

# 炎症性肠病患者NK细胞激活和效应应答

申民强, 刘占举

申民强, 刘占举, 郑州大学第二附属医院消化内科 河南省郑州市 450014

申民强, 中国人民解放军152医院消化内科 河南省平顶山市 467000

国家自然科学基金资助项目, No. 30571751

通讯作者: 刘占举, 450014, 河南省郑州市经八路2号, 郑州大学第二附属医院消化内科. zhanjuli@yahoo.com

电话: 0371-63939084 传真: 0371-63934118

收稿日期: 2008-07-19 修回日期: 2008-08-26

接受日期: 2008-09-01 在线出版日期: 2008-10-08

## NK cell activation and immune response in inflammatory bowel disease

Min-Qiang Shen, Zhan-Ju Liu

Min-Qiang Shen, Zhan-Ju Liu, Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450014, Henan Province, China

Min-Qiang Shen, Department of Gastroenterology, the 152<sup>th</sup> Hospital of Chinese PLA, Pingdingshan 467000, Henan Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 30571751

Correspondence to: Zhan-Ju Liu, Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Zhengzhou University, 2 Jingba Road, Zhengzhou 450014, Henan Province, China. zhanjuli@yahoo.com

Received: 2008-07-19 Revised: 2008-08-26

Accepted: 2008-09-01 Published online: 2008-10-08

## Abstract

Inflammatory bowel disease (IBD) is closely associated with the abnormal immune response of intestinal immune system to enterobacteria and dietary antigens. Large amounts of mononuclear lymphocyte infiltrates and high expression levels of proinflammatory cytokines and costimulatory molecules are present in inflamed mucosa. NK cells, involved in innate and acquired immune response, have cytolytic activities through secretion of lytic proteins, and produce proinflammatory mediators. Increased infiltration of NK cells present in inflamed mucosa of IBD expresses high levels of activated molecules and proinflammatory cytokines, and plays a role in intestinal mucosal damage.

**Key Words:** Inflammatory bowel disease; NK cell; Immune response

Shen MQ, Liu ZJ. NK cell activation and immune response in inflammatory bowel disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2008; 16(28): 3173-3177

## 摘要

炎症性肠病与肠道黏膜免疫系统对肠腔内细菌和食物抗原等异常免疫应答有密切关系,在炎症肠黏膜组织内有大量激活的单个核淋巴细胞浸润,表达高水平的促炎症细胞因子和辅助刺激信号分子等. NK细胞是先天性和获得性免疫应答的重要淋巴细胞,主要通过分泌细胞毒杀伤蛋白对靶细胞进行直接杀伤,并分泌促炎症介质. 在炎症性肠病患者炎症肠黏膜组织内有大量NK细胞浸润,表达高水平激活分子,并分泌促炎症细胞因子,参与肠黏膜炎症损伤.

**关键词:** 炎症性肠病; NK细胞; 免疫应答

申民强, 刘占举. 炎症性肠病患者NK细胞激活和效应应答. *世界华人消化杂志* 2008; 16(28): 3173-3177

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/16/3173.asp>

## 0 引言

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)包括克罗恩病(Crohn's disease, CD)和溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC). 虽然研究发现IBD的发生主要与肠道免疫应答异常有密切关系,但其病因和发病机制仍不太清楚. 目前,国内外大多学者认为是由于多因素相互作用所致,肠壁黏膜免疫调节异常、持续的肠道感染、肠壁黏膜屏障缺损、遗传和环境因素等共同参予疾病发生进程<sup>[1-2]</sup>. CD主要表现为整个肠壁黏膜组织肉芽肿性炎症,多发生在回肠末端和升结肠段,也可发生在口腔、食道、胃和肛门区;而UC仅限于结肠. 在IBD的肠壁黏膜组织中,有大量激活的单个核淋巴细胞浸润,如CD25<sup>+</sup>CD69<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> T、CD20<sup>+</sup> B、CD25<sup>+</sup> NK细胞、CD68<sup>+</sup>巨噬细胞和树突状细胞. 这些淋巴细胞表面表达有很高的辅助刺激信号分子,如CD40<sup>+</sup>ICOS<sup>+</sup>RANKL<sup>+</sup> 4-1BB<sup>+</sup>的CD4<sup>+</sup> T细胞、

## ■背景资料

虽然研究发现IBD的发生主要与肠道免疫应答异常有密切关系,但其病因和发病机制仍不太清楚. 目前,国内外大多学者认为是由于多因素相互作用所致,肠壁黏膜免疫调节异常、持续的肠道感染、肠壁黏膜屏障缺损、遗传和环境因素等共同参予疾病发生进程.

