

信号传导及转录激活因子信号通路 在自然杀伤细胞研究中的进展

于淮海, 孙雨飞, 金昌洙, 付 强

[摘要] 自然杀伤(natural killer, NK)细胞在机体抗肿瘤免疫、抗感染免疫和生殖免疫中均发挥着重要的作用,对其信号通路的研究有助于更好地理解NK细胞的生物学行为。信号传导及转录激活因子(signal transducers and activators of transcription, STAT)信号通路在NK细胞的生长发育和功能调控中发挥着重要的作用,是近年来研究较多的通路。激活NK细胞内的STAT1、STAT4、STAT5可以促进NK细胞的活性,有利于NK细胞行使其抗感染、抗肿瘤的作用。抑制NK细胞内的STAT3、STAT6亦可增强NK细胞的细胞毒性,但有些情况下会起到相反的作用。作者通过对近几年关于STAT信号通路在NK细胞中研究的调研,旨在促进NK细胞在转化医学中的研究和应用。

[关键词] 自然杀伤细胞;信号传导及转录激活因子信号通路;肿瘤免疫;感染免疫;生殖免疫

[中图分类号] R730 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 2095-3097(2018)03-0188-05

doi: 10.3969/j.issn.2095-3097.2018.03.016

Research progress of signal transducers and activators of transcription signal pathway in natural killer cell

YU Huaihai¹, SUN Yufei¹, JIN Changzhu¹, FU Qiang^{1,2}

(1. Binzhou Medical University, Yantai Shandong 264003, China;

2. UNC Lineberger Comprehensive Cancer Center, Chapel Hill, NC 27514, USA)

[Abstract] Natural killer (NK) cells play a critical role in anti-tumor immunity, anti-infection immunity and reproductive immunity. The study of its signaling pathway is helpful for us to better understand the biological behavior of NK cells. Signal transducers and activators of transcription (STAT) signaling pathway is one of the most studied pathways in recent years which plays an important role in the growth, development and functional regulation of NK cells. In this paper, we reviewed the recent progress of STAT signaling pathway in NK cells to promote the application of NK cell in translational medicine.

[Key words] Natural killer (NK) cell; Signal transducers and activators of transcription (STAT) signal pathway; Tumor immunology; Infection immunology; Reproductive immunology

自然杀伤(natural killer, NK)细胞是固有免疫系统的重要组成部分,是机体抗感染和防止细胞恶性转化的重要免疫调节细胞。NK细胞不表达特异性的抗原识别受体,不需预先活化就能够识别并杀伤异常细胞,在机体抗感染、抗肿瘤、正常妊娠和免疫调节等方面发挥重要作用。因其毒副作用小,近年来已初步应用于临床的相关治疗。但目前对NK细胞的生长发育和功能调控还有许多机制尚未阐明,限制了其进一步的应用。

信号传导及转录激活因子(signal transducers and activators of transcription, STAT)信号通路广泛参与NK细胞的各项生理功能并发挥着重要的调控作

用,因此对这条通路的研究具有重要的意义。STAT信号通路的上游有酪氨酸激酶相关受体、酪氨酸激酶。细胞因子与相应受体结合引起受体分子的二聚化,然后与受体偶联的酪氨酸激酶相互接近并通过交互的酪氨酸磷酸化作用而活化。活化的STAT蛋白以二聚体的形式进入细胞核内与靶基因结合,调控基因的转录^[1]。STAT作为最终的转录激活子,负责转录相应的基因或影响其他因子的活性,进而影响NK细胞相应的功能活性。现就不同的STAT为序,探讨STAT信号通路对NK细胞功能的影响。

1 STAT1: NK细胞的激活因子

STAT1可以促进NK细胞的发育,增强NK细胞的抗感染和抗肿瘤能力。STAT1促进NK细胞的发育,Cardif是一种胞内受体蛋白,介导I型干扰素和其他炎症因子的产生, I型干扰素对维持细胞内STAT1的水平至关重要,敲除Cardif的NK细胞表达STAT1水平低,其增殖能力和细胞毒性均降

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(81370730,81571512);山东省自然科学基金重点项目(ZR2015JL027);山东省高等学校优秀中青年骨干教师国际合作培养计划资助

[作者单位] 264003 山东 烟台,滨州医学院(于淮海,孙雨飞,金昌洙,付 强);27514 美国 教堂山,北卡罗莱纳大学 Lineberger 肿瘤中心(付 强)

