

免疫学进展

第一集

主 编 朱锡华
主 审 朱锡华
编著者 朱锡华 吴玉章
刘 昕 白 云
陈政良 陈克敏
何凤田

四川科学技术出版社
1995 年 · 成都

(川)新登字 004 号

书 名:免疫学进展·第一集

编著者:朱锡华等

责任编辑:杨 莹

封面设计:别学超

版面设计:杨 莹

出版、发行:四川科学技术出版社

成都盐道街3号 邮编:610012

印 刷:中国科学技术信息研究所重庆分所印刷厂

版 次:1996年1月成都第1版

1996年1月第1次印刷

规 格:850×1168毫米 1/32开本

印张 10.875 254千字

印 数:1—2000册

定 价:25.00元

ISBN 7-5364-3226-7/R·702

目 录

前言	(I)
第一章 器官相关性淋巴细胞	(1)
第一节 肠相关淋巴细胞	(2)
第二节 皮肤相关淋巴细胞	(5)
第三节 人子宫内淋巴细胞	(8)
第二章 免疫网络理论及其进展	(22)
第一节 网络理论与免疫学研究	(22)
第二节 第一代免疫网络	(24)
第三节 第二代免疫网络	(36)
第三章 细胞凋零及其调控机制	(53)
第一节 凋零细胞形态和生化的变化	(54)
第二节 细胞凋零的类型	(58)
第三节 细胞凋零的调控	(62)
第四章 CD59 抗原的研究进展	(86)
第一节 引言	(86)
第二节 CD59 的发现及命名	(87)
第三节 CD59 的细胞及组织分布	(89)
第四节 CD59 的分子结构及特性	(91)
第五节 CD59 的基因结构	(94)

第六节	CD59 的生物功能	(97)
第七节	CD59 的缺损与 PNH	(103)
第八节	CD59 的生理及病理意义	(106)
第五章	C1q/C1qR 系统	(115)
第一节	C1q	(115)
第二节	C1qR	(131)
第三节	C1q/C1qR 系统的功能	(143)
第四节	C1q/C1qR 系统的生物学意义	(160)
第六章	遗传性补体缺损的分子机制	(166)
第一节	概述	(166)
第二节	补体成分的遗传缺损	(171)
第三节	补体调节蛋白的遗传缺损	(187)
第七章	免疫分子的分子设计研究进展	(201)
第一节	概述	(201)
第二节	蛋白质理论建模及新分子的设计	(203)
第三节	以蛋白质结构为基础的药物设计	(213)
第四节	人化抗体与免疫毒素	(219)
第五节	疫苗的分子设计	(228)
第八章	基因工程抗体研究进展	(238)
第一节	基因工程抗体种类及特点	(238)
第二节	构建抗体基因文库,筛选抗体可变区基因 ..	(244)
第三节	基因工程抗体的表达	(248)
第九章	基因工程抗体的临床应用	(256)
第一节	效应分子属性	(259)
第二节	针对基因工程抗体的免疫反应	(264)

第三节	药物动力学效应及生物学分布·····	(269)
第四节	基因工程抗体的应用·····	(271)
第十章	自身抗体 V 基因的研究 ·····	(282)
第一节	鼠、人免疫球蛋白可变区基因定位及分类 ···	(282)
第二节	免疫球蛋白 V 基因的使用 ·····	(285)
第三节	自身抗体 V 基因的特征 ·····	(286)
第四节	自身抗体 V 基因研究在疾病中的意义 ·····	(294)
第十一章	基因治疗研究概况 ·····	(301)
第一节	前言·····	(301)
第二节	基因治疗的总体战略·····	(302)
第三节	基因转移方法·····	(303)
第四节	基因治疗中靶细胞的选择·····	(308)
第五节	基因治疗的应用现状·····	(310)
第六节	基因治疗中存在的问题及展望·····	(331)

第一章 器官相关性淋巴细胞

器官相关性淋巴细胞(organ associated lymphocyte)这一词早在 10 年前已经出现。

传统的观念认为:淋巴器官分为中枢淋巴器官和周围淋巴器官;淋巴细胞在中枢淋巴器官中分化、成熟,成熟的淋巴细胞在体内循环后定居于周围淋巴器官,以周围淋巴器官为据点担负着机体内免疫监视功能。

