

DOI:10.12025/j.issn.1008-6358.2016.20160296

可溶性纤维介素 2 的免疫调节作用研究进展

彭 博^{1,2}, 戎瑞明^{1,2}, 许 明^{1,2}, 朱同玉^{1,2*}

1. 复旦大学附属中山医院泌尿外科, 上海 200032

2. 上海市器官移植重点实验室, 上海 200032

[摘要] 可溶性纤维介素 2 (soluble fibrinogen-like protein 2/fibroleukin, sFGL2) 是调节性 T 细胞(regulatory T cells Treg)分泌的效应分子, 具有免疫调节作用, 对维持 Treg 的活性及功能十分重要。sFGL2 还可以通过 FcγRIIB 受体, 抑制树突状细胞的成熟, 诱导 B 细胞凋亡, 抑制 T 细胞的活化增殖, 有望作为预防和治疗排斥反应、诱导免疫耐受的新型药物。文中总结了近年来关于 sFGL2 免疫调节作用的研究进展, 介绍了 sFGL2 的结构、受体、与 T 细胞及抗原递呈细胞的关系以及相关的信号通路, 并探讨了 sFGL2 在器官移植中的作用及临床应用的可能。

[关键词] 可溶性纤维介素 2; 调节性 T 细胞; 免疫调节; 器官移植

[中图分类号] R 392.4 **[文献标志码]** A

Research progress on the role of soluble fibrinogen-like protein 2 in immunoregulation

PENG Bo^{1,2}, RONG Rui-ming^{1,2}, XU Ming^{1,2}, ZHU Tong-yu^{1,2*}

1. Department of Urology, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

2. Shanghai Key Laboratory of Organ Transplantation, Shanghai 200032, China

[Abstract] Soluble fibrinogen-like protein 2 (sFGL2), or fibroleukin, is an effector secreted by the regulatory T cells (Treg) and plays an important role in immunoregulation. It is critical for the maintenance of the activity and function of Treg, and can suppress the maturation of dendritic cells, induce the apoptosis of B cells and suppress the activation and proliferation of T cells through the FcγRIIB receptor, so that it is a promising drug for prevention and treatment of rejection, and induction of immune tolerance. This review concluded the recent progress of immunoregulatory research of sFGL2, including its structure and receptor, its effects on T cells and antigen presenting cells, its signaling pathway, its relationship with organ transplantation and its possibility for clinic use.

[Key Words] soluble fibrinogen-like protein 2 (sFGL2); regulatory T cells; immunoregulation; organ transplantation

可溶性纤维介素 2 (soluble fibrinogen-like protein 2/ fibroleukin, sFGL2) 是一种新发现的由调节性 T 细胞(regulatory T cell, Treg)分泌的效应分子, 其免疫调节作用日益受到人们的关注^[1]。sFGL2 是 FGL2 的分泌型^[2], 属于纤维蛋白原超家族(fibrinogen-like superfamily)成员, 其编码蛋白与纤维蛋白原的 β 和 γ 链具有 36% 的同源性^[3]。FGL2 还可以表现为膜型(mFGL2), 是一种 II 型跨膜蛋白, 主要表达在激活的网状内皮细胞上, 包括内皮细胞、巨噬细胞等, 具有凝血酶原酶活性, 在钙离子及磷脂骨架存在的情况下, 可以催化凝血酶原生成凝血酶, 诱发凝血, 并且参与固有免疫反应, 与爆发性病毒性肝炎^[4-6]、细胞因子诱导的流产综合征(cytokine induced fetal loss syndrome)^[7]、缺血再

灌注损伤^[8]、异种及同种异型移植物排斥反应^[9-10]等相关。而由 T 细胞分泌的 sFGL2, 缺乏凝血酶原酶活性, 表现出免疫调节活性, 并且对于维持 Treg 的活性和功能有重要作用^[11]。

