

调节性 T 细胞在角膜移植排斥反应中的研究进展

边江^{1,4}, 王婷^{2,3}, 史伟云^{2,3}, 阮庆国⁴

基金项目:国家自然科学基金重点项目 (No.81530027); 国家自然科学基金面上项目 (No.81471554); 山东省重点研发计划项目 (No.2015GGH318010); 深圳市科技计划项目 (No.JCYJ20170413165432016, JCYJ20160531185449995); 深圳市海外高层次人才创新创业专项 (孔雀技术创新) (No.KQJSCX20160301140901)

作者单位:¹(250000)中国山东省济南市, 济南大学 山东省医学科学院 医学与生命科学学院; ²(250021)中国山东省济南市, 山东省眼科医院; ³(266071)中国山东省青岛市, 山东省眼科研究所; ⁴(518055)中国广东省深圳市, 中国科学院 深圳先进技术研究院

作者简介:边江, 在读博士研究生, 研究方向: 角膜病。

通讯作者:史伟云, 博士, 教授, 主任医师, 博士研究生导师, 研究方向: 角膜病、白内障。weiyunshi@163.com; 阮庆国, 博士, 教授, 研究员, 博士研究生导师, 研究方向: 自体免疫疾病的免疫调控和发病机制。qg.ruan@siat.ac.cn

收稿日期: 2018-06-11 修回日期: 2018-11-22

Research progress of regulatory T cells in corneal allograft rejection

Jiang Bian^{1,4}, Ting Wang^{2,3}, Wei-Yun Shi^{2,3}, Qing-Guo Ruan⁴

Foundation items: National Natural Science Foundation of China (No. 81530027, 81471554); Key Research and Development Program of Shandong Province (No.2015GGH318010); Shenzhen Municipal Science and Technology Innovation Project (No. JCYJ20170413165432016, JCYJ20160531185449995); Special Project for Innovation and Entrepreneurship of Overseas High-Level Talents (No.KQJSCX20160301140901)

¹School of Medicine and Life Sciences, University of Jinan - Shandong Academy of Medical Sciences, Jinan 250000, Shandong Province, China; ²Shandong Eye Hospital, Jinan 250021, Shandong Province, China; ³Shandong Eye Institute, Qingdao 266071, Shandong Province, China; ⁴Shenzhen Institutes of Advanced Technology, Chinese Academy of Sciences, Shenzhen 518055, Guangdong Province, China

Correspondence to: Wei-Yun Shi. Shandong Eye Hospital, Jinan 250021, Shandong Province, China; Shandong Eye Institute, Qingdao 266071, Shandong Province, China. weiyunshi@163.com. Qing-Guo Ruan. Shenzhen Institutes of Advanced Technology, Chinese Academy of Sciences, Shenzhen 518055, Guangdong Province, China. qg.ruan@siat.ac.cn.

Received: 2018-06-11 Accepted: 2018-11-22

Abstract

• Keratoplasty is routinely used to treat end-stage corneal diseases. However, immune-mediated graft rejection remains the major cause of surgical failure. Organ

transplant rejection is often due to the directional migration and homing of inflammatory cells to lymphoid tissues and local inflammatory sites, which is regulated by various adhesion molecules and chemokines. Regulatory T cells play a key role in immune regulation and are essential for maintaining peripheral tolerance. Recent studies have revealed that regulatory T cells play important roles in preventing organ transplant rejection and the development of autoimmune diseases. This review will summarize the recent research on the induction of ocular immune privilege by regulatory T cells, with special focus on how regulatory T cells mediate tolerance in the eye and clinical potential of modulating these mechanisms during corneal transplantation.