也就是说,当各个器官或机体各部位受到抗原侵入时,淋巴细胞以其所属的淋巴结为据点首先识别该抗原,在该处发生一定的免疫应答反应。这一观念是人们在体外进行的免疫学实验建立起来的,经过常年的沿袭牢固地在人们的头脑中固定下来。至于在各个器官中所发生的免疫应答,具体地说由哪种细胞或是否其他因素所引起的,人们还没有意识到。例如:单核-巨噬细胞系统,很早就知道它是在各器官局部进行功能分化的。在脑中有小神经胶质细胞,在肝脏中有 Kupffer 细胞,在皮肤中有 Langerhans 细胞,在肾脏中有肾小球膜的巨噬细胞,在肺脏中有肺泡巨噬细胞。这些细胞不仅在形态上而且在功能上也各不相同。淋巴细胞是不是也是如此呢?是不是也存在着不是循环过程中的淋巴细胞而是该器官中土著的淋巴细胞呢?

近 10 年来有些学者根据不少的研究资料,提出了各种器官中的淋巴细胞不完全是由淋巴器官移入的,似乎存在着器官中固有的淋巴细胞,并统一命名为器官相关性淋巴细胞。著者拟以上皮内淋巴细胞(intraepithelial lymphocyte; IEL)、粘膜固有层淋巴细胞

(lamina propria lymphocyte; LPL)、表皮 T 淋巴细胞(epidermal T lymphocyte)、CD56^{bright+} 淋巴细胞来说明器官相关性淋巴细胞的存在,希望能得到国内同行的认同。

第一节 肠相关淋巴细胞

肠管粘膜长期持续暴露于外界,受到病毒、细菌等微生物和食饵性抗原的刺激,为阻止异物的侵入而形成粘膜免疫系统,建立起局部第一线防御机制。其中成为核心的装置是肠相关性淋巴样组织(gut-associated lymphoid tissue; GALT)。GALT 不仅由 Peyer's patches(肠集合淋巴结)、淋巴滤泡、肠间膜淋巴结所组成,还包括有上皮内淋巴细胞(IEL)和粘膜固有层淋巴细胞(LPL)等具有免疫功能的肠相关性淋巴细胞。

由于免疫学研究的进步,值得瞩目的发展有二:发现了小鼠 IEL 中 $\gamma\delta$ T 细胞的特性,并发现该细胞具有胸腺外分化的特征;在转基因小鼠的自身免疫性疾病模型中发现,在 LPL 中存在着能产生自身抗体的 B 细胞。尽管如此,但人们对肠管免疫的真实情况仍然是一知半解。

一、人 IEL 中的 $\alpha\beta$ T 淋巴细胞

Crohn's disease(节段性回肠炎)的发病,一般认为是由于细菌或病毒、食物内容以及由此而引起的肠内菌群变化等原因,使肠管腔接受某种抗原的刺激而引起的。其反应局部出现的 IEL 引起人们普遍重视。小鼠肠管粘膜的 IEL 中有 50%—70% 的淋巴细胞表达 $\gamma\delta$ TcR,且能表达出同源二聚体(homodimer)CD8 $\alpha\alpha$,表现出它是胸腺非依赖性的。所以推断在肠管上皮存在着 MHC 非限制性细胞杀伤活性等免疫监视机制,由此而引起研究者对人肠管粘膜 IEL 进行研究的兴趣。但是人肠管粘膜 IEL 与小鼠的 IEL 不

同, $\gamma\delta$ T 细胞仅占 10%, 除去有一例报告人大肠 IEL 40% 为 $\gamma\delta$ T 细胞外, 90%—95% 的淋巴细胞都和外周血淋巴细胞及 LPL 一样表达 $\alpha\beta$ TcR。而且 $\alpha\beta$ TcR 阳性的 IEL 中, 有 70%—90% 胸腺依赖性 CD8 $\alpha\beta$ 的同源二聚体。可以看出人 IEL 中以 $\alpha\beta$ T 细胞担负免疫学功能。