[通讯作者] 付 强, E-mail: qiangfu11@fudan.edu.cn

低^[2]。STAT1 增强 NK 细胞的抗感染作用,其对 NK 细胞介导的抗病毒作用至关重要,尤其在干扰素介导的一系列抗病毒反应中发挥着重要作用。STAT1 基因敲除鼠发育正常,对其他细胞因子反应正常,但对于干扰素无应答,极易受病毒感染死亡^[3]。STAT1 增强 NK 细胞的抗肿瘤作用,转移性黑色素瘤患者与正常人相比较,其体内 NK 细胞的 STAT1 表达水平下降^[4]。姜黄素类化合物不仅可以通过抑制核因子- κ B 起到抑制肿瘤增殖的作用,同时也抑制了 STAT1 在肿瘤细胞中的抗肿瘤增殖作用和 NK 细胞干扰素(interferon, IFN)- γ 的分泌,但姜黄素类化合物与 Ω -3 脂肪酸联合使用,可以减少 STAT1 磷酸化水平降低而致的 NK 细胞的失活,增强对肿瘤的杀伤作用^[5]。另有研究发现 STAT1 蛋白一个磷酸化位置 S727 的点突变可显著增加 NK 细胞穿孔素和颗粒酶 B 的释放,从而大大提高了 NK 细胞的抗肿瘤活性^[6]。以上研究表明 STAT1 促进 NK 细胞的细胞活性,因而增加 STAT1 在 NK 细胞的表达有利于发挥 NK 细胞的细胞毒性作用。但关于 STAT1 通路的详细机制还未研究透彻,值得进一步研究探讨。

2 STAT2: I 型干扰素的信号因子

I 型干扰素和白细胞介素(interleukin, IL)可以通过 STAT2 对 NK 细胞进行免疫调节。I 型干扰素通过激活蛋白酪氨酸激酶(Janus kinase, JAK)1 和酪氨酸激酶 2(tyrosine kinase 2, TYK2)从而激活 STAT1 和 STAT2,形成相应的二聚体调节 NK 细胞的一系列生物效应,其中包括对 STAT4 的调节,影响 NK 细胞释放 IFN- γ 。TYK2 基因敲除小鼠的 NK 细胞细胞毒性降低,对肿瘤的抵抗力下降^[7]。IFN- α 可以减少 NK 细胞 IL-21 受体 mRNA 表达,调节 NK 细胞 IL-21 受体的表达,这一过程需要 STAT2 的参与^[8]。另外 IL-15 受体信号通路也可以激活下游的 STAT2 从而影响 NK 细胞的生物活性^[9]。I 型干扰素在抗病毒中发挥着重要的作用,并已应用于临床治疗某些病毒感染疾病和恶性肿瘤。而 I 型干扰素作用于细胞受体所介导的一系列信号通路离不开 STAT2 的参与^[10]。Clr-b 是 NK 细胞抑制性受体 NKR-P1B 的配体,在巨细胞病毒感染模型鼠中,旁邻细胞在 I 型干扰素的刺激下高表达 Clr-b,保护其免受 NK 细胞的杀伤。在这一过程中,STAT2 对于 Clr-b 的诱导是必不可少的^[11]。值得注意的是, I 型干扰素介导的经典信号通路是通过 STAT1/STAT2/IRF9 三聚体作用的,但有研究发现 STAT2 可以不依赖 STAT1 与干扰素调节因子 9(interferon regulatory factors 9, IRF9)形成 STAT2/IRF9 二聚体就可以对病毒感染做出反应^[12]。目前对 STAT2 与 NK 细胞之间联系的研究较少,除与 STAT1 共同介