• **KEYWORDS:** regulatory T cells; corneal transplantation; rejection reaction; immune regulation

Citation: Bian J, Wang T, Shi WY, et al. Research progress of regulatory T cells in corneal allograft rejection. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2019;19(1):51-55

摘要

角膜移植术是治疗终末期角膜疾病的常用方式, 虽然角膜移植的成功率较其它器官移植高, 但是术后排斥仍然是手术失败的主要原因。器官移植后排斥反应高度依赖于免疫细胞向淋巴组织或炎症部位的定向迁移和归巢, 并受粘附分子和趋化因子的调控。调节性 T 细胞在免疫调节中起着关键性作用, 通过诱导免疫耐受维持内环境稳定, 在器官移植排斥反应、自身免疫性疾病及肿瘤相关研究中发挥重要作用。本篇综述主要介绍调节性 T 细胞参与眼部免疫耐受的相关研究, 着重阐述调节性 T 细胞在角膜移植排斥过程中的作用、机制和应用。

关键词: 调节性 T 细胞; 角膜移植; 排斥反应; 免疫调节

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2019.1.10

引用: 边江, 王婷, 史伟云. 调节性 T 细胞在角膜移植排斥反应中的研究进展. *国际眼科杂志* 2019;19(1):51-55

0 引言

自 1905 年奥地利眼科医师 Eduard Konrad Zirm 成功施行首例人类同种异体穿透性角膜移植 (penetrating keratoplasty, PKP) 以来^[1], 角膜移植技术飞速发展, 已成为治疗终末角膜疾病的理想方式。庞大的角膜病患者群体和较高的移植成功率使角膜移植在器官及组织移植领域占据着独特并重要的地位。相比其它组织器官, 虽然角膜移植术成功率相对较高, 但术后排斥反应仍然是手术失败的主要原因。受体角膜植床的微环境, 如炎症刺激、血管化, 以及多次角膜移植史等, 都成为导致角膜移植排斥的危险因素, 术后排斥几率达到 50%^[1-2]。随着角膜移

植手术方式的不断创新、改进,板层角膜移植术(lamellar keratoplasty, LKP)、角膜内皮移植术(endothelial keratoplasty, EK)等替代了一部分全层角膜移植^[3-4];国内外新型免疫抑制剂等抗排斥药物的研发及使用,在一定程度上提高了高危角膜移植的成功几率^[5-7]。然而,目前对角膜移植术后免疫排斥反应的发生机制仍然没有明确的解释,即使积极使用抗排斥药物干预,临床上仍可见大量移植后排斥病例。

角膜以它独特的无血管、无淋巴管的解剖结构,以及前房生理特点,成为人体少有的免疫赦免组织^[1, 8]。但当受炎症刺激或新生血管化等因素的影响后,免疫赦免遭到破坏,继而针对异体抗原发生宿主免疫应答。当发生免疫排斥反应后,机体进行一系列免疫调节,免疫细胞与免疫分子相互作用,使免疫应答以最恰当的形式维持在合适的水平,维持机体内环境平衡稳定,诱导免疫耐受。体内外实验表明,调节性T细胞(regulatory T cells, Treg)在免疫调节中起着关键性作用^[9-12],是自身免疫性疾病、肿瘤、器官移植排斥反应相关领域研究的热点。本篇综述主要介绍调节性T细胞参与眼部免疫耐受的相关内容,着重阐述调节性T细胞在角膜移植排斥过程中的作用、机制和应用。

1 Treg细胞诱导眼部免疫耐受

眼睛是人体重要的感受器官,当接受外界抗原或移植物后可以长期存活,被称为免疫赦免器官。早期研究认为,眼部的淋巴系统主要存在于泪腺和结膜组织中,这种无血管、无淋巴管的特殊解剖结构是前房具有免疫赦免特性的主要机制^[8]。但随着研究的不断进展,逐渐发现除了特殊的解剖结构外,免疫调节机制在维持眼免疫赦免状态中也发挥了重要的作用。免疫调节的核心是抑制效应T细胞产生炎性因子及1型辅助性T(Th1)细胞引起的迟发型免疫反应(delayed-type hypersensitivity, DTH)。调节性T细胞是维持免疫耐受状态的关键因素,其主要机制是通过细胞表面分子与其他淋巴细胞相应配体结合,以细胞-细胞接触依赖的方式,发挥抑制效应细胞增殖和分化的作用;或者通过分泌免疫抑制性细胞因子,如TGF- β 、IL-10来间接发挥抑制作用^[13-15]。

