

136-138

## NK 细胞的免疫学调节功能

R3p2.12

R32p.28

山东省医学科学院基础医学研究所(250062)

山东肿瘤生物治疗研究中心

田志刚 孙 纳综述

**摘要** NK 细胞对靶细胞的溶解杀伤作用并不是 NK 细胞在机体免疫反应中的最主要功能。NK 细胞可通过对 MΦ、粒细胞、树突状细胞的调节作用而控制天然免疫力。NK 细胞可以作用于 CD4<sup>+</sup> 细胞和 CD8<sup>+</sup> T 细胞以强化获得性免疫。NK 细胞还可作用于造血体系以调节免疫系统的发生。这些均证明 NK 细胞对免疫系统发生、发展及功能均具有调节作用。

NK 细胞是三大类淋巴样细胞之一,一直被誉为了机体抗癌、抗病毒的前哨。但是自 NK 发现以来,对 NK 的本质的认识远不如另二类淋巴样细胞(B 细胞、T 淋巴细胞)那么透彻,尤其是对 NK 的发生发育和识别功能的研究远滞后于 B 细胞和 T 细胞。同时有关 NK 的功能范畴亦同样不甚明确。近几年有关 NK 的功能研

究有了长足的进步,人们开始认为早期所发现的 NK 溶解细胞功能并不能代表 NK 最主要的体内生物学效应<sup>[1]</sup>。现将有关内容概述如下。

## 一、NK 细胞是机体天然免疫的主要承担者

T 淋巴细胞在抗肿瘤、抗病毒中担任十分重要的任务。其抗肿瘤、抗病毒的免疫反应需相应抗原的再刺

余此类推后发现该个体的 NK 克隆群可分出针对不同靶细胞的不同克隆群组,提示每一个体 NK 对异体抗原的识别存在受体库。由于 NKR 受体库尚需众多工作,尚无法构画出 TCR 那样多态性分布及基因重排机制,相信近几年将会有突破性进展。

2. TCR/MHC 和 NKR/MHC 比较 TCR/MHC 的相互识别将产生活化信号而启动 CTL 对靶细胞的杀伤,NKR/MHC 的相互识别则产生抑制信号而控制 NK 处于非活化状态。抗 TCR 单抗(包括抗 CD3)可引起 CTL 对靶细胞的杀伤,该单抗与 TCR 的结合模拟了 TCR 对抗原的识别,抗 NKR(如抗 p58)单抗则模拟了 NKR 对 MHC I 类分子的识别而极强地抑制了 NK 的活化。另一方面具备遮盖功能的 TCR 单抗可阻止 CTL 对 MHC 的识别而抑制 CTL 的杀伤,而遮盖 p58 分子则可阻断 NKR 对 MHC 的识别而启动 NK 的杀伤功能。

## 结 语

免疫系统三大淋巴类细胞(T,B,NK)中仅 NK 的识别机制尚不明确,多年来一直是免疫学家关注的焦点。鉴于 NK 和 CTL 承担着对机体自稳的主要任务,阐明这二类细胞识别机制的异同点,对于彻底描述免疫系统的功能具有十分重要的意义。本文初步介绍了 NKR 的研究进展,认识到 NK 与 CTL 在 MHC 识别上几乎覆盖了机体所有细胞,CTL 通过 MHC 分子而识别杀伤相应靶细胞,NK 则通过识别 MHC 分子处于

“静止”的预备状态,当 MHC 分子发生变化 NK 则立即启动,以弥补 CTL 的不足,保证机体不出现“免疫非监视区”。该理论的建立将利于解释病毒性疾病、癌症、自身免疫病和衰老中免疫系统所应承担的功能及由此导致的病理生理现象。