导 I 型干扰素对 NK 细胞调节之外的其他功能有待进一步阐明。

3 STAT3: NK 细胞毒性的抑制因子

STAT3 抑制 NK 细胞的活性,抑制 NK 细胞对肿瘤的杀伤,但有时会起到相反的作用。实验表明敲除 STAT3 基因的 NK 细胞表达更高的颗粒酶 B、穿孔素和 DNAM-1,提高对肿瘤的免疫监视杀伤作用^[13]。Schnurri-2 是细胞内一类含锌指样结构调控细胞生长发育的蛋白,参与细胞生长发育的信号传导, Schnurri-2 敲除小鼠 NK 细胞的 STAT3 表达上升,其颗粒酶 B、穿孔素释放减少,表明 Schnurri-2 对 NK 细胞的发育功能有重要影响,并通过 STAT3 信号通路发挥作用, STAT3 的激活抑制 NK 细胞的细胞毒性^[14]。在肿瘤微环境中,肿瘤细胞可以分泌多种细胞因子激活肿瘤微环境内的 STAT3 信号通路, STAT3 在 NK 细胞的激活可以抑制 NK 细胞的活性,表现在 NK 细胞激活性受体 DNAM-1、NKp30、NKp44 和 NKG2D 的表达下调,以及穿孔素 A 和颗粒酶 B 的表达下降,从而降低了 NK 细胞对肿瘤的杀伤作用。STAT3 在肿瘤细胞的激活既可以抑制 NK 细胞释放趋化因子,减少招募到肿瘤微环境中免疫细胞的数量,又可以减少 NKG2D 配体 MICA 和 ULBP 的表达,从而抑制 NK 细胞的活性,并且还发现 STAT3 的激活可以导致肿瘤细胞程序性死亡受体配体-1(Programmed cell death-ligand 1, PD-L1)表达增高, PD-L1 与 NK 细胞表达的程序性细胞死亡蛋白-1 结合降低 NK 细胞的细胞毒性。肿瘤细胞和骨髓来源的抑制性细胞共同释放吡啶胺 2,3-双加氧酶和转化生长因子- β 抑制 NK 细胞的发育、增殖、活性。NK 细胞可以与体内的各种免疫细胞相互作用,促进其对肿瘤细胞的杀伤作用,但是 STAT3 的激活会抑制这一活性^[15]。

但也有实验表明, STAT3 会起到完全相反的作用,会促进 NK 细胞的活性,促进 NK 细胞对肿瘤的杀伤。用表达 CD137L 和 mbIL21 的 K562 细胞从外周血扩增 NK 细胞,发现可以明显促进 NK 细胞的增殖和细胞毒性,但 STAT3 抑制剂 JSI-124 可以抑制这一过程,使 K562 细胞的作用失效,表明 STAT3 的激活有利于 NK 细胞的发育和细胞毒性^[16]。IL-10 和 IL-21 通过激活 STAT3 使 NK 细胞激活性受体 NKG2D、DAP10、DAP12 表达上升, STAT3 抑制剂会抑制 NKG2D 的表达, STAT3 基因敲除的 NK 细胞表达低水平的 NKG2D,这使得 NK 细胞的杀伤活性降低^[17]。IL-21 作用于 NK 细胞会增强 NK 细胞对肿瘤的杀伤从而延长肿瘤小鼠模型的生存期,这一作用是 NKG2D 依赖的。使用 NKG2D 抗体或抑制小鼠模型内 NK 细胞的活性后, IL-21 对小鼠的保护作

用消失,小鼠生存期减少^[18]。这些实验表明,IL-21可以通过激活STAT3,增加NK细胞表面NKG2D的表达,从而增加NK细胞对肿瘤细胞的杀伤作用。研究发现,慢性NK细胞增殖性疾病与STAT3基因的突变有关,突变位于二聚化界面上的SH2区域,介导STAT3的激活。STAT3通路不仅可以调节NK细胞的细胞活性,突变还可造成NK细胞的癌变^[19]。STAT3既可抑制又可促进NK细胞的细胞活性,但以抑制为主,因此减少STAT3在NK细胞中的表达有利于NK细胞发挥其细胞毒性作用,但需根据不同的微环境而定。对于某些肿瘤,STAT3抑制剂不仅起不到治疗的作用还会促进肿瘤的生长,抑制NK细胞的活性,其具体机制仍需进一步研究。

