

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2019.01.007

文章编号: 1005-8982 (2019) 01-0040-05

## NKp44<sup>+</sup>NK 细胞在 1 型糖尿病患者 外周血中的表达 \*

薛君力<sup>1</sup>, 李兰芳<sup>1</sup>, 李琳芸<sup>2</sup>, 曾姣娥<sup>1</sup>, 张娟<sup>1</sup>

(湖北省荆州市中心医院 1. 内分泌科, 2. 检验科, 湖北 荆州 434020)

**摘要: 目的** 探讨 NKp44<sup>+</sup> 自然杀伤 (NK) 细胞及其白细胞介素 22 (IL-22) 在 1 型糖尿病中的表达及可能的临床意义。**方法** 选取湖北省荆州市中心医院 19 例 1 型糖尿病患者和 20 例健康者作为对照组。常规生化指标检查及糖尿病相关慢性并发症筛查, 流式细胞仪检测 NKp44<sup>+</sup>NK 细胞, 酶联免疫吸附测定检测 IL-22 表达, 分析各指标间的相关性及可能影响因素。**结果** 在 1 型糖尿病患者外周血中 NKp44<sup>+</sup>NK 细胞比例及 IL-22 表达均较对照组升高 ( $P < 0.05$ ), NKp44<sup>+</sup>NK 细胞比例与 IL-22 浓度具有相关性 ( $r = 0.513$ ,  $P = 0.025$ )。NKp44<sup>+</sup>NK 细胞在外周血中比例增加与糖化血红蛋白具有相关性 ( $r = 0.465$ ,  $P = 0.045$ ), NKp44<sup>+</sup>NK 细胞比例及 IL-22 浓度与谷氨酸脱羧酶抗体等指标无相关。无糖尿病周围神经病变组 NKp44<sup>+</sup>NK 细胞比例较糖尿病周围神经病变组升高 ( $P < 0.05$ ), NKp44<sup>+</sup>NK 细胞比例及 IL-22 浓度在有无糖尿病下肢动脉硬化、糖尿病肾脏病变及糖尿病视网膜病变组间差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。**结论** 1 型糖尿病患者外周血中 NKp44<sup>+</sup>NK 细胞比例及其 IL-22 表达升高, 其可能与 1 型糖尿病患者血糖控制及糖尿病周围神经病变有关。

**关键词:** 糖尿病, 1 型; NKp44<sup>+</sup>NK 细胞; 白细胞介素 22

**中图分类号:** R587.1

**文献标识码:** A

## Role of NKp44<sup>+</sup>NK cells in peripheral blood of type 1 diabetic patients\*

Jun-li Xue<sup>1</sup>, Lan-fang Li<sup>1</sup>, Lin-yun Li<sup>2</sup>, Jiao-e Zeng<sup>1</sup>, Juan Zhang<sup>1</sup>

(1. Department of Endocrinology, 2 Department of Laboratory Medicine, Jingzhou Central Hospital, Jingzhou, Hubei 434020, China)

**Abstract: Objective** To elevate the role of NKp44<sup>+</sup>NK cells and IL-22 in type 1 diabetic patients. **Methods** Totally 19 cases of type 1 diabetes and 20 healthy individuals were recruited. Biochemical index and diabetes related chronic complications were recorded. The proportion of NKp44<sup>+</sup>NK cells was analyzed using flow cytometry. IL-22 was measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) in peripheral blood. Correlation and risk factors were analyzed. **Results** The serum proportion of NKp44<sup>+</sup>NK cells and IL-22 expression were increased in patients when compared with those in healthy controls ( $P < 0.05$ ). The proportion of NKp44<sup>+</sup>NK cells was significantly correlated with IL-22 ( $r = 0.513$ ,  $P = 0.025$ ) and HbA1c ( $r = 0.465$ ,  $P = 0.045$ ). There was no significant correlation between NKp44<sup>+</sup>NK cells and biochemical index including glutamate decarboxylase antibody, insulin autoantibody, incidence of peripheral artery disease, diabetic kidney disease, or diabetic retinopathy. **Conclusions** The proportion of NKp44<sup>+</sup>NK cells and IL-22 expression increases in type 1 diabetic patients, which may be related to blood glucose control and diabetic peripheral neuropathy.