在本文中, 将总结近年来关于 sFGL2 免疫调节作用方面的新进展, 并且探讨其在器官移植领域的临床应用前景。

1 sFGL2 的结构

关于 sFGL2 的结构, 目前已经研究的比较清楚。sFGL2 是由 *fgl2* 基因(pT49 基因)编码的, 人的 *fgl2* 基因位于 7q11.23(HGNC ID: 3696), 小鼠的 *fgl2* 基因位于 5qA3(MGI ID: 103266), 分别编码 439 及 432 个氨基酸, 两者之间有 80% 的同源

[收稿日期] 2016-03-18

[接受日期] 2016-08-30

[作者简介] 彭 博, 博士, 住院医师. E-mail: pengbo_2000@163.com

* 通信作者(Corresponding author). Tel: 021-64037269, E-mail: tyzhu@fudan.edu.cn

性^[12]。通过系统进化树分析,猪的 *fgl2* 基因与人的有更高的同源性,约为 89%^[13]。该基因在不同物种间高度的保守性,提示其编码的 FGL2 蛋白在正常生理过程中可能发挥着不可替代的重要作用^[14]。

sFGL2 为 260 kD 的四聚体,由四条相同的 65kD 的单体通过二硫键组成。在小鼠的 sFGL2 中,两条单体先通过 Cys⁹⁴—Cys⁹⁴、Cys¹⁸⁴—Cys¹⁸⁴,或者 Cys⁹⁷—Cys⁹⁷、Cys¹⁸⁷—Cys¹⁸⁷ 形成二聚体,再通过 Cys⁹⁴—Cys⁹⁷、Cys¹⁸⁴—Cys¹⁸⁷ 形成四聚体。在 sFGL2 的羧基端,还通过 Cys²⁰⁶—Cys²³⁵、Cys³⁶⁴—Cys³⁷⁷ 形成单体内二硫键,这样的结构对 sFGL2 的功能十分重要^[13]。

sFGL2 主要有两个功能片段区域,CC(coiled-coil)段及 FRED(fibrinogen-related domain)段。CC 段靠近氨基端(人 FGL2 为 AA73-165,小鼠为 AA71-157),具有高度的疏水性,与四聚体的形成密切相关,并且作为 mFGL2 的跨膜部分,可能参与了信号转导,同时其丝氨酸残基(人 FGL2 为 Ser⁹¹,小鼠为 Ser⁸⁹)对于 mFGL2 的凝血酶原酶活性至关重要^[15-17]。FRED 段靠近羧基端(人 FGL2 为 AA204-436,小鼠为 AA197-429),是 sFGL2 的特征片段,也被认为是可能具有免疫调节功能的片段,这是因为:(1)其他纤维蛋白原超家族的成员,如纤维蛋白原、tenascin、ficolin 等,有类似的 FRED 片段,并且表现出免疫抑制活性^[18-19];(2)使用针对 FRED 片段的单抗,可以抑制 sFGL2 的功能,而针对 CC 段的单抗无此效果^[18];(3)FRED 片段突变的 sFGL2,免疫调节功能丧失^[13]。深入研究 sFGL2 不同片段的功能,有助于进一步阐明 sFGL2 免疫调节作用的机制,也为其进一步药物开发奠定基础。

2 sFGL2 的受体

sFGL2 主要通过抗原递呈细胞(antigen presenting cell, APC)上的 FcγR II B/FcγR III 受体结合来发挥免疫调节作用,而非像同家族其他成员那样,与 Mac-1 或 TLR4 结合^[20]。FcγR II B(CD32)是单链跨膜蛋白受体,具有免疫受体酪氨酸抑制基序(immunoreceptor tyrosine-based inhibition motif, ITIM),与配体结合后酪氨酸发生磷酸化,与 SH2 结合,再募集蛋白磷酸酶(PTP),进而抑制基因的转录。而 FcγR III(CD16)是有两个亚单位的信号转导受体,具有免疫受体酪氨酸激活基序(immunoreceptor tyrosine-based activation

motif, ITAM),可以激活相关基因的转录,与 FcγR II B 作用相反。sFGL2 能同时与这两种受体结合,并且在不同细胞中发挥不同的作用,其原因可能一方面在于不同细胞表达的 FcγR II B/FcγR III 比例不同,另一方面在于 sFGL2 与它们的亲和力不同,从而发挥免疫激活或者抑制效应^[21]。

