

学校编码: 10384 分类号密级

学号: 24520141153515

UDC

廈門大學

硕士学位论文

¹³¹I-anti-NRP-2 mAb 在荷肺腺癌裸鼠放射免疫显像及放射性治疗的初步研究

Preliminary Studies of Imaging and Radiotherapy of

¹³¹I-anti-NRP-2 mAb in the Lung Adenocarcinoma-Bearing Mice

陈丽春

指导教师: 苏新辉教授

专业名称: 影像医学与核医学

论文提交日期: 2017 年 4 月

论文答辩时间: 2017 年 5 月

学位授予日期: 2017 年 6 月

答辩委员会主席: 苏茂龙

评阅人: 苏福陈进春

2017 年 5 月

厦门大学学位论文原创性声明

本人呈交的学位论文是本人在导师指导下,独立完成的研究成果。本人在论文写作中参考其他个人或集体已经发表的研究成果,均在文中以适当方式明确标明,并符合法律规范和《厦门大学研究生学术活动规范(试行)》。

另外,该学位论文为()课题(组)的研究成果,获得()课题(组)经费或实验室的资助,在()实验室完成。(请在以上括号内填写课题或课题组负责人或实验室名称,未有此项声明内容的,可以不作特别声明。)

声明人(签名):

年 月 日

厦门大学学位论文著作权使用声明

本人同意厦门大学根据《中华人民共和国学位条例暂行实施办法》等规定保留和使用此学位论文，并向主管部门或其指定机构送交学位论文（包括纸质版和电子版），允许学位论文进入厦门大学图书馆及其数据库被查阅、借阅。本人同意厦门大学将学位论文加入全国博士、硕士学位论文共建单位数据库进行检索，将学位论文的标题和摘要汇编出版，采用影印、缩印或者其它方式合理复制学位论文。

本学位论文属于：

1. 经厦门大学保密委员会审查核定的保密学位论文，
于 年 月 日解密，解密后适用上述授权。

2. 不保密，适用上述授权。

（请在以上相应括号内打“√”或填上相应内容。保密学位论文应是已经厦门大学保密委员会审定过的学位论文，未经厦门大学保密委员会审定的学位论文均为公开学位论文。此声明栏不填写的，默认为公开学位论文，均适用上述授权。）

声明人（签名）：

年 月 日

摘要	I
Abstract	III
前言	1
一 Neuropilin-2 概述	1
1 NRPs 的结构	1
1.1 NRPs 基因结构	1
1.2 NRPs 蛋白结构	2
2 NRP-2 的表达	2
2.1 NRP-2 在正常组织中的表达	2
2.2 NRP-2 在肿瘤中的表达	3
3 NRP-2 的功能	3
3.1 NRP-2 与肿瘤发生发展	3
3.2 NRP-2 与免疫系统	5
3.3 NRP-2 与淋巴管系统	6
4 NRP-2 的共受体与配体	6
4.1 SEMA	6
4.2 Plexins	7
4.3 VEGFR	7
4.4 Integrin	8
4.5 TGFR	8
4.6 HGF 和 c-met	9
5 NRP-2 靶向性药物	9
二肺癌概述	10
三 Neuropilin-2 与肺癌	11
四肿瘤放射免疫显像	11
五研究目的及内容	12
第一章 NRP-2 mAb 的制备、纯化及鉴定	13
一、材料与方法	13
1、材料	13
1.1 细胞株及实验动物	13
1.2 主要试剂及耗材	13
1.3 主要仪器及设备	14
1.4 主要溶液的配置	14
2、方法	17
2.1 抗 NRP-2 杂交瘤细胞的培养	17
2.2 抗体的生产	18
2.3 抗体的纯化	18

