

肾虚大鼠子宫内膜容受障碍免疫学机制的研究

曹 蕾¹, 罗颂平^{1*}, 欧汝强²

1. 广州中医药大学 第一附属医院, 广东 广州 510405

2. 广东省计划生育研究所, 广东 广州 510600

摘要: **目的** 建立肾虚型子宫内膜容受障碍大鼠模型, 探讨其容受障碍的免疫学机制。 **方法** 以羟基脲建立肾虚型大鼠模型, 比较模型大鼠与正常雌性大鼠动情期外周血自然杀伤(NK)细胞 CD56⁺CD16⁺、CD56⁺CD16⁻、CD56⁻CD16⁺亚群水平, 白细胞介素-2(IL-2)、白血病抑制因子(LIF)水平, 以及内膜 IL-2、LIF、各亚群 NK 细胞表达。大鼠羟基脲造模后妊娠第 11 天, 比较其与正常妊娠大鼠外周血 NK 细胞、IL-2 和 LIF 的量, 以及蜕膜中 IL-2、LIF、各亚群 NK 细胞表达。 **结果** 模型组大鼠外周血 CD56⁻CD16⁺较正常大鼠明显增加、CD56⁺CD16⁻/CD56⁻CD16⁺明显减少 ($P<0.05$); 内膜 CD56⁺CD16⁺、CD56⁺CD16⁻均明显减少 ($P<0.05$), LIF 明显减少 ($P<0.05$); 造模大鼠妊娠后, 蜕膜 LIF 较正常妊娠大鼠明显减少 ($P<0.05$)。 **结论** 羟基脲致肾虚型大鼠模型子宫内膜容受障碍, 其致病机制是全身和局部免疫功能异常, 可影响妊娠结局。

关键词: 肾虚; 子宫内膜容受性; 动物模型; 免疫功能

中图分类号: R965.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2013)04-0265-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2013.04.007

Research on immunological mechanisms of endometrial receptivity disorder in kidney deficiency rats

CAO Lei¹, LUO Song-ping¹, OU Ru-qiang²

1. First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China

2. The Guangdong Provincial Institute of Family Planning, Guangzhou 510600, China

Abstract: Objective To establish the model of endometrial receptivity disorder in kidney deficiency rats and to explore the immunological mechanism. **Methods** The model of kidney deficiency rats was established using hydroxyl urea. We measured the quantities of natural killer (NK) cells, CD56⁺CD16⁺, CD56⁺CD16⁻, CD56⁻CD16⁺ subsets, IL-2, LIF in peripheral blood, and expression of IL-2, LIF, and NK cells of all subgroups in endometrium of model and normal rats in their estrous cycles. We also observed the changes of IL-2, LIF, and NK cells of all subgroups in both peripheral blood and decidua on day 11 of pregnancy. **Results** Compared with the control group, the CD56⁻CD16⁺ level was increased and CD56⁺CD16⁻/CD56⁻CD16⁺ level was decreased in peripheral blood ($P<0.05$); The levels of CD56⁺CD16⁺ and CD56⁺CD16⁻ and the content of LIF were obviously decreased in endometrium ($P<0.05$). LIF in decidua of pregnant rats was lower than that in normal rats ($P<0.05$). **Conclusion** Hydroxyurea can imitate the kidney deficiency in rats with endometrial receptivity disorder. The possible mechanism may be related to abnormal immune system changes. Pregnancy outcome may as well be impacted.

Key words: kidney deficiency; endometrial receptivity; animal model; immunologic function

子宫内膜容受性是指子宫内膜能允许胚泡着床的能力, 是特定时期的一种状态, 即“着床窗期”, 普遍认为是排卵后的 6~10 d。内分泌异常、子宫内膜对性激素反应异常、内膜形态异常及相关免疫因子均可导致子宫内膜容受性异常, 影响胚胎的正常着床、发育。

目前认为子宫内膜容受性表达是最重要的子宫内膜容受性形态学标识, 但其检测需经子宫内膜活

检及电镜扫描, 操作复杂, 有一定的创伤性^[1]。近年来发现大量子宫内膜细胞因子与内膜容受性有关, 其中白血病抑制因子(LIF)是调节胚胎着床的关键因子之一。另外, 在妊娠子宫蜕膜组织中发现有大量自然杀伤(NK)细胞, 根据其表面标志表达水平的不同可分为 CD56⁺CD16⁺、CD56⁺CD16⁻、CD56⁻CD16⁺等亚群。子宫里的特殊环境造成 NK 细胞功能的独特性, 其中 CD56⁺CD16⁻亚群表现为对同种异体抗原的营养