## 参 考 文 献

- 1 Trinchieri G. *Adv Immunol*, 1989;47:187
- 2 Lanier LL & Phillips JH. *Current Opinion in Immunol*. 1992;4:38
- 3 Storkus WJ et al. *PNAS*, 1989;86:2361
- 4 Storkus WJ et al. *PNAS*, 1991;88:5989
- 5 Bjorkman PJ et al. *Nature*, 1987;329:506
- 6 Sentman CL et al. *Eur J Immunol*, 1991;22:2821
- 7 Bix M et al. *Nature*, 1991;349:329
- 8 Morreta A et al. *J Exp Med*, 1990;172:1589
- 9 Wagtmann N et al. *Natural Immunity*, 1994;13:195A
- 10 Morreta A et al. *J Exp Med*, 1994;180:545
- 11 Bottino C et al. *Seminar In Immunol*, 1995;7:67
- 12 Karlhofer FM et al. *Nature*, 1992;358:66
- 13 Karlhofer FM et al. *Trans Assoc Amer Physicians*. 1992; 105:72
- 14 Karlhofer FM et al. *J Immunol*, 1994;153:2407
- 15 Jorgensen JL et al. *Ann Rev Immunol*, 1992;10:835
- 16 Ryan JC et al. *J Immunol*, 1992;149:1631
- 17 Aramburil J et al. *J Immunol*, 1991;147:714
- 18 Hofer E et al. *Immunol Today*, 1992;13:429

激和其刺激信号的协同。尤为重要的是T细胞对特定抗原的反应化是T细胞库中极少比例的T细胞的反应,这种反应的放大需要相当长的过程方可达到峰值(10天以上),从而产生针对靶细胞的杀伤。与之相比NK细胞在体内针对病毒感染细胞和肿瘤细胞则不需特异抗原的刺激,免疫复合物和靶细胞表面结构均可直接诱发NK的免疫反应。NK的CD16表面分子(FcR低亲和力受体)对免疫复合物或针对IgG的ADCC效应搭起了NK与B细胞协作的桥梁。NK细胞被触发的第一个反应是迅速分泌大量的细胞因子(IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , GM-CSF, IL-3, M-CSF等),其中IFN- $\gamma$ 在体内的免疫反应至关重要<sup>[2]</sup>。NK细胞在机体受病毒或肿瘤攻击后反应十分迅速,可在数小时或一天内达到高峰,且每次免疫反应中可调动大部分NK细胞参与,这种免疫反应的速度和幅度均远大于T细胞。

NK细胞所产生的细胞因子的主要意义在于调节吞噬细胞的功能。采用T细胞和B细胞均缺陷的SCID鼠为实验模型,发现该鼠含有正常的NK和M $\Phi$ 功能。采用抗IFN- $\gamma$ 单抗或抗NK抗体以阻断SCID鼠体内IFN- $\gamma$ 的功能或直接去除NK细胞,该鼠均出现M $\Phi$ 的数量及功能的大幅度下降,同时极易被肿瘤、细菌或病毒所攻击致死<sup>[3]</sup>。同时发现吞噬细胞体内所产生的TNF- $\alpha$ 并由此杀灭受感染细胞的过程亦同样可被IFN- $\gamma$ 单抗或NK单抗所阻断<sup>[4]</sup>。NK细胞体内产生IFN- $\gamma$ 的能力主要受IL-12的调节,体内IL-12的来源主要由吞噬细胞(单核细胞、巨噬细胞、中性粒细胞、树突状细胞、郎格罕细胞等)所提供,从而形成了一个互相调节的天然免疫防线。

近年来人们发现另一类T细胞: $\gamma\delta$ TCR<sup>+</sup>T细胞在天然免疫中占十分重要地位。该细胞不同于 $\alpha\beta$ TCR<sup>+</sup>T细胞,对MHC I类或II类同种异体抗原无免疫反应,对多肽抗原可直接识别(即无MHC限制性),表面标志为 $\alpha\beta$ TCR<sup>-</sup>, CD4<sup>-</sup>, CD8<sup>-</sup>。 $\gamma\delta$ TCR<sup>+</sup>T细胞的这些特性均与NK细胞接近,被称为“NK样T细胞”,NK细胞可通过所分泌的IFN- $\gamma$ 正向启动或调控 $\gamma\delta$ TCR<sup>+</sup>T细胞,二者之间的关系以及在天然免疫中的相互地位将成为将来的热点课题。

## 二、NK细胞是获得性细胞免疫的核心调节细胞

在抗原特异的获得性免疫反应中,IL-12的主要作用是促发Th I类细胞因子的产生并同时抑制Th I类细胞因子的产生。其主要特征为IFN- $\gamma$ 和IL-2的体内含量升高而IL-4含量下降,从而促发了以细胞免疫反应为主、体液免疫反应为辅的免疫反应类型,这种免疫