有趣的是,四聚体结构不是 sFGL2 发挥免疫调节作用所必需的,这与其同家族的其他成员不同。单体的 sFGL2 虽然与 FcγRIIB 受体的亲和力下降,但是却表现出更强的免疫抑制活性。这可能是由于四聚体的 sFGL2 位阻效应更强,影响信号转导所致;也可能是因为单体的 sFGL2 与抑制性受体 FcγRIIB 的亲和力强于激活性受体 FcγRIII,进而有更强的免疫抑制效果,但确切的机制还有待进一步研究^[13]。

3 sFGL2 与 T 细胞

Ruegg 和 Marazzi 最早报道 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 细胞可以组成性分泌 sFGL2^[2, 12],随后越来越多的报道显示,CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Treg 是分泌 sFGL2 的主要细胞^[9, 22-23],其中表达 TIGIT 分子(T cell immunoreceptor with Ig and ITIM domain)、具有高度抑制活性的 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Treg 亚群可大量分泌 sFGL2^[24]。此外,小肠中具有免疫抑制作用的 CD8α⁺ 上皮内淋巴细胞被发现可表达 *fgl2* 的 mRNA^[25];大鼠的心脏移植模型中,CD8⁺CD45RC^{low}Treg 与初始 CD8⁺Treg 相比,*fgl2* 基因表达上升^[26]。关于这些细胞分泌 sFGL2 信号通路的研究不多,有研究显示^[27],CD4⁺T 细胞经过 TNF-α、IFN-γ 刺激后可分泌 sFGL2,并且 c-Jun 氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)表达显著上升,抑制 JNK 后,sFGL2 表达下降;而 p38 及 ERK 无明显变化,提示丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路中的 JNK 可能是 CD4⁺T 细胞分泌 sFGL2 的关键。

sFGL2 对于 Treg 的功能也非常重要,在 *fgl2*^{-/-} 小鼠中,Treg 数量增加,但是抑制 T 细胞增殖的能力减弱;使用了抗 FGL2 单抗,Treg 的抑制功能同样减弱,并且与剂量相关,高剂量的单抗甚至可以几乎完全阻断 Treg 的抑制作用^[11]。对于 TIGIT⁺Treg,一旦中和或者去除 sFGL2,其抑制 T 细胞增殖的功能显著下降^[24]。这说明 Treg 不仅分泌 sFGL2,并且依赖 sFGL2 发挥其功能。

sFGL2 可以抑制 T 细胞的增殖,但是其具体的

途径尚有争议。Chan 等报道,在 ConA 及 anti-CD3、anti-CD28 刺激 T 细胞增殖实验中,加入 sFGL2 可抑制 T 细胞增殖,其抑制作用具有时间依赖性(主要在早期)和剂量依赖性,并且可以被抗 FGL2 单抗中和,表明 sFGL2 可以直接作用于 T 细胞,发挥抑制功能^[18]。而 Liu 等人报道,sFGL2 及其单体不能抑制 ConA 所致的 T 细胞增殖,只能抑制有 APC 参与的同种异型抗原刺激的 T 细胞增殖,表明 sFGL2 必须通过 FcγRIIB 作用 APC 来抑制 T 细胞增殖^[13, 20]。由于 T 细胞上很少表达 FcγRIIB,sFGL2 是否可以直接作用于 T 细胞,以及是否通过作用于某一种 T 细胞亚型来发挥作用,仍然有待研究。