**Keywords:** diabetes mellitus, type 1; NKp44<sup>+</sup>NK cells; IL-22

收稿日期: 2018-04-28

\* 基金项目: 湖北省卫生计生科研基金 (No: WJ2016-YZ-06); 湖北省荆州市科技局项目 (No: 2013037)

1 型糖尿病 (type 1 diabetes mellitus, T1DM) 是自身免疫性疾病<sup>[1]</sup>, 其主要与 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞及 NK 细胞等作用相关<sup>[2-3]</sup>。表达自然杀伤组 2D<sup>+</sup> (natural killer group 2D, NKG2D<sup>+</sup>) 等受体的 NK 细胞与 1 型糖尿病发生相关<sup>[4-7]</sup>。表达 NKp44<sup>+</sup> 受体的自然杀伤 (natural killer, NK) 细胞最早发现于扁桃体腺, 主要分泌白细胞介素 22 (Interleukin-22, IL-22) 等炎症因子<sup>[8]</sup>。IL-22 与 1 型糖尿病发生密切相关<sup>[9]</sup>。NKp44<sup>+</sup>NK 细胞是 IL-22 的重要分泌细胞, 其也可能与 1 型糖尿病发病密切相关, 本研究拟通过检测 1 型糖尿病患者外周血中的 NKp44<sup>+</sup>NK 细胞及 IL-22 表达, 探讨其与 1 型糖尿病发生的可能相关机制。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

选取 2014 年 6 月—2015 年 12 月湖北省荆州市中心医院就诊的 1 型糖尿病患者 19 例。其中, 男性 12 例, 女性 7 例; 平均年龄 (34 ± 13) 岁。募集年龄及性别相匹配的健康对照组 20 例。其中, 男性 13 例, 女性 7 例; 平均年龄 (32 ± 13) 岁。两组年龄、性别差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。1 型糖尿病依据中华医学会糖尿病学分会 2013 年版《中国 1 型糖尿病诊治指南》诊断。排除标准: 发生酮症酸中毒未行纠正者; 急慢性感染; 严重的器官损害: 肝、肾、心血管及肺部; 严重的精神病患者; 妊娠者。本研究获该院医学伦理委员会审核通过, 所有受试者均获得知情同意, 并签署知情同意书。

### 1.2 方法

**1.2.1 常规生化指标及糖尿病慢性并发症筛查** 两组均在清晨空腹状态下抽血采血, 全自动生化分析仪检测血胱抑素 c、促甲状腺激素及血脂 (三酰甘油、胆固醇、低密度脂蛋白及高密度脂蛋白) 等指标。高压液相法检测糖化血红蛋白, 酶联免疫吸附测定 (ELISA) 检测谷氨酸脱羧酶抗体及胰岛素相关抗体, 放射免疫法检测空腹 C 肽。糖尿病肾脏病变、糖尿病周围神经病变、糖尿病视网膜病变及糖尿病下肢动脉病变诊断均参照 2013 年版中国 2 型糖尿病防治指南。

**1.2.2 IL-22 检测** 采用 ELISA 检测试剂盒 (BMS2047 eBioscience 奥地利赛默飞公司) 检测血清中 IL-22 水平。利用试剂盒提供的标准品梯度稀释后检测获得标准曲线。将获得的血清标本按 ELISA 试剂盒说明书操作进行检测, 利用标准曲线计算血清中 IL-22 浓度。