1.1 眼部Treg的来源

1.1.1 炎症情况下从引流淋巴结迁移而来 当眼部组织发生感染、过敏、自身免疫病等炎症反应时,抗原刺激免疫细胞在外周免疫系统中分化增殖,经引流淋巴结迁移至炎症部位,其中大量效应T细胞浸润及炎症因子高表达促使病情发展;同时Treg细胞也迁移至病灶部位,发挥抗炎作用,抑制病程进展^[16-18]。

1.1.2 通过前房相关免疫偏倚产生 目前普遍认为前房相关免疫偏倚(anterior chamber associated immune deviation, ACAID)是维持眼部免疫耐受的主要机制,不断有研究证实,ACAID与角膜移植、自身免疫性葡萄膜炎以及眼内肿瘤的发病机制都密切相关^[8, 19-20]。当抗原进入前房,诱导一种特殊的全身性免疫现象——F4/80⁺抗原提呈细胞(antigen presenting cells, APCs)捕获眼部来源的抗原并运送至脾脏,使CD4⁺和CD8⁺ α/β 调节性T细胞抑制辅助性T细胞(Th1和Th2)的表达,发挥抑制免疫应答的作用^[19]。在诱导ACAID发生过程中胸腺、脾脏、交感神经系统各司其职,发挥着重要的作用。研究发现,脾脏切除或胸腺切除可抑制成年鼠眼前房抗原诱导ACAID发生,

导致严重的排斥反应^[20]。利用6-羟基多巴胺(6-OHDA)化学性去交感神经法可以抑制小鼠胸腺NK T细胞和脾脏CD8⁺Treg细胞的产生,进而阻碍ACAID^[21]。

1.1.3 炎症情况下在眼睛内部诱导产生 除了通过ACAID途径诱导Treg生成,眼房水构成的眼内微环境在Treg的分化及免疫调节反应中也发挥着重要的作用。房水主要由虹膜和睫状体色素上皮细胞分泌,房水中的TGF- β 和维甲酸(RA)是Treg细胞生成的关键因子,此外,多种神经肽成分: α -促黑素(α -MSH)、血管活性长肽(VIP)、降钙素基因相关肽(CGRP)和生长抑素(SOM)等都影响Treg分化及功能^[22-24]。有研究通过收集小鼠眼房水,体外培养Naive CD4⁺T细胞,可诱导生成CD4⁺Foxp3⁺Treg细胞,推测眼房水多种细胞因子构成的微环境影响Treg生成。此外,该研究发现Treg细胞可在眼内直接诱导生成,小鼠EAU模型的眼组织内Treg细胞比例增高,明显高于外周血和引流淋巴结中Treg百分率。推测炎症反应破坏眼部血-眼屏障,大量CD4⁺T细胞进入眼内,进而诱导生产Treg细胞,有利于控制炎症;当Treg细胞的抑制能力超过Th1、Th17的致炎作用时,可诱发免疫耐受作用,保护眼组织^[25]。

1.2 调控眼部Treg产生的相关因子 叉头蛋白Foxp3(forkhead box protein 3)是调控Treg细胞发育和功能的关键转录因子,大量研究显示Foxp3⁺Treg细胞在不同物种的免疫耐受方面起着重要的调控作用^[26]。目前已发现IL-2R/STAT、TGF- β /SMAD、Notch1等多条信号通路参与Foxp3转录^[27-29],但关于调控眼部Foxp3表达的分子机制的报道较少。c-Rel作为NF- κ B家族成员之一,可在Treg细胞发育的早期阶段促使Foxp3表达,从而特异性上调CD4⁺CD25⁺胸腺Treg细胞的发育^[30-31]。已有研究发现,在缺失c-Rel的OT II转基因小鼠眼前房中注射卵清蛋白OVA诱导炎症反应,发现CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺细胞比例和绝对值均明显降低,而且Foxp3的mRNA水平明显下调,因此推测c-Rel在眼内Treg细胞的产生过程中发挥了重要的作用^[32]。