2.4 抗体的透析和冻	19
2.5 抗体纯度的分析	19
2.6 抗体浓度的测定	20
2.7 间接 ELSIA.....	20
二、结果与分析.....	21
1 纯度的鉴定	21
2 间接 ELSIA.....	22
三、讨论.....	23
第二章肺癌细胞上 NRP-2 的表达	25
一、材料与方法.....	25
1、材料.....	25
1.1 细胞株	25
1.2 主要试剂及耗材	25
1.3 主要设备及器材	26
1.4 主要溶液配制	26
2、方法.....	29
2.1 qPCR.....	29
2.11 提取细胞 RNA.....	29
2.12 反转录合成 cDNA.....	29
2.13 PCR 扩增	30
2.14 PCR 产物琼脂糖凝胶电泳.....	30
2.15 qPCR 定量检测 mRNA 表达量	31
2.2 Western Blotting	31
2.2.1 提取细胞总蛋白.....	31
2.2.2 BCA 法测细胞蛋白含量	32
2.2.3 Weston Blotting.....	32
2.3 流式细胞术	32
2.4 免疫荧光	33
2.5 HE 染色和免疫组织化学染色	34
2.51 HE 染色	34
2.52 免疫组织化学染色.....	35
二、结果与分析.....	35
1 实时定量 PCR.....	35
2 western blotting.....	36
3 流式细胞术	37
4 免疫荧光.....	37
5 HE 染色和免疫组织化学染色	38
三、讨论.....	39
第三章 ¹³¹I 标记 NRP-2mAb 及体内外实验	41
一、材料与方法.....	41
1、材料.....	41
1.1 主要试剂及耗材	41

1.2 主要仪器及设备	41
1.3 主要溶液配制	41
2、方法	42
2.1 氯胺 T 法标记抗 NRP-2 mAb	42
2.2 ¹³¹ I-anti-NRP-2 mAb 稳定性测定	42
2.3 ¹³¹ I-anti-NRP-2 mAb 细胞摄取实验	42
2.4 ¹³¹ I-anti-NRP-2 mAb 细胞竞争实验	43
2.5 ¹³¹ I-anti-NRP-2 mAb 在荷瘤裸鼠体内的生物分布	43
2.6 荷瘤裸鼠 SPECT 显像	44
二、结果与分析	44
1 ¹³¹ I-anti-NRP-2 mAb 的制备	44
2 ¹³¹ I-anti-NRP-2mAb 细胞结合实验	45
3 ¹³¹ I-anti-NRP-2mAb 在荷瘤裸鼠体内生物分布	46
4 荷瘤裸鼠 SPECT 显像	48
三、讨论	49
第四章 ¹³¹I-anti-NRP-2 mAb 对肺癌移植瘤的生长抑制	51
一、材料与方 法.....	51
1、材料	51
1.1 主要试剂及耗材	51
1.2 主要仪器及设备	51
1.3 主要溶液配制	51
2、方法	51
2.1 移植瘤的生长	51
2.2 HE 染色	52
2.3 免疫组织化学染色	52
二、结果与分析	52
1 肿瘤生长抑制情况	52
2 HE 染色	54
3 免疫组织化学染色	55
三、讨论	56
结论	57
本文存在的问题及今后开展的研究	58
参考文献	59
致谢	65
研究生在学期间发表的主要学术论文目录	66

contents

Abstract (Chinese)	I
Abstract	III
Introduction	1
I Summary of Neuropilin-2	1
1 The structure of NRPs	1
1.1 The gene structure of NRPs	1
1.2 The protein structure of NRPs	1
2 The expression of NRP-2	1
2.1 NRP-2 epression in normal tissue.....	1
2.2 NRP-2 epression in tumor.....	3
3 The function of NRP-2	3
3.1 NRP-2in tumor.....	3
3.2 NRP-2 in immune system	5
3.3 NRP-2 in lymphatic system	6
4 Ligand and receptor of NRP-2	6
4.1 SEMA	6
4.2 Plexins.....	7
4.3 VEGFR	7
4.4 Integrin.....	8
4.5 TGFR.....	8
4.6 HGF 和 c-met	9
5 The molecule drugs of NRP-2	9
II Summary of Lung cancer	10
III The research of Neuropilin-2 on lung cancer	11
IV RII of tumor	11
V The purpose and content of the research	12
Chapter I Production, purification and characterization of NRP-2	
mAb	13
I Materials and methods	13
1Materials	13
1.1 Cell lines and experimental animal.....	13
1.2Main reagents and consumables	13
1.3 Main instruments and equipment.....	14
1.4 Main solution preparation	15
2 Methods	18
2.1 NRP-2 hybridoma cell culture	18
2.2 Antibody production	18