反应类型适宜于机体对抗肿瘤、病毒及胞内寄生菌的攻击。正常BALB/C鼠为利氏曼菌易感鼠,可导致100%死亡。在感染早期注入IL-12后,不但可大幅度减少死亡率,还可使小鼠产生针对再次攻击的免疫力。如果将该小鼠NK去除,IL-12治疗不产生上述治疗效果,亦不出现Th I类细胞因子占主导的细胞免疫反应。正常CH3鼠为利氏曼菌不敏感鼠,体内呈现Th I类细胞因子状态。当去除NK细胞后,体内呈现Th I类细胞因子状态,同时变为利氏曼菌敏感而致死。上述试验直接证明IL-12对机体Th I类细胞因子的主导作用完全依赖于NK细胞的存在,其中NK细胞产生IFN- $\gamma$ 至关重要。这些结论进一步提示NK细胞对获得性细胞免疫的产生与维持至关重要。NK细胞对Th1/Th2的促平衡或漂移作用将成为近期的热点课题,有助于将天然免疫与获得性免疫连接起来进行整体分析。

在CTL反应中已经发现抗原刺激后1~3天内首先为NK达到高峰。当NK活性开始下降时CTL开始逐渐上升,于5~10天达高峰。这两类细胞毒细胞在时间的先后出现与配合预示着NK细胞在获得性免疫中的作用。SCID鼠和裸鼠体内均无T细胞反应,当病毒感染时NK细胞大幅度增高且可持续远比正常BALB/C鼠长的NK高峰反应期(可达14天),正常鼠仅持续3天左右<sup>[5]</sup>。NK细胞活性在正常鼠内受CTL调控,其CD8<sup>+</sup>CTL细胞可通过产生IL-4和TGF- $\beta$ (又称为CD8<sup>+</sup>Th II类细胞因子)抑制NK活性。NK和CTL均可受IL-2的正向调节,二者受IL-2调节的状况有极大区别,NK细胞可持续表达低亲和力IL-2R,从而在任何时间均可针对较高浓度IL-2而出现反应;CTL细胞仅在活化后表达高亲和力IL-2R,从而只有活化的有限的T细胞克隆可出现针对IL-2的反应,但IL-2仅需较低浓度即可触发反应。NK和CTL共同承担着获得性细胞免疫的功能,二者在时相及受调节预备状态(primed)上均有互补,提示NK细胞在获得性免疫中的重要地位。

近年发现NK缺陷病人承受着危及生命的多种病毒的感染。该病人体内CD3<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>NK细胞缺乏,同时CD8<sup>+</sup>CD45RO<sup>+</sup>T细胞(记忆T细胞)和CD8<sup>+</sup>CD57<sup>+</sup>(效应T细胞)的数量大幅度下降<sup>[6]</sup>。正常鼠NK被去除后,机体对多种病原体的侵袭和肿瘤产生的抵抗力大幅度下降,尤其是再次免疫反应较难产生。这主要因为NK缺乏而导致CD8<sup>+</sup>的CTL的功能丧失有关。采用混合淋巴细胞试验(MLC)观察NK对CTL的调节作用,发现在反应体系中去除CD<sup>-</sup>CD16<sup>+</sup>

CD56<sup>+</sup>的NK细胞后,CTL细胞可针对同种异体抗原产生增殖反应而无法分化为成熟的具杀伤功能的效应细胞。CTL前体细胞分化为成熟CTL必须直接与NK细胞接触,NK细胞分泌的可溶性分子无此效应。NK细胞与CTL接触的分子为CD56<sup>LT</sup>。采用抗NK单抗(NK1.1)去除小鼠体内NK后,该小鼠无法产生针对所荷黑色素瘤(B16)的特异性CD8<sup>+</sup>CTL细胞,而且对再次攻击无记忆反应。证明肿瘤浸润的NK细胞(TINK)对产生肿瘤特异的CTL至关重要。该荷瘤模型改用流感病毒攻击亦获同样结论<sup>[62]</sup>。尤为引人注目的发现是,不仅原始T细胞( naive T,初步免疫反应的主体细胞)需要NK的辅助方可启动免疫反应,休止的记忆T细胞(二次免疫反应的主体细胞)也需要NK的辅助方可分化为效应细胞而最终行使免疫学功能。在CTL的分化中,NK细胞是否首先触发了CD4<sup>+</sup>的Th细胞而使机体处于Th1状态,继而促进了CTL的功能仍有待进一步验证。