## ■同行评议者

潘秀珍, 教授, 福建省立医院消化研究室; 任建林, 教授, 厦门大学附属中山医院消化内科

## ■ 研发前沿

目前有些学者发现CD和UC患者的临床免疫差异在个别病例中也不完全一致,尤其在CD的早期、诱导期和效应期, Th1和Th2两种免疫应答均可出现。因此,有学者提议使用患者的先天性和后天获得性免疫异常来解释。

CD4<sup>+</sup>CD80<sup>+</sup>CD86<sup>+</sup>RANK<sup>+</sup> 4-1BBL<sup>+</sup>的单核巨噬细胞或树突状细胞,还表达有很高的趋化因子受体(如CCR5、CCR7、CCR9)及促白细胞移动分子(P-selectin、E-selectin、ICAM-1、VCAM-1)。CD肠壁黏膜组织中, CD4<sup>+</sup> T细胞受到体外信号刺激,产生大量的辅助T细胞(Th)1型促炎症细胞因子,如白介素(IL)-2,干扰素(IFN)- $\gamma$ ,肿瘤坏死因子(TNF)- $\alpha$ 等。近年来,在CD炎症肠壁黏膜内也发现有大量的其他促炎症细胞因子表达,如IL-12、IL-15和IL-18。IL-12主要是抗原递呈细胞(如单核巨噬细胞、树突状细胞)分泌的一种细胞因子,他通过结合T细胞表面的受体(IL-12R $\beta$ 1、 $\beta$ 2),激活细胞内Janus酪氨酸激酶2和Tyk2,诱导信号传导因子STAT-4或STAT-3基因转录,从而发挥其生物学效应<sup>[3]</sup>。IL-12可强烈地刺激T、NK细胞激活、分化、IFN- $\gamma$ 分泌、CD8细胞毒效应(CTL)应答和NK细胞介导的细胞毒效应,他在Th1性免疫应答和细胞介导的免疫反应中起到中心作用。IL-12可直接刺激CD患者外周血和肠壁黏膜组织中CD4<sup>+</sup> T细胞激活,并产生大量促炎症细胞因子,提示其与CD发生有密切关系<sup>[3]</sup>。研究发现<sup>[4]</sup>,在IBD患者的炎症肠壁黏膜内有大量IL-15阳性细胞浸润,体外培养发现LPS可刺激IBD患者肠黏膜固有层组织内单个核淋巴细胞分泌IL-15,进而增强和诱导炎症肠壁内T细胞的激活和促炎症细胞因子的分泌。另外,IL-18也在CD患者的病变肠黏膜中有很高的表达,体外实验证实IL-18可刺激CD患者肠黏膜组织中CD4<sup>+</sup> T细胞的激活等<sup>[5]</sup>。

UC患者主要表现为结肠壁浅表黏膜组织炎症,可出现溃疡及急性脓性白细胞浸润。UC患者的临床免疫特征主要表现为Th2型免疫应答,肠壁黏膜组织中激活的CD4<sup>+</sup> T细胞主要分泌IL-4和IL-13<sup>[11-12]</sup>。目前有些学者发现CD和UC患者的临床免疫差异在个别病例中也不完全一致,尤其在CD的早期、诱导期和效应期, Th1和Th2两种免疫应答均可出现。因此,有学者提议使用患者的先天性和后天获得性免疫异常来解释。正如在CD病变发生时,表现有肠上皮细胞黏膜屏障缺损和通过诱导细菌抗原激活核因子NF- $\kappa$ B的易感基因NOD2/CARD15引起病变<sup>[2]</sup>。