2 Treg细胞功能异常与角膜移植排斥之间的关系

正位穿透性角膜移植术是指供体植片位于角膜中央或旁中央的移植手术,不破坏角巩膜缘正常解剖结构,术后转归与前房水中抗炎、免疫抑制相关细胞因子有直接关系。经典的角膜移植排斥理论认为:当眼部接受了同种异体角膜移植后,异体抗原被角膜缘处的APCs识别、俘获,提呈给次级淋巴器官的T细胞并使其活化,活化的T细胞经体循环和角膜新生血管/淋巴管转送至角膜,对异体角膜发动免疫攻击,引起免疫排斥反应^[33]。这种精密调控的免疫反应高度依赖于免疫细胞向淋巴组织或炎症部位的定向迁移和归巢,并受黏附分子、趋化因子的复杂调控^[34-35]。

研究表明,Treg细胞可参与眼局部免疫微环境的稳定调节,在角膜移植免疫排斥反应中发挥着重要作用。Chauhan等^[36]在小鼠行同种异体角膜移植术后,检测术后耐受与发生排斥小鼠的植片和局部引流淋巴结内Treg细胞的数量及功能,证实Foxp3⁺Treg细胞在眼局部参与了角膜移植术后免疫耐受的形。实验发现,耐受组和排斥组的引流淋巴结(下颌淋巴结、颈部淋巴结)和供体角膜中Treg的比例无明显变化,耐受组小鼠引流淋巴结Treg细胞中Foxp3蛋白和mRNA水平均高于排斥组,推测眼部引

流淋巴结 Treg 细胞中 Foxp3 的表达情况与免疫耐受程度相关,高表达 Foxp3 的 Treg 细胞具有更强的免疫抑制功能。一般认为,Treg 细胞主要在引流淋巴结和炎症组织发挥免疫调节作用^[37-38],但也有研究报道,在角膜排斥模型中,Treg 细胞是在引流淋巴结中抑制 T 细胞的致敏效应,而对炎症反应部位——移植角膜组织中的效应 T 细胞并没有理想的抑制作用;相对于排斥组,移植成功组淋巴结的 Treg 细胞有较强的抑制 T 细胞活化的作用^[36]。

角膜移植过程中外来抗原不可避免地进入前房,从而诱导发生 ACAID,由 ACAID 产生的 Treg 细胞是否抑制排斥反应,目前尚无明确的定论。虽然角膜移植后诱导产生的 Treg 表型是 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺,但 ACAID 发挥作用的是 CD8⁺Treg 细胞^[1,36]。有研究报道,在豚鼠-兔之间异种角膜移植过程中,通过 T 细胞免疫受体动物,产生的 CD8⁺Treg 细胞可抑制角膜排斥反应^[39]。相反地,另有研究报道,阻断 CD8⁺T 细胞产生可抑制 ACAID 发生,但不影响角膜供体的存活时间^[40]。

除了 ACAID 途径,有报道称 Treg 细胞相关性角膜移植耐受是通过“糖皮质激素诱导型肿瘤坏死因子家族相关性配体(GITRL)”依赖性程序调控完成,GITRL 主要在角膜内皮、虹膜睫状体细胞中表达,行角膜移植术后 3wk,成功的供体角膜可见 Foxp3⁺GITR⁺CD25⁺CD4⁺T 细胞浸润。使用 GITRL 阻断性抗体可使 CD4⁺Foxp3⁺细胞明显减少,导致所有同种异体角膜移植模型发生排斥,但不阻止 ACAID 发生,推测 GITR/GITRL 介导的角膜移植保护机制并非通过 ACAID 实现^[41]。另外有研究报道指出,角膜移植后产生 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺调节性 T 细胞,可以直接抑制供体特异性迟发型超敏反应^[40-41]。

3 Treg 细胞与角膜移植排斥治疗

由于药物治疗排斥反应的作用非常有限,免疫细胞治疗已成为目前研究的新领域,通过不同的给药途径,如过继转移技术,靶向 Treg 细胞来治疗角膜移植排斥反应,不断增加的实验性研究为提高移植存活率带来新希望。