收稿日期: 2013-04-19

基金项目: 广东省教育厅普通高校重点实验室开放基金(ZF201115)

*通信作者 罗颂平, 研究生导师, 广东省珠江学者特聘教授, 教育部重点学科中医妇科学学科带头人。E-mail: songpingluo@hotmail.com

作用,而 CD56⁻CD16⁺亚群则表现为杀伤作用。由于子宫 NK 细胞的出现正好与滋养层细胞侵入的时间一致,提示其可能与子宫内膜的蜕膜化以及胚胎滋养层的侵入有密切关系^[2]。

羟基脲可抑制核苷酸还原酶,从而抑制 DNA 合成,改变脂肪、蛋白质的代谢,产生一系列虚损症状,罗颂平教授在中医药防治自然流产机制的系列研究中以羟基脲致妊娠大鼠肾虚证^[3]。本实验在维持排卵周期的前提下,制造肾虚大鼠模型,利用羟基脲造成子宫内膜容受性下降,通过与正常大鼠的 NK 细胞对比分析,探讨子宫内膜容受障碍的免疫学机制,为研发治疗不孕药物提供依据。

1 材料与方法

1.1 药物与动物

羟基脲片,齐鲁制药有限公司,500 mg/片,批号:906019LC。

SPF 级 SD 大鼠 8~10 周龄;雌性 40 只,体质量 200~250 g;雄性 20 只,体质量 300~350 g,均购自广州中医药大学实验动物中心,动物生产许可证号:SCXK(粤)2008-0002,实验动物使用许可证号:SYXK(粤)2008-0092,实验场地具备 SPF 级环境合格证:粤监证字 2008C067 号。

1.2 试剂与仪器

Alexa Fluor[®]647 抗大鼠 CD3 抗体(Biolegend 公司);CD16(Santa Cruz 公司);山羊抗小鼠 IgG-PE(Santa Cruz 公司);荧光素标记 CD56 抗体 IgG(北京博奥森生物科技有限公司);LIF 定量酶联检测试剂盒(深圳科润达生物有限公司);兔 LIF 试剂盒(武汉博士德生物工程有限公司);碘^[125]I 白细胞介素-2(IL-2)放射免疫分析药盒(北京普尔伟业生物科技有限公司,批号 20091225);兔抗-IL-2(武汉博士德生物有限公司)。

SN-695B 型放免 r 测量仪(上海日环仪器一厂);ELX-800 酶标仪(Bio-Tek);DK-600s 水浴锅(上海精宏);全自动免疫分析仪 AIA-1800(日本东曹株式会社)。

1.3 羟基脲对大鼠全身及局部免疫功能的影响

1.3.1 大鼠分组及造模^[3] 选取 8~10 周龄雌性 SD 大鼠 20 只,按体质量随机分为 2 组,分别为模型组与正常对照组,每组 10 只。每组雌性大鼠每天 9:00 时阴道涂片,见阴道分泌物中大量白细胞,或带少许有核扁平上皮细胞,无角化细胞,为静止期,确定为动情周期第 1 天。见阴道分泌物中角化

上皮细胞呈落叶堆积状,为发情期。自动情周期第 1 天起,模型组每日 ig 羟基脲 450 mg/kg,连续 8 d;正常对照组每天 ig 生理盐水 4 mL/kg,连续 8 d。

于停药后第一个动情周期发情期,给大鼠 ig 10%水合氯醛麻醉,用毛细玻璃管自眼内眦部位,刺破静脉窦,收集静脉血,处死动物,将子宫离体。

1.3.2 观察指标与方法 收集大鼠目眦静脉血 1 mL 装 EDTA 抗凝管迅速摇匀,加入红细胞裂解液,静置 10 min 后离心取上清液,按试剂盒说明书要求,依次加入 CD3、CD16、CD56 抗体后,流式细胞仪检测外周血 NK 细胞亚群的量。