2.3 Antibody purification	18
2.4 Antibody dialysis and lyophilization	19
2.5 Identification of antibody purity	20
2.6 Identification of antibody concentration	20
2.7 Indirect ELSIA	21
II Results and analyses	21
1 Identification of antibody purity	21
2 Indirect ELSIA	22
III Discussion	23
Chapter II NRP-2 expression on Lung cell lines and tissues	25
I Materials and methods	25
1 Materials	25
1.1 Cell lines	25
1.2 Main reagents and consumables	25
1.3 Main instruments and equipment	26
1.4 Main solution preparation	26
2 Methods	29
2.1 qPCR	29
2.2 Western Blotting	31
2.3 Flow cytometry	32
2.4 Immunofluorescence staining	33
2.5 HE staining and Immunohistochemical staining	34
II Results and analyses	35
1 qPCR	35
2 western blotting	36
3 Flow cytometry	37
4 Immunofluorescence staining	37
5 HE staining and Immunohistochemical staining	38
III Discussion	39
Chapter III ¹³¹I labeled NRP-2 mAb and experiment in vivo and in vitro	41
1 Materials	41
1 Materials	41
1.1 Main reagents and consumables	41
1.2 Main instruments and equipment	42
1.3 Main solution preparation	42
2 Methods	42
2.1 chloramine-T method	42
2.2 The stabilities of ¹³¹ I-anti-NRP-2 mAb	43
2.3 The cell uptake of ¹³¹ I-anti-NRP-2 mAb	43
2.4 The cell competition of ¹³¹ I-anti-NRP-2 mAb	43

2.5 The biodistribution of ¹³¹ I-anti-NRP-2 mAb on A549 xenograft mice	44
2.6 The SPECT image on A549 xenograft mice	44
II Results and analyses	44
1 The preparation of ¹³¹I-anti-NRP-2 mAb	44
2 ¹³¹I-anti-NRP-2 mAb cell binding assays	46
3 The biodistribution of ¹³¹I-anti-NRP-2 mAb on A549 xenograft mice ..	46
4 The SPECT image on A549 xenograft mice	48
III Discussion	49
Chapter IV ¹³¹I-anti-NRP-2 mAb inhibitive effect on A549 xenograft	
mice	51
1 Materials	51
1 Materials	51
1.1 Main reagents and consumables	51
1.2 Main instruments and equipment	51
1.3 Main solution preparation	51
2 Methods	52
2.1 The growth of transplanted tumor	52
2.2 HE staining	52
2.3 Immunohistochemical staining	52
II Results and analyses	52
1 The inhibit of tumor growth	52
2 HE staining	54
3 Immunohistochemical staining	55
III Discussion	56
Conclusion	57
Existing problems and future development	58
References	59
Acknowledgments	65

摘要

研究背景和目的

2011 年调查显示全国恶性肿瘤发病率和死亡率中肺癌排首位，其肺癌发病率在男性肿瘤中排第一位，女性排第二位。恶性死亡率中肺癌排首位，男女性肺癌死亡率均排第一位。目前治疗肺癌方法有手术治疗、化疗、放疗等，晚期肺癌的治疗仍然是个难点，晚期肺癌全身情况差，不及时治疗，生存率较低。早期诊断对肺癌治疗，延长生命，提高生活质量意义重大，因此寻找一种诊断、治疗肺癌的新方法是目前研究的新热点。分子靶向药物可以与肿瘤细胞对应的靶点相结合，抑制肿瘤细胞的生长与增殖，近年来成为治疗肿瘤的一个重要新方法。神经鞭毛蛋白-2 (NRP-2, neuropilin-2) 作为血管内皮生长因子 (VEGF) -3 的共受体，对淋巴管及血管的生成具有重要作用。最近研究显示 NRP-2 过表达在多种人类癌细胞中，并与肿瘤的恶性程度和预后密切相关，被认为是一个很有前景肿瘤显像和治疗靶点。本研究我们利用前期探索的杂交瘤技术产生 NRP-2 单克隆抗体。利用放射性核素标记 NRP-2 单克隆抗体，形成针对于 NRP-2 受体新的分子探针。探讨肺癌细胞表达 NRP-2 情况，新探针 ^{131}I -anti-NRP-2 mAb 在肺癌移植瘤裸鼠的体内分布及显像，同时对探针 ^{131}I -anti-NRP-2 mAb 对肺癌移植瘤裸鼠的治疗作用进行初步的探讨。

实验方法

(1) 在体外扩大培养杂交瘤细胞并接种至 Balb/c 小鼠腹腔产生靶向 NRP-2 b1b2 区域的 NRP-2 单克隆抗体的腹水。腹水经过一系列的洗脱、透析、冻干的步骤，获得纯化后的抗 NRP-2 抗体。纯化后的 NRP-2 抗体经 SDS-PAGE 实验和间接 ELISA 实验，检测抗体的纯度及活性；