3.1 增加体内 Treg 细胞的总数量

3.1.1 直接注射 Treg 细胞 增加体内正常 Treg 细胞数量,发挥免疫耐受功能是治疗角膜移植排斥的主要观点。有研究通过分离正常小鼠来源的 Treg 细胞或经体外扩增 Treg 细胞,经尾静脉注射途径可增加角膜移植成功率^[42]。相反地,Antonia 等^[43]研究报道,分离大鼠脾脏中 Treg (CD4⁺CD25⁺),通过尾静脉注射、球结膜下注射两种方式治疗不同年龄(3 周龄和 10 周龄)的角膜移植大鼠,球结膜下注射可降低 3 周龄组 66.7%的排斥率,10 周龄组可降低 33.3%,推测可能与效应 T 细胞(Teffs)数量不同有关,成年大鼠体内 Teffs 较多,相同数量 Treg 干预后影响就会较小;但尾静脉注射的方法未能明显抑制排斥反应,推测可能是由于细胞在血液中受白蛋白或其他抗体破坏,无法有效到达眼部发挥作用。此外,输注的细胞数量(1×10⁵/只)较其他报道(1×10⁶/只)的少也可能是影响实验结果的主要原因之一。

3.1.2 刺激体内 Treg 细胞的分化和扩增

3.1.2.1 全反式维甲酸和 TGF-β Wang 等^[44]研究发现小鼠行角膜移植术后联合使用全反式维甲酸和 TGF-β,可出现外周血、脾脏和引流淋巴结中 Treg 数量增加,Foxp3 表达比例增高等现象,术后移植排斥率明显降低,推测维甲酸和 TGF-β 可通过扰乱 Treg/Th17 平衡、增加 Treg 分

化、诱导免疫耐受来发挥抗排斥作用。

3.1.2.2 白介素-2 细胞因子之间通过相互影响调节细胞生长、分化,调控免疫应答,白介素-2 受体 α 链(IL-2Rα/CD25)被认为是调节 CD4⁺T 细胞活化、分化的关键性分子,虽然所有活化的 T 细胞均表达 IL-2Rα,但只有 Treg 细胞持续高表达,因此可以低剂量使用 IL-2 来选择性活化 Treg 细胞而不影响其他效应 T 细胞,从而达到治疗的目的^[45];通过腹腔内低剂量注射 IL-2 体内扩增 Treg 细胞,可增加小鼠角膜移植成功率^[46]。

3.1.2.3 雷帕霉素 雷帕霉素(rapamycin)属于大环内酯类抗生素,起初被研究作为低毒性的抗真菌药物,而后期有研究发现,行高危角膜移植术的患者使用雷帕霉素后可提高供体成活率^[6]。Wang 等^[47]学者在小鼠行异体角膜移植术前 2wk 腹腔注射雷帕霉素,研究发现,术前和术后小鼠外周血、引流淋巴结中 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Treg 细胞比例明显增加,并且有大量 CD4⁺CD25⁺T 细胞浸润角膜供体、结膜组织,供体中 Foxp3 mRNA 水平表达增加,推测雷帕霉素可增加 Treg 细胞的产生从而发挥免疫抑制作用。以上结论与 Shin 等^[48]关于骨髓移植的研究一致;雷帕霉素与白介素 2(IL-2)联合运用可诱导 CD25⁺T 细胞向 Treg 分化,从而抑制移植抗宿主病。因此,为了维持稳定的免疫抑制状态,雷帕霉素-壳聚糖/聚乳酸纳米颗粒已被用于延长角膜供体成活的相关研究^[49]。

3.1.2.4 FTY720 FTY720(fingolimod)是近几年研发的一种新型免疫抑制剂,通过结合 1-磷酸鞘氨醇(sphingosine-1-phosphate)受体影响相关信号通路,抑制 T 细胞从胸腺和二级淋巴组织中迁出^[50]。Miller 等^[51]发现 FTY720 不会抑制抗原特异性 CD4⁺T 细胞的应答反应,而是通过增加 Treg 细胞在淋巴结中的数量;增强 Treg 细胞功能来发挥免疫抑制作用。局部使用 0.5% FTY720 可提高小鼠角膜移植成功率,同时可在颈部引流淋巴结中检测到更高比例的 CD4⁺Treg 细胞^[52]。