4 STAT4: NK细胞毒性的促进因子

STAT4的激活可以促进NK细胞释放IFN- γ 和穿孔素从而增强NK细胞的细胞毒性,并在移植免疫和抗感染中发挥着重要的作用。STAT4在NK细胞经IL-12信号通路活化,IL-12通过激活JAK2和TYK2从而激活STAT4,活化的STAT4促进NK细胞的增殖,增强NK细胞的细胞毒性,增加IFN- γ 的释放^[20]。IL-12还可以通过激活STAT4促进NK细胞穿孔素的释放,这与STAT4促进穿孔素相关蛋白的转录有关^[21]。在移植免疫中,使用地塞米松可有效抑制NK细胞STAT4的表达,从而抑制NK细胞的免疫活性,这有利于抑制器官移植的排斥反应^[22]。接受肝移植的非丙型肝炎患者体内NK细胞的活性降低,表达低水平的NKp46和NKp30,IFN- γ 释放减少,细胞毒性降低。与健康人和丙型肝炎肝移植患者对比,接受肝移植的非丙型肝炎患者体内NK细胞的STAT4的水平明显降低,这表明STAT4和NK细胞介导的免疫耐受有关^[23]。研究发现,STAT4还可通过诱导T-bet和IL-10产生记忆性NK细胞,进一步增强NK细胞的抗感染能力^[24]。分泌IFN- γ 和穿孔素是NK细胞行使免疫功能的重要体现,因而增加STAT4在NK细胞中的表达有利于NK细胞发挥其细胞毒性作用,抑制STAT4信号通路则有利于减少来自NK细胞的免疫排斥反应。

5 STAT5: NK细胞发育的必须因子

STAT5促进NK细胞的生长发育并增强NK细胞毒性和抗肿瘤能力。STAT5对NK细胞的发育起重要的作用,STAT5的缺失可导致NK细胞数量的减少,STAT5对小鼠的生存是必不可少的,失去STAT5的NK细胞不能存活^[25]。Schnurri-2基因敲除小鼠NK细胞的STAT5表达下调,其颗粒酶、穿孔素释放减少^[15]。IL-15可以增强NK细胞的抗肿瘤作用,由Cish编码的CIS蛋白是IL-15信号通路的

抑制调节因子,敲除Cish基因,NK细胞对IL-15的敏感性增高,促进NK细胞的增殖和IFN- γ 的分泌,增强其对肿瘤的杀伤作用,而这一过程离不开STAT5的参与^[26]。V₂O₅可以通过抑制STAT5的磷酸化,致使NK细胞的增殖能力和IFN- γ 释放水平下降,促使肿瘤在机体内的发生^[27]。STAT5被抑制了的NK细胞可被Bcl-2过表达所营救,并且通过增加血管内皮生长因子-A的水平促进肿瘤的形成,抑制NK细胞的STAT5水平可以增加肿瘤的血管生成,促进肿瘤生长^[28]。STAT5增强NK细胞的细胞毒性,是NK细胞生长发育所必需的,抑制NK细胞内STAT5的表达会促进肿瘤的生长,因而增加NK细胞内STAT5的水平有利于NK细胞行使其正常的免疫功能。

6 STAT6: NK细胞活性的调节因子

STAT6既可增强NK细胞的细胞活性又可抑制NK细胞的细胞活性。STAT6促进NK细胞释放IFN- γ ,增强NK细胞的细胞活性。IL-4和IL-13通过调节JAK3和STAT6的磷酸化水平来调节NK细胞的生物活性,IL-4促进NK细胞释放IFN- γ ,这一过程是STAT6依赖的,IL-4不能刺激STAT6敲除小鼠NK细胞释放IFN- γ 。IL-4可以协同IL-2和IL-12共同刺激NK细胞释放IFN- γ ,不同的是IL-4协同IL-2刺激NK细胞释放IFN- γ 是STAT6依赖的,协同IL-12是非STAT6依赖的^[29]。STAT6亦可抑制NK细胞的细胞活性,降低其对病毒的杀伤作用。在STAT6基因敲除小鼠体内,NK细胞细胞毒性增强,增强其对病毒感染细胞的杀伤作用^[30]。此外,STAT6对维持母胎界面免疫平衡有一定的积极作用,研究发现IL-4在固有免疫细胞(包含NK细胞)中通过STAT6信号通路可诱导Tim-3表达,在妊娠期间,Tim-3作为一个调节分子,调控固有免疫和适应性免疫,从而调控Th1和Th2之间的平衡,影响母胎界面的免疫平衡^[31]。CKJOT是韩国传统方法治疗女性不孕不育中使用的一种中草药,研究发现CKJOT可以让Th1相关转录因子T-bet明显下调,而Th2相关转录因子GATA3及STAT6明显上调,这表明韩国传统中药CKJOT对维持母胎界面免疫平衡有一定的作用,STAT6参与母胎界面免疫平衡的调节^[32]。对于STAT6在NK细胞中的作用研究较少,STAT6在NK细胞中的调控以及对蜕膜NK细胞的影响有待于进一步研究。