## 1 NK细胞免疫应答效应

NK细胞是一种来自于骨髓造血细胞,无T和B细胞表面特征,他们的胞质中的含有许多嗜苯胺颗粒样的物质,占外周血总淋巴细胞的10%-15%,

他们的细胞表型是CD3<sup>-</sup>CD56<sup>+</sup>,在外周血中以CD56<sup>dim</sup>为主,而在淋巴结中则主要是CD56<sup>bright</sup>,其中90%的外周血NK细胞为CD56<sup>dim</sup>CD16<sup>+</sup>,而10%仅为CD56<sup>bright</sup>CD16<sup>-</sup>。前者主要拥有细胞毒活性,而后者可分泌各种促炎症细胞因子<sup>[6-7]</sup>。另外,这两类NK细胞表面趋化因子和黏附分子表达也不同,提示他们向组织内着陆分布有差异<sup>[8]</sup>。NK细胞与CD8<sup>+</sup> CTL细胞一样,通过分泌细胞毒杀伤蛋白质(如perforin, granzymes)对靶细胞进行直接杀伤,同时可分泌促炎症细胞因子(如TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ )。NK细胞的功能包括控制病毒和细菌的感染,调节体内环境的稳定,产生细胞因子,对肿瘤细胞的杀伤效应,并建立一个先天性免疫和获得性免疫间的联系<sup>[9]</sup>。NK细胞无需T细胞表面受体或免疫球蛋白信号而发挥其的细胞毒杀伤功能,其效应应答是通过两个独特的受体系统而发挥作用,其一是通过I类HLA分子识别相应抗原而抑制免疫应答;其二是通过非HLA分子来杀伤靶细胞。NK细胞表面结合HLA-I类分子的受体按功能可分为抑制性受体和激活性受体。前者的胞质内含有免疫受体酪氨酸抑制序列分子,而后者则为胞质内含有免疫受体酪氨酸激活分子。NK细胞的抑制性受体包括对HLA-A、B、C特异的免疫球蛋白样的杀伤抑制性受体(Ig-like killer inhibitory receptor, KIR)、对HLA-E特异的CD94/NKG2A受体和I类MHC分子特异的IL-T2/LIR1受体。KIR基因家族有15个基因和2个假基因,位于19号染色体q13.4点。这些基因表达在部分NK细胞、 $\gamma\delta$ TCR<sup>+</sup> T细胞、记忆/效应 $\alpha\beta$ TCR<sup>+</sup> T细胞,但在未激活的初始型T细胞上无表达<sup>[10]</sup>。NK细胞的激活性受体包括NKp30、NKp44和NKp46,他们是一族鸦片受体,在抗肿瘤和病毒感染时起着关键作用。另外,还有一些激活受体,如NKG2D、2B4和NTB-A,他们在NK细胞和部分CD8<sup>+</sup> T细胞毒杀伤细胞上也有表达。Perforin、Fas和TNF家族成员如TRAIL在NK细胞的细胞毒效应应答中发挥着重要作用<sup>[9-10]</sup>。

## 2 NK细胞参与免疫病理

许多机制参与了NK细胞向组织中移动。体外刺激NK细胞,其表面可表达一系列趋化因子受体如CCR1、CCR2、CCR5、CCR6、CCR7、CXCR1、CXCR2、CXCR3、CXCR4、CXCR6和CX3CR1等<sup>[11]</sup>。CX3CR1表达在大部分外周血的效应NK细胞上,他促进NK细胞向炎症部位趋向移动、释放嗜苯胺颗粒和杀伤肿瘤细胞<sup>[12]</sup>。

Inngjerdingen *et al*<sup>[13]</sup>报道, NK细胞在趋化因子CXCL10刺激下, 可向炎症部位和肿瘤组织中移动. 已发现这些趋化因子受体在许多炎症疾病中有较高表达, 如急性肾小球肾炎、风湿性关节炎、病毒性肝炎和冠状动脉粥样病变, 提示NK细胞参与了这些免疫病理.