3.2 增加眼局部的 Treg 细胞数量 除了增加全身 Treg 细胞数量,也可通过诱导 Treg 细胞迁移至病灶来降低排斥。来源于同种异体角膜移植受体引流淋巴结的 Treg 细胞高表达 CCR7、CD62L,这些归巢受体控制 Treg 细胞从胸腺迁移至淋巴结皮质,移植成功组比排斥组 Treg 细胞高表达 CCR7,间接体内实验通过 CCL21 刺激原始 Treg 细胞表达 CCR7,可促进 Treg 细胞归巢引流淋巴结,并提高角膜移植成功率^[53-54]。

4 小结

Treg 细胞在维持免疫稳态、预防自身免疫和慢性炎症方面发挥着重要的作用,通过调控 Treg 细胞来诱导免疫耐受的免疫治疗具有良好的运用前景,特别在器官移植和自身免疫性疾病等领域。尽管人类对 Treg 细胞的分化和功能的认识不断更新,但仍有大量的问题尚未解决,譬如细胞表面标记多样化,对 Treg 细胞的分型、功能没有统一且全面的认识;机体中 Treg 细胞数量少、难获得;免疫治疗过程中 Treg 细胞的稳定性、效能、纯度等问题。相信随着对 Treg 细胞的免疫抑制机制、表型可塑性和功能适应性等研究的不断深入,将会大大促进利用 Treg 细胞来降低角膜移植排斥的应用。