**1.2.3 流式细胞仪检测 NKp44<sup>+</sup>NK 细胞** 取受试

者血液 100  $\mu$ l, 分别依次加入 PE-CD336 (NKp44<sup>+</sup>) 10  $\mu$ l (IM3710 clone Z231, 法国贝克曼公司)、ECD-CD3 5  $\mu$ l (IM2705U clone UCHT1, 法国贝克曼公司) 及 PC5-CD56 5  $\mu$ l (A07789 clone N901, 法国贝克曼公司), 同时每管加好同型对照 (法国贝克曼公司) 减少由于抗体非特异性结合所致的背景染色。室温避光孵育 30 min, 加入红细胞溶解液 0.5 ml, 迅速混匀, 室温避光孵育 10 min, 室温 3 000 r/min, 离心 5 min, 去除上清, 加入 1.5 ml 磷酸盐缓冲溶液 (phosphate buffer saline, PBS) 重悬细胞, 室温 3 000 r/min, 离心 5 min, 移去上清液, 加入 300  $\mu$ l PBS 重悬细胞, 流式细胞仪 (法国贝克曼公司) 检测 NKp44<sup>+</sup> 细胞比例。NKp44<sup>+</sup>NK 细胞表面标记定义为 CD3<sup>-</sup>CD56<sup>+</sup>NKp44<sup>+</sup>。

### 1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 17.0 统计软件, 计量资料以均数 ± 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 组间比较采用独立样本  $t$  检验。正态分布的两变量相关分析采用 Pearson 分析, 偏态分布变量采用 Spearman 分析。非正态分布采用秩和检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 1 型糖尿病患者 NKp44<sup>+</sup>NK 细胞比例及 IL-22 表达

外周血中 NKp44<sup>+</sup>NK 细胞占外周血有核细胞比例, 在 1 型糖尿病患者中为 (0.030 ± 0.018)%, 而在对照组中的比例为 (0.001 ± 0.001)%, 两者比较差异有统计学意义 ( $t = 7.285, P = 0.000$ ) (见图 1)。1 型糖尿病患者外周血中 IL-22 浓度与对照组比较差异有统计学意义 ( $t = 4.097, P = 0.000$ ), 1 型糖尿病患者 IL-22 浓度 (48.598 ± 10.672) pg/ml 较对照组 IL-22 浓度 (35.847 ± 7.923) pg/ml 升高。

### 2.2 1 型糖尿病患者中 NKp44<sup>+</sup>NK 细胞比例与 IL-22 相关性分析

1 型糖尿病患者外周血中 IL-22 浓度与 NKp44<sup>+</sup>NK 细胞比例呈正相关 ( $r = 0.513, P = 0.025$ )。见图 2。

### 2.3 1 型糖尿病患者 NKp44<sup>+</sup>NK 细胞比例及 IL-22 与患者实验室指标间的相关分析

利用相关性分析发现 1 型糖尿病患者外周血中 IL-22、NKp44<sup>+</sup>NK 细胞比例与年龄、病程、收缩压、舒张压、空腹血糖、谷氨酸脱羧酶抗体、胰岛素相关抗体、胰岛素生长因子、胱抑素 c、促甲状腺激素、

