

·临床研究·

食管鳞癌组织中 NK 细胞和 DC 浸润与预后的关系

曹富民¹, 张祥宏¹, 严霞¹, 王俊灵¹,
王小玲², 张志刚¹, 申海涛¹, 王凤荣¹

Prognostic Significances of Natural Killer Cells and Dendritic Cells Infiltrations in Esophageal Squamous Cell Carcinoma

CAO Fu-Min¹, ZHANG Xiang-Hong¹, YAN Xia¹, WANG Jun-Ling¹,
WANG Xiao-Ling², ZHANG Zhi-Gang¹, SHEN Hai-Tao¹, WANG Feng-Rong¹

[ABSTRACT] **BACKGROUND & OBJECTIVE:** Natural killer (NK) cell and dendritic cell (DC) play important roles in anti-tumor immunity. Heat shock protein (HSP) is also involved in anti-tumor immune mechanisms. This study was to explore prognostic significances of NK cells and DCs infiltrations in esophageal squamous cell carcinoma (ESCC), and their relationships with expressions of HSP27 and HSP70. **METHODS:** NK cells, and DCs infiltrations were detected by SP immunohistochemistry in 101 specimens of ESCC. Among the relevant 101 patients, 38 were classified into long-term survival group (≥ 5 years), and 63 into short-term survival group (≤ 1 year) according to follow-up data. The 2 groups were matched in all pathologic and clinical features but post-esophagectomy survival time. Infiltrations of NK cells and DCs in ESCC were compared between the 2 groups. Relationships of NK cells and DCs infiltrations to expressions of HSP27 and HSP70 were statistically analyzed. **RESULTS:** Immunohistochemical results showed that the mean number of NK cells in the 101 specimens of ESCC was 31.4 ± 19.7 per high-power field ($\times 400$, HPF), that in long-term survival group was much higher than that in short-term survival group [$(41.9 \pm 21.7)/\text{HPF}$ vs. $(25.0 \pm 15.4)/\text{HPF}$, $P < 0.001$]. The mean number of DCs in the 101 specimens of ESCC was $(14.8 \pm 21.7)/\text{HPF}$; there was no significant difference between long-term and short-term survival groups [$(15.2 \pm 8.6)/\text{HPF}$ vs. $(14.5 \pm 7.4)/\text{HPF}$, $P > 0.05$, t test]. NK cells and DCs infiltrations in ESCC had no significant correlation with clinicopathologic features, such as length of tumor, depth of invasion, histological grade, and lymph node metastasis, etc. ($P > 0.05$). Binary logistic regression analysis indicated that infiltration of NK cells was of prognostic significance for ESCC ($P = 0.001$), while DCs was not ($P = 0.842$). Infiltration of NK cells was positively correlated with infiltration of DCs ($r = 0.266$, $P = 0.007$). Both infiltrations of NK cells and DCs were positively correlated with expression of HSP27 ($P = 0.017$, $P = 0.018$), while no such correlation with expression of HSP70 was found ($P > 0.05$). **CONCLUSIONS:** Infiltration of NK cells is an independent prognostic factor of ESCC, and might be a prognostic biomarker of ESCC. Infiltration of DCs has no correlation with prognosis of ESCC. Infiltrations of NK cells and DCs may have internal correlation with the expression of HSP27.

KEYWORDS: Natural killer cells; Dendritic cells; Natural immunity; Heat shock proteins; Esophageal neoplasms; Prognosis; Logistic regression model

1. 河北医科大学基础研究所
病理研究室,
河北 石家庄 050017
2. 河北医科大学第四医院
病理科,
河北 石家庄 050011

1. Laboratory of Pathology,
Basic Research Institute,
Hebei Medical University,
Shijiazhuang, Hebei, 050017,
P. R. China

2. Department of Pathology,
The Fourth Affiliated Hospital,
Hebei Medical University,
Shijiazhuang, Hebei, 050017,
P. R. China