二、Crohn 病 IEL 的特性

关于 Crohn 病 IEL $\alpha\beta$ T 细胞 repertoire 的特性是, 经特定的抗原刺激可发生特定的 repertoire 的活化, 自身反应 T 细胞存在于特定的 repertoire 之中, 这是非常有趣的事情。例如: 在类风湿关节炎病变部关节液中的淋巴细胞中, V β 14 呈显著的活化和增殖; 多发性硬化症患者脱髓病变局部脑内, V β 5. 2 及 V β 6. 1 细胞选择性增高; 川崎病患者外周血淋巴细胞中, V β 2 及 V β 8. 1 选择性增加。关于 Crohn 病患者 V β repertoire 的检测报告比较少, Watanabe 等将 Crohn 病患者的 IEL 建立了 T 细胞株, 发现了回肠末端病变部位的 IEL 中, 存在着非常特异的细胞群体即 CD3⁺CD4⁺TcRV β 5. 2/5. 3⁺ 细胞群的选择性增加。

并且发现该细胞群对 P₈₁₅ 细胞具有很强的细胞杀伤作用, 经 Mitogen 刺激可产生 INF- γ , 证明了该细胞群的功能活性, CD3⁺CD4⁺TcR V β 5. 2/5. 3⁺ IEL 对介导本症的炎症过程起一定的作用。Watanabe 等同时证明来自 Crohn 病患者回肠末端病变的 CD4⁺TcR V β 5. 2/5. 3⁺ IEL 可被细菌产生的超抗原如 SED (staphyococcal enterotoxin D) 或 SEC 刺激而发生特异的增殖反应。可以认为, Crohn 病患者通过来自肠管的细菌、病毒性抗原或其自身的超抗原的刺激, 使肠管相关性淋巴细胞 IEL (CD4⁺TcR V β 5. 2/5. 3⁺ 细胞) 特异性活化, 活化的 T 细胞再引起单核-巨噬细胞系统的活化, 从而引起免疫异常的发生。这可能是 Crohn 病发病的主要原因。

三、溃疡性大肠炎时可产生抗大肠细胞抗体的 LPL

溃疡性大肠炎是一种有选择性的在粘膜上皮出现弥漫性和连续性损伤的疾病,所以考虑一定存在着对上皮细胞引起特异性杀伤的机制。有人使用流式细胞仪和免疫组化方法,分析了肠管相关淋巴细胞 LPL 及 IEL,结果证明 $CD4^+CD45RA^+$ T 细胞减少, $CD4^+CD45RO^+$ T 细胞增加, $CD8^+S6F1^+$ T 细胞增加, $CD57^+$ 细胞及 IgG 产生细胞显著增加。以此结果推测一定存在着可以识别自身大肠上皮细胞抗原的抗大肠细胞抗体介导的 ADCC 机制,它是本症的大肠粘膜发生细胞损伤的主要机制,而且本症病变部大肠粘膜可以产生特异性 IgG1 和 IgG3。分离的 LPL 的 B 细胞,用 EB 病毒刺激,观察其增殖反应,确认了有抗大肠细胞抗体产生细胞的存在,并且证明大肠 LPL 中的抗大肠细胞抗体产生细胞比外周血中多 10 倍以上,提示本症的抗大肠细胞抗体主要由病变部大肠粘膜内 B 细胞所产生。

再以从 LPL 分离的产生抗大肠细胞抗体 B 细胞株的培养上清进行实验,结果发现该抗大肠细胞抗体除与大肠上皮细胞产生反应外,还与大肠杯状细胞(goblet cell)发生特异性反应,暗示其中仍有抗杯状细胞抗体的存在,本抗体所识别的抗原分布在大肠杯状细胞的胞质和细胞膜上。又以免疫沉淀法证明,该抗原为 200KD 的粘蛋白。溃疡性大肠炎病变部大肠粘膜中杯状细胞的消失(goblet cell depletion)是一大特征,这显然是细胞杀伤的结果。而粘液蛋白对于 LPL 及 IEL 又是一种自身抗原的刺激,反过来又可促进病变部粘膜产生抗大肠细胞抗体。