sFGL2 还可以诱导 Th0 细胞向 Th2 细胞方向分化。利用射线处理的同种异型的成熟骨髓来源树突状细胞(BM-DC)刺激 T 细胞,加入 sFGL2 后,IL-4、IL-10 表达增加,IL-2、IFN-γ 表达下降^[18]。而利用 *fgl2*^{-/-} 小鼠的 T 细胞作为反应细胞进行混合淋巴细胞反应,发现 IL-4 的表达下降^[11]。将能分泌 sFGL2 的 TIGIT⁺ Treg 与初始 T 细胞共培养,发现 Th1、Th17 细胞显著受到抑制,而 Th2 细胞几乎不受影响^[24]。sFGL2 通过对 Th 细胞分化的影响,使得 Th2 细胞增多而 Th1、Th17 细胞下降,可以减轻 CLT 所致的细胞性排斥反应,有利于免疫耐受的形成。

4 sFGL2 对 APC 的作用

APC 上大量表达 sFGL2 的受体 FcγR II B/FcγR III, sFGL2 可以通过结合受体直接作用于 APC。研究显示,在 *fgl2*^{-/-} 小鼠的脾脏中,DC 及 B 细胞的比例及绝对数量上升了近 30%,提示 sFGL2 可以抑制 DC 及 B 细胞的数量增加^[11]。进一步的研究表明,在 LPS 刺激未成熟 DC 成熟的过程中加入 sFGL2,可以显著降低 MHC-II 分子及共刺激分子 CD80、CD86、CD40 的表达,从而抑制 DC 成熟,使其丧失抗原递呈的功能,减少 T 细胞的增殖^[11, 13, 18, 20]。其机制可能是 sFGL2 与 FcγR II B 结合后,引起 NK-κB 转位在各个时间段明显减少,进而降低表面分子的表达^[18]。

B 细胞上也表达有 FcγR II B,sFGL2 与之结合后,能够诱导 B 细胞凋亡;在不表达 FcγR II B 的 B 细胞株(A20IIA1.6)中,则可以避免 sFGL2 诱导的凋亡。Western blot 结果显示 C3 及 C7 被激活,PARP 被剪切,提示 sFGL2 诱导的 B 细胞凋亡可能

是由 caspase 级联反应介导的^[20]。对于一些非专职 APC,如肝窦内皮细胞,sFGL2 同样可以诱导其凋亡^[8]。这些研究表明,sFGL2 可以通过抑制 APC 的成熟及增殖,以及诱导 APC 的凋亡,进而阻断 T 细胞活化与增殖,发挥免疫调节作用。

5 sFGL2 与器官移植

随着环孢素、他克莫司、雷帕霉素等抗排斥药物的出现,器官移植取得了巨大的成功。但是,排斥反应依然是制约受者及移植物长期存活的重要因素,其中急性排斥反应(acute rejection, AR)是最常见的排斥类型^[28-29]。无论是细胞性还是体液性排斥反应,APC 递呈同种异型抗原,激活 T 细胞的增殖分化,都是其关键步骤。抑制 T 细胞的激活、增殖与发挥效应,对预防和治疗排斥反应、实现移植免疫耐受具有重要意义^[30-32]。

CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Treg 在实体器官的免疫耐受诱导与维持中发挥着重要作用,但其在临床应用中仍存在不少疑问与争议^[1, 33-36]。sFGL2 作为新发现的 Treg 效应分子,通过作用于 APC,可以抑制 DC 的成熟,诱导 B 细胞的凋亡,促使 Th0 细胞向 Th2 细胞分化,从而抑制 T 细胞的活化、增殖,有着良好的临床应用前景。已经有多项研究表明,sFGL2 在免疫耐受的诱导中发挥重要作用。在同种异型的小鼠皮肤移植模型中,静脉注射 sFGL2 组小鼠的移植皮肤存活时间明显长于对照组;一旦停止注射 sFGL2,移植皮肤在 3~9 d 内发生病理证实的细胞性排斥反应,提示 sFGL2 具有强大的免疫抑制作用^[20]。在大鼠的肝脏移植耐受模型中,研究者发现 FGL2 和 FOXP3 基因的表达同步上升^[37]。使用雷帕霉素诱导的小鼠心脏移植耐受组与不用药的排斥组相比,脾脏中及移植物中 Foxp3⁺FGL2⁺Treg 明显增多;使用抗 FGL2 抗体后,可以阻断免疫耐受的形成,提示雷帕霉素诱导的耐受可能是由 sFGL2 介导的^[38]。