收集大鼠目眦静脉血 3 mL 装普通干燥管,离心提取血清,放免法测血清 IL-2,ELISA 法检测血清 LIF。

取鼠离体左侧子宫反复以 PBS 液冲洗去除血污,剪碎成约 1 mm³ 碎块,PBS 液冲洗,先后过 40 目、100 目不锈钢筛网后制成细胞混悬液,再加入 1 mL PBS 缓冲液,摇匀后 1 000 r/min 离心,取上清液,调细胞浓度至 1×10⁶/mL,按试剂盒说明书要求,分别加入 CD3、CD16、CD56 抗体,流式细胞仪检测子宫内膜组织中各亚群 NK 细胞的量。

大鼠离体子宫右侧段中部 1/3 用石蜡包埋、横断面切片,按免疫组化操作规程进行相应抗体标记。抗体标记操作规程^[4]:(1)子宫组织经 10%中性缓冲福尔马林固定,常规包埋,石蜡切片厚为 3 μm;(2)切片经纯二甲苯脱蜡 2 次,每次 6 min;(3)梯度乙醇脱二甲苯各 2 min;(4)自来水漂洗、PBS 漂洗各 3 次,每次 2 min;(5)加 3% H₂O₂ 阻断内源性过氧化物酶,室温下作用 10 min;(6)切片放入已沸腾的柠檬酸修复液中,继续加热至溶液冒小气泡但不沸腾为度,保持 10 min;(7)停止加热,冷却至室温约 15 min,流水冲洗,PBS 液洗 2 次,擦干切片组织周围表面水分划圈;加入 5% BSA 封闭液,室温下作用 20 min;(8)加入对应的(1:100)稀释的第一抗体(BCL-2、FAS),37 °C 恒温箱内 1 h;(9)PBS 冲洗,3 min×3 次,滴加生物素化二抗,37 °C 恒温箱内 20 min;(10)PBS 冲洗,3 min×3 次,滴加链霉菌卵白素-辣根过氧化物酶,37 °C 恒温箱内 20 min;(11)PBS 洗后加入 DAB,显色 1~5 min;(12)苏木素浅复,常规脱水、封片、分析结果。

1.3.3 免疫组织化学染色结果判断^[5] 阳性物质在胞(浆)内呈棕黄色细颗粒状。细胞相应部位(细

胞核、细胞浆、细胞膜等)出现黄色反应为阳性,以阳性对照成分阳性而检测部分无反应为阴性。根据显色强度和阳性细胞数两项指标判断阳性等级。按显色强度分为无色、淡黄、黄色、棕黄色,分别计为0、1、2、3分;按阳性细胞占同类细胞的比例分为0、 $<1/3$ 、 $1/3\sim 2/3$ 、 $>2/3$,分别计为0、1、2、3分。将两项积分相乘,确定0分为阴性,1~3分为弱阳性,4~6分为中等阳性,9分为强阳性,分别计为-、+、++、+++。计算其染色指数,检测大鼠子宫内IL-2、LIF水平。

1.4 羟基脲造模对大鼠妊娠结局及免疫功能的影响

1.4.1 大鼠分组及造模 选取雌性SD大鼠20只,按体质量随机分为2组,每组10只,分别为模型组、正常对照组。按照“1.3.1”项下方法制造肾虚模型后,于发情期将雌性大鼠与雄性大鼠2:1合笼交配。自合笼之日起,每天9:00时观察阴栓,同时进行阴道分泌物涂片。如阴栓或阴道涂片内见精子,即确定为妊娠第0天。自妊娠第1天起两组孕鼠均ig生理盐水4 mL/kg,1次/d,共10 d。于妊娠第11天,大鼠ip 10%水合氯醛麻醉,用毛细玻璃管自大鼠眼内眦部位,刺破静脉窦,收集静脉血,处死每组孕鼠,将妊娠子宫离体。