(2) PCR 实验和 Westernblotting 实验检测 16HBE(支气管上皮细胞)、A549、H1299 肺癌细胞中 mRNA 及蛋白表达水平。从两株非小细胞肺癌中选择 NRP-2 表达量高的细胞株，继续实验。流式细胞术、免疫荧光实验观察 NRP-2 mAb 与肺癌细胞上 NRP-2 受体结合能力；HE 染色观察肺癌组织的形态学，免疫组织化学染色实验检测肺癌组织上表达 NRP-2 的情况。

(3) 氯胺 T 实验法标记 ^{131}I -anti-NRP-2 mAb 探针, 细胞结合实验检测该探针与细胞中 NRP-2 结合情况; 肺癌移植瘤裸鼠生物体内分布实验检测探针在体内各器官及组织的摄取情况; SPECT 显像实验观察探针在肺癌移植瘤裸鼠的显像效果。

(4) 肺癌移植瘤裸鼠进行探针 ^{131}I -anti-NRP-2 mAb 治疗实验观察 ^{131}I -anti-NRP-2 mAb 对肿瘤的生长抑制作用。

实验结果

(1) 通过杂交瘤技术获得了大量的 NRP-2 单克隆抗体。经 SDS-PAGE 实验及间接 ELISA 实验鉴定抗体的纯度大于 95%, 活性为 1×10^6 。

(2) PCR 和 western blotting 实验显示 A549 肺癌细胞中 NRP-2 的 mRNA 和蛋白表达量较高。流式细胞术结果显示 A549 肺癌细胞可以与 NRP-2 mAb 结合。免疫荧光实验结果显示抗体定位在细胞表面。免疫组化实验结果显示抗体能够特异性的定位在肺癌组织上。

(3) 氯胺 T 标记 NRP-2 mAb 的标记率为 $(94.69 \pm 3.63)\%$, 放化纯 $(98.56 \pm 0.48)\%$, 室温下 PBS 中放置至 72 h, 其标记率仍 $>85\%$ 。细胞摄取实验显示在 180min 时摄取最高为 $(6.60 \pm 0.36)\%$, $\text{IC}_{50} = (96.6 \pm 1.44 \text{ nM})$ 。体内生物分布实验结果显示 ^{131}I -anti-NRP-2 mAb 具有很好的滞留性。SPECT 显像显示在 48h 肺癌移植瘤显像最清楚。

(4) ^{131}I -anti-NRP-2 mAb 对肺癌移植瘤治疗效果明显, 有生长抑制的作用。

结论

(1) 通过杂交瘤技术制备了大量纯度及活性较高 NRP-2 单克隆抗体。

(2) 肺癌细胞上表达 NRP-2 蛋白, NRP-2 mAb 能与肺癌细胞、肺癌组织中 NRP-2 蛋白特异性结合。

(3) 氯胺 T 标记法成功标记 ^{131}I -anti-NRP-2 mAb, 方法简单, 标记率高, 稳定性好, 可以与肺癌细胞及肺癌移植瘤特异性结合。

(4) ^{131}I -anti-NRP-2 mAb 可以抑制肺癌移植瘤生长。

关键词: Neuropilin-2; NRP-2 单克隆抗体; 碘 131

Abstract

Background and Purpose

In 2011 according to the survey, the incidence and the mortality of lung in China in variety of malignant tumors is in the first place. It has been at first place in male patients with malignant tumors, and the second place in the female patients. The mortality of lung cancer has been at first place in male and female patients with malignant tumors. The current treatments for patients with lung cancer consist of surgery, chemotherapy, radiotherapy and so on. It is difficult to treat for advanced lung cancer, the whole body of patients with lung cancer is poor. If untreated in time, the survival rate is low. Early diagnose of lung cancer is one of important factors for healing, prolonging life and improving life quality. So we find out a kind of research hotspots of early detection and diagnose of lung cancer. Molecule-targeting drug inhibits growth and proliferation of cancer cells by combining target spots of cancer cell, and it has already became a important method.

In recent years. As a co-receptor for vascular endothelial growthfactor-3 (VEGF-3), neuropilin receptor type-2 plays an important role in lymphangiogenesis and angiogenesis. Recently, increasing data show that NRP-2 is overexpressed in several human cancers, and its overexpression is often associated with degree of malignant tumors and poor prognosis. So NRP-2 monoclonal antibodies are prepared by hybridoma technology. Radioactivity nuclide labeled NRP-2 mAb is to serve as a new molecular probe for NRP-2 receptor. This article mainly discusses NRP-2 expression in the lung cancer cells, the biodistribution and imagings in lung cancer bearing mice with ^{131}I -anti-NRP-2 mAb, meanwhile preliminarily studies the treatment effect of ^{131}I -anti-NRP-2 mAb on lung cancer bearing mice.