Granulysin主要是NK细胞分泌的一种细胞毒颗粒和杀菌蛋白质, 他能直接杀伤G<sup>+</sup>和G<sup>-</sup>细菌、结核杆菌、霉菌和寄生虫<sup>[14]</sup>, 另外还发现他还有杀伤肿瘤细胞和抗病毒感染功能. 在NK细胞激活时, Granulysin分泌显著升高<sup>[14]</sup>. 已发现在一些疾病中, 如产前子痫、麻风病和肾移植患者, Granulysin分泌有明显升高, 提示NK激活分泌细胞毒效应分子可诱导组织炎症损伤. 已报道, CD40L和CD28分子在NK细胞激活时表达升高, 通过CD40和CD80信号刺激可有效地激活NK细胞, 并产生细胞毒杀伤效应、细胞因子分泌, 诱导靶细胞的损伤<sup>[15-16]</sup>. 研究发现<sup>[17]</sup>, 在IBD患者炎症肠黏膜内有大量的CD40阳性细胞浸润, CD40信号分子可能对NK细胞的效应应答有辅助作用. 文献也报道DC可直接激活NK细胞, 上调NK细胞的细胞毒杀伤活性, 并产生大量的细胞因子<sup>[18]</sup>. 血小板因子-4可诱导人NK细胞激活, 并产生趋化因子IL-8. IL-8是趋化因子CXC家族的一员, 他可直接诱导中性粒细胞向炎症部位移动, 引起组织损伤. 现已发现血小板因子-4在IBD患者血清中显著升高<sup>[19]</sup>. 因此, 在IBD患者血清中升高的血小板因子-4很可能刺激NK细胞向炎症性肠壁内移动, 诱导NK细胞激活, 促使肠壁黏膜炎症损伤.

IL-15对NK细胞的生长发育起到关键调节作用, IL-15或IL-15R基因缺陷小鼠内NK细胞的数目显著降低<sup>[20]</sup>. 我们既往研究报道<sup>[4]</sup>, IBD患者的炎症肠壁黏膜内有大量IL-15阳性的单核巨噬细胞/DC浸润, 体外培养发现, 细菌脂多糖LPS可明显刺激IBD患者炎症肠壁黏膜内单核淋巴细胞分泌IL-15. 研究报道<sup>[21]</sup>, IL-15可以诱导NK细胞向CD56<sup>bright</sup>亚群分化, 增强其细胞毒杀伤能力. IL-21功能与IL-2和IL-15非常相似, 而IL-21R与IL-2R $\beta$ 链和IL-4R $\alpha$ 链结构接近, IL-21R与IL-2、IL-4、IL-7、IL-9和IL-15受体共同使用 $\gamma$ 链<sup>[22]</sup>. 目前, IL-21的生物学功能还不十分清楚. 已研究发现IL-21可以协同IL-15和Flt3-L刺激来自于骨髓中的NK细胞分化及成熟. 在IL-21R基因缺陷小鼠内, 各种淋巴细胞成分和NK细胞均正常. 然

而, 在其受体 $\gamma$ 链基因缺陷小鼠内NK细胞数目比IL-15R $\alpha$ 链基因缺陷型小鼠缺少更明显, 提示IL-21可以协助IL-15刺激NK细胞发育生长. 近年来研究发现, IL-21在IBD患者炎症肠黏膜组织内表达升高<sup>[23-24]</sup>, 我们的研究发现IL-21体外可以刺激IBD患者NK细胞激活, 增强NK细胞的细胞毒杀伤活性, 并分泌大量促炎症细胞因子(如TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ )<sup>[25]</sup>.

文献报道, 在风湿性关节炎患者的关节滑膜中有大量激活的CD69<sup>+</sup>CD56<sup>bright</sup> NK细胞浸润<sup>[26]</sup>, 体外刺激这些NK细胞, 发现他们可分泌大量的IFN- $\gamma$ , 这些NK细胞可进一步激活单核细胞产生TNF- $\alpha$ . 这些实验数据证实了NK细胞在风湿性关节炎中起到重要作用, 直接参与慢性关节炎炎症损伤. 在银屑病的皮肤病灶内也发现有大量的CD16<sup>+</sup>、CD57<sup>+</sup>、CD94<sup>+</sup>和CD158a<sup>+</sup> NK细胞, 这些细胞主要集中在邻近表皮和真皮界面的乳头样表皮处<sup>[27]</sup>. 提示NK细胞在银屑病皮肤病变中可能调节局部组织损伤和Th1免疫应答.

