

天然免疫细胞的获得性免疫属性及其在移植排斥中的作用

王光川 Xian C. Li

免疫生物学和移植科学中心 休斯顿卫理公会医院 德克萨斯医学中心, 休斯顿 77030

通信作者: Xian C. Li, Email: xcli@houstonmethodist.org

【摘要】 移植排斥反应涉及天然免疫细胞和获得性免疫细胞。几十年来,获得性免疫细胞一直是移植免疫研究主要方向。研究者发现天然免疫细胞具有令人惊讶的新特征,包括免疫记忆,这可能对进一步改善移植存活具有重要意义。移植在短期内的存活率非常好,但长期存活仍然较差,并且在临床上大多数移植因慢性排斥而导致功能丢失(简称失功)。在动物模型和临床研究中,慢性排斥反应导致的移植失功通常由天然免疫细胞主导,尤其是移植中的巨噬细胞和自然杀伤细胞。最近的研究结果显示:天然免疫细胞可以表现出获得性免疫属性,其通过直接识别非己抗原,或在同种异体环境中被“训练”,从而表现出免疫记忆特征。在部分模型中,靶向这种天然免疫细胞获得性特征的治疗方法可以促进同种异体移植长期存活。这些发现可能为促进临床移植存活和恶性肿瘤以及自身免疫性疾病的治疗开辟新的治疗机会。笔者综合文献报道,介绍天然免疫细胞的获得性应答特征,通过充分讨论天然免疫细胞类型的异质性和可塑性,以及相关问题,激发研究者在该领域开展更多探索。

【关键词】 移植排斥反应; 天然免疫细胞; 免疫记忆; 自然杀伤细胞; 巨噬细胞

Features of acquired immune properties in innate immune cells and its roles in transplant rejection

Wang Guangchuan, Xian C. Li

Immunobiology & Transplant Science Center and Department of Surgery, Houston Methodist Hospital, Texas Medical Center, Houston 77030, United States

Corresponding author: Xian C. Li, Email: xcli@houstonmethodist.org

【Abstract】 Transplant rejection involves natural immune cells and acquired immune cells. For decades, acquired immune cells have been dominating the study of transplant immunity. Researchers have found the surprising new features of innate immune cells, including immune memory, which may be of great significance to further improve graft survival. The short-term survival rate of grafts is very good, but the long-term graft outcomes are less so and most transplants are eventually lost to chronic rejection in the clinic. In animal models and clinical studies, innate immune cells, especially macrophages and natural killer cells, often predominate the chronic rejection process which lead grafts lost. Recent studies suggest that innate immune cells are capable of acquiring adaptive features in that they either directly recognize the allografts or become "trained" in the allogeneic milieu to further acquire features of memory and donor specificity. In selected transplant models, targeting the adaptive features of innate immune cells has been shown to promote long-term graft survival. Clearly, these findings highlight new therapeutic opportunities in further improvement of transplant outcomes as well as in treatment of cancers and autoimmune diseases in the clinic. The authors summarize the literature reports, introduce the recent acquired response characteristics of natural immune cells, and stimulate researchers to carry out more

DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20220628-00376

收稿日期 2022-06-28

引用本文:王光川, Xian C. Li. 天然免疫细胞的获得性免疫属性及其在移植排斥中的作用[J]. 中华消化外科杂志, 2022, 21(8): 1044-1049. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20220628-00376.



exploration in this field by fully discussing the heterogeneity and plasticity of natural immune cell types and the outstanding problems in related field.

【Key words】 Transplant rejection; Innate immune cells; Immune memory; Natural killer cells; Macrophages

器官移植最终目标是建立供器官特异性免疫耐受,患者无需终生服用免疫抑制药物即可获得永久移植物存活。虽然在动物实验模型中很容易实现,但在临床中诱导移植耐受仍然是遥远的梦想,移植患者仍然依赖广泛的非特异性免疫抑制药物延长移植物存活^[1]。在所有与终身免疫抑制相关的问题中,移植物因慢性排斥反应而失功,即移植物因各种机制而导致缓慢渐进性恶化。事实上,在过去几十年,尽管免疫抑制方案有很大改进,移植物短期存活得到极大改善,但移植物的长期存活并没有太大改变^[2]。该悖论促使研究者在“以 T 细胞为中心”的免疫排斥模式以外,探寻移植物损伤的潜在机制。