四、小结

通过以上简要介绍,似乎可以得出以下看法:①肠管相关性淋巴细胞 IEL 和 LPL 对人类肠道炎症性疾病的发病起重要作用。② Crohn 病时 IEL 中出现的 $CD4^+TcR V\beta 5.2/5.3^+$ 细胞以及溃疡性大肠炎时 LPL 中出现的产生自身抗体 B 细胞,应该认为是有目

共睹的事实。③今后对上述细胞的特性、来源以及基因 repertoire 的进一步深入研究是非常必要的,不仅可以更好地解明人肠管的免疫机制,对探明淋巴细胞是否可以在器官中分化、是否存在器官固有的淋巴细胞也是非常必要的。

第二节 皮肤相关淋巴细胞

既然免疫功能是维持机体平衡所不可或缺的,那么该功能由各个器官独立分担也是合理的。关于皮肤的免疫功能,70 年代初期已有人提出“与胸腺相匹敌的淋巴组织”这一观点,但一直未受到重视。一直到 1983 年才由 Streilein 提出皮肤相关淋巴组织 (skin associated lymphoid tissue; SALT) 这一概念。

关于 SALT 的概念,基本有以下三个事实为依据:①构成皮肤最外层表皮的大部分为角质化细胞(keratinocyte),它可以产生多种免疫活性物质(细胞因子等)。②在表皮内存在具有提呈抗原功能的来自骨髓细胞的 Langerhans 细胞。③多数炎症性疾病 T 细胞向表皮浸润并存在皮肤原发性 T 细胞淋巴瘤。

一、小鼠表皮常存的淋巴细胞

1993 年有两个实验室报告在小鼠表皮内存在表达 Thy1 抗原的树突状细胞(Thy1⁺dendritic cell; Thy1⁺DEC)。对此细胞的研究,在 80 年代曾引起皮肤免疫学家的兴趣。Thy1⁺DEC 是 CD4⁻8⁻ 双阴性细胞,经 Havran 等证明该细胞与胎生 15 日的胸腺细胞一样,表达 V γ 5/V δ 1 的是一种表达 $\gamma\delta$ TcR 的细胞,并认为它是来自胎儿胸腺。现在又有人证明,Thy1⁺DEC 的前体细胞为胎儿肝脏,它是在胸腺内完成了某种程度分化后,离开胸腺而循环至表皮,以后这些在表皮常存的 $\gamma\delta$ T 细胞于上皮选择性定居。 $\gamma\delta$ T 细胞可能与体内循环着的 $\alpha\beta$ T 细胞不一样,担负着第一线免疫应答

的功能。实际上这些 $\gamma\delta T$ 细胞与 $\alpha\beta T$ 细胞不同,不受 MHC 的限制而识别抗原,缺乏如 CD1 或 TL 抗原那样的多型性而能识别 class I 分子或应激蛋白(stress protein)。

Thy1⁺DEC 在表皮内究竟能识别什么尚是一个谜,Havran 等认为可能是识别表达在表皮角质化细胞的应激蛋白。关于 Thy1⁺DEC 的功能,主要在体外用建株进行了分析,该细胞出现 NK 细胞样杀伤活性,Thy1⁺DEC 可识别因感染或恶性化在表皮细胞上表达的抗原,从而杀伤这些异常细胞,保持表皮的完整结构。但是缺乏 Thy1⁺DEC 的小鼠,其皮肤易感性和恶性肿瘤的发生率都未发现任何异常,因此认为该细胞对表皮的生理学功能仍然是一个谜。但是缺乏 Thy1⁺DEC 的小鼠对接触性过敏性异常敏感,由此推论也可能该细胞对接触性过敏具有某种程度的抑制作用。

二、人表皮内 T 细胞

人表皮内 T 细胞的研究工作非常艰苦。有人证明在人表皮内仅有少数 $\gamma\delta T$ 细胞,大部分 T 细胞表达了 $\alpha\beta TcR$,而且该细胞的分布密度较小鼠的 Thy1⁺DEC 低,尚不足以构成网络的分布。根据 Foster 等的报告,其中 CD8⁺细胞占优势,几乎都是 CD45RO⁺记忆型 T 细胞,也存在一些 CD3⁺CD4⁻8⁻的双阴性细胞。由于 $\alpha\beta T$ 细胞的分布密度低,对它的功能及 TcR repertoire 目前完全未弄清楚。