Methods

(1) Hybridoma cell is inoculated into abdominal cavity of Balb/c mice to induce ascites of targeting NRP-2 b1b2 domain. After a series of elutions, dialyses,

lyophilization steps, the purified NRP-2 monoclonal antibodies was acquired. The purified NRP-2 mAb was analyzed by SDS-PAGE and indirect ELISA, which are used to determine the purity and titer of the NRP-2 mAb.

(2) QPCR and Westernblotting are used to detect the NRP-2 mRNA and proteinexpressions in 16HBE, A549, H1299. We choose the highly expression cell line of them. Flow cytometry and immunofluorescence are used to detect the binding of the NRP-2 mAb to NRP-2 receptor in lung cancer cell line. Morphological of lung cancer is observed by HE stain. The expression of NRP-2 protein in lung cancer tissue is detected by immunohistochemical staining.

(3) NRP-2 mAb is labeled with ^{131}I by chloramine-T method, and cell bind assys is used to discuss the combine of ^{131}I -anti-NRP-2 mAb to NRP-2 receptor in lung cancer cells. Biodistribution is detected the absorption of ^{131}I -anti-NRP-2 mAb in each organ and tissue. SPECT imaging is used to imaging effects in lung cancer bearing mice.

(4) ^{131}I -anti-NRP-2 mAb is used to treat lung cancer bearing mice.

Results

(1) We get lots of NRP-2 mAb by hybridoma technology. The SDS-PAGE and indirect ELISA results shows quality of NRP-2 mAb is above 95%,and activity of NRP-2 mAb is 1×10^{-6} .

(2) The qPCR and westernblotting experiment shows mRNA and protein of NRP-2 expression levels is higher in A549 lung cancer cells. Flow cytometry shows that A549 cell lines can be combined with NRP-2 mAb. Immunofluorescence experiment shows that the NRP-2 mAb localized on the cell surface; immunohistochemical experiment shows that the NRP-2 mAb localized on lung cancer tissues.

(3) Chloramine-T method showsthe labeling yields and radiochemical purity of ^{131}I -anti-NRP-2 mAb are $(94.69 \pm 3.63)\%$ and $(98.56 \pm 0.48)\%$, respectively. The radiochemical purity is more than 85% in PBS solution at room temperature for 72 h. Cell uptake assays shows that ^{131}I -anti-NRP-2 mAb is accumulated in A549cells and

reaches a highest value at 180 min. ^{131}I -anti-NRP-2 mAb bound to NRP-2 with low nanomolar affinity $\text{IC}_{50} = (96.6 \pm 1.44 \text{ nM})$. Biodistribution study demonstrates that ^{131}I -anti-NRP-2 mAb has nice retention. SPECT imaging studies reveals that ^{131}I -anti-NRP-2 mAb could clearly identify A549 tumors with good contrast, especially at 48 after injection.

(4) Experiments on nude models prove ^{131}I -anti-NRP-2 mAb plays an important role on tumor treatment.

Conclusions

(1) We get lots of NRP-2 mAb with high purity and bioactivity by hybridoma technology.

(2) NRP-2 is overexpressed on lung cancer cells and NRP-2 mAb can bind to the NRP-2 expressed in lung cancer cell and tissues.

(3) Chloramine-T method is simple and have high labeling rate, good stability, and the binding of ^{131}I -anti-NRP-2 mAb with lung cancer cells and tissues are specific.

(4) ^{131}I -anti-NRP-2 mAb plays an important role on tumor treatment.