移植排斥反应涉及天然免疫细胞和获得性免疫细胞,其中获得性免疫细胞(主要是 T 细胞)受免疫抑制药物控制;随着时间推移,天然免疫细胞会造成移植物损伤。事实上,在动物模型和临床病例中,天然免疫细胞,尤其是巨噬细胞和 NK 细胞,通常在器官移植慢性排斥的浸润细胞中占主导地位^[3]。在部分临床观察性研究中(比如肾脏移植),早期巨噬细胞浸润与移植物预后不良有关^[4]。这进一步支持天然免疫细胞在移植物损伤中起作用的理论。有一个假设,在导致移植物损伤的效应机制中,无论移植后启动免疫损伤的天然免疫细胞类型如何,天然免疫机制同样重要。例如,产生供器官特异性抗体(donor specific anti-bodies, DSA)需要生发中心的 T 细胞和 B 细胞发生强烈地相互作用,DSA 引起的移植物损伤涉及补体激活和(或)NK 细胞募集^[5]。事实上,研究者越来越意识到器官移植中 DSA 的发病机制依赖于天然免疫信号通路激活。这已引起研究者对移植排斥反应中天然免疫机制和天然免疫细胞类型不断进行研究,其结果极大地扩展天然免疫细胞特征,以及它们在移植排斥反应中的作用。

笔者综合文献报道,介绍天然免疫细胞的获得性应答特征,尤其是巨噬细胞、NK 细胞和先天淋巴细胞(innate lymphoid cells, ILCs)的记忆属性和记忆性免疫反应,以及它们在特定模型中的靶抗原特异性;重点关注在移植模型中天然免疫细胞的获得

性特征,及其是否可以成为进一步改善移植物存活的靶点。通过充分讨论天然免疫细胞类型的异质性和可塑性,以及相关问题,激发研究者在该领域开展更多探索。

一、NK 细胞免疫记忆

NK 细胞免疫记忆最早记载于 20 世纪 60 年代,早于 NK 细胞的发现(20 世纪 70 年代)^[6]。2006 年, von Andrian 教授团队在建立超敏反应动物模型中发现 NK 细胞免疫记忆的直接证据^[7]。自此,在小鼠、灵长类动物和人类体内, NK 细胞对各种刺激产生的免疫记忆相继被报道^[8-14]。NK 细胞可以通过“缺失自我”机制对同种异体移植物产生排斥反应^[15]。这使得 NK 细胞免疫记忆在移植中的临床意义成为当前研究热点。

NK 细胞在多种情况下可以获得免疫记忆特性,其中部分与移植排斥反应直接相关。Cooper 等^[9]率先报道在体外用 IL-12、IL-15 和 IL-18 刺激小鼠 NK 细胞会产生具有类似记忆特性的 NK 细胞。这种记忆特性 NK 细胞在体外再次激活后, IFN- γ 的产生明显增强,但其杀伤细胞活性没有明显增加^[9]。Romee 等^[11]在用 IL-12、IL-18 和 IL-15 预激活的人 NK 细胞中也观察到类似的免疫记忆现象。已有研究结果显示:将 NK 细胞过继转移到缺乏 T 细胞、B 细胞和 NK 细胞的同源小鼠(如 Rag2^{-/-}、IL-2R γ ^{-/-}小鼠)中会产生长寿命的 NK 细胞,这类细胞能够对病毒感染做出强烈反应,并且能够对病毒的再次感染起保护作用^[16]。预先激活的 NK 细胞过继转输到荷瘤小鼠体内能够产生有效抗肿瘤的治疗作用,其机制可能是诱导产生小鼠体内产生记忆特性 NK 细胞^[17]。此外,一项关于复发或难治性急性髓系白血病患者的 I 期临床研究结果显示:细胞因子诱导的记忆 NK 细胞过继转输可诱导持续的抗白血病反应^[18]。在移植环境中,笔者团队前期研究结果显示: Rag^{-/-}小鼠中的 NK 细胞通过“丢失自我”机制迅速识别排斥 DBA/2 细胞,但 DBA/2 同种异体皮肤移植在 Rag^{-/-}受体鼠中却能够长期存活^[19]。然而,用 IL-15/IL-15R 复合物对 Rag^{-/-}受体鼠进行预处理,可刺激体内 NK 细胞显著扩增,导致 DBA/2 同种异体皮肤移植迅速产生排斥反应。Rag^{-/-}小鼠缺乏 T