参考文献

1 Niederkom JY. Corneal transplantation and immune privilege. *Int Rev Immunol* 2013;32(1):57-67

- 2 Niederkorn JY. Immune mechanisms of corneal allograft rejection. *Curr Eye Res* 2007;32(12):1005-1016
- 3 Price MO, Gupta P, Lass J, et al. EK (DLEK, DSEK, DMEK): New Frontier in Cornea Surgery. *Annu Rev Vis Sci* 2017;3:69-90
- 4 Anshu A, Price MO, Price FW. Risk of corneal transplant rejection significantly reduced with Descemet's membrane endothelial keratoplasty. *Ophthalmology* 2012;119(3):536-540
- 5 Ghaffari R, Ghassemi H, Zarei-Ghanavati M, et al. Tacrolimus Eye Drops as Adjunct Therapy in Severe Corneal Endothelial Rejection Refractory to Corticosteroids. *Cornea* 2017;36(10):1195-1199
- 6 Chatel MA, Larkin DF. Sirolimus and mycophenolate as combination prophylaxis in corneal transplant recipients at high rejection risk. *Am J Ophthalmol* 2010;150(2):179-184
- 7 Dastjerdi MH, Hamrah P, Dana R. High-frequency topical cyclosporine 0.05% in the treatment of severe dry eye refractory to twice-daily regimen. *Cornea* 2009;28(10):1091-1096
- 8 Taylor AW. Ocular Immune Privilege and Transplantation. *Front Immunol* 2016;7:37
- 9 Josefowicz SZ, Lu LF, Rudensky AY. Regulatory T cells: mechanisms of differentiation and function. *Annu Rev Immunol* 2012;30:531-564
- 10 Shitara K, Nishikawa H. Regulatory T cells: a potential target in cancer immunotherapy. *Ann N Y Acad Sci* 2018;1417(1):104-115
- 11 Knochelmann HM, Dwyer CJ, Bailey SR, et al. When worlds collide: Th17 and Treg cells in cancer and autoimmunity. *Cell Mol Immunol* 2018;15(5):458-469
- 12 Mathew JM, Voss JH, McEwen ST, et al. Generation and Characterization of Alloantigen-Specific Regulatory T Cells For Clinical Transplant Tolerance. *Sci Rep* 2018;8(1):1136
- 13 Grossman WJ, Verbsky JW, Barchet W, et al. Human T regulatory cells can use the perforin pathway to cause autologous target cell death. *Immunity* 2004;21(4):589-601
- 14 Ouyang W, Beckett O, Ma Q, et al. Transforming growth factor-beta signaling curbs thymic negative selection promoting regulatory T cell development. *Immunity* 2010;32(5):642-653
- 15 Liu KS, Fan XQ, Zhang L, et al. Effects of recombinant human interleukin-10 on Treg cells, IL-10 and TGF-beta in transplantation of rabbit skin. *Mol Med Rep* 2014;9(2):639-644
- 16 Foulsham W, Marmalidou A, Amouzegar A, et al. Review: The function of regulatory T cells at the ocular surface. *Ocul Surf* 2017;15(4):652-659
- 17 Deliyanti D, Talia DM, Zhu T, et al. Foxp3(+) Tregs are recruited to the retina to repair pathological angiogenesis. *Nat Commun* 2017;8(1):748
- 18 Ratay ML, Glowacki AJ, Balmert SC, et al. Treg-recruiting microspheres prevent inflammation in a murine model of dry eye disease. *J Control Release* 2017;258:208-217
- 19 Vendomele J, Khebiqi Q, Fisson S. Cellular and Molecular Mechanisms of Anterior Chamber-Associated Immune Deviation (ACAID): What We Have Learned from Knockout Mice. *Front Immunol* 2017;8:1686
- 20 Niederkorn JY. Ocular immune privilege and ocular melanoma: parallel universes or immunological plagiarism? *Front Immunol* 2012;3:148
- 21 Li X, Taylor S, Zegarelli B, et al. The induction of splenic suppressor T cells through an immune-privileged site requires an intact sympathetic nervous system. *J Neuroimmunol* 2004;153(1-2):40-49
- 22 Zhou R, Horai R, Silver PB, et al. The living eye "disarms" uncommitted autoreactive T cells by converting them to Foxp3(+) regulatory cells following local antigen recognition. *J Immunol* 2012;188(4):1742-1750
- 23 Zhou R, Horai R, Mattapallil MJ, et al. A new look at immune privilege of the eye: dual role for the vision-related molecule retinoic acid. *J Immunol* 2011;187(8):4170-4177
- 24 Taylor A. A review of the influence of aqueous humor on immunity. *Ocul Immunol Inflamm* 2003;11(4):231-241
- 25 王婷, 眼内 Foxp3⁺Treg 细胞的上游信号调控机制及其与眼免疫赦免的关系. 青岛大学 2011
- 26 Vignali DA, Collison LW, Workman CJ. How regulatory T cells work. *Nat Rev Immunol* 2008;8(7):523-532
- 27 Alahgholi-Hajibehzad M, Oflazer P, Aysal F, et al. Regulatory function of CD4+CD25++ T cells in patients with myasthenia gravis is associated with phenotypic changes and STAT5 signaling: 1, 25-Dihydroxyvitamin D3 modulates the suppressor activity. *J Neuroimmunol* 2015;281:51-60
- 28 Anthoni M, Fyhrquist-Vanni N, Wolff H, et al. Transforming growth factor-beta/Smad3 signalling regulates inflammatory responses in a murine model of contact hypersensitivity. *Br J Dermatol* 2008;159(3):546-554
- 29 Rong H, Shen H, Xu Y, et al. Notch signalling suppresses regulatory T-cell function in murine experimental autoimmune uveitis. *Immunology* 2016;149(4):447-459
- 30 Ruan Q, Kameswaran V, Tone Y, et al. Development of Foxp3(+) regulatory t cells is driven by the c-Rel enhanceosome. *Immunity* 2009;31(6):932-940
- 31 Oh H, Grinberg-Bleyer Y, Liao W, et al. An NF-kappaB Transcription-Factor-Dependent Lineage-Specific Transcriptional Program Promotes Regulatory T Cell Identity and Function. *Immunity* 2017;47(3):450-465
- 32 Wang T, Shi W, Fan T, et al. c-Rel is Required for the Induction of pTregs in the Eye but Not in the Gut Mucosa. *Immunol Invest* 2016;45(8):776-786
- 33 Amouzegar A, Chauhan SK, Dana R. Alloimmunity and Tolerance in Corneal Transplantation. *J Immunol* 2016;196(10):3983-3991
- 34 Amouzegar A, Chauhan SK. Effector and Regulatory T Cell Trafficking in Corneal Allograft Rejection. *Mediators Inflamm* 2017;2017:8670280
- 35 Masopust D, Schenkel JM. The integration of T cell migration, differentiation and function. *Nat Rev Immunol* 2013;13(5):309-320
- 36 Chauhan SK, Saban DR, Lee HK, et al. Levels of Foxp3 in regulatory T cells reflect their functional status in transplantation. *J Immunol* 2009;182(1):148-153
- 37 Huehn J, Hamann A. Homing to suppress: address codes for Treg migration. *Trends Immunol* 2005;26(12):632-636
- 38 Walsh PT, Taylor DK, Turka LA. Tregs and transplantation tolerance. *J Clin Invest* 2004;114(10):1398-1403
- 39 Wang J, Jiang S, Shi H, et al. Prolongation of corneal xenotransplant survival by T-cell vaccination-induced T-regulatory cells. *Xenotransplantation* 2008;15(3):164-173
- 40 Cunnusamy K, Paunicka K, Reyes N, et al. Two different regulatory T cell populations that promote corneal allograft survival. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51(12):6566-6574
- 41 Hori J, Taniguchi H, Wang M, et al. GITR ligand-mediated local expansion of regulatory T cells and immune privilege of corneal allografts. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51(12):6556-6565
- 42 He Y, Jie Y, Wang B, et al. Adoptive transfer of donor corneal antigen-specific regulatory T cells can prolong mice corneal grafts survival. *Cornea* 2010;29(Suppl 1):S25-31
- 43 Antonia H, Jarsch C, Kern Y, et al. Subconjunctivally applied naive Tregs support corneal graft survival in baby rats. *Mol Vis* 2014;20:1749-1757

