熟T细胞，把MHC完全不同的Lewis大鼠去掉了APCs的胰岛细胞移植到受体胸腺后，可使移植的胰岛细胞有功能存活超过200天，并诱导出对移植在其它部位的该供体胰岛细胞的耐受。此时受体淋巴结内抗供体CTLp降低。说明受体T细胞在胸腺内成熟时异基因抗原存在可产生供体特异移植耐受[17]。BUF(BUFFALO)大鼠的胸腺注入LEW大鼠的脾细胞、静脉注入1ml ALS，21天后移植的LEW大鼠心脏存活＞100天，并耐受再次移植的LEW大鼠的心脏，但排斥移植的LEW大鼠的肾脏，也排斥ACI大鼠的心脏，表明供体脾细胞胸腺注入诱导的耐受是供体特异的[18]，受体脾细胞抗供体CTLp显著降低。供体Lewis大鼠脾细胞注入受体ACI大鼠胸腺前用单克隆抗体处理使其仅为静止T细胞(resting cell)，主要表达MHC Ⅰ类抗原。注入受体胸腺的当日给受体200rads的全身照射或于当日和术日静脉1ml ALS，7天后移植的Lewis大鼠心脏存活＞300天、移植的小肠＞100天。第一次心脏移植已存活150天的ACI大鼠再第二次移植Lewis鼠的心脏后仍存活＞100天，说明耐受是供体特异的[19]，是由表达MHC Ⅰ类抗原细胞诱导的。UV-B(紫外线B波段)照射可降低MHC Ⅱ类抗原表达，但不影响MHC Ⅰ类抗原表达。给ACI鼠胸腺内注射UV-B照射的LEW鼠脾细胞加200rads

维普资讯 http://www.cqvip.com

受体全身照射，7天后移植的LEW 鼠心脏存活＞300天。LEW鼠胸腺内注入UV-B照射的WF鼠脾细胞加腹腔内1ml ALS注射后移植的WF鼠心脏存活＞150天[20]。PVG鼠与AO鼠MHC不同，移植PVG鼠心脏给AO鼠当日，AO鼠胸腺内注入PVG 鼠脾细胞，腹腔内1ml ALS，术后1、2、3天肌肉注射CsA 15mg/kg，PVG心脏存活＞100天，表明术日胸腺注射供体抗原也可诱导对心脏移植耐受[21]，将AO鼠受体全身照射，再静脉输入已耐受PVG鼠移植心脏的受体AO鼠(心脏成活＞100天)的脾细胞，该受体耐受再次移植的PVG鼠心脏。表明异基因抗原注入诱导耐受是因为产生了抑制细胞。静脉输入供体淋巴细胞的受体，其CD_4^+前体T辅助细胞(Thp)频率降低，Thp合成IL-2并与供体细胞MHC Ⅱ产物发生反应，受体的CD_4^+Thp在识别供体MHC Ⅱ产物时发生功能丧失而对移植物耐受。移植时给予IL-2可阻断受体对移植供体产生耐受，已耐受的移植物细胞IL-2受体表达显著减少[22]。

4　单克隆抗体、细胞因子的应用

CD_2分子在T细胞粘附及信号传导中具重要作用，CD_2通过与其配体LFA-3 结合起作用，抗CD_2单抗能抑制细胞免疫反应,将C57Bl/6($H\text{-}2^b$)小鼠的心脏移植到CBA($H\text{-}2^k$)小鼠，同时静脉输入抗CD_2单抗、联合抗CD_3单抗,可使移植心脏存活＞150天,均较单独用抗CD_2或抗CD_3单抗效果好，受体血清中TNF显著降低，同时抑制抗CD_3单抗引起的血清IL-2浓度增高[23]。