细胞和 B 细胞,这种排斥反应完全由 NK 细胞介导。被 IL-15 激活的 NK 细胞也表现出记忆特征,与静息 NK 细胞比较,此类细胞表达更高水平的穿孔素、颗粒酶 B 和 IFN- γ ^[20]。

部分病毒是 NK 细胞的强大激活剂,在动物和人体疾病模型中均能诱导记忆特性 NK 细胞形成。在鼠巨细胞病毒感染的小鼠中,表达 Ly49H 受体(能够识别鼠巨细胞病毒编码的糖蛋白 m157)的 NK 细胞亚群经活化和增殖后能够产生记忆特性 NK 细胞^[8]。当鼠巨细胞病毒再次感染小鼠时,记忆特性 NK 细胞迅速发生强烈的二次扩增并快速释放细胞因子,从而提供有效保护性免疫^[8]。在 NK 细胞对其他病毒(包括单纯疱疹病毒 2 型、牛痘病毒、流感、水疱性口炎病毒)的免疫应答中也观察到类似特征^[21-23]。在大多数情况下,将病毒致敏的 NK 细胞过继输入未曾感染病毒的小鼠体内,可以保护小鼠免受致敏病毒致命攻击,但不能保护小鼠免受其他致命病毒攻击^[21]。

灵长类动物和人类同样有记忆特性 NK 细胞的存在。在感染猴免疫缺陷病毒的猴子中, NK 细胞可以防止疾病进展^[24-25]。此外,接种 Ad26 疫苗的猴 NK 细胞在接种 5 年后仍能有效地裂解靶细胞,这表明灵长类动物可以诱导出持久记忆特性 NK 细胞^[12]。已有研究结果显示:表达 CD94/NKG2C 受体的 NK 细胞在感染人巨细胞病毒后大量扩增,并持续数年^[26-27]。在 HBV、HCV、基孔肯雅病毒感染患者中也观察到 NK 细胞的记忆特征^[28-29]。Nikzad 等^[14]选择人源化小鼠和人类志愿者进行相关研究,其结果显示: NK 细胞在体外表现出疫苗依赖性、抗原特异性再次免疫反应;并且仅在有水痘-带状疱疹病毒感染病史的人类志愿者中, NK 细胞被招募到水痘-带状疱疹病毒再次感染部位。这类 NK 细胞介导的人类再次免疫反应长期存在,并且持续发生在首次接触水痘-带状疱疹病毒后几十年内。

值得注意的是,无论是动物还是人类疾病模型中,记忆 T 细胞和记忆 B 细胞是诱导同种异体移植耐受的主要障碍^[30]。记忆性 NK 细胞促进移植排斥反应并阻止免疫耐受的诱导程度仍不明确。在临床上,移植患者常见病毒感染,大多数会引起广泛而长期的免疫抑制^[31]。笔者推测:这类患者体内很可能存在记忆特性 NK 细胞池。在移植环境中,病毒感染产生的记忆特性 NK 细胞是否表现出异体免疫排斥特征,还需要进一步研究。

二、髓系细胞免疫记忆和训练免疫

髓系细胞包括单核细胞、巨噬细胞和部分树突状细胞。循环单核细胞在组织中进一步分化为巨噬细胞和髓样树突状细胞。因此,在生理或炎症条件下,组织内的巨噬细胞有不同来源(循环单核细胞或胚胎发育过程中的卵黄囊)^[32]。髓系细胞的一项显著特征是其具有异质性,包括不同亚群,以及它们对局部环境变化高度敏感的可塑性。这类特征与髓系细胞通过不同机制在移植模型中影响移植存活密切相关。