1.4.2 观察指标与方法 外周血各项指标检测方法同“1.3.2”项下内容。

取妊娠子宫右侧段胚胎着床点处蜕膜组织,检测妊娠大鼠蜕膜组织中各亚群NK细胞的量。

取妊娠子宫左侧段包埋、横断面切片,免疫组化法检测蜕膜中IL-2、LIF的量。

1.4.3 免疫组织化学染色结果判断 判断指征与计分方法与“1.3.3”项相同。

1.5 统计学方法

采用SPSS 10.0统计软件处理数据,组间比较采用 t 检验。

2 结果

2.1 羟基脲致肾虚大鼠外周血及内膜组织NK细胞亚群的量

羟基脲造模后,肾虚大鼠外周血CD56⁻CD16⁺较正常大鼠显著升高,而CD56⁺CD16⁻/CD56⁻CD16⁺显著下降($P<0.05$);子宫内膜CD56⁺CD16⁺及CD56⁺CD16⁻与正常大鼠比较显著下降,差异具有统计学意义($P<0.05$),见表1。

2.2 羟基脲致肾虚大鼠外周血及内膜组织IL-2、LIF的量

羟基脲造模后,雌性肾虚大鼠外周血中IL-2、LIF含量与正常大鼠无明显差异,子宫内膜中LIF的量较正常大鼠显著减少($P<0.05$),见表2。

2.3 羟基脲造模后对妊娠大鼠外周血及蜕膜NK细胞亚群的影响

羟基脲造模后,肾虚大鼠妊娠后外周血和蜕膜各NK细胞亚群含量与正常妊娠大鼠相比差异不显著,见表3。

2.4 羟基脲造模后对妊娠大鼠外周血IL-2和LIF的影响

肾虚大鼠妊娠后外周血IL-2、LIF含量与正常妊娠大鼠无显著差异;肾虚大鼠妊娠后,蜕膜中LIF含量较正常妊娠大鼠显著减少,见表4。

表1 外周血、内膜组织NK细胞亚群含量比较($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

Table 1 Comparison on content of NK cells subgroups in peripheral blood and endometrium ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

组别	CD56 ⁺ CD16 ⁺ /%		CD56 ⁺ CD16 ⁻ /%		CD56 ⁻ CD16 ⁺ /%		CD56 ⁺ CD16 ⁻ /CD56 ⁻ CD16 ⁺	
	外周血	内膜	外周血	内膜	外周血	内膜	外周血	内膜
模型	0.21±0.31	3.83±6.19*	0.97±1.62	1.54±2.24*	10.48±8.00*	9.30±11.71	0.77±1.91*	0.24±0.26
对照	0.23±0.48	12.40±5.78	3.85±6.33	14.59±5.13	3.21±6.76	2.71±3.43	7.52±8.79	13.22±26.79

与对照组比较: * $P<0.05$, 下同

* $P<0.05$ vs control group, same as below

表2 外周血和内膜组织IL-2、LIF的比较($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

Table 2 Comparison on content of IL-2 and LIF in peripheral blood and endometrium ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

组别	IL-2		LIF	
	外周血	内膜	外周血	内膜
模型	4.52±1.63	1.9	0.069±0.008	1.74±0.10*
对照	3.60±1.85	1.9	0.062±0.006	1.80±0.00

表3 妊娠大鼠外周血和蜕膜 NK 细胞亚群的比较 ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)Table 3 Comparison on content of NK cells subgroups in both peripheral blood and decidua of pregnant rats ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

组别	CD56 ⁺ CD16 ⁺ /%		CD56 ⁺ CD16 ⁻ /%		CD56 ⁻ CD16 ⁺ /%		CD56 ⁺ CD16 ⁻ /CD56 ⁻ CD16 ⁺	
	外周血	蜕膜	外周血	蜕膜	外周血	蜕膜	外周血	蜕膜
模型	0.83±1.22	3.45±3.93	0.15±0.13	1.69±1.78	20.48±11.26	15.88±19.84	0.034±0.075	0.57±0.63
对照	1.28±0.81	3.01±3.13	0.24±0.21	1.52±1.75	31.80±14.09	1.75±1.97	0.035±0.019	1.33±1.31

表4 妊娠大鼠外周血蜕膜 IL-2、LIF 的比较 ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)Table 4 Comparison on content of IL-2 and LIF in both peripheral blood and decidua of pregnant rats ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

组别	IL-2		LIF	
	外周血	蜕膜	外周血	蜕膜
模型	7.18±2.92	1.44±0.43	0.063±0.003	0.93±0.28*
对照	5.87±1.84	1.48±0.15	0.067±0.007	1.23±0.27