7 结论

近年研究发现激活NK细胞内的STAT1、STAT4、STAT5可以促进NK细胞的细胞活性,增强NK细胞的细胞毒性,有利于NK细胞行使其抗感染、抗肿瘤

的作用。抑制 NK 细胞内的 STAT3、STAT6 亦可增强 NK 细胞的细胞毒性,但有些情况下会起到相反的作用,提示 STAT3、STAT6 可能在自身免疫耐受有重要的作用。因而在利用 STAT 通路调节 NK 细胞的生物学功能时,要根据实际情况,兼顾 STAT1/STAT4、STAT1/STAT3 及 STAT4/STAT6 等信号通路的平衡来增强或抑制某一类 STAT 蛋白以发挥出 NK 细胞的最佳功能状态。另外,细胞因子作用于 NK 细胞不仅仅激活 STAT 信号通路,往往可能与多条其他信号通路共同作用,信号通路之间的相互作用值得进一步探讨。鉴于 STAT 信号通路在 NK 细胞生物活性中的重要性,在进一步阐明相关机制的基础上,精确抑制或促进这条通路的某些靶点,亦或是将来在转化医学实践中治疗某些肿瘤、感染以及生殖相关疾病的有效手段。

【参考文献】

- [1] Aaronson DS, Horvath CM. A road map for those who don't know JAK-STAT [J]. *Science*, 2002, 296(5573): 1653-1655.
- [2] Haynes LD, Verma S, McDonald B, et al. Cardif (MAVS) regulates the maturation of NK cells [J]. *J Immunol*, 2015, 195(5): 2157-2167.
- [3] Durbin JE, Hackenmiller R, Simon MC, et al. Targeted disruption of the mouse Stat1 gene results in compromised innate immunity to viral disease [J]. *Cell*, 1996, 84(3): 443-450.
- [4] Mirjačić Martinović KM, Babović NLj, Džodić RR, et al. Decreased expression of NKG2D, NKp46, DNAM-1 receptors, and intracellular perforin and STAT-1 effector molecules in NK cells and their dim and bright subsets in metastatic melanoma patients [J]. *Melanoma Res*, 2014, 24(4): 295-304.
- [5] Fiala M. Curcumin and omega-3 fatty acids enhance NK cell-induced apoptosis of pancreatic cancer cells but curcumin inhibits interferon- γ production: benefits of omega-3 with curcumin against cancer [J]. *Molecules*, 2015, 20(2): 3020-3026.
- [6] Putz EM, Gotthardt D, Hoermann G, et al. CDK8-mediated STAT1-S727 phosphorylation restrains NK cell cytotoxicity and tumor surveillance [J]. *Cell Rep*, 2013, 4(3): 437-444.
- [7] Zhang Q, Sturgill JL, Kmiecik M, et al. The role of Tyk2 in regulation of breast cancer growth [J]. *J Interferon Cytokine Res*, 2011, 31(9): 671-677.
- [8] Strengell M, Julkunen I, Matikainen S. IFN- α regulates IL-21 and IL-21R expression in human NK and T cells [J]. *J Leukoc Biol*, 2004, 76(2): 416-422.
- [9] Marra P, Mathew S, Grigoriadis A, et al. IL15RA drives antagonistic mechanisms of cancer development and immune control in lymphocyte-enriched triple-negative breast cancers [J]. *Cancer Res*, 2014, 74(17): 4908-4921.
- [10] Huang M, Jiang JD, Peng Z. Recent advances in the anti-HCV mechanisms of interferon [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2014, 4(4): 241-247.
- [11] Kirkham CL, Aguilar OA, Yu T, et al. Interferon-dependent induction of Clr-b during mouse cytomegalovirus infection protects bystander cells from natural killer cells via NKR-P1B-mediated inhibition [J]. *J Innate Immun*, 2017, 9(4): 343-358.
- [12] Blaszczyk K, Nowicka H, Kostyrko K, et al. The unique role of STAT2 in constitutive and IFN-induced transcription and antiviral responses [J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2016, 29: 71-81.
- [13] Gotthardt D, Putz EM, Straka E, et al. Loss of STAT3 in murine NK cells enhances NK cell-dependent tumor surveillance [J]. *Blood*, 2014, 124(15): 2370-2379.
- [14] Yamashita J, Iwamura C, Mitsumori K, et al. Murine Schnurri-2 controls natural killer cell function and lymphoma development [J]. *Leuk Lymphoma*, 2012, 53(3): 479-486.
- [15] Cacalano NA. Regulation of natural killer cell function by STAT3 [J]. *Front Immunol*, 2016, 7: 128.
- [16] Wang X, Lee DA, Wang Y, et al. Membrane-bound interleukin-21 and CD137 ligand induce functional human natural killer cells from peripheral blood mononuclear cells through STAT-3 activation [J]. *Clin Exp Immunol*, 2013, 172(1): 104-112.
- [17] Zhu S, Phatarpekar PV, Denman CJ, et al. Transcription of the activating receptor NKG2D in natural killer cells is regulated by STAT3 tyrosine phosphorylation [J]. *Blood*, 2014, 124(3): 403-411.
- [18] Takaki R, Hayakawa Y, Nelson A, et al. IL-21 enhances tumor rejection through a NKG2D-dependent mechanism [J]. *Immunol*, 2005, 175(4): 2167-2173.
- [19] Karube K, Tsuzuki S, Yoshida N, et al. Comprehensive gene expression profiles of NK cell neoplasms identify vorinostat as an effective drug candidate [J]. *Cancer Lett*, 2013, 333(1): 47-55.
- [20] Bacon CM, Petricoin EF 3rd, Ortaldo JR, et al. Interleukin 12 induces tyrosine phosphorylation and activation of STAT4 in human lymphocytes [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1995, 92(16): 7307-7311.
- [21] Yamamoto K, Shibata F, Miyasaka N, et al. The human perforin gene is a direct target of STAT4 activated by IL-12 in NK cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2002, 297(5): 1245-1252.
- [22] Michelo CM, Fasse E, van Cranenbroek B, et al. Added effects of dexamethasone and mesenchymal stem cells on early natural killer cell activation [J]. *Transpl Immunol*, 2016, 37: 1-9.
- [23] Jamil KM, Hydes TJ, Cheent KS, et al. STAT4-associated natural killer cell tolerance following liver transplantation [J]. *Gut*, 2017, 66(2): 352-361.