### 3 NK在IBD免疫调节作用

胃肠道是机体内部独特的器官组织, 每天有大量的食物抗原、细菌和病毒通过, 并经过肠上皮进行吸收. 在肠黏膜组织固有层内分布着大量的T、B、NK细胞、单核巨噬细胞/树突状细胞. 在正常情况下, 这些淋巴细胞处于非常稳定的微环境中, 且不被肠道抗原免疫激活产生特异的免疫反应, 即免疫耐受状态(immune tolerance). NK细胞在胃肠道免疫调节和内环境稳定方面功能仍不清楚, Todd *et al*<sup>[28]</sup>发现在大鼠肠上皮细胞间淋巴细胞(intraepithelial lymphocyte, IEL)内存在有大量的与脾脏内NK细胞不一样的 $\alpha\beta\gamma\delta$ TCR $\text{NKR P1A}^+$  NK细胞, 这些细胞表面表达相当高的T细胞免疫调节分子, 如ADP核糖转化酶(ribosyltransferase)-2和CD25, 这些细胞可自主性分泌IFN- $\gamma$ 和IL-4. 在健康人肠道黏膜IEL部位也发现了有NK细胞, 当受到肠腔内细菌抗原刺激后分泌促炎症细胞因子(如TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ 、IL-2)<sup>[29]</sup>. 这些结果提示IEL内的NK细胞可直接接受肠腔内细菌抗原的刺激, 参与肠道黏膜的免疫效应应答. Fort *et al*<sup>[30]</sup>将IL-10<sup>-/-</sup>CD4<sup>+</sup> T细胞通过静脉移植入NK细胞缺失的RAG<sup>-/-</sup>小鼠内, 发现此小鼠可引起慢性结肠炎症, 且临床表现比NK细胞正常性小鼠引起的结肠炎症严重, 提示NK细胞可以调节(或下调)Th1介导的慢性结肠炎症. 目前, 国内外同行对NK细

### ■相关报道

研究发现, 在IBD患者的炎症肠壁黏膜内有大量IL-15阳性细胞浸润, 体外培养发现LPS可刺激IBD患者肠黏膜固有层组织内单个核淋巴细胞分泌IL-15, 进而增强和诱导炎症肠壁内T细胞的激活和促炎症细胞因子的分泌.

# 同行评价

本文立意依据充分,研究目的明确,重点突出,文字简练,观点新颖,对IBD发病与NK细胞的关系提供了理论依据。

胞在IBD方面的研究报道甚少,在IBD患者的外周血和肠黏膜组织内NK细胞含量增加,利用标准的K562细胞株作为NK细胞的杀伤性靶细胞,发现NK细胞的细胞毒杀伤活性降低<sup>[31]</sup>。然而,也有报道在IBD患者NK细胞的细胞毒活性增高,当患者接受皮质激素药物(如Budesonide、Prednisolone)后可显著地抑制NK细胞的活性。也有学者报道在急性UC患者炎症肠黏膜组织内NK细胞表面受体CD94表达比健康对照明显增加<sup>[32]</sup>。近期有研究报道<sup>[33]</sup>,肠黏膜组织内c-kit<sup>+</sup>细胞可以在固有层黏膜内分化为NK细胞,CD患者肠黏膜固有层组织内NK细胞数目增多,且NK细胞分化活性增强,提示NK细胞参与了肠道黏膜炎症损伤过程。近年来,我们也发现IBD患者的炎症肠黏膜组织内有较多的NK和NKT细胞分布,且NK细胞比正常肠黏膜内的NK细胞表达较高的免疫激活分子、如CD25、CD28和CD69<sup>[25]</sup>。体外培养发现,IL-21可以诱导IBD患者外周血NK细胞激活,分泌大量促炎症细胞因子,增强IBD患者NK细胞的细胞毒杀伤活性。尽管近年来对IBD患者的NK细胞效应有一定的研究,然而其在IBD发生过程和对肠黏膜免疫系统的免疫调节作用仍然不明确,需要进一步深入研究。