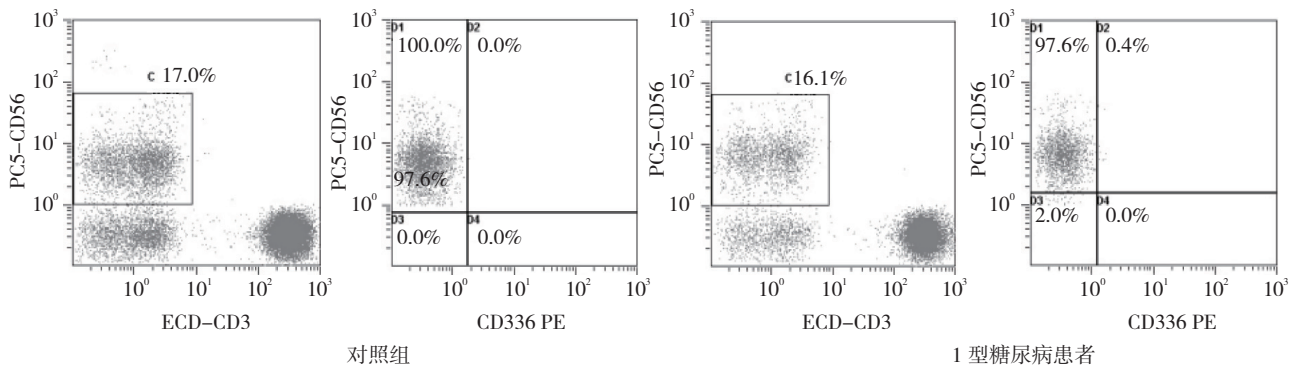


图 1 1 型糖尿病患者及对照组外周血 NKp44<sup>+</sup>NK 流式细胞仪检测结果

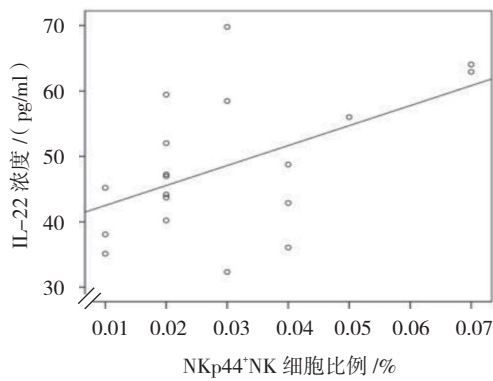


图 2 NKp44<sup>+</sup>NK 细胞比例与 IL-22 相关性分析

三酰甘油、胆固醇、低密度脂蛋白及高密度脂蛋白等均无相关；NKp44<sup>+</sup>NK 细胞比例与糖化血红蛋白相关 ( $r=0.465, P=0.045$ )。见表 1。

#### 2.4 1 型糖尿病患者 NKp44<sup>+</sup>NK 细胞及 IL-22 与糖尿病慢性并发症的关系

对于 1 型糖尿病以有无糖尿病下肢动脉病变、糖尿病肾脏病变、糖尿病视网膜病变及糖尿病周围神经病变等并发症进行分类，分析各患者间 NKp44<sup>+</sup>NK 细胞比例及 IL-22 表达差异。结果显示在无糖尿病周围神经病变患者 NKp44<sup>+</sup>NK 细胞比例较糖尿病周围神经

表 1 1 型糖尿病患者资料及相关性分析

| 指标       | NKp44 <sup>+</sup> NK 细胞比例相关性 |       | IL-22 相关性 |       |
|----------|-------------------------------|-------|-----------|-------|
|          | r 值                           | P 值   | r 值       | P 值   |
| 年龄       | -0.207                        | 0.396 | -0.187    | 0.443 |
| 病程       | -0.103                        | 0.674 | 0.201     | 0.410 |
| 收缩压      | -0.227                        | 0.351 | -0.145    | 0.555 |
| 舒张压      | -0.184                        | 0.450 | 0.024     | 0.922 |
| 空腹血糖     | -0.326                        | 0.174 | -0.154    | 0.528 |
| 糖化血红蛋白   | 0.465                         | 0.045 | 0.265     | 0.274 |
| 谷氨酸脱羧酶抗体 | -0.245                        | 0.312 | -0.131    | 0.594 |
| 胰岛素相关抗体  | -0.051                        | 0.837 | -0.274    | 0.256 |
| 胰岛素生长因子  | -0.135                        | 0.582 | -0.377    | 0.111 |
| 胰抑素 c    | -0.240                        | 0.323 | -0.058    | 0.815 |
| 促甲状腺激素   | -0.070                        | 0.775 | -0.101    | 0.680 |
| 三酰甘油     | -0.175                        | 0.516 | -0.142    | 0.601 |
| 胆固醇      | -0.126                        | 0.642 | -0.116    | 0.669 |
| 低密度脂蛋白   | 0.149                         | 0.583 | -0.016    | 0.954 |
| 高密度脂蛋白   | -0.233                        | 0.385 | -0.024    | 0.930 |