三、固定药疹局部的表皮内 T 细胞

根据小鼠 Thy1⁺DEC 的功能推测,固定药疹病变局部表皮内 T 细胞的功能如有异常,在表皮局部就会出现损伤。固定药疹(fixed drug eruption;FDE)是因为使用病因药物而在皮肤的同一部位诱发出的特殊型药疹,病理组织学发现在表皮基底层出现局限性损伤。为什么仅在同一部位出现药疹呢?从来都是这样解释的:是因为局部淋巴结被致敏的缘故。

Shiohara 等注意到皮疹消退后,其病变局部表皮内仍然长期有 T 细胞的分布,并认为该细胞活化后又能引起固定药疹的病变。Hindsen 也发现了这种细胞,它沿着表皮基底层密集分布,与正常表皮部相比病变部表皮内分布密度高达 20—30 倍以上。同时分析了该细胞的功能及 TcR repertoire,加入少量 IL-2 培养 3 周后的表皮内 T 细胞中 $\alpha\beta$ T 细胞仍占优势,但混入了少量的 $\gamma\delta$ T 细胞。病例不同,有的 CD4 占优势,有的 CD8 占优势,但全部为 CD45RO⁺、LFA-1⁺、LFA-3⁺、CLA⁺ (cutaneous lymphocyte antigen; 皮肤淋巴细胞抗原)。

开始时认为上述表皮内 T 细胞一定是识别药物抗原的细胞,后来发现只有在自身抗原提呈细胞存在下才能与药物抗原发生反应,所以才改变了这种看法,很可能该细胞可以识别某种自身抗原。表皮内 T 细胞无 NK 杀伤活性,只有在抗 CD3 的抗体存在下才对角质化细胞呈现显著的杀伤活性。根据这些结果可以认为,只有当固定药疹病变局部表皮内 T 细胞活化后,才能杀伤角质化细胞,才能惹起固定药疹的病变。

四、真皮内存在的淋巴细胞

因为人表皮内存在的 T 淋巴细胞与小鼠相比分布密度低,所以进行深入研究有困难,而真皮内存在的淋巴细胞,主要应用皮肤病的病变部进行研究,所以宁可对人的真皮内淋巴细胞进行分析。Bos 等对 24 名正常皮肤进行活检并进行免疫组化检测,发现全部为 T 淋巴细胞。表皮内出现的 T 细胞约占全皮肤出现的 T 细胞的 2%;真皮中的 T 细胞多在血管及汗腺周围出现。表皮内 T 细胞多数是 CD8⁺ (CD4/CD8=0.25),呈散在性分布;真皮内血管周围发现的 T 细胞则呈密集型分布的 CD4 和 CD8 细胞,CD4 以 CD4⁺ 4B⁺ helper/inducer 为主,表达 IL-2R,呈活性状态。

与 Loon 等在颊粘膜中发现的 T 细胞的分布相比,其结果十分有趣。口腔粘膜中 T 细胞主要密集在上皮侧和乳头层,与表皮

内 T 细胞相比 CD4 比较多($CD4/CD8=0.48$)。但是 Colasante 等在口腔粘膜上皮所发现的 T 细胞,未发现有活化现象且呈 Apoptosis 的形态。这一点恰好与经粘膜给与抗原易于诱导免疫耐受而经皮肤给与抗原易于引起免疫应答的事实相一致。

真皮中血管周围出现的 T 细胞可以识别什么样的抗原呢? 使用各种皮肤病变部获得的 T 细胞株进行了分析,结果证明该 T 细胞与疾病的发病无关,是自身反应性 T 细胞或对超抗原起反应的 T 细胞。Dunn 等以 PCR 法分析了正常皮肤存在的 T 细胞 TcRV β 基因的 repertoire,结果发现都是与外周血 T 细胞完全不同的型别。这些与外周血完全不同的 T 细胞,在新生儿皮肤中没有发现过,是由皮肤上常居菌的超抗原长期刺激的结果。反过来说,也可能因为皮肤中存在的 T 细胞经常在常居菌不断的刺激下,出现了克隆排除(clonal deletion)或者克隆不应答性(clonal anergy)的结果,总之它的存在意义尚不清楚。