为了进一步证明 sFGL2 的免疫抑制作用,Bartczak 等研究了 *fgl2* 过表达的转基因小鼠,发现其血浆 sFGL2 水平与野生型小鼠相比增加了 60%~70%,其 Treg 具有更强的抑制 T 细胞增殖的能力。同时,使用这种转基因小鼠进行 MHC 不相容的心脏移植,在不使用其他免疫抑制药物的情况下,约 50%受体可以不发生排斥,而这与移植物中增多的 Treg 紧密相关^[39]。Bezie 等利用腺病毒作载体,在大鼠中

过表达 *fgl2* 基因,同样实现了心脏移植的免疫耐受,并且利用这些耐受大鼠的脾脏细胞进行了急性和慢性排斥的过继细胞治疗,发现 B 细胞发挥了重要作用,可以抑制 CD4⁺ T 细胞的增殖,提示 sFGL2 可能参与诱导了调节性 B 细胞的生成^[40]。

有趣的是,在病理活检证实发生 AR 的肾移植受者中,发现血清中 sFGL2 的水平明显高于非 AR 受者及正常对照者,并且 II 级 T 细胞介导的排斥反应的血清中 sFGL2 水平明显高于 I 级 T 细胞介导的排斥反应组^[41];同时,sFGL2 的变化水平与外周中 Treg 的水平保持一致^[42]。同样的现象在小鼠心脏移植模型中也被发现,血清中 sFGL2 的最高水平出现在 AR 受者的急性期^[38]。既往的研究已经证实,在急性排斥的移植模型中,外周血 Treg 比例增加,并被募集到移植局部,发挥免疫调节作用,以抑制炎症、减轻组织损伤^[43-46]。sFGL2 与 Treg 同步升高,说明可能在排斥反应的早期阶段,Treg 因炎症反应反馈性升高,通过分泌 sFGL2 发挥作用^[33]。对自发性肝脏移植耐受模型的连续监测进一步证实了此观点。在移植的早期阶段(8~14 d),移植肝发生了病理证实的严重细胞性排斥,此时促炎相关基因及 Treg 相关基因(包括 *fgl2*)均高表达;但是后期,排斥反应逐渐被控制后,促炎相关基因进行性下降,而 Treg 相关基因仍然保持高表达^[37]。这也说明,血清中 sFGL2 的水平及 *fgl2* 基因的表达具有时相性,并不能独立作为区分排斥及耐受的标志物。

此外,还有研究显示,sFGL2 在体外可直接作用于肾小管上皮细胞(tubular epithelial cells, TEC),通过上调 Caspase、TNF、Bcl-2、NFKB 等家族中促凋亡基因而非下调抗凋亡基因,来诱导 TEC 的凋亡^[42]。TEC 的凋亡根据发生的时间,可以分为两个不同阶段,包括早期凋亡(12~48 h)与晚期凋亡(数天后)。早期凋亡会加重肾小管的损伤,进一步影响肾脏功能;而晚期凋亡发生于肾小管恢复的过程中,凋亡的 TEC 会快速被吞噬,减轻了周围组织的炎症反应,有助于肾小管的重塑^[47]。sFGL 引起的 TEC 凋亡主要发生于早期阶段,提示 sFGL2 及 Treg 在 AR 中可能还发挥着损伤作用。但是在体内的复杂环境中,其浓度是否足以引起 TEC 凋亡,以及凋亡究竟发生在何种阶段,还有待进一步研究^[21, 42]。