## 参考文献

- Sartor RB. Microbial influences in inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2008; 134: 577-594
- Xavier RJ, Podolsky DK. Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature* 2007; 448: 427-434
- Trinchieri G. Interleukin-12 and the regulation of innate resistance and adaptive immunity. *Nat Rev Immunol* 2003; 3: 133-146
- Liu Z, Geboes K, Colpaert S, D'Haens GR, Rutgeerts P, Ceuppens JL. IL-15 is highly expressed in inflammatory bowel disease and regulates local T cell-dependent cytokine production. *J Immunol* 2000; 164: 3608-3615
- Kanai T, Watanabe M, Okazawa A, Nakamaru K, Okamoto M, Naganuma M, Ishii H, Ikeda M, Kurimoto M, Hibi T. Interleukin 18 is a potent proliferative factor for intestinal mucosal lymphocytes in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2000; 119: 1514-1523
- Cooper MA, Fehniger TA, Turner SC, Chen KS, Ghaehri BA, Ghayur T, Carson WE, Caligiuri MA. Human natural killer cells: a unique innate immunoregulatory role for the CD56 (bright) subset. *Blood* 2001; 97: 3146-3151
- Jacobs R, Hintzen G, Kemper A, Beul K, Kempf S, Behrens G, Sykora KW, Schmidt RE. CD56bright cells differ in their KIR repertoire and cytotoxic features from CD56dim NK cells. *Eur J Immunol* 2001; 31: 3121-3127
- Campbell JJ, Qin S, Unutmaz D, Soler D, Murphy KE, Hodge MR, Wu L, Butcher EC. Unique subpopulations of CD56+ NK and NK-T peripheral blood lymphocytes identified by chemokine receptor expression repertoire. *J Immunol* 2001; 166: 6477-6482
- Colucci F, Caligiuri MA, Di Santo JP. What does it take to make a natural killer? *Nat Rev Immunol* 2003; 3: 413-425
- Lanier LL. NK cell recognition. *Annu Rev Immunol* 2005; 23: 225-274
- French AR, Yokoyama WM. Natural killer cells and viral infections. *Curr Opin Immunol* 2003; 15: 45-51
- Imai T, Hieshima K, Haskell C, Baba M, Nagira M, Nishimura M, Kakizaki M, Takagi S, Nomiyama H, Schall TJ, Yoshie O. Identification and molecular characterization of fractalkine receptor CX3CR1, which mediates both leukocyte migration and adhesion. *Cell* 1997; 91: 521-530
- Inngjerdingen M, Rolstad B, Ryan JC. Activating and inhibitory Ly49 receptors modulate NK cell chemotaxis to CXC chemokine ligand (CXCL) 10 and CXCL12. *J Immunol* 2003; 171: 2889-2895
- Peña SV, Krensky AM. Granulysin, a new human cytolytic granule-associated protein with possible involvement in cell-mediated cytotoxicity. *Semin Immunol* 1997; 9: 117-125
- Carbone E, Ruggiero G, Terrazzano G, Palomba C, Manzo C, Fontana S, Spits H, Kärre K, Zappacosta S. A new mechanism of NK cell cytotoxicity activation: the CD40-CD40 ligand interaction. *J Exp Med* 1997; 185: 2053-2060
- Martín-Fontecha A, Assarsson E, Carbone E, Kärre K, Ljunggren HG. Triggering of murine NK cells by CD40 and CD86 (B7-2). *J Immunol* 1999; 162: 5910-5916
- Liu Z, Colpaert S, D'Haens GR, Kasran A, de Boer M, Rutgeerts P, Geboes K, Ceuppens JL. Hyperexpression of CD40 ligand (CD154) in inflammatory bowel disease and its contribution to pathogenic cytokine production. *J Immunol* 1999; 163: 4049-4057
- Amakata Y, Fujiyama Y, Andoh A, Hodohara K, Bamba T. Mechanism of NK cell activation induced by coculture with dendritic cells derived from peripheral blood monocytes. *Clin Exp Immunol* 2001; 124: 214-222
- Vrij AA, Rijken J, Van Wersch JW, Stockbrügger RW. Platelet factor 4 and beta-thromboglobulin in inflammatory bowel disease and giant cell arteritis. *Eur J Clin Invest* 2000; 30: 188-194
- Fehniger TA, Caligiuri MA. Interleukin 15: biology and relevance to human disease. *Blood* 2001; 97: 14-32
- Frey M, Packianathan NB, Fehniger TA, Ross ME, Wang WC, Stewart CC, Caligiuri MA, Evans SS. Differential expression and function of L-selectin on CD56bright and CD56dim natural killer cell subsets. *J Immunol* 1998; 161: 400-408
- Parrish-Novak J, Dillon SR, Nelson A, Hammond A, Sprecher C, Gross JA, Johnston J, Madden K, Xu W, West J, Schrader S, Burkhead S, Heipel M, Brandt C, Kuijper JL, Kramer J, Conklin D, Presnell SR, Berry J, Shiota F, Bort S, Hambly K, Mudri S, Clegg C, Moore M, Grant FJ, Lofton-Day C, Gilbert T, Rayond F, Ching A, Yao L, Smith D, Webster P, Whitmore T, Maurer M, Kaushansky K, Holly RD, Foster D. Interleukin 21 and its receptor are involved in NK cell expansion and regulation of