在通过供体特异性输血和抗 CD154 单克隆抗体诱导耐受的小鼠同种异体心脏移植模型中,移植长期存活依赖于 F4/80⁺Ly6C^{low} 巨噬细胞^[33]。这类细胞表面表达 DC-SIGN 分子,并在移植中产生大量 IL-10,通过诱导 Foxp3⁺ 调节性 T 细胞促进移植存活^[33]。有研究结果显示:巨噬细胞可以成为抑制性细胞(如 Mregs 细胞),这类细胞上调 PD-L1 的表达并抑制移植排斥反应^[15]。心脏移植本身包含一群表达 CD169 和 Tim-4 的组织驻留巨噬细胞。这类组织驻留巨噬细胞还表达 CD39 和 CD73,它们将炎性 ATP 转化为免疫抑制性腺苷以抑制移植排斥^[34]。然而,这种 Tim-4⁺ 巨噬细胞极易发生凋亡性细胞死亡,并以 Tim-4 依赖性方式死亡^[34]。笔者团队近期研究结果显示:在小鼠心脏同种异体移植慢性排斥模型中,心脏组织驻留巨噬细胞为 M2 型巨噬细胞,并且通过靶向缺失哺乳动物雷帕霉素靶蛋白抑制 M2 型巨噬细胞分化,从而在共刺激分子阻断后使移植长期存活^[35]。因此,巨噬细胞以不同表型和机制参与同种异体移植排斥反应。

近期,最令人兴奋的研究结果显示:单核细胞和巨噬细胞可以独立于获得性免疫细胞对同种异体非自身抗原做出反应^[36]。这为移植排斥反应的治疗提供新治疗靶点。例如,在小鼠心脏移植模型中,移植排斥反应局限于单个次要抗原不匹配,宿主单核细胞识别供体同种抗原导致诱导单核细胞来源的树突状细胞,产生高水平 IL-12;它们通过启动供体反应性 T 细胞介导移植排斥反应^[37]。宿主单核细胞对供体同种异体移植物的排斥反应是由 CD47/Sirp α 通路介导,其中供体细胞上的 Sirp α 多态性通过 CD47 激活宿主单核细胞,随后在树突状细胞的产生中驱动排斥反应^[38]。笔者团队前期研究结果显示:巨噬细胞在排斥具有高度供体抗原特异性的同种异体细胞时,表现出同种异体排斥反应特异性(异源特异性)^[39]。在该模型中,诱导异源特

异性巨噬细胞需要先前的供体抗原启动和 CD40 信号;重要的是,这种异源巨噬细胞表现出记忆特性细胞的特征^[39]。这与 Quintin 等^[40]在感染模型中对“受过训练的免疫”研究描述一致,在该模型中,被某些病原体激活的巨噬细胞在二次感染中表现出明显增强反应。但这种增强的再次反应无法表现抗原特异性特征,主要是由某些基因位点的染色质开放重塑,以及激活巨噬细胞的代谢重编程导致。例如,早期的流行病学和动物研究结果显示:接种卡介苗的个体骨髓样细胞对其他刺激(如白色念珠菌)有强烈反应,显示髓样细胞记忆状态^[41-42]。一项选择 Rag1^{-/-}小鼠的研究结果显示:接种卡介苗的小鼠对白色念珠菌再感染具有保护作用,主要是通过提高单核细胞和巨噬细胞的反应能力^[40]。事实上,在许多初次和再次刺激中,主要涉及卡介苗疫苗和真菌(β -葡聚糖)或白色念珠菌,巨噬细胞表现出可以通过“训练”增强再次免疫反应。此外,在寄生虫和病毒感染的模型中,巨噬细胞也表现出“训练过的”免疫样反应^[43-44]。

有多种信号通路可以解释训练免疫的现象,其中包括 dectin 1 依赖信号通路、NOD2 依赖通路和脂蛋白-CD36 通路的激活^[45]。上述通路激活介导染色质重塑的表观遗传机制,产生开放的染色质结构,使细胞能够加速做出反应。此外,这类通路的激活还会导致代谢重编程,将细胞代谢通路从糖酵解转换为脂质氧化,以满足记忆和长寿细胞的需求^[45]。最近的一项研究结果显示:浸润同种异体移植物的巨噬细胞可以通过损伤相关分子模式进行“训练”,并且这种“训练过的”巨噬细胞直接参与移植排斥反应;使用抑制 TRAF6 和哺乳动物雷帕霉素靶蛋白通路的纳米粒子靶向移植浸润巨噬细胞会阻止巨噬细胞“训练”,从而使小鼠移植长期存活^[46]。显然,上述研究结果为靶向训练巨噬细胞部分获得性免疫特征延长移植存活带来巨大希望。