Key words: Neuropilin-2; NRP-2 monoclonal antibody; iodine-131

前言

一 Neuropilin-2 概述

神经鞭毛素蛋白-2 (NRP-2, Neuropilin-2) 是一类分子量为 130-140kDa 非酪氨酸单链跨膜糖蛋白,首次通过 RT-PCR 和基因转染分离出来。神经鞭毛蛋白(NRPs, Neuropilins) 最初在非洲爪蟾视神经盖中发现,首次被定义是根据在神经轴突导向及发展中的作用,有 NRP-1 和 NRP-2 两个成员,两者有 44%的氨基酸序列同源性。^[1]NRPs 最初认为仅局限表达在神经细胞中,后在炎症细胞,血管内皮细胞、上皮细胞、肿瘤细胞也发现 NRP-2 的表达。^{[2],[3]}研究表明,NRP-2 有多种共受体,参与多种信号通路,对肿瘤的生长,增殖等生物特性密切相关,同时还与肿瘤的预后密切相关,故 NRP-2 有可能成为肿瘤治疗的新靶点。^{[4],[5]}

1 NRPs 的结构

1.1 NRPs 基因结构

人 NRP-1 和 NRP-2 分别定位于染色体 10p12 和 2q34, 基因长度分别大于 120kb 和 112 kb, 共同由 17 个外显子组成和 16 个内含子组成。与 NRP-1 不同,NRP-2 分为两个亚型,NRP-2a 和 NRP-2b。^[6]NRP-2a 和 NRP-2b 之间的区别在于 NRP-2a 是在第 809 个氨基酸后插入 17 或 22 个氨基酸,而 NRP-2b 是在第 808 个氨基酸后插入 0 或 5 个氨基酸。从氨基酸序列上,NRP-2a 与 NRP-1 的序列更相似。同时 Rossignol 等人通过克隆形成 2 种可溶性的 NRP-1 (s11NRP1 and s12NRP1) 和 1 种可溶性 NRP-2 (s9NRP2), 这些可溶性的形式主要负责与配体结合。^[7]

1.2 NRPs 蛋白结构

NRPs 蛋白主要由胞外区、跨膜区及胞内区三种成分组成,其中跨膜区与胞内区组成 d 结构域,胞内区域比较短,现在认为不能作为独立的信号进行传导。而

胞外区由三种结构域组成，分别是 a1/a2、b1/b2、c 三个区域，其中 a1/a2 结构域是两个 CUB 同源于 C1r/C1s 的补体成分，b1/b2 结构域同源于凝血因子 V、凝血因子 VIII；C 结构域是一个 MAM 区域同源，相似与去甲基蛋白酶和酪氨酸磷酸酶受体 u、k。^{[6],[8]} a1/a2 区域主要与神经导向因子 (SEMA, semaphorin) 结合，b1/b2 认为与 VEGF 和 semaphorin 结合，c 结构域与受体的二聚体有关。但 NRP-1 与 NRP-2 的胞外区结合的配体类型有所区别。NRP-1 的 a1/a2 区域主要结合 Semaphorin 3A, 3B, 3C, 3D, 3F, 而 NRP-2 的 a1/a2 区域主要结合 Semaphorin 3B, 3C, 3D, 3F。NRP-1 的 b1/b2 区域主要结合 VEGF-165, VEGF-B, VEGF-D, VEGF-E, PIGF, 而 NRP-2 的 b1/b2 区域主要结合 VEGF-165, VEGF-145, VEGF-C, VEGF-D, PIGF-2。^[9]

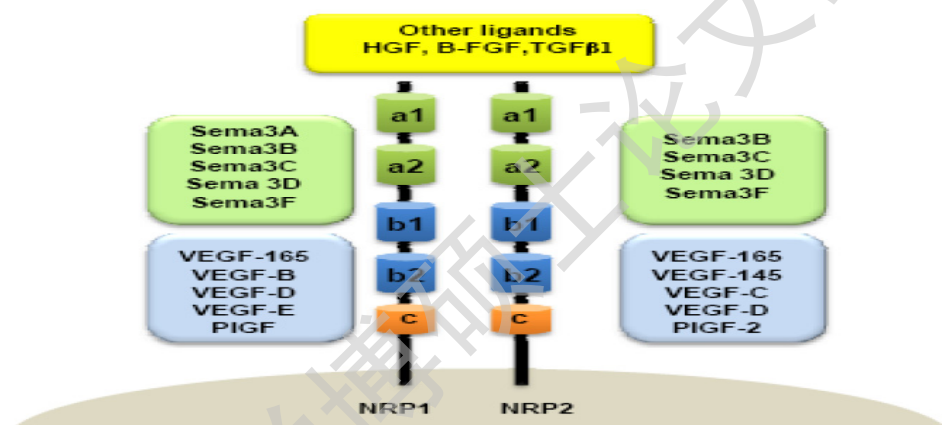


图 1. NRPs 的区域与不同的配体^[9]

Figure 1. Areas of NRPs and different ligands

2 NRP-2 的表达

2.1 NRP-2 在正常组织中的表