通讯作者:张祥宏

Correspondence to: ZHANG Xiang-Hong

Tel: 86-311-6266321

Fax: 86-311-6043026

E-mail: zhangxh@hebm.u.edu.cn

收稿日期: 2004-06-14

修回日期: 2004-08-30

【摘要】 背景与目的: 自然杀伤(natural killer, NK)细胞和树突细胞(dendritic cell, DC)在抗肿瘤免疫中发挥重要作用。热休克蛋白(heat shock protein, HSP)也

参与抗肿瘤细胞免疫。本研究旨在探讨食管鳞癌组织中 NK 细胞和 DC 浸润与预后的关系及其与 HSP27、HSP70 表达的关系。方法:应用免疫组化 SP 法检测 101 例食管鳞癌组织中 NK 细胞和 DC 的浸润情况。根据临床病理资料和随访结果,对比分析 NK 细胞和 DC 在临床病理特征相同、但术后生存时间明显不同的两组病例(长期生存组:术后生存 5 年以上,38 例;短期生存组:术后 1 年内死亡,63 例)癌组织中的浸润情况。同时,分析 NK 细胞和 DC 浸润与 HSP27、HSP70 表达的关系。结果:免疫组织化学染色结果显示 101 例食管鳞癌组织中每高倍视野 ($\times 400$)NK 细胞平均数为 (31.4 ± 19.7) 个,其中长期生存组癌组织中每高倍视野 NK 细胞平均数为 (41.9 ± 21.7) 个,明显高于短期生存组 (25.0 ± 15.4) 个 ($P < 0.001$)。DC 在 101 例食管鳞癌组织中每高倍视野细胞平均数为 (14.8 ± 7.8) 个,长期生存组和短期生存组癌组织中每高倍视野 DC 平均数分别为 (15.2 ± 8.6) 个和 (14.5 ± 7.4) 个, t 检验显示两组无显著性差异 ($P > 0.05$)。NK 细胞和 DC 浸润与肿瘤长度、浸润深度、病理分级、淋巴结转移等临床病理特征均无相关性 ($P > 0.05$)。二项分类 logistic 回归分析显示 NK 细胞被选入食管鳞癌预后模型 ($P = 0.001$),而 DC 未能进入该模型中 ($P = 0.842$)。相关分析显示,NK 细胞浸润和 DC 浸润之间呈正相关 ($r = 0.266, P = 0.007$)。NK 细胞和 DC 的浸润与 HSP27 的表达呈正相关 ($r = 0.237, P = 0.017$; $r = 0.235, P = 0.018$)。NK 细胞和 DC 的浸润与 HSP70 的表达无相关性 ($P > 0.05$)。结论:NK 细胞浸润是食管鳞癌预后的独立影响因素,可作为判断食管鳞癌预后的重要生物指标之一。DC 的浸润与食管鳞癌预后无关。NK 细胞和 DC 的浸润与 HSP27 的表达可能有内在联系。

关键词:自然杀伤细胞;树突细胞;自然免疫;热休克蛋白;食管肿瘤;预后;logistic 回归模型

中图分类号:R730.23 文献标识码:A

文章编号:1000-467X(2005)02-0232-05

肿瘤的免疫反应一直是肿瘤工作者关注的重点环节^[1-3]。自然杀伤(natural killer,NK)细胞是肿瘤免疫的主要效应细胞之一,在肿瘤免疫中发挥重要作用。而树突细胞(dendritic cell, DC)则是参与肿瘤抗原的加工、递呈,启动免疫应答的关键细胞。某些热休克蛋白(heat shock protein, HSP),如 HSP27、HSP70 等除对细胞的增殖和分化有一定的调节作用外,还参与肿瘤抗原的加工呈递,可作为抗原呈递分子直接将肿瘤抗原呈递给 T 细胞,激发细胞介导的抗肿瘤细胞免疫^[4]。作者在以前研究工作中发现 HSP27 的表达与食管鳞癌的预后密切相关^[5]。为探讨 NK 细胞和 DC 在食管鳞癌组织中的浸润情况与预后的关系,分析 NK 细胞和 DC 浸润与 HSP27、HSP70 表达的相关关系,本研究应用免疫组化方法研究了临床病理特征匹配,但术后生存时间明显不