三、ILCs

ILCs 是一个新兴的免疫细胞家族。它们由胎儿肝脏和成人骨髓中常见淋巴祖细胞发育而来,但缺乏特异性抗原受体和淋巴样细胞谱系标志物^[47-48]。根据不同转录因子的表达和不同效应功能,ILCs 被分为 3 个亚群:ILC1、ILC2、ILC3。ILC1 还包括溶细胞性 NK 细胞;激活时可产生 IFN- γ 和 TNF- α ,并且表达转录因子 T-bet;ILC1 主要参与 I 型免疫。ILC2 产生 II 型细胞因子,包括 IL-4、IL-5、IL-13,表达转录因子 GATA3;它们主要参与过敏反

应以及寄生虫免疫。ILC3 表达转录因子 ROR γ t,在激活时释放 IL-17 和 IL-22;ILC3 通常对黏膜表面的细菌和真菌感染提供保护性免疫反应^[47]。

从功能角度而言,ILC1、ILC2、ILC3 与获得性免疫应答细胞 Th1、Th2、Th17 类似,尤其是其所分泌的效应细胞因子谱。然而,ILCs 属于天然免疫细胞,效应功能不需要进一步分化。此外,ILCs 主要是组织驻留细胞,其对组织微环境的变化作出反应,也会显著影响局部炎症反应的性质和结果^[49]。ILCs 的免疫记忆特性,尤其是 ILC1 和 ILC2 的免疫记忆特性,最近已被其他研究者报道^[50-51]。支持记忆特性 ILCs 形成的证据主要来自涉及半抗原或细胞因子刺激的小鼠模型^[52]。目前,ILCs 的特征和在移植模型中的潜在作用尚不清楚。但该领域中,供体和宿主 ILCs 可能在移植中汇合,并对移植预后产生重大影响。此外,目前尚不清楚常用的免疫抑制药物是否影响以及如何影响移植受者的 ILCs。

四、结语

天然免疫细胞(尤其是 NK 细胞和巨噬细胞)的获得性免疫属性,在动物模型(包括移植排斥反应模型)中得到充分证明,并且这种获得性免疫应答特征的分子基础也在迅速被揭示。然而,该领域仍然存在重大挑战。天然免疫记忆与获得性免疫记忆不同:前者短暂且缺乏明确抗原特异性,主要涉及表观遗传修饰和代谢重编程。这类天然免疫记忆特性助力整体免疫记忆维持的程度仍有待研究。天然免疫记忆特性是稳定的表型还是细胞短暂的免疫反应也值得进一步探讨。尽管动物研究结果令人信服,但临床移植患者的天然免疫记忆特性尚未得到充分研究,值得更多关注。最后,在不损害宿主保护性免疫的前提下,开发针对天然免疫记忆特性的转化研究对于推动该领域发展以及进一步改善临床移植器官存活至关重要。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Ruiz P, Maldonado P, Hidalgo Y, et al. Transplant tolerance: new insights and strategies for long-term allograft acceptance[J]. Clin Dev Immunol, 2013, 2013: 210506. DOI: 10.1155/2013/210506.
- [2] Lodhi SA, Lamb KE, Meier-Kriesche HU. Solid organ allograft survival improvement in the United States: the long-term does not mirror the dramatic short-term success[J]. Am J Transplant, 2011, 11(6): 1226-1235. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2011.03539.x.