CD_4分子在异基因抗原与T细胞受体(TCR)结合使T细胞激活中有重要作用，认为CD_4分子做为辅助分子与MHC Ⅱ分子恒定区直接作用增加CD_4^+ T细胞与抗原递呈细胞间的粘附,另有认为CD_4做为TCR的一部分与MHC Ⅱ抗原结合触发T细胞激活，并上调IL-2R的表达，大剂量抗CD_4抗体的应用，可使WF($RT\text{-}1^u$)大鼠移植到BDIX($RT\text{-}1^{dvl}$)大鼠的肾脏长期存活，大部分＞150天，长期存活的移植肾中缺乏IL-2R表达[24]，应用抗IL-2R 单抗可有效阻止肾移植后发生排斥反应[25]。

粘附分子参与免疫反应的许多过程，它促进T细胞与APC的作用，并传导调节信号激活 T细胞，白细胞功能相关抗原(LFA-1)和细胞间粘附分子(ICAM-1) 组成相互亲和的受体－配体对，辅助T细胞与APC作用释放淋巴因子需ICAM-1和LFA-1参与，联合应用抗LFA-1 和抗ICAM-1单抗，可使BALB/C小鼠($H\text{-}2^d$)移植到C3H/He小鼠($H\text{-}2^b$)的心脏均存活＞70天[26]，也使WF($RT\text{-}1^u$)移植到Lewis($RT\text{-}1^l$)的胰岛细胞存活＞60天。

人的CTAL-4是与CD_{28}同源的凝溶蛋白，其免疫球蛋白CTLA-4Ig的Fc段与人B7分子有高度亲和力，可阻断T细胞激活。T细胞激活至少需二种信号，第一信号是T细胞受体(TCR)与抗原递呈细胞(APCs)作用提供，第二是复合信号刺激，如CD_{28}与 B7 结合提供第二信号，CTLA4Ig可阻断CD_{28}与B7结合。移植术后1、2天输入CTLA4Ig，可诱导LEW鼠对WF 鼠移植肾脏的耐受CTLA4Ig诱导的LEW鼠对WF鼠耐受的移植肾与未用CTLA4Ig排斥的移植肾比较IL-4、IL-10、IgG_1显著增高，IL-2、IFN-r降低[27]。

CD_4^+Th2分泌IL-4、IL-10能抑制Th1释放IL-2和IFN-γ。IL-4、IL-10抑制Th1细胞而控制细胞免疫反应，合并应用重组IL-4和IL-10 可显著延长异基因胰岛细胞移植的存活，通过免疫组化及PCR检测长期存活的胰岛移植物中IFN-γ和TNF-α mRNA水平显著降低，而未用IL-4和IL-10的胰岛移植物中IL-2 mRNA显著增高[28]。在移植前1天输入供体血液＋CsA治疗2周基础上，加IL-4心脏灌注14天可使ACI鼠移植到Lewis鼠的移植心脏存活由75.6天增至149.2天[29]。

5　结　语

供体骨髓诱导的移植耐受，一方面认为是在抑制受体免疫功能条件下，供体骨髓来源的淋巴干细胞在受体胸腺内发育形成嵌合体所致，但临床应用有与此不符的报道。另一方面认为供体骨髓来源的具有抑制作用的淋巴细胞在胸腺内发育，并在移植物局部抑制受体毒性效应细胞的激活，检测长期存活的肾移植患者，其抗供体CTL活性降低与此相符。新近的研究又表明供体骨髓来源的具有抑制作用的淋巴细胞可能是直接或间接导致抑制性细胞因子如：IL-10的释放起作用。

供体血液在移植术前后由静脉输入能显著延长移植物存活，尤其供体血液与受体共有HLA-DR抗原时，此时受体抗供体CTL活性降低，IL-2能阻断耐受形成。临床用于肾移植患者，证实益于诱导免疫耐受。供体抗原由胸腺或静脉注入受体，对移植