6 展 望

作为新的 Treg 效应分子,sFGL2 对于维持 Treg 的活性及功能有重要作用,受到人们越来越多的关注。sFGL2 可以通过作用于 APC,进而抑制 T 细胞的活化增殖,显示出强大的免疫抑制活性,对于预防和治疗排斥反应、诱导移植器官免疫耐受意义重大。考虑 FGL2 具有不同的表达形式及潜在的凝血酶原酶活性,深入研究其不同结构域的功能,有助于进一步阐明其作用机制,并且为将来开发新的药物打下坚实的理论基础。

参考文献

- [1] Shalev I, Schmelzle M, Robson SC, et al. Making sense of regulatory T cell suppressive function[J]. Semin Immunol, 2011,23(4):282-292.
- [2] Marazzi S, Blum S, Hartmann R, et al. Characterization of human fibroleukin, a fibrinogen-like protein secreted by T lymphocytes[J]. J Immunol, 1998,161(1):138-147.
- [3] Koyama T, Hall LR, Haser WG, et al. Structure of a cytotoxic T-lymphocyte-specific gene shows a strong homology to fibrinogen beta and gamma chains[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1987,84(6):1609-1613.
- [4] Ding JW, Ning Q, Liu MF, et al. Fulminant hepatic failure in murine hepatitis virus strain 3 infection: tissue-specific expression of a novel fgl2 prothrombinase[J]. J Virol, 1997, 71(12):9223-9230.
- [5] Ding JW, Ning Q, Liu MF, et al. Expression of the fgl2 and its protein product (prothrombinase) in tissues during murine hepatitis virus strain-3 (MHV-3) infection[J]. Adv Exp Med Biol, 1998,440:609-618.
- [6] Levy GA, Liu M, Ding J, et al. Molecular and functional analysis of the human prothrombinase gene (HFGL2) and its role in viral hepatitis[J]. Am J Pathol, 2000, 156(4): 1217-1225.
- [7] Clark DA, Ding JW, Yu G, et al. Fgl2 prothrombinase expression in mouse trophoblast and decidua triggers abortion but may be countered by OX-2[J]. Mol Hum Reprod, 2001, 7(2):185-194.
- [8] Selzner N, Liu H, Boehnert MU, et al. FGL2/fibroleukin mediates hepatic reperfusion injury by induction of sinusoidal endothelial cell and hepatocyte apoptosis in mice [J]. J Hepatol, 2012,56(1):153-159.
- [9] Mendicino M, Liu M, Ghanekar A, et al. Targeted deletion of Fgl-2/fibroleukin in the donor modulates immunologic response and acute vascular rejection in cardiac xenografts [J]. Circulation, 2005,112(2):248-256.
- [10] Ning Q, Sun Y, Han M, et al. Role of fibrinogen-like protein 2 prothrombinase/fibroleukin in experimental and