### 三、NK细胞是造血的主要调控成分

鉴于是否存在NK功能亚群或者类似于Th1/Th2的分泌不同类细胞因子的亚群尚不明确,同时不同活化状态的NK细胞本质的资料亦不充足,导致NK对造血的调控作用仍众说纷纭(另文详细介绍)。目前主要有三大方面的研究。

1. 对自身造血的影响:主要有二大学派:“NK抑制造血学说”和“NK促进造血学说”。这二派学说所采用的NK的活化状态不同(例如IL-2刺激与否)、NK的亚群鉴定方法不同(针对不同的NK识别受体,另文介绍)和NK可分泌细胞因子种类不同(TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , TGF- $\beta$ 抑制造血; IL-3, IL-6, GM-CSF, M-CSF, IL-7等促进造血),从而得出了各自假说。这些假说的最终定论均有待于NK细胞最终本质的揭秘。

2. 对异体骨髓的影响:NK细胞对异体实体器官的排斥功能并不十分明显,但针对异体骨髓植入物的排斥却远快于强于T细胞体系。纯系小鼠F1代的NK细胞甚至可针对母代的骨髓产生排斥反应,从而出现了

不符合器官免疫排斥规律的“杂交抵抗(hybrid resistance)现象”。这些现象的解释均有待于NK受体及识别功能的彻底揭秘,其潜在的应用价值将十分远大。

3. 体外对造血干细胞的影响:为使NK细胞对造血的调控更为具体直观,同时已发现NK细胞的体内定位迁移与造血干细胞(CD34<sup>+</sup>)基本一致(一起发源于胎肝、骨髓等),各国学者开始采用“纯化”的NK和CD34<sup>+</sup>干细胞进行体外培养以观察二者的直接相互作用。相信该领域的研究将为形成新的骨髓移植/过继细胞免疫治疗(BMT/ACI)联合治疗方案奠定基础。

### 结 语

NK细胞是机体十分重要的细胞群体,它几乎参与了免疫系统的发生、发展及效应等重要环节的调节过程。NK细胞可通过对造血干细胞的作用而促进造血体系分化为淋巴系统。NK细胞可通过对M $\Phi$ , Mo, G, 树突状细胞等的作用而强化天然免疫力。NK细胞还可作用于CD4<sup>+</sup>T细胞和CD8<sup>-</sup>CTL细胞以强化获得性免疫力,同时通过其具备的CD16分子而辅助B细胞行使功能。因此,NK细胞贯穿于整个免疫系统,将免疫系统的发育、天然免疫力的产生、获得性免疫力的启动等环节连为一体,以维持机体免疫状态的正常运行。尽管免疫学研究中NK细胞的文献远少于T细胞和B细胞,但是近年来NK细胞的研究已成为十分重要的领域。我国NK细胞的研究除较多探讨NK细胞毒方法学外,十分缺乏对NK细胞生物学及免疫学的基础研究,应该引起足够的注意。

### 参 考 文 献

- 1 Trinchieri G. Seminars in Immunol, 1995;7:85
- 2 Cuturi MC et al. J Exp Med, 1989;169:569
- 3 Bancroft GJ et al. J Immunol, 1989;145:127
- 4 Sher A et al. J Immunol, 1993;150:3982
- 5 Su HC et al. J Immunol, 1993;151:4874
- 6 Kos J & Engleman EG. Immunol Today, 1996;17:175
- 7 Kos J & Engleman EG. J Immunol, 1995;155:578
- 8 Kurosawa S et al. Immunology, 1995;85:338

来稿请抄写或打印在16开单面方格稿纸上,要求字迹工整,标点符号清楚,并占一格。文中的外文字母(包括正文中、参考文献)请用打字机隔行打印,注意大小写与上下角。并列的中文词间用顿号分开,并列的外文词或阿拉伯数字用逗号分开。