- 44 Wang X, Wang W, Xu J, *et al.* All-trans retinoid acid promotes allogeneic corneal graft survival in mice by regulating Treg-Th17 balance in the presence of TGF-beta. *BMC Immunol* 2015;16:17
- 45 Vokaer B, Charbonnier LM, Lemaitre PH, *et al.* Impact of interleukin - 2 - expanded regulatory T cells in various allogeneic combinations on mouse skin graft survival. *Transplant Proc* 2012;44(9) : 2840-2844
- 46 Tahvildari M, Omoto M, Chen Y, *et al.* In Vivo Expansion of Regulatory T Cells by Low-Dose Interleukin - 2 Treatment Increases Allograft Survival in Corneal Transplantation. *Transplantation* 2016;100(3) :525-532
- 47 Wang X, Wang W, Xu J, *et al.* Pretreatment of rapamycin before allogenic corneal transplant promotes graft survival through increasing CD4(+) CD25(+) Foxp3(+) regulatory T cells. *Exp Clin Transplant* 2013;11(1) :56-62
- 48 Shin HJ, Baker J, Leveson-Gower DB, *et al.* Rapamycin and IL-2 reduce lethal acute graft-versus-host disease associated with increased expansion of donor type CD4+CD25+Foxp3+ regulatory T cells. *Blood* 2011;118(8) :2342-2350
- 49 Yuan XB, Yuan YB, Jiang W, *et al.* Preparation of rapamycin-loaded chitosan/PLA nanoparticles for immunosuppression in corneal transplantation. *Int J Pharm* 2008;349(1-2) :241-248
- 50 Chiba K. FTY720, a new class of immunomodulator, inhibits lymphocyte egress from secondary lymphoid tissues and thymus by agonistic activity at sphingosine 1-phosphate receptors. *Pharmacol Ther* 2005;108(3) :308-319
- 51 Miller DC, Whittington KB, Brand DD, *et al.* The CII-specific autoimmune T-cell response develops in the presence of FTY720 but is regulated by enhanced Treg cells that inhibit the development of autoimmune arthritis. *Arthritis Res Ther* 2016;18:8
- 52 Liu Y, Jiang J, Xiao H, *et al.* Topical application of FTY720 and cyclosporin A prolong corneal graft survival in mice. *Mol Vis* 2012;18: 624-633
- 53 Jin Y, Chauhan SK, Saban DR, *et al.* Role of CCR7 in facilitating direct allosensitization and regulatory T-cell function in high-risk corneal transplantation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51(2) :816-821
- 54 Chauhan SK, Saban DR, Dohlman TH, *et al.* CCL-21 conditioned regulatory T cells induce allotolerance through enhanced homing to lymphoid tissue. *J Immunol* 2014;192(2) :817-823