- [3] Li XC. The significance of non-T-cell pathways in graft rejection: implications for transplant tolerance[J]. *Transplantation*, 2010, 90(10):1043-1047. DOI:10.1097/TP.0b013e3181efcfe9.
- [4] Bergler T, Jung B, Bourrier F, et al. Infiltration of macrophages correlates with severity of allograft rejection and outcome in human kidney transplantation[J]. *PLoS One*, 2016, 11(6):e0156900. DOI:10.1371/journal.pone.0156900.
- [5] Kim EJ, Kwun J, Gibby AC, et al. Costimulation blockade alters germinal center responses and prevents antibody-mediated rejection[J]. *Am J Transplant*, 2014, 14(1):59-69. DOI:10.1111/ajt.12526.
- [6] Sun JC, Lanier LL. Is There natural killer cell memory and can it be harnessed by vaccination? NK cell memory and immunization strategies against infectious diseases and cancer[J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2018, 10(10):a029538. DOI:10.1101/cshperspect.a029538.
- [7] O'Leary JG, Goodarzi M, Drayton DL, et al. T cell-and B cell-independent adaptive immunity mediated by natural killer cells[J]. *Nat Immunol*, 2006, 7(5):507-516. DOI:10.1038/ni1332.
- [8] Sun JC, Beilke JN, Lanier LL. Adaptive immune features of natural killer cells[J]. *Nature*, 2009, 457(7229):557-561. DOI:10.1038/nature07665.
- [9] Cooper MA, Elliott JM, Keyel PA, et al. Cytokine-induced memory-like natural killer cells[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106(6):1915-1919. DOI:10.1073/pnas.0813192106.
- [10] Lopez-Vergés S, Milush JM, Schwartz BS, et al. Expansion of a unique CD57⁺NKG2C⁺ natural killer cell subset during acute human cytomegalovirus infection[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108(36):14725-14732. DOI:10.1073/pnas.1110900108.
- [11] Romee R, Schneider SE, Leong JW, et al. Cytokine activation induces human memory-like NK cells[J]. *Blood*, 2012, 120(24):4751-4760. DOI:10.1182/blood-2012-04-419283.
- [12] Reeves RK, Li H, Jost S, et al. Antigen-specific NK cell memory in rhesus macaques[J]. *Nat Immunol*, 2015, 16(9):927-932. DOI:10.1038/ni.3227.
- [13] Pal M, Schwab L, Yermakova A, et al. Tumor-priming converts NK cells to memory-like NK cells[J]. *Oncoimmunology*, 2017, 6(6):e1317411. DOI:10.1080/2162402X.2017.1317411.
- [14] Nikzad R, Angelo LS, Aviles-Padilla K, et al. Human natural killer cells mediate adaptive immunity to viral antigens[J]. *Sci Immunol*, 2019, 4(35):eaat8116. DOI:10.1126/sciimmunol.aat8116.
- [15] van den Bosch TP, Kannegieter NM, Hesselink DA, et al. Targeting the monocyte-macrophage lineage in solid organ transplantation[J]. *Front Immunol*, 2017, 8:153. DOI:10.3389/fimmu.2017.00153.
- [16] Sun JC, Beilke JN, Bezman NA, et al. Homeostatic proliferation generates long-lived natural killer cells that respond against viral infection[J]. *J Exp Med*, 2011, 208(2):357-368. DOI:10.1084/jem.20100479.
- [17] Ni J, Miller M, Stojanovic A, et al. Sustained effector function of IL-12/15/18-preactivated NK cells against established tumors[J]. *J Exp Med*, 2012, 209(13):2351-2365. DOI:10.1084/jem.20120944.
- [18] Romee R, Rosario M, Berrien-Elliott MM, et al. Cytokine-induced memory-like natural killer cells exhibit enhanced responses against myeloid leukemia[J]. *Sci Transl Med*, 2016, 8(357):357ra123. DOI:10.1126/scitranslmed.aaf2341.