- [24] Sun JC, Madera S, Bezman NA, et al. Proinflammatory cytokine signaling required for the generation of natural killer cell memory [J]. *J Exp Med*, 2012, 209(5): 947-954.
- [25] Lin JX, Li P, Liu D, et al. Critical Role of STAT5 transcription factor tetramerization for cytokine responses and normal immune function [J]. *Immunity*, 2012, 36(4): 586-599.
- [26] Delconte RB, Kolesnik TB, Dagley LF, et al. CIS is a potent checkpoint in NK cell-mediated tumor immunity [J]. *Nat Immunol*, 2016, 17(7): 816-824.
- [27] Gallardo-Vera F, Diaz D, Tapia-Rodriguez M, et al. Vanadium pentoxide prevents NK-92MI cell proliferation and IFN γ secretion through sustained JAK3 phosphorylation [J]. *J Immunotoxicol*, 2016, 13(1): 27-37.
- [28] Gotthardt D, Putz EM, Grundschober E, et al. STAT5 is a key regulator in NK cells and acts as a molecular switch from tumor surveillance to tumor promotion [J]. *Cancer Discov*, 2016, 6(4): 414-429.
- [29] Bream JH, Curiel RE, Yu CR, et al. IL-4 synergistically enhances both IL-2 and IL-12 induced IFN-gamma expression in murine NK cells [J]. *Blood*, 2003, 102(1): 207-214.
- [30] Mahalingam S, Karupiah G, Takeda K, et al. Enhanced resistance in STAT6-deficient mice to infection with ectromelia virus [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, 98(12): 6812-6817.
- [31] Zhao J, Lei Z, Liu Y, et al. Human pregnancy up-regulates Tim-3 in innate immune cells for systemic immunity [J]. *J Immunol*, 2009, 182(10): 6618-6624.
- [32] Lee HS, Cho KH, Kim TK, et al. Cho-kyung-jong-ok-tang, a traditional Korean herbal formula induces type 2 shift in murine natural killer cell cytokine production [J]. *J Ethnopharmacol*, 2011, 134(2): 281-287.

