

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⁺细胞和CD8⁺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是机体抗癌、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^[1]。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 Aramburul J et al. J Immunol, 1991;147:714
- 18 Hofer E et al. Immunol Today, 1992;13:429

CD56⁺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^{LT}。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⁺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^[62]。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⁺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- α , IFN- γ , TGF- β 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⁺)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⁺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 Φ , 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⁺T细胞和CD8⁻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。