- [19] Yu G, Xu X, Vu MD, et al. NK cells promote transplant tolerance by killing donor antigen-presenting cells[J]. *J Exp Med*, 2006, 203(8):1851-1858. DOI:10.1084/jem.20060603.
- [20] Kroemer A, Xiao X, Degauque N, et al. The innate NK cells, allograft rejection, and a key role for IL-15[J]. *J Immunol*, 2008, 180(12):7818-7826. DOI:10.4049/jimmunol.180.12.7818.
- [21] Paust S, Gill HS, Wang BZ, et al. Critical role for the chemokine receptor CXCR6 in NK cell-mediated antigen-specific memory of haptens and viruses[J]. *Nat Immunol*, 2010, 11(12):1127-1135. DOI:10.1038/ni.1953.
- [22] Abdul-Careem MF, Lee AJ, Pek EA, et al. Genital HSV-2 infection induces short-term NK cell memory[J]. *PLoS One*, 2012, 7(3):e32821. DOI:10.1371/journal.pone.0032821.
- [23] Gillard GO, Bivas-Benita M, Hovav AH, et al. Thy1+NK [corrected] cells from vaccinia virus-primed mice confer protection against vaccinia virus challenge in the absence of adaptive lymphocytes[J]. *PLoS Pathog*, 2011, 7(8):e1002141. DOI:10.1371/journal.ppat.1002141.
- [24] Bostik P, Kobkitjaroen J, Tang W, et al. Decreased NK cell frequency and function is associated with increased risk of KIR3DL allele polymorphism in simian immunodeficiency virus-infected rhesus macaques with high viral loads[J]. *J Immunol*, 2009, 182(6):3638-3649. DOI:10.4049/jimmunol.0803580.
- [25] Takahashi Y, Byraredy SN, Albrecht C, et al. In vivo administration of a JAK3 inhibitor during acute SIV infection leads to significant increases in viral load during chronic infection[J]. *PLoS Pathog*, 2014, 10(3):e1003929. DOI:10.1371/journal.ppat.1003929.
- [26] GumáGum Budt M, Smez A, et al. Expansion of CD94/NKG2C+NK cells in response to human cytomegalovirus-infected fibroblasts[J]. *Blood*, 2006, 107(9):3624-3631. DOI:10.1182/blood-2005-09-3682.
- [27] Foley B, Cooley S, Verneris MR, et al. Human cytomegalovirus (CMV)-induced memory-like NKG2C(+) NK cells are transplantable and expand in vivo in response to recipient CMV antigen[J]. *J Immunol*, 2012, 189(10):5082-5088. DOI:10.4049/jimmunol.1201964.
- [28] Béziat V, Dalgard O, Asselah T, et al. CMV drives clonal expansion of NKG2C+NK cells expressing self-specific KIRs in chronic hepatitis patients[J]. *Eur J Immunol*, 2012, 42(2):447-457. DOI:10.1002/eji.201141826.
- [29] Petitdemange C, Becquart P, Wauquier N, et al. Unconventional repertoire profile is imprinted during acute chikungunya infection for natural killer cells polarization toward cytotoxicity[J]. *PLoS Pathog*, 2011, 7(9):e1002268. DOI:10.1371/journal.ppat.1002268.
- [30] Chen W, Ghobrial RM, Li XC. The evolving roles of memory immune cells in transplantation[J]. *Transplantation*, 2015, 99(10):2029-2037. DOI:10.1097/TP.0000000000000802.
- [31] Abboudi H, Macphee IA. Individualized immunosuppression in transplant patients: potential role of pharmacogenetics[J]. *Pharmacogenomics Pers Med*, 2012, 5:63-72. DOI:10.2147/PGPM.S21743.
- [32] Wynn TA, Chawla A, Pollard JW. Macrophage biology in development, homeostasis and disease[J]. *Nature*, 2013, 496(7446):445-455. DOI:10.1038/nature12034.