(收稿日期: 2017-03-22 本文编辑: 张在文)

(上接第 149 页)

【参考文献】

- [1] 马士卿, 张旭, 孙迎春, 等. 引导骨组织再生膜的研究进展 [J]. *口腔医学研究*, 2016, 32(3): 308-310.
- [2] Talreja PS, Gayathri GV, Mehta DS. Treatment of an early failing implant by guided bone regeneration using resorbable collagen membrane and bioactive glass [J]. *J Indian Soc Periodontol*, 2013, 17(1): 131-136.
- [3] 郑汉峰. 不同口腔修复膜材料在牙种植引导骨再生中的应用效果观察 [J]. *临床医学工程*, 2016, 23(8): 1001-1002.
- [4] 蒋柳宏, 董滢, 景向东. 引导骨再生技术在上前牙种植修复中的效果 [J]. *中国组织工程研究*, 2015, 19(7): 1138-1142.
- [5] 赵进峰, 尹蒙熔, 樊马娟. 改良式 GBR 技术联合即刻种植术后即刻修复上前牙的疗效分析 [J]. *黑龙江医药科学*, 2015, 38(4): 151-152.
- [6] 黄宇文. 牙周炎对种植体周围边缘骨吸收的影响 [J]. *实用临床医学*, 2017, 18(7): 63-64, 70.
- [7] Mercado KP, Helguera M, Hocking DC, et al. Noninvasive quantitative imaging of collagen microstructure in three-dimensional hydrogels using high-frequency ultrasound [J]. *Tissue Eng Part C Methods*, 2015, 21(7): 671-682.
- [8] 胡秀莲, 邱立新, 林野, 等. 可吸收性 Bio-Gide 膜治疗下颌角区局部骨缺损实验研究 [J]. *中国口腔种植学杂志*, 2002, 7(1): 10-12, 24.
- [9] 马遥. 静电纺 PBS/PPC 载 rh-BMP2 纳米纤维膜的制备及生物活性评价 [D]. 长春: 吉林大学, 2015.
- [10] 白冰, 朱静涛, 王立威. 作为 GBR 屏障膜的新型胶原膜的体内植入效果分析 [J]. *口腔医学*, 2015, 35(3): 170-174.
- [11] 杜倩. 壳聚糖-胶原角膜修复材料的制备及生物相容性 [J]. *中国组织工程研究*, 19(52): 8433-8437.
- [12] 侯劲松, 黄洪章. 脱细胞真皮基质在口腔医学领域的应用进展 [J]. *中国口腔颌面外科杂志*, 2007, 5(3): 163-169.
- [13] Takami Y, Matsuda T, Yoshitake M, et al. Dispase/detergent treated dermal matrix as a dermal substitute [J]. *Burns*, 2002, 28(3): 182-190.
- [14] Livesey SA, Herndon DN, Hollyoak MA, et al. Transplanted acellular allograft dermal matrix: potential as a template for the reconstruction of viable dermis [J]. *Transplantation*, 1998, 66(1): 1-9.
- [15] 杜晓丹, 方玉, 奚廷斐, 等. 动物源性胶原的生产、应用及其免疫原性 [J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2008, 12(23): 4511-4514.
- [16] 李新明, 刘欢, 刘洁. 基于多肽及多肽衍生物而构建的具有生物应用潜力的超分子自组装体的研究 [C]. 苏州: 全国高分子学术论文报告会, 2015.
- [17] 周艺群. 可吸收性 GTR 膜材料的研究现状与进展 [J]. *中国口腔种植学杂志*, 2002, 7(1): 42-45.
- [18] Zhang Y, Zhang X, Shi B, et al. Membranes for guided tissue and bone regeneration [J]. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*, 2013, 1(1): 1-10.
- [19] 宋爱梅, 杨丕山, 孙钦峰, 等. 屏障膜放置时间与牙周再生量关系的动物实验研究 [J]. *牙体牙髓牙周病学杂志*, 2001, 11(1): 17-19.
- [20] Karring T, Nyman S, Lindhe J, et al. Potentials for root resorption during periodontal wound healing [J]. *J Clin Periodontol*, 1984, 11(1): 41-52.

(收稿日期: 2017-06-08 本文编辑: 常青云)