同的两组食管鳞癌组织中,NK 细胞和 DC 的浸润情况以及其与 HSP27 和 HSP70 表达的关系,以期进一步探讨食管鳞癌肿瘤免疫与预后关系,为食管鳞癌预后判断提供依据。

1 资料与方法

1.1 临床资料

复查 1996 年 1 月至 2000 年 11 月河北医科大学第四医院胸外科术前无放疗和化疗史,临床和随访资料完整的食管鳞癌手术病例共 986 例。获取术后生存时间明显不同(≤ 1 年和 ≥ 5 年),但临床病理资料基本匹配的 101 例的临床资料和石蜡包埋肿瘤组织用于本研究。据术后生存期差异将本研究病例分为长期生存组 38 例,短期生存组 63 例。其中长期生存组男性 25 例,女性 13 例;年龄 40~70 岁,中位年龄 52.5 岁;肿瘤病理分级 I 级 12 例,II 级 22 例,III 级 4 例;无淋巴结转移的 30 例,有淋巴结转移的 8 例;术后生存期为 60~78 个月,平均 68.4 个月。短期生存组男性 43 例,女性 20 例;年龄 34~73 岁,中位年龄 53 岁;肿瘤病理分级 I 级 8 例,II 级 44 例,III 级 11 例;无淋巴结转移的 39 例,有淋巴结转移的 24 例;术后生存期为 3.8~12 个月,平均 8.9 个月。两组患者的基本情况,在年龄、性别、肿瘤发生位置、肿瘤长径、浸润深度、病理分级、淋巴结转移等临床病理特征方面差异无显著性 (P 值均 > 0.05),具有可比性^[5]。临床分期标准采用国际抗癌联盟(UICC)制定的 TNM 分期,采用 WHO(1996)分类法进行病理分型分级。

1.2 免疫组织化学染色

采用免疫组化 SP 法,以小鼠抗人单克隆抗体 CD57(工作效价为 1:100)和 S-100(工作效价为 1:100)标记 NK 细胞和 DC,分别检测石蜡包埋标本中 NK 细胞和 DC 的浸润情况。严格按照试剂盒说明书进行免疫组化 SP 染色,二氨基联苯胺(DAB)显色,苏木精复染,光镜观察。以 PBS 代替一抗为阴性对照。所用抗体和试剂盒均购自北京中山生物技术有限公司。

免疫组化染色结果判断:NK 细胞:以 CD57 免疫组化染色细胞膜和细胞核呈棕黄色染色者计数。DC:以细胞浆 S-100 呈棕黄色阳性反应的细胞计数。由病理科医生双盲阅片,对每张切片随机计数 10 个含有阳性细胞的高倍视野($\times 400$),分别计数阳性细胞数,取其平均值。

1.3 统计学分析

应用 SPSS 11.5 软件对结果进行统计学分析。长期生存组和短期生存组之间每高倍视野 NK 细胞、DC 细胞均数的比较采用 t 检验, NK 细胞和 DC 浸润在食管鳞癌不同临床病理特征之间的比较采用方差分析, NK 细胞和 DC 浸润与食管鳞癌预后的关系采用二项分类 logistic 回归分析(后退法)。两组 HSP27 和 HSP70 表达的阳性率比较采用 χ^2 检验, HSP27 和 HSP70 表达与食管鳞癌预后的关系采用二项分类 logistic 回归分析(后退法)。

2 结果

2.1 长期生存组和短期生存组之间 NK 细胞、DC 每高倍视野细胞均数的比较

免疫组织化学染色结果显示 CD57 阳性的 NK

细胞染色主要定位于胞膜和胞核, 呈棕黄色, 与其它的浸润淋巴细胞一起分布于癌巢周围和间质中(图 1, 2); 101 例食管鳞癌组织中每高倍视野 NK 细胞数为 4.5~87.1 个, 平均数为 (31.4 ± 19.7) 个。长期生存组肿瘤组织中每高倍视野 NK 细胞平均数为 (41.9 ± 21.7) 个, 明显高于短期生存组 $[(25.0 \pm 15.4)$ 个, $P < 0.001$]。DC 呈 S-100 蛋白阳性反应, 细胞浆及细胞核均有阳性着色, 细胞形态不规则, 胞浆可见长短不一, 数目不等的树突状突起。在食管鳞癌组织中 DC 多数呈区域性分布于间质和癌巢周围, 常和淋巴细胞相伴浸润(图 3, 4)。101 例食管鳞癌组织中每高倍视野 DC 细胞数为 3.7~46.0 个, 平均 (14.8 ± 7.8) 个。长期生存组和短期生存组每高倍视野 DC 细胞平均数分别为 (15.2 ± 8.6) 个和 (14.5 ± 7.4) 个, 两组差异无显著性($P > 0.05$)。