维普资讯 http://www.cqvip.com

器官产生的耐受是供体特异，移植器官表达抑制性细胞因子增高。

针对阻断T细胞激活所需的第一信号和复合刺激信号的单克隆抗体能够诱导异基因移植供体的长期存活，其长期存活的移植器官中发现Th2细胞因子表达增高，而Th1细胞因子表达减少。同时耐受受体血清中有抑制作用的免疫球蛋白样因子与耐受产生也有关。用抑制性细胞因子作移植物局部灌注能延长移植器官存活。

参 考 文 献

[1] Suciu-Foca N,Reen E,Dagati VD, et al. Soluble HLA antigen, anti- HLA antibodies, and antiidotypic antibodies in the circulation of renal transplant recipients[J] . Transplantation 1991;51:593-603.

[2] Thomas J,Carrver M,Cunningham P,et al.The development of a posttransplant TLI treatment strategy that promotes organ allograft acceptance without chronic immunosuppression [J]. Transplantation 1992;53:247-258.

[3] Watanabe K, Ito K, Ito I,et al. Fate of long-surviving allografts in tolerant recipients induced by fractionated lymphoid irradiation,donor bone marrow cell infusion, and FK506 after retransplantation in dogs[J].Transplant Pro 1993;25:339-341.

[4] Thomas JM,Verbanac KMj,Smith JP,et al.The facilitating effect of one-DR antigen sharing in renal allograft tolerance induced by donor bone marrow in rhesus monkeys[J] . Transplantation 1995;59:245-255.

[5] Rolles K, Burroughs AK, Davidson BR, et al. Donor-specific bone marrow infucion after orthotopic liver transplantation[J]. Lancet 1994;343:263-265.

[6] Zeevi A, Pavlick M, Lombardozzi S, et al. Immune status of recipients following bone marrow-augmented solid organ transplantation[J].Transplantation 1995;59:616-620.

[7] Sharabi Y and Sachs DH.Mixed chimerism and permanent specific transplantation tolerance induced by a nonlethal preparative regimen[J]. J Exp Med 1989;169:493-502.

[8] Starzl TE, Demetris AJ,Trucco M,et al.Systemic chimerism in human female recipe/ients of male livers[J]. Lancet 1992; 339:1579-1582.

[9] Helg C, Chapuis B, Bolle JF, et al. Renal transplantation without immunosuppression in a host with tolerance induced by allogeneic bone marrow transplantation[J]. Transplantaton 1994;58:1420-1422.

[10] Van twuyver J, Kast WM, Mooijaart RJD, et al.Allograft tolerance induction in adult mice associated with functional deletion of specific CTL precursors[J]. Transplantation 1989; 48:844-847.

[11] Tchervenkow JI, Epstein MD, Alexander JW,et al. The effect of donor- specific blood transfusion, cyclosporine, and dietary prostaglandin precursors on rat cardiac allograft survival[J].Transplantation 1989;47:177-181.

[12] Bugeon L,Cuturi MC, Hallet MM, et al.Peripheral tolerance of an allograft in adult rats- chaacterization by low interleukin-2 and interferon-r mRNA levels and by strong accumul- ation of major hisocompatibility complex transcripts in the graft[J] . Transplantation 1992;54:219-225.

[13] Lavy AE and Alexander JW. Administration of intragraft interleukin -4 prolongs cardiac allograft survival in rats treated with donor-specific transfusion/cyclosporine [J]. Transplantation 1995;60:405-406.

[14] Lagaaij EI, Hennemann PH, Ruigrok M, et al. Effect of one-HLA-DR - antigen- matched and completely HLA-DR-mismatched blood transfusions on survival of heart and kidney allografts[J]. N Eng J Med 1989;321:701-705.

[15] Bayle F, Masson D, Zaoui P,et al.Beneficial effect of one HLA haplo- or semi- identical transfusion versus three untyped blood units on alloimmunization and acute rejection eposodes in first renal allograft recipients[J]. Transplantation 1995;59:719-723.