病变患者升高 ( $t=2.970$ ,  $P=0.009$ ), NKp44<sup>+</sup>NK 细胞比例在有无糖尿病下肢动脉病变、糖尿病肾脏病变及糖尿病视网膜病变患者间差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )

(见表 2)。IL-22 表达在有无糖尿病下肢动脉病变、糖尿病肾脏病变、糖尿病视网膜病变及糖尿病周围神经病变患者间差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ) (见表 3)。

表 2 1 型糖尿病患者 NKp44<sup>+</sup>NK 细胞比例与慢性并发症的关系 (% ,  $\bar{x} \pm s$ )

| 并发症 | 糖尿病肾脏病变              | 糖尿病视网膜病变             | 糖尿病周围神经病变            | 糖尿病下肢动脉病变            |
|-----|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| 有   | 0.029 ± 0.018 (n=6)  | 0.029 ± 0.011 (n=8)  | 0.018 ± 0.005 (n=5)  | 0.025 ± 0.007 (n=2)  |
| 无   | 0.033 ± 0.019 (n=13) | 0.032 ± 0.023 (n=11) | 0.034 ± 0.019 (n=14) | 0.031 ± 0.019 (n=17) |
| t 值 | 0.539                | 0.365                | 2.970                | 0.407                |
| P 值 | 0.597                | 0.720                | 0.009                | 0.689                |

表 3 1 型糖尿病患者 IL-22 表达与慢性并发症的关系 (% ,  $\bar{x} \pm s$ )

| 并发症 | 糖尿病肾脏病变                | 糖尿病视网膜病变               | 糖尿病周围神经病变              | 糖尿病下肢动脉病变              |
|-----|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| 有   | 52.759 ± 10.910 (n=6)  | 50.041 ± 11.692 (n=8)  | 45.933 ± 8.790 (n=5)   | 45.884 ± 19.167 (n=2)  |
| 无   | 46.036 ± 10.421 (n=13) | 47.581 ± 10.875 (n=11) | 49.550 ± 11.412 (n=14) | 48.923 ± 10.214 (n=17) |
| t 值 | 1.166                  | 0.461                  | 0.640                  | 0.371                  |
| P 值 | 0.260                  | 0.651                  | 0.531                  | 0.715                  |

### 3 讨论

NKp44<sup>+</sup>NK 细胞以其表面表达的细胞毒性受体命名的一类 NK 细胞, 属于 CD56<sup>bright</sup> NK 细胞亚类, 表面表达趋化因子受体 6 (chemokine receptor 6, CCR6)、CD96 和 CD103 等多种趋化因子受体, 并分泌 IL-22、IL-26 及白血病抑制因子 (leukemia inhibitory factor, LIF) 等黏膜免疫相关分子<sup>[8]</sup>。研究证实, NKp44<sup>+</sup>NK 细胞在强直性脊柱炎<sup>[10]</sup>及原发性干燥综合征<sup>[11]</sup>等自身免疫性疾病表达升高。在类风湿性关节炎患者外周血中 NKp44<sup>+</sup>NK 细胞比例增加, 并通过 IL-22 调控滑膜细胞增殖来参与类风湿性关节炎发生<sup>[12]</sup>, 本研究也证实另一类自身免疫性疾病 1 型糖尿病患者中 NKp44<sup>+</sup>NK 细胞及 IL-22 表达升高。

1 型糖尿病以胰岛  $\beta$  细胞破坏为主的自身免疫性疾病, 其发病与人类白细胞抗原 (human leukocyte antigen, HLA) 复合物等遗传背景密切相关<sup>[13]</sup>, 但是导致 1 型糖尿病发生的启动因素目前仍未明确, 可能包括病毒 (肠道病毒、柯萨奇病毒、先天性风疹等)、环境毒素 (亚硝酸盐类) 及食物 (早期暴露的牛奶、谷物、麸质等) 等<sup>[14-15]</sup>。NK 细胞与这些始动因素相关, 非肥胖型小鼠模型中胰岛  $\beta$  细胞破坏与病毒感染所致 NK 细胞依赖的细胞凋亡有关<sup>[16]</sup>。本研究发现, 1 型糖尿病患者外周血中 NKp44<sup>+</sup>NK 细胞比例增加, 同时 IL-22 水平明显升高, IL-22 可来源于 NKp44<sup>+</sup>NK 细