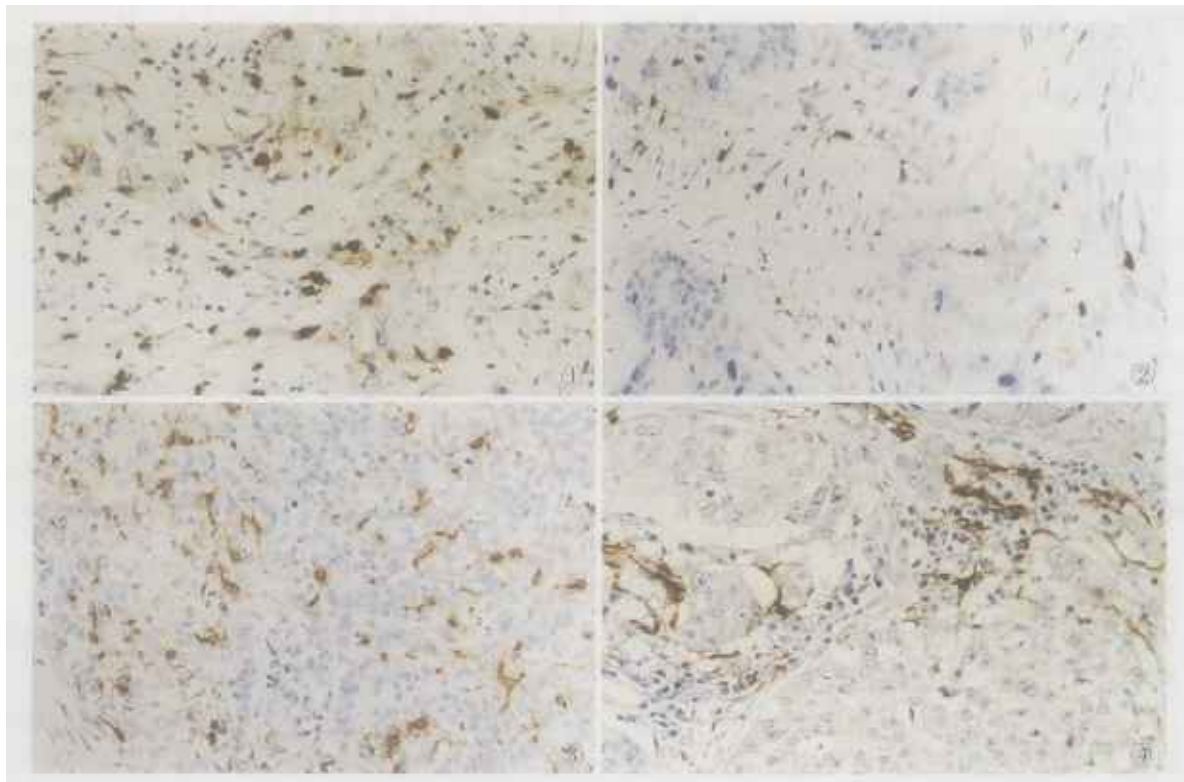


图 1 食管鳞癌组织中可见较多的自然杀伤细胞浸润(SP×200)

图 2 食管鳞癌间质中可见较少的自然杀伤细胞浸润(SP×200)

图 3 食管鳞癌组织中可见较多的树突细胞浸润(SP×200)

图 4 食管鳞癌间质中可见较少的树突细胞浸润(SP×200)

Figure 1 Infiltration of natural killer (NK) cells in esophageal squamous cell carcinoma (ESCC) tissue (SP×200)
Many NK cells are presented with brown-stained membrane and nuclei.