五、小结

皮肤出现炎症时在血管周围出现的 T 细胞,通常被看作是局部淋巴组织所识别的结果。熟悉皮肤病理的人会觉得这是一个难解之谜,如果把它看作是皮肤所固有的独立担当免疫功能的 T 细胞,则可更好解释为什么炎症皮肤病大量出现这些 T 细胞的原因。皮肤原发的淋巴瘤多为 T 细胞瘤这一点,也是值得深思的,这些 T 细胞是不是皮肤所固有的呢? 今后若能以这种观点来研究皮肤淋巴细胞,或可得到更新的发展。

第三节 人子宫内淋巴细胞

子宫通过卵巢性激素来接受内分泌系统的调节,从而完成成立妊娠和维持妊娠的功能。妊娠成立后的胎儿和胎盘,被认为是半

同种移植(semi-allograft),从移植免疫学的立场来看,妊娠是成功的移植模型,但是维持妊娠的免疫学机制尚未十分清楚,现有各种假说来解释。

妊娠成立后的子宫内膜(蜕膜)是母体免疫系统和胎儿组织(绒毛组织)的接合点,在维持妊娠上起重要作用。子宫内膜的构成不仅有上皮细胞、间质细胞,尚含有多数来自骨髓的免疫细胞,所以认为这些免疫细胞,对成立和维持妊娠具有深刻的意义。因此人们对存在于子宫内膜中的免疫细胞进行了精深的研究。

一、子宫内膜的免疫细胞

子宫内膜组织主要受来自卵巢性激素的调节而反复出现周期性功能上及形态上的变化,内膜中散在的各种免疫细胞也伴随着呈现动态性变化。子宫内膜中分布的 $CD45^+$ 细胞,在增殖期占间质细胞全体的 8% 左右,在分泌期后期占 20% 以上。子宫内膜中 B 细胞很少,主要是 $CD14^+$ 巨噬细胞和 $CD2^+$ 细胞,其中只有少数 $CD2^-CD3^+T$ 细胞,月经周期中几乎不出现变动。巨噬细胞约占 $CD45^+$ 细胞的 30%,从分泌期到妊娠初期绝对数稍有增加。但是最具特征的一点是,在分泌期 $CD45^+$ 细胞增加,而且大部分是具有 $CD2^-CD3^-CD56^+$ 表面抗原的淋巴细胞。因为该细胞 $CD56$ 抗原的表达很强,经流式细胞仪检查发出很亮的荧光,所以称为 $CD56^{bright+}$ 细胞。

为什么子宫内膜淋巴细胞的分布随着月经周期而发生变动呢?有人报告说,子宫内的腺细胞、间质细胞以及淋巴细胞等免疫细胞,可以通过子宫内膜中存在的各种细胞因子或生长因子来调节其增殖和分化功能。已经知道 $IL-1\alpha$ 可抑制间质细胞分化,EGF 可促进间质细胞分化,干扰素 γ 可抑制腺细胞增殖,由腺细胞分泌的胎盘蛋白 14(placental protein 14;PP14)可抑制 NK 活性……等。

二、妊娠时蜕膜中的淋巴细胞

分泌期后期增加的 CD56^{bright+} 淋巴细胞,随着妊娠的成立而显著增加,在妊娠初期的蜕膜中约占全部 CD45⁺ 细胞的 50% 以上。该淋巴细胞于妊娠中期以后的蜕变中逐渐减少,它与妊娠的成立和维持的关联引起人们的极大关注。也就是说,该淋巴细胞增加的时期,正是受精卵在子宫内膜着床的时期,也正是胎盘细胞(绒毛细胞)侵入蜕膜中的时期,这是妊娠过程中最重要的时期。所以认为蜕膜中的 CD56^{bright+} 细胞对妊娠成立起着重要的作用,为此对该细胞的起源和功能进行了深入的研究。该细胞与外周血中 CD56⁺ NK 细胞相比,其 CD56 抗原的表达极强,形态上的特征是在胞质中具有 Azur 颗粒的大型淋巴细胞(large granular lymphocyte; LGL),所以又称它为 CD56^{bright+} LGL。