3 讨论

3.1 肾虚型大鼠子宫内膜容受障碍的免疫学机制

3.1.1 LIF 的作用 大量实验证实 LIF 是影响子宫内膜容受性十分关键的细胞因子之一, LIF 基因敲除的小鼠胚胎发育正常但无法着床。宋恩学等^[6]认为 LIF 可能通过调节着床相关分子来诱导子宫内膜容受性的形成及子宫内膜蜕膜化, 保证子宫内膜的容受与胚胎发育同步。

本实验发现大鼠动情期外周血 LIF 极少, 但子宫内膜 LIF 表达明显, 且肾虚大鼠内膜免疫组化结果显示其染色指数较正常组明显减少, 差异显著 ($P < 0.05$)。夏英英等^[7]研究外源性 LIF 对体外小鼠胚胎着床的影响时发现, 局部高浓度 LIF 可以促进胚胎黏附。因此, LIF 主要通过局部高浓度表达, 来诱导子宫内膜容受性的形成及内膜蜕膜化, 容易直接调节植入过程中滋养细胞的入侵, 若子宫内膜 LIF 的量降低, 则直接影响胚胎植入过程。郭艺红等^[8]发现子宫内膜 LIF 表达峰值与胚胎植入时间一致, 同样认为子宫内膜中 LIF 是子宫内膜容受性的标志之一。

3.1.2 NK 细胞的作用 实验中发现肾虚大鼠外周血 CD56⁺CD16⁺亚群较正常对照组大鼠明显增高, 而 CD56⁺CD16⁻/CD56⁻CD16⁺比值较正常大鼠明显降低, 说明 NK 细胞功能出现向 CD56⁻CD16⁺亚群偏移。在内膜组织中, CD56⁺NK 细胞及 CD56⁺CD16⁻亚群较正常大鼠明显降低。由此可见, 羟基脲造模后大鼠外周血及内膜组织 NK 细胞可能出现了吞噬功能的偏移。Tuckman 等^[9]发现在黄体功能不足的自然流产妇女子宫内膜标本中 CD56⁺NK 细胞含量明显下降。Elami 等^[10]则发现在反复自然流产妇女的非妊娠期子宫内膜 CD56⁺CD16⁻NK 细胞亚群与正常组

相比显著下降, CD56⁺CD16⁺NK 细胞增多。与本实验内膜 NK 细胞亚群的变化有类似之处。

CD16 分子发挥 NK 细胞的杀伤活性, 大鼠外周血 NK 细胞表达以 CD16⁺亚群为主, 与其需要发挥全身免疫防御职能相关。适当的 CD56⁺CD16⁻、CD56⁻CD16⁺亚群分布比例, 维持外周血 NK 细胞发挥正常的防御职能, 既能及时清除外来异物及自身坏死细胞, 又不至于损伤正常细胞功能。而肾虚模型组却出现了 CD56⁻CD16⁺亚群的异常增高, CD56⁺CD16⁻/CD56⁻CD16⁺比值却明显降低, NK 细胞整体吞噬功能增强, 则容易形成对正常细胞的异常杀伤功能, 影响机体正常的生理功能。同理, 内膜组织中适量的 CD16⁺分子可以发挥局部免疫防御功能, 为孕卵着床提供良好的内膜环境, 但过量的 CD16⁺分子则可能引起 NK 细胞防御功能的异常增强, 对同种异体的胚胎组织识别、攻击, 影响子宫内膜容受性, 有碍胚胎顺利着床。

3.1.3 IL-2 的作用 IL-2 作为 Th1 型细胞因子之一, 异常表达可能会引起 Th1/Th2 平衡偏移, 引起妊娠免疫失常。有研究表明 IL-2 可以激活 NK 细胞活性^[11], 体外实验则发现 IL-2 与 IL-12、IL-15 等细胞因子共同作用下能增强 NK 细胞吞噬活性^[12-13]。因此, IL-2 有可能通过改变 NK 细胞功能间接影响到子宫内膜容受性。但本实验中, 造模组大鼠外周血 IL-2 及内膜组织 IL-2 表达较正常大鼠没有明显差异, 其结果还需要今后重复实验进一步检验。