- human allograft rejection[J]. *J Immunol*, 2005,174(11): 7403-7411.
- [11] Shalev I, Liu H, Kosciak C, et al. Targeted deletion of fgl2 leads to impaired regulatory T cell activity and development of autoimmune glomerulonephritis[J]. *J Immunol*, 2008,180(1):249-260.
- [12] Rüegg C, Pytela R. Sequence of a human transcript expressed in T-lymphocytes and encoding a fibrinogen-like protein[J]. *Gene*, 1995,160(2):257-262.
- [13] Liu H, Yang PS, Zhu T, et al. Characterization of fibrinogen-like protein 2 (FGL2): monomeric FGL2 has enhanced immunosuppressive activity in comparison to oligomeric FGL2[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2013,45(2): 408-418.
- [14] Yang G, Hooper WC. Physiological functions and clinical implications of fibrinogen-like 2: A review[J]. *World J Clin Infect Dis*, 2013,3(3):37-46.
- [15] Chan CW, Chan MW, Liu M, et al. Kinetic analysis of a unique direct prothrombinase, fgl2, and identification of a serine residue critical for the prothrombinase activity[J]. *J Immunol*, 2002,168(10):5170-5177.
- [16] Yuwaraj S, Ding J, Liu M, et al. Genomic characterization, localization, and functional expression of FGL2, the human gene encoding fibroleukin: a novel human procoagulant[J]. *Genomics*, 2001,71(3):330-338.
- [17] Ghanekar A, Mendicino M, Liu H, et al. Endothelial induction of fgl2 contributes to thrombosis during acute vascular xenograft rejection[J]. *J Immunol*, 2004,172(9): 5693-5701.
- [18] Chan CW, Kay LS, Khadaroo RG, et al. Soluble fibrinogen-like protein 2/fibroleukin exhibits immunosuppressive properties; suppressing T cell proliferation and inhibiting maturation of bone marrow-derived dendritic cells[J]. *J Immunol*, 2003,170(8):4036-4044.
- [19] Smiley ST, King JA, Hancock WW. Fibrinogen stimulates macrophage chemokine secretion through toll-like receptor 4[J]. *J Immunol*, 2001,167(5):2887-2894.
- [20] Liu H, Shalev I, Manuel J, et al. The FGL2-FcγRIIb pathway: a novel mechanism leading to immunosuppression[J]. *Eur J Immunol*, 2008,38(11):3114-3126.
- [21] Wang L, Yang C, Xu M, et al. The role of soluble fibrinogen-like protein 2 in transplantation: protection or damage[J]. *Transplantation*, 2014,97(12):1201-1206.
- [22] Fontenot JD, Rasmussen JP, Gavin MA, et al. A function for interleukin 2 in Foxp3-expressing regulatory T cells[J]. *Nat Immunol*, 2005,6(11):1142-1151.
- [23] Zheng Y, Josefowicz SZ, Kas A, et al. Genome-wide analysis of Foxp3 target genes in developing and mature regulatory T cells[J]. *Nature*, 2007,445(7130):936-940.
- [24] Joller N, Lozano E, Burkett PR, et al. Treg cells expressing the coinhibitory molecule TIGIT selectively inhibit proinflammatory Th1 and Th17 cell responses [J]. *Immunity*, 2014,40(4):569-581.
- [25] Denning TL, Granger SW, Mucida D, et al. Mouse TCRαβ + CD8αβ intraepithelial lymphocytes express genes that down-regulate their antigen reactivity and suppress immune responses[J]. *J Immunol*, 2007,178(7): 4230-4239.
- [26] Li XL, Ménoret S, Bezie S, et al. Mechanism and localization of CD8 regulatory T cells in a heart transplant model of tolerance[J]. *J Immunol*, 2010,185(2):823-833.
- [27] Zhao Z, Wang L, Yang C, et al. Soluble FGL2 induced by tumor necrosis factor-α and interferon-γ in CD4⁺ T cells through MAPK pathway in human renal allograft acute rejection[J]. *J Surg Res*, 2013,184(2):1114-1122.
- [28] Nankivell BJ, Alexander SI. Rejection of the kidney allograft[J]. *N Engl J Med*, 2010,363(15):1451-1462.
- [29] Koo EH, Jang HR, Lee JE, et al. The impact of early and late acute rejection on graft survival in renal transplantation[J]. *Kidney Res Clin Pract*, 2015,34(3):160-164.
- [30] Franzese O, Mascali A, Capria A, et al. Regulatory T cells in the immunodiagnosis and outcome of kidney allograft rejection[J]. *Clin Dev Immunol*, 2013,2013:852395.
- [31] Morozumi K, Takeda A, Otsuka Y, et al. Reviewing the pathogenesis of antibody-mediated rejection and renal graft pathology after kidney transplantation [J]. *Nephrology (Carlton)*, 2016,21 Suppl 1:4-8.
- [32] Pouliquen E, Koenig A, Chen CC, et al. Recent advances in renal transplantation: antibody-mediated rejection takes center stage[J]. *F1000Prime Rep*, 2015,7:51.
- [33] Chruscinski A, Sadozai H, Rojas-Luengas V, et al. Role of Regulatory T Cells (Treg) and the Treg Effector Molecule Fibrinogen-like Protein 2 in Alloimmunity and Autoimmunity[J]. *Rambam Maimonides Med J*, 2015,6(3).
- [34] McMurchy AN, Bushell A, Levings MK, et al. Moving to tolerance: clinical application of T regulatory cells[J]. *Semin Immunol*, 2011,23(4):304-313.
- [35] Shan J, Guo Y, Luo L, et al. Do CD4⁺ Foxp3⁺ Treg cells correlate with transplant outcomes: a systematic review on recipients of solid organ transplantation[J]. *Cell Immunol*, 2011,270(1):5-12.
- [36] Li XC, Turka LA. An update on regulatory T cells in transplant tolerance and rejection[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2010,6(10):577-583.
- [37] Xie L, Ichimaru N, Morita M, et al. Identification of a novel biomarker gene set with sensitivity and specificity for distinguishing between allograft rejection and tolerance[J]. *Liver Transpl*, 2012,18(4):444-454.
- [38] Urbanellis P, Shyu W, Khattar R, et al. The regulatory T cell effector molecule fibrinogen-like protein 2 is necessary for the development of rapamycin-induced tolerance to fully MHC-mismatched murine cardiac allografts [J].