胞、Th17 细胞、Th22 细胞及 LTi 细胞等细胞, 研究发现 IL-22 与 NKp44<sup>+</sup>NK 细胞呈正相关, 进一步证实 NKp44<sup>+</sup>NK 细胞是外周血中 IL-22 水平升高的重要来源之一<sup>[11-12]</sup>。本研究发现, NKp44<sup>+</sup>NK 细胞与糖化血红蛋白呈正相关, 提示 NKp44<sup>+</sup>NK 细胞可能与血糖控制欠佳有关。NKp44<sup>+</sup>NK 细胞与免疫损伤相关<sup>[12]</sup>, 但本研究并未发现 NKp44<sup>+</sup>NK 细胞及 IL-22 与胰岛  $\beta$  细胞破坏相关的谷氨酸脱羧酶抗体及胰岛素相关抗体等指标相关, 可能与 NKp44<sup>+</sup>NK 细胞主要参与了细胞免疫调控有关<sup>[8]</sup>。本研究未分析 NKp44<sup>+</sup>NK 细胞及 IL-22 与胰岛功能指标空腹 C 肽的相关性, 其原因与本研究采用的 C 肽检测试剂盒检测敏感性有关, 其 C 肽下限位于 0.01 ng/dl, 本研究纳入受试者 C 肽水平均低于下限值, C 肽均无具体数值, 因此缺乏相关性分析。

NKp44<sup>+</sup>NK 细胞与糖尿病慢性并发症相关性分析发现, NKp44<sup>+</sup>NK 细胞主要与糖尿病周围神经病变相关。在合并周围神经病变组中 NKp44<sup>+</sup>NK 细胞在外周血有核细胞中比例下降。现关于 NKp44<sup>+</sup>NK 细胞与糖尿病慢性并发症尤其是周围神经病变的相关性研究尚欠佳。增高的氧化应激水平是糖尿病周围神经发病的重要机制<sup>[17]</sup>, 在终末期肾病患者中氧化应激能够减少 NK 细胞活化受体的表达 NKG2D<sup>[18]</sup>, 推测 1 型糖尿病患者周围神经病变 NKp44<sup>+</sup>NK 细胞表达下调可能也与氧化应激有关。NK 细胞能够增加热痛的阈值<sup>[19]</sup>, 合并糖尿病周

围神经病变患者 NKp44<sup>+</sup>NK 细胞下降可能减少阈值来参与 1 型糖尿病患者周围神经病变发生, 但均需进一步证实。

综上所述, 目前发现在 1 型糖尿病患者外周血中 NKp44<sup>+</sup>NK 细胞比例增多, 其可能通过增加 IL-22 的分泌来参与 1 型糖尿病发病, 虽然纳入本研究的样本量偏少, 可能会对本研究的结果产生一定程度的影响, 但是对于明确 1 型糖尿病发病机制仍具有参考意义。