三、蜕膜中 CD56^{bright+} 细胞的起源

我们知道 CD56 是 NK 细胞的表面标志抗原,所以人们考虑在子宫蜕膜中分布的表达 CD56 抗原很强的这种淋巴细胞,是不是就是组织中的 NK 细胞呢? 但是却未发现 CD56^{bright+} 细胞表达 NK 细胞另一标志抗原 CD16 (FcR II)。外周血中 CD56⁺ NK 细胞,几乎全部表达 CD16 抗原,CD16⁻ NK 细胞仅占 1% 以下,两者的差异甚大。蜕膜中 CD56^{bright+} 细胞 CD56 抗原的表达极强,以流式细胞仪检测发现比外周血中 CD56^{bright+} 细胞的荧光强度高 4 倍。另外,外周血中 CD56^{bright+} NK 细胞胞质中几乎全部不具有 Azur 颗粒,而蜕膜中的该细胞具有 Azur 颗粒并呈 LGL 形态特征。外周血中 CD56⁺ NK 细胞从未成熟到开始分化,其 CD56 抗原的表达由强阳性变化为弱阳性;而 CD16 抗原也由阴性变化为阳性。由此推论,蜕膜中的 CD56^{bright+} 细胞是不是未成熟的 NK 细胞呢?

由此又联想到,蜕膜中 CD56^{bright+} 细胞的增加是否是子宫内膜局部增殖的结果呢? 还是从外周血中移行来的呢? 经检测证明

该细胞表达 IL-2R β 链(p75),在培养中加 IL-2 其增殖反应极高,推测其本身具有增殖能力;而且已有人证明在分泌期子宫内膜组织中发现了 CD56 抗体和细胞分裂象,所以认为该细胞在局部增殖的可能性很大。

这一点在小鼠体内也得到了证实。小鼠妊娠时蜕膜组织中也有类似于人 LGL 细胞即颗粒状子宫细胞 (granulated metrial gland cell; GMG) 的增加。在弥散盒 (diffusion chamber) 中放入小鼠子宫内膜,将此盒移植到小鼠腹部后进行实验性妊娠,结果证明移植的子宫内膜中 GMG 增加了。这一结果提示,由于妊娠所诱导出的可溶性因子,可使子宫内膜局部 GMG 增殖。

近年来得知,细胞粘附分子对淋巴细胞的动员和活化起着重要的作用。Loke 等报告蜕膜中 LGL 中有整合素家族的 VLA-4、VLA-5 的强表达,而 VLA-4 和 VLA-5 是 Febronectin 的受体,而子宫内膜随着蜕膜化的发生,Febronectin 和 Laminen 也随着增加,推测这些粘附分子对随着蜕膜化动员 LGL 起着重要的作用。蜕膜中 LGL 也表达 LFA-1,它的配体 ICAM-1 在蜕膜血管内皮细胞有强的表达,所以认为血管内皮细胞对动员和活化 LGL 可能也起着重要的作用。

四、蜕膜中 CD56^{bright+} 细胞的功能

蜕膜中 CD56^{bright+} 细胞从妊卵着床开始增加,妊娠初期最多,集中起来看,它的功能与维持妊娠的机制是分不开的。妊卵着床后胎儿绒毛细胞开始向子宫内膜侵入,该绒毛细胞也可波及到子宫内膜血管床,由于血管床的扩大而引起胎盘形成。但是正常绒毛细胞的增殖只限于子宫的局部,不能象肿瘤细胞那样无限制地增殖。以 K₅₆₂ 细胞为靶细胞来检测 NK 活性,结果发现从蜕膜中分离的淋巴细胞虽比外周血稍弱,但也存在 NK 活性。从这些结果可以看出,蜕膜中 CD56^{bright+} 细胞是否担负着抑制绒毛细胞向子宫内过刺侵入的功能呢? 再从胎盘分离的绒毛细胞或绒毛癌细胞株为