- Immunology, 2015,144(1):91-106.
- [39] Bartczak A, Chruscinski A, Mendicino M, et al. Overexpression of Fibrinogen-Like Protein 2 Promotes Tolerance in a Fully Mismatched Murine Model of Heart Transplantation [J]. *Am J Transplant*, 2016, 16 (6); 1739-1750.
- [40] Bézie S, Picarda E, Tesson L, et al. Fibrinogen-like protein 2/fibroleukin induces long-term allograft survival in a rat model through regulatory B cells[J]. *PLoS One*, 2015, 10 (3):e0119686.
- [41] Zhao Z, Yang C, Tang Q, et al. Serum level of soluble fibrinogen-like protein 2 in renal allograft recipients with acute rejection: a preliminary study[J]. *Transplant Proc*, 2012,44(10):2982-2985.
- [42] Zhao Z, Yang C, Wang L, et al. The regulatory T cell effector soluble fibrinogen-like protein 2 induces tubular epithelial cell apoptosis in renal transplantation[J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2014,239(2):193-201.
- [43] Wei S, Kryczek I, Zou W. Regulatory T-cell compartmentalization and trafficking[J]. *Blood*, 2006, 108 (2):426-431.
- [44] Aquino-Dias EC, Joelsons G, da Silva DM, et al. Non-invasive diagnosis of acute rejection in kidney transplants with delayed graft function[J]. *Kidney Int*, 2008,73(7):877-884.
- [45] Taflin C, Nochy D, Hill G, et al. Regulatory T cells in kidney allograft infiltrates correlate with initial inflammation and graft function [J]. *Transplantation*, 2010, 89 (2); 194-199.
- [46] Salcido-Ochoa F, Yusof N, Hue SS, et al. Are we ready for the use of foxp3(+) regulatory T cells for immunodiagnosis and immunotherapy in kidney transplantation? [J]. *J Transplant*, 2012,2012:397952.
- [47] Lieberthal W, Levine JS. Mechanisms of apoptosis and its potential role in renal tubular epithelial cell injury[J]. *Am J Physiol*, 1996,271(3 Pt 2):F477-F488.

[本文编辑] 廖晓瑜, 贾泽军