#### 参 考 文 献:

- [1] ALVES L I, DAVINI E, CORREIA M R, et al. Autoantibodies and high-risk HLA susceptibility markers in first-degree relatives of Brazilian patients with type 1 diabetes mellitus: a progression to disease based study[J]. *J Clin Immunol*, 2012, 32(4): 778-785.
- [2] FRAKER C, BAYER A L. The expanding role of natural killer cells in type 1 diabetes and immunotherapy[J]. *Curr Diab Rep*, 2016, 16(11): 109.
- [3] TAPLIN C E, BARKER J M. Autoantibodies in type 1 diabetes[J]. *Autoimmunity*, 2008, 41(1): 11-18.
- [4] ZHANG Y, WANG H, LOU X, et al. Decreased percentage of NKG2D<sup>+</sup>NK cells in patients with incident onset of type 1 Diabetes[J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2017, 44(2): 180-190.
- [5] NAKATA S, IMAGAWA A, MIYATA Y, et al. Low gene expression levels of activating receptors of natural killer cells (NKG2E and CD94) in patients with fulminant type 1 diabetes[J]. *Immunol Lett*, 2013, 156(1/2): 149-155.
- [6] WANG Y, YUAN W, GUO H, et al. High frequency of activated NKp46<sup>+</sup>natural killer cells in patients with new diagnosed of latent autoimmune diabetes in adults[J]. *Autoimmunity*, 2015, 48(4): 267-273.
- [7] SØRENSEN J Ø, BUSCHARD K, BROGREN C H. The preventive role of type 2 NKT cells in the development of type 1 diabetes[J]. *APMIS*, 2014, 122(3): 167-182.
- [8] CELLA M, FUCHS A, VERMI W, et al. A human natural killer cell subset provides an innate source of IL-22 for mucosal immunity[J]. *Nature*, 2009, 457(7230): 722-725.
- [9] SINGH B, NIKOPOUR E, HUSZARIK K, et al. Immunomodulation and regeneration of islet beta cells by cytokines in autoimmune type 1 diabetes[J]. *J Interferon Cytokine Res*, 2011, 31(10): 711-719.
- [10] CICCIA F, ACCARDO-PALUMBO A, ALESSANDRO R, et al. Interleukin-22 and interleukin-22-producing NKp44<sup>+</sup>natural killer cells in subclinical gut inflammation in ankylosing spondylitis[J]. *Arthritis Rheum*, 2012, 64(6): 1869-1878.
- [11] CICCIA F, GUGGINO G, RIZZO A, et al. Potential involvement of IL-22 and IL-22-producing cells in the inflamed salivary glands of patients with Sjogren's syndrome[J]. *Ann Rheum Dis*, 2012, 71(2): 295-301.
- [12] ZHU J, JIA E, ZHOU Y, et al. Interleukin-22 secreted by NKp44<sup>+</sup>natural killer cells promotes proliferation of fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94(52): e2137.
- [13] PADMA-MALINI R, RATHIKA C, RAMGOPAL S, et al. Associations of CTLA4+49 A/G dimorphism and HLA-DRB1\*/DQB1\*alleles with type 1 diabetes from South India[J]. *Biochem Genet*, 2018. doi: 10.1007/s10528-018-9856-7.
- [14] NOBLE J A. Immunogenetics of type 1 diabetes: A comprehensive review[J]. *J Autoimmun*, 2015, 64: 101-112.
- [15] WU Y L, DING Y P, GAO J, et al. Risk factors and primary prevention trials for type 1 diabetes[J]. *Int J Biol Sci*, 2013, 9(7): 666-679.
- [16] FLODSTROM M, MADAY A, BALAKRISHNA D, et al. Target cell defense prevents the development of diabetes after viral infection[J]. *Nat Immunol*, 2002, 3(4): 373-382.
- [17] OYENIHI A B, AYELESO A O, MUKWEVHO E, et al. Antioxidant strategies in the management of diabetic neuropathy[J]. *Biomed Res Int*, 2015(2015): 515042.
- [18] PERALDI M N, BERROU J, DULPHY N, et al. Oxidative stress mediates a reduced expression of the activating receptor NKG2D in NK cells from end-stage renal disease patients[J]. *J Immunol*, 2009, 182(3): 1696-1705.
- [19] GAO Y H, WANG J Y, QIAO L N, et al. NK cells mediate the cumulative analgesic effect of electroacupuncture in a rat model of neuropathic pain[J]. *BMC Complement Altern Med*, 2014, 14(1): 316.

(张西倩 编辑)