- lymphocyte function. *Nature* 2000; 408: 57-63
- 23 Monteleone G, Monteleone I, Fina D, Vavassori P, Del Vecchio Blanco G, Caruso R, Tersigni R, Alessandroni L, Biancone L, Naccari GC, MacDonald TT, Pallone F. Interleukin-21 enhances T-helper cell type I signaling and interferon-gamma production in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2005; 128: 687-694
- 24 Caruso R, Fina D, Peluso I, Stolfi C, Fantini MC, Gioia V, Caprioli F, Del Vecchio Blanco G, Paoluzi OA, Macdonald TT, Pallone F, Monteleone G. A functional role for interleukin-21 in promoting the synthesis of the T-cell chemoattractant, MIP-3alpha, by gut epithelial cells. *Gastroenterology* 2007; 132: 166-175
- 25 Liu Z, Jiu J. IL-21 receptor signaling enhances NK cell cytolytic activity and induces proinflammatory cytokine production in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2008; 134 Suppl 1: A645
- 26 Dalbeth N, Gundle R, Davies RJ, Lee YC, McMichael AJ, Callan MF. CD56bright NK cells are enriched at inflammatory sites and can engage with monocytes in a reciprocal program of activation. *J Immunol* 2004; 173: 6418-6426
- 27 Cameron AL, Kirby B, Fei W, Griffiths CE. Natural killer and natural killer-T cells in psoriasis. *Arch Dermatol Res* 2002; 294: 363-369
- 28 Todd DJ, Greiner DL, Rossini AA, Mordes JP, Bortell R. An atypical population of NK cells that spontaneously secrete IFN-gamma and IL-4 is present in the intraepithelial lymphoid compartment of the rat. *J Immunol* 2001; 167: 3600-3609
- 29 León F, Roldán E, Sanchez L, Camarero C, Bootello A, Roy G. Human small-intestinal epithelium contains functional natural killer lymphocytes. *Gastroenterology* 2003; 125: 345-356
- 30 Fort MM, Leach MW, Rennick DM. A role for NK cells as regulators of CD4+ T cells in a transfer model of colitis. *J Immunol* 1998; 161: 3256-3261
- 31 Giacomelli R, Passacantando A, Frieri G, Parzanese I, D'Alò S, Vernia P, Pimpo MT, Petrucci C, Caprilli R, Cifone MG, Tonietti G. Circulating soluble factor-inhibiting natural killer (NK) activity of fresh peripheral blood mononuclear cells (PBMC) from inflammatory bowel disease (IBD) patients. *Clin Exp Immunol* 1999; 115: 72-77
- 32 del Mar Cabrera M, Valle J, Pajares JM, Romero I, Zomeño M, Maté J. Expression of the Kp43 (CD 94) receptor by natural killer (NK) cells in ulcerative colitis. *Hepatogastroenterology* 2001; 48: 1316-1320
- 33 Chinen H, Matsuoka K, Sato T, Kamada N, Okamoto S, Hisamatsu T, Kobayashi T, Hasegawa H, Sugita A, Kinjo F, Fujita J, Hibi T. Lamina propria c-kit+ immune precursors reside in human adult intestine and differentiate into natural killer cells. *Gastroenterology* 2007; 133: 559-573

编辑 李军亮 电编 何基才

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2008年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

## 世界华人消化杂志标点符号用法

**本刊讯** 遵照国家标准GB/T 15834-1995标点符号用法的要求, 本刊论文中的句号都采用黑圆点; 数字间的起止号采用“-”字线, 并列的汉语词间用顿号分开, 而并列的外文词、阿拉伯数字、外文缩略词及汉语拼音字母拼写词间改用逗号分开, 参考文献中作者间一律用逗号分开; 表示终了的标点符号, 如句号、逗号、顿号、分号、括号及书名号的后一半, 通常不用于一行之首; 而表示开头的标点符号, 如括号及书名号的前一半, 不宜用于一行之末。标点符号通常占一格, 如顿号、逗号、分号、句号等; 破折号应占两格; 英文连字符只占一个英文字符的宽度, 不宜过长, 如5-FU。外文字符下划一横线表示用斜体, 两横线表示用小写, 三横线表示用大写, 波纹线表示用黑体。(常务副总编辑: 张海宁 2008-10-08)