[16] Posselt AM, Barker CF,Tomaszewski JF,et al.Induction of donor-specific unresponsiveness by intrathymic islet transplantation [J].Science 1990;249:1293-1295.

[17] Goss JA, Nakafusa Y, Yu S, et al. Intrathymic injection of donor alloantigens induces specific tolerance to cardiac allografts[J].Transplanation 1993;56:166-171.

[18] Oluwole SF,Chowdhury NC,and Fawwar RA,et al. Inductionof donor-specific unresponsiveness to rat cardiac allografts by retreatment with intrath ymic donor MHC calss I antingens[J]. Transplantation 1993;55:1396-1401.

[19] Oluwole SF,Chowdhury NC,and Fawwaz R,et al.Induction of donor specific unresponsiveness to rat cardiac allografts by intrathymic injection of UV-B irradiated donor spleen cells [J]. Transplantation 1993;55:1389-1394.

[20] Klatter FA, Raue HP, Bartels HL, et al. Simultaneous transplantation and intrathymic tolerance induction[J]. Transplantation 1995;60:1208-1210.

[21] Dallman MJ, Dhiho O, Page TH, et al. Peripheral tolerance to allo antigen results from altered regulation of the interleukin 2 pathway[J].J Exp Med 1991;173:79-87.

[22] Chavin KD, Qin L, Lin J, et al. Combination anti-CD2 and anti-CD3 monoclonal antibodies induce tolerance while altering interleukin-2,interleukin-4, tumor necrosis factor and

（下转第336页）

维普资讯 http://www.cqvip.com

processing[J].Fertil Steril,1997 ;68(1):143-148.

[2] Mahadevan MM.Relationship of fine structure of sperm held to fertility of fozen human semen[J]. Fertil Steril, 1984;41: 287-293.

[3] Weidel L.Prins GS.Cryosurvival of human spermatozoa. Frozen in eight different buffer systems[J].JAndrol, 1987;8:41-47.

[4] Critser JK, Arneson BW,Huse -Benda AR,et al. Cryopredervation of human spermatozoa.The effct of cryoprotectants on motility[J].Fertil Steril, 1988;50:314-320.

[5] Prins GS, Weidel L. A comparative study of buffer systems as cryoprotectants for human spermatozoa[J].Fertil Steril,1986;47 -49.

[6] Kaden R, Klippel FF, Katzorke T, et al. A new instant cryoprotectant for human sperm[J].Arch Androl.1985;14(2-3): 133-177.

[7] Kolossa M,Seibert H.A chemically defined diluent for cryopreservation of Bovine spermatozoa[J].Andrologia, 1990;22: 445.

[8] Mahadevan M, Trounson AO.Effect of cryoprotective media and dilution methods on the preservation of human spermatozoa[J]. Andrologia, 1983;15(4):355-366.

[9] 董俊友，高佃军. 蜂蜜作为人精子冷冻保护机制的初步探讨[J]. 男性学杂志，1989;3:204-206.

[10] Critser JK ,Arneson BW,Huse-Benda AR,et al. Cryopredervation of human spermatozoa. Ⅰ .Effects of holding procedure and seeding on motility ,fertilizability, and acrosome reaction[J]. Fertil Steril, 1987;47:656-663.

[11] 殷秀玲，亩建章，康文华，等. 人精子冷冻复苏后活动力和超微结构变化[J]. 河北医学院学报，1993;14:74-76.

[12] 于德新，尤国才，徐正铨，等. 冷冻保存的人类精子超微结构变化[J]. 男性学杂志，1995;9:148-151.

[13] 刘金刚，王瑞东，董俊友，人精子超低温冻贮技术的研究（三）[J]，临床泌尿外科，1988;3:39-41.

[14] 盖 凌，李叔平，孟详阁. 人类直接冷冻与逐步冷冻精液在人工授精上的应用[J]. 生殖与避孕，1990;10:75-76.