- [33] Llaudo I, Fribourg M, Medof ME, et al. C5aR1 regulates migration of suppressive myeloid cells required for costimulatory blockade-induced murine allograft survival[J]. *Am J Transplant*, 2019, 19(3):633-645. DOI:10.1111/ajt.15072.
- [34] Thornley TB, Fang Z, Balasubramanian S, et al. Fragile TIM-4-expressing tissue resident macrophages are migratory and immunoregulatory[J]. *J Clin Invest*, 2014, 124(8):3443-3454. DOI:10.1172/JCI73527.
- [35] Zhao Y, Chen S, Lan P, et al. Macrophage subpopulations and their impact on chronic allograft rejection versus graft acceptance in a mouse heart transplant model[J]. *Am J Transplant*, 2018, 18(3):604-616. DOI:10.1111/ajt.14543.
- [36] Zecher D, van Rooijen N, Rothstein DM, et al. An innate response to allogeneic nonself mediated by monocytes[J]. *J Immunol*, 2009, 183(12):7810-7816. DOI: 10.4049/jimmunol.0902194.
- [37] Oberbarnscheidt MH, Zeng Q, Li Q, et al. Non-self recognition by monocytes initiates allograft rejection[J]. *J Clin Invest*, 2014, 124(8):3579-3589. DOI:10.1172/JCI74370.
- [38] Dai H, Friday AJ, Abou-Dea KI, et al. Donor SIRPα polymorphism modulates the innate immune response to allogeneic grafts[J]. *Sci Immunol*, 2017, 2(12):eaam6202. DOI: 10.1126/sciimmunol.aam6202.
- [39] Lakkis FG, Li XC. Innate allorecognition by monocytic cells and its role in graft rejection[J]. *Am J Transplant*, 2018, 18(2):289-292. DOI:10.1111/ajt.14436.
- [40] Quintin J, Saeed S, Martens J, et al. *Candida albicans* infection affords protection against reinfection via functional reprogramming of monocytes[J]. *Cell Host Microbe*, 2012, 12(2):223-232. DOI:10.1016/j.chom.2012.06.006.
- [41] Bistoni F, Vecchiarelli A, Cenci E, et al. Evidence for macrophage-mediated protection against lethal *Candida albicans* infection[J]. *Infect Immun*, 1986, 51(2):668-674. DOI:10.1128/iai.51.2.668-674.1986.
- [42] Bistoni F, Verducci G, Perito S, et al. Immunomodulation by a low-virulence, agerminative variant of *Candida albicans*. Further evidence for macrophage activation as one of the effector mechanisms of nonspecific anti-infectious protection[J]. *J Med Vet Mycol*, 1988, 26(5):285-299. DOI: 10.1080/02681218880000401.
- [43] Chen F, Wu W, Millman A, et al. Neutrophils prime a long-lived effector macrophage phenotype that mediates accelerated helminth expulsion[J]. *Nat Immunol*, 2014, 15(10):938-946. DOI:10.1038/ni.2984.
- [44] Barton ES, White DW, Cathelyn JS, et al. Herpesvirus latency confers symbiotic protection from bacterial infection[J]. *Nature*, 2007, 447(7142):326-329. DOI:10.1038/nature05762.
- [45] Mulder W, Ochando J, Joosten L, et al. Therapeutic targeting of trained immunity[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2019, 18(7):553-566. DOI:10.1038/s41573-019-0025-4.
- [46] Braza MS, van Leent M, Lameijer M, et al. Inhibiting inflammation with myeloid cell-specific nanobiologics promotes organ transplant acceptance[J]. *Immunity*, 2018, 49(5):819-828.e6. DOI:10.1016/j.immuni.2018.09.008.
- [47] Walker JA, Barlow JL, McKenzie AN. Innate lymphoid cells—how did we miss them? [J]. *Nat Rev Immunol*, 2013, 13(2):75-87. DOI:10.1038/nri3349.
- [48] Spits H, Cupedo T. Innate lymphoid cells: emerging insights in development, lineage relationships, and function [J]. *Annu Rev Immunol*, 2012, 30:647-675. DOI: 10.1146/annurev-immunol-020711-075053.
- [49] Mazzurana L, Rao A, Van Acker A, et al. The roles for innate lymphoid cells in the human immune system[J]. *Semin Immunopathol*, 2018, 40(4):407-419. DOI:10.1007/s00281-018-0688-7.
- [50] Wang X, Peng H, Tian Z. Innate lymphoid cell memory[J]. *Cell Mol Immunol*, 2019, 16(5):423-429. DOI:10.1038/s41423-019-0212-6.
- [51] Cooper MA, Fehniger TA, Colonna M. Is there natural killer cell memory and can it be harnessed by vaccination? Vaccination strategies based on NK cell and ILC memory [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2018, 10(10):a029512. DOI:10.1101/cshperspect.a029512.
- [52] Wang X, Peng H, Cong J, et al. Memory formation and long-term maintenance of IL-7Rα⁺ ILC1s via a lymph node-liver axis[J]. *Commun*, 2018, 9(1):4854. DOI: 10.1038/s41467-018-07405-5.

读者·作者·编者

本刊关于利益冲突声明的要求

利益冲突信息应为稿件的一部分,有或无利益冲突均需在文章中报告。要求在文后、参考文献前注明利益冲突。

示例:

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

利益冲突 ×××曾接受***制药公司经费支持;其他作者声明无利益冲突