Figure 2 Infiltration of NK cells in interstitial substance of ESCC tissue (SP×200)
A few NK cells are presented with brown-stained membrane and nuclei.

Figure 3 Infiltration of dendritic cells (DCs) in ESCC tissue (SP×200)
Many DCs are presented with positive-stained cytoplasm and nuclei.

Figure 4 Infiltration of DCs in interstitial substance of ESCC tissue (SP×200)
A few DCs are presented with positive-stained cytoplasm and nuclei.

2.2 食管鳞癌组织中 NK 细胞和 DC 浸润与临床病理特征的关系

食管鳞癌组织中每高倍视野 NK 细胞、DC 阳性细胞均数在肿瘤长径、浸润深度、病理分级、淋巴结转移等不同临床病理特征之间均无显著性差异 ($P>0.05$, 表 1)。

表 1 食管鳞癌组织中 NK 细胞和 DC 浸润与临床病理特征的关系

Table 1 Correlation of infiltrations of natural killer (NK) cells and dendritic cells (DCs) in esophageal squamous cell cancer (ESCC) to clinicopathologic features ($x\pm s$)

Clinicopathologic feature	n	NK cells	P	DCs	P
Age (years)					
≤ 40	6	23.2±8.2		12.3±6.3	
40~60	67	32.1±20.1	0.573	14.6±8.1	0.574
≥ 60	28	20.7±3.9		15.8±7.6	
Gender					
Male	68	30.5±19.5		15.1±8.3	
Female	33	33.2±20.4	0.525	14.0±6.8	0.521
Location of tumor in thoracic part of esophagus					
Upper third	12	41.2±29.7		14.9±7.1	
Middle third	70	30.3±18.5	0.179	14.8±7.8	0.989
Lower third	19	29.2±15.3		14.5±8.8	
Length of tumor (cm)					
≤ 3	18	34.8±23.2		13.6±7.5	
3~5	43	28.9±17.2	0.514	16.0±8.1	0.377
≥ 5	40	32.5±20.8		13.9±7.7	
Depth of invasion					
Mucosa	3	36.7±18.1		24.1±19.6	
Muscularis	35	35.9±18.6	0.247	15.6±7.7	0.064
Adventitia	63	29.1±20.3		13.9±7.0	
Histological grade					
I	20	36.2±20.8		15.4±6.8	
II	66	31.0±20.6	0.357	14.0±7.5	0.369
III	15	26.7±13.1		17.1±10.2	
Lymph node metastasis					
Negative	69	32.9±20.7		14.8±7.6	
Positive	32	28.1±17.4	0.260	14.6±8.3	0.908

2.3 食管鳞癌组织中 NK 细胞和 DC 浸润与预后的关系

将 NK 细胞和 DC 浸润情况及临床各病理特征一起作为研究因素,应用二项分类 logistic 回归进行多因素分析,结果 NK 细胞被选入食管鳞癌预后模型 ($P=0.001$),提示 NK 细胞浸润与食管鳞癌预后有关,食管鳞癌组织中每高倍视野 NK 细胞数多、浸润明显者预后较好。而 DC 未能进入该模型中 ($P=0.842$),提示 DC 与食管鳞癌预后无关。

2.4 食管鳞癌组织中 NK 细胞和 DC 浸润与 HSP27 和 HSP70 表达的相关关系

本研究前期免疫组化染色结果表明,长期生存组 HSP27 阳性率明显高于短期生存组 (94.7% vs. 84.1%, $P<0.05$)。而 HSP70 在两组间的阳性率未见明显差异 (97.4% vs. 95.2%, $P>0.05$)^[5]。对食管鳞癌组织中 NK 细胞和 DC 浸润以及 HSP 表达进行相关分析结果显示, NK 细胞浸润和 DC 浸润之间呈正相关关系 ($r=0.266$, $P=0.007$)。NK 细胞和 DC 浸润均与 HSP27 的表达呈正相关 ($r=0.237$, $P=0.017$; $r=0.235$, $P=0.018$)。NK 细胞和 DC 浸润均与 HSP70 的表达无关 ($r=0.050$, $P=0.619$; $r=0.023$, $P=0.820$)。