[15] Farrant J, Walter CA, Lee H, et al.Use of two-step cooling procedures to examine factors influencing cell survivalfollowing freezing and thawing[J].Cryobiology, 1977;14(3):273-286.

[16] Patrick J, Taylor MB. A comparison of freezing and thawing methods for the cryopreservation of human semen[J]. Fertil Steril, 1982;37(1):100-103.

[17] Critser JK, Arneson BW,Huse-Benda AR,et al. Cryopredervation of human spermatozoa. III .The effect of cryoprotectants on motility[J]. Fertil Steril, 1988;50(2):314-320.

[18] 吴显钊，郑观恩，梁 超. 超低温人类精液冷冻技术[J]. 临床泌尿外科，1988;3(1):42-44.

[19] TaylorPJ,WilsonJ,Laycock R,et al.Acomparison of freezing and thawing methods for the cryopreservation of human semen[J]. Fertil Steril, 1982;37(1):100-103.

[20] 王沛涛，王瑞东，刘金刚，等. 冷冻复温后低温保护剂和精子激活剂对精子功能影响的研究[J]. 男性学杂志，1996;10(2):213-216.

[21] Barkay j,Bartoov B. The influence of in vitro caffeine treatmenton human sperm morphology and fortilizing capacity[J]. Fertil Steril, 1984;41:913-918.

[22] Weeda AJ, Cohen J.Effects of purification or split ejaculation of semen and stimulation of spermatozoa by caffeine on their motility and fertilizing ability with the use of zona-free hamster ova[J].Fertil Steril, 1982;37(6):817-822.

[23] 于德新，尤国才，徐正铨，等. 二硫苏糖醇对冷冻复温的人类精子保护作用的研究[J]. 男性学杂志，1992;6(1):7-10

[24] 金 雁. 人类精液四种冷冻保存方法的比较研究[J]. 南京医学院学报，1994;14(1):19.

[25] Kremer J,Dijkhuid JRH,Jager S. A simplified method for freezing and storage of human semen[J]. Fertil Steril, 1987;47: 838-842.

[26] Smith KD . Survival of spermatozoa in a human sperm bank:Effect of long-term storage in liquid nitrogen[J]. JAMA, 1973;223:774.

（上接第333页）

transforming growth factor- β production[J]. Ann surge 1993; 218:492-503.

[23] Gelder TV, Zietse R,Mulder AH,et al.A double-blind, placebo-controlled study of monclonal anti-interleukin-2 receptor antibody administration to prevent acute rejection after kidney transplantation[J]. Tansplantation 1995;60:248-252.

[24] Lehmann M,Kuttler B,Siegling A,et al.Characterization of the anti-CD4-induced permanent acceptance of rat renal allografts[J].Transplant Pro 1993;25 :2859-2860.

[25] Rabinovitch A,Wilma L,Suarez P,et al.Combined therapy with interleukin-4 and interleukin -10 inhibits autoimmune diabetes recurrence in syngeneic islet- transplanted nonobese diabetic mice[J].Transplantation 1995;60:368-374.

[26] Isobe M, Yagita H, Okumura K, et al. Specific acceptance of cardiac allograft after treatment with antibodies to ICAM-1 and LFA-1[J].Science 1992;255:1125-1127.

[27] Sayeht MH, Akalin E, Wayne W, et al. CD28-B7 blockade after alloantigenic ahallenge in vivo inhibits Th1 cytokines but spares Th2[J]. J Exp Med 1995;181:1869-1874.

[28] Sykes M and Sachs DH.Mixed allogeneic chimerism as an approach to transplantation tolerance[J]. Immunol Today 1988;9:23-30.

[29] Bushell A, Pearson TC, Morris PJ, et al. Donor-recipient microchimerism is not required for tolerance induction following recipient pretreatment with donor-specific transfusion and anti-CD4 antibody[J].Transplantation 1995;59: 1367-1371.