3.2 肾虚型大鼠模型子宫内皮容受障碍可能影响妊娠

子宫内膜-蜕膜作为母胎间直接接触面, 其功能及免疫环境对母胎间免疫耐受的维持尤显重要。

子宫内膜的容受性直接影响孕卵的着床, 内膜与孕卵间互相良好的信号传导与反应是后续蜕膜形成、母胎免疫耐受维持的基础。

羟基脲模型组大鼠的妊娠胎数较正常组减少, 胚胎吸收率较正常组升高, 虽无统计学差异, 但两组大鼠妊娠结局趋势显示, 子宫内膜容受性不良可能导致妊娠后流产率增加。无明显统计学差异的原因可能有两方面, 一为样本量不足; 二为药物的时效性原因, 羟基脲停药至妊娠时间长短可能会影响到妊娠结局, 明确的原因还需在今后的实验中进一步优化方案来解决。

妊娠后, 肾虚大鼠蜕膜 LIF 表达明显减少, 可能会影响母胎界面 Th1/Th2 型细胞因子平衡, 破坏妊娠期免疫耐受, 引起大鼠流产率增加。但其外周血及蜕膜 NK 细胞含量及亚群分布、蜕膜 IL-2 含量、外周血性激素水平较正常妊娠大鼠均无统计学差异, 同样考虑有药物使用时效性原因存在。

随着现代中医学的研究发展, 人们认为“肾藏精”涵盖了对神经-内分泌-免疫系统的调节功能。本实验中, 模型组大鼠出现的是自身内分泌和免疫系统的功能失衡, 影响到全身及局部的生理功能异常, 可能引起子宫内膜容受性及妊娠能力减退。

参考文献

- [1] 魏丽坤, 张雷, 王嵩明. 子宫内膜容受性的评价及其改善措施 [J]. 生殖与避孕, 2008, 28(5): 299-303.
- [2] Trundley A, Moffett A. Human uterine lenkocytes and pregnancy [J]. *Tissue Antigens*, 2004, 63: 1-12.
- [3] 曹蕾, 罗颂平, 欧汝强. 羟基脲致肾虚型大鼠子宫内膜容受障碍及子宫内膜形态结构的研究//中国实验动物学会. 第十届中国实验动物科学年会论文集 [C]. 扬州: 2012.
- [4] 王文勇, 黄晓峰, 王映梅, 等. 免疫组化技术标准化的探讨 [J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2011, 27(8): 927-929.
- [5] 张鸣号, 彭亮, 曹军. 显微图像分析法与人工计数法在免疫组化结果判读中的应用 [J]. 宁夏医科大学学报, 2009, 31(2): 261-262.
- [6] 宋恩学, 张炜, 王丽. 白血病抑制因子调节胚胎着床机理的研究 [J]. 国外医学: 妇幼保健分册, 2004, 15(6): 344-346.
- [7] 夏英英, 王丽, 张炜. 白血病因子及其抗体对小鼠胚胎着床影响的体外研究 [J]. 中国医师杂志, 2005, 7(9): 1201-1202.
- [8] 郭艺红, 乔玉环, 孙莹璞, 等. 小鼠围植入期子宫内膜组织白血病抑制因子蛋白及 mRNA 的表达 [J]. 郑州大学学报: 医学版, 2008, 43(4): 688-690.
- [9] Tuckman E, Laird S M, Steward R, *et al.* Markers of endometrial function in women with unexplained recurrent pregnancy loss: a comparison between morphologically normal and retarded endometrium [J]. *Hum Reprod*, 2004, 19(1): 196-205.
- [10] Elami S M, Mankuta D. Role of natural killer cells in normal pregnancy and recurrent pregnancyloss [J]. *Harefuah*, 2007, 146(2): 140-144.
- [11] 田志刚. NK 细胞研究的几个热点问题 [J]. 中国免疫学杂志, 1999, 15(3): 142-144.
- [12] 马健, 李晓红, 高春记. 人外周血 NK 细胞在细胞因子刺激下扩增后穿孔素、颗粒酶 B 基因表达的变化 [J]. 中华微生物学和免疫学杂志, 2009, 29(4): 336-339.
- [13] 黎阳, 吴燕峰, 曾颖, 等. 细胞因子诱导杀伤细胞/自然杀伤细胞培养过程中 CD16 及 CD11a 的表达变化 [J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2009, 13(5): 882-886.