3 讨论

研究表明,某些肿瘤组织中 DC 浸润^[1]、NK 细胞浸润^[2,3]与患者预后有关。人类 NK 细胞表面表达 CD2、CD16、CD56、CD57 和 CD69 等各种分化抗原。据国外文献报道,以石蜡包埋的组织能比较持续完整地表达 CD57^[3],故本研究选用小鼠抗人 CD57 单克隆抗体用以标记 NK 细胞。

NK 细胞的重要功能是参与细胞免疫,在肿瘤免疫、抗病毒感染等过程中均发挥重要作用。肿瘤浸润淋巴细胞中的 NK 细胞的数目在机体肿瘤免疫机制中起着重要的作用^[6]。因此, NK 细胞浸润与肿瘤预后的关系受到生物医学界的关注。Ishigami 等^[2]研究发现胃癌组织中 NK 细胞高浸润组早期胃癌的比例明显高于低浸润组,且淋巴结转移少,5 年生存率也明显高于后者。Coca 等^[3]研究结果表明 NK 细胞浸润对 III 期结直肠癌预后的影响仅次于淋巴结转移,高浸润组的 5 年生存率明显高于低浸润和中浸润组。Takanami 等^[7]认为 NK 细胞在调节肺腺癌患者肿瘤进展方面起着重要作用,而且是 I 期肺腺癌有用的预后生物指标。本研究通过对临床病理特征相同而术后生存期明显不同的两组食管鳞癌 NK 细胞浸润情况的对比发现,长期生存组每高倍视野 NK 细胞平均数明显高于短期生存组,提示两组患者在自然免疫方面存在着明显差异,自然免疫功能低下可能是食管癌术后长期生存率降低的主要因素之一。两次二项分类 logistic 回归多因素分析结果发现,虽然 NK 细胞数目与临床病理特征均无明显相关,但 NK 细胞浸润均被选入预后相关模型,是食管鳞癌预后的独立影响因素,提示 NK 细胞浸润与食管鳞癌预后密切相关。

对 DC 功能及生物学特性的研究已成为肿瘤

学和免疫学的热点领域。对食管癌组织中肿瘤浸润性 DC 的临床意义目前研究报道很少,研究结果也不尽相同。Ishigami 等^[1]发现食管癌组织中 DC 高浸润组比低浸润组的肿瘤浸润深度浅、临床分期早,两组 5 年生存率的差异具有显著性。但 Rodriguez Sanjuan 等^[8]认为 DC 浸润与食管癌预后无关。但上述研究的病例数均不多,纳入病例的临床和病理特征差异较大,可能是造成研究结果不甚一致的原因。本研究发现临床病理特征基本相同,但术后生存期明显不同的两组食管鳞癌组织中 DC 浸润并无显著性差异,而且 DC 浸润与临床各病理特征之间也无相关性,因此不支持肿瘤浸润性 DC 是食管鳞癌的预后因素。

近年来对 NK 细胞和 DC 相互作用的研究引起了人们的极大兴趣。Alli 等^[9]报道将肿瘤细胞与 DC 共同培养能增强 DC 分泌 IL-12,活化的 DC 和 NK 细胞一起培养能增加 NK 细胞的细胞毒性。同样在体外,从荷瘤动物分离的 DC 也能激活 NK 细胞。活化的 DC 激活 NK 细胞和促进其增殖的能力要比未活化的 DC 更强^[10]。我们从细胞计数的角度发现不同生存期两组食管鳞癌中浸润性 DC 数目的差异不具有显著性,但统计学分析表明,无论是单因素分析,还是二项分类 logistic 回归多因素分析均提示浸润性 NK 细胞数目和浸润性 DC 数目呈正相关关系($P < 0.01$),表明了二者密切的相关性。

有研究^[11-12]发现,DC 上有 HSP 的受体存在,HSP 家族成员携带抗原肽通过与 DC 上 HSP 受体的结合在自然免疫和获得性免疫中发挥重要作用。HSP 与 DC 上的受体结合能促进 DC 成熟,成熟活化的 DC 不但能直接激活 T 细胞,也能激活 NK 细胞,从而启动免疫应答。Gastpar 等^[13]发现 NK 细胞可选择性地被 HSP70 阳性的肿瘤细胞吸引,而 HSP70 阴性的肿瘤细胞则不能吸引 NK 细胞。本研究探讨了食管鳞癌组织中 NK 细胞浸润和 DC 浸润与 HSP27、HSP70 表达的关系,发现 NK 细胞浸润和 DC 浸润均与具有独立预后影响的 HSP27 表达呈正相关,提示 HSP27 对食管癌预后的影响可能与激活 DC,从而激活 NK 细胞有关。HSP27 与 NK 细胞浸润和 DC 浸润可能有着内在的联系。HSP27 和 DC 在提高以 NK 细胞为主要效应细胞的天然免疫方面发挥着重要作用,影响着食管癌患者的预后,这可能是导致本研究中长期生存组和短期生存组

生存期差别的主要因素之一。本研究没有发现食管鳞状细胞癌中 NK 细胞和 DC 浸润与 HSP70 表达的相关关系,HSP70 在其中的作用尚待进一步探讨。

[参 考 文 献]

- [1] Ishigami S, Natsugoe S, Matsumoto M, et al. Clinical implications of intratumoral dendritic cell infiltration in esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Oncol Rep*, 2003, 10(5):1237-1240.
- [2] Ishigami S, Natsugoe S, Tokuda K, et al. Prognostic value of intratumoral natural killer cells in gastric carcinoma [J]. *Cancer*, 2000, 88(3):577-583.
- [3] Coca S, Perez-Piqueras J, Martinez D, et al. The prognostic significance of intratumoral natural killer cells in patients with colorectal carcinoma [J]. *Cancer*, 1997, 79(12):2320-2328.
- [4] Multhoff G, Botzler C, Jennen L, et al. Heat shock protein 72 on tumor cells: a recognition structure for natural killer cells [J]. *J Immunol*, 1997, 158(9):4341-4350.
- [5] 曹富民,王小玲,张祥宏,等. 食管鳞状细胞癌热休克蛋白 27、70 表达及临床意义 [J]. *中国肿瘤临床*, 2004, 31:462-465.
- [6] Britten J, Heys SD, Ross J, et al. Natural killer cells and cancer [J]. *Cancer*, 1996, 77(7):1226-1243.
- [7] Takanami I, Takeuchi K, Giga M. The prognostic value of natural killer cell infiltration in resected pulmonary adenocarcinoma [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2001, 121(6):1058-1063.
- [8] Rodriguez Sanjuan JC, Val-Bernal F, Buelta Carrillo L, et al. Langerhans cells do not influence the postoperative survival of esophageal epidemoid carcinoma [J]. *Rev Esp Enferm Dig*, 1993, 84(3):143-147.
- [9] Alli RS, Khar A. Interleukin-12 secreted by mature dendritic cells mediates activation of NK cell function [J]. *FEBS Lett*, 2004, 559(1-3):71-76.
- [10] Ferlazzo G, Morandi B, D'Agostino A, et al. The interaction between NK cells and dendritic cells in bacterial infections results in rapid induction of NK cell activation and in the lysis of uninfected dendritic cells [J]. *Eur J Immunol*, 2003, 33(2):306-313.
- [11] Janetzki S, Palla D, Rosenhauer V, et al. Immunization of cancer patients with autologous cancer-derived heat shock protein gp96 preparations: a pilot study [J]. *Int J Cancer*, 2000, 88(2):232-238.
- [12] Stebbing J, Gazzard B, Portsmouth S, et al. Disease-associated dendritic cells respond to disease-specific antigens through the common heat shock protein receptor [J]. *Blood*, 2003, 102(5):1806-1814.
- [13] Gastpar R, Gross C, Rossbacher L, et al. The cell surface-localized heat shock protein 70 epitope TKD induces migration and cytolytic activity selectively in human NK cells [J]. *J Immunol*, 2004, 172(2):972-980.

[编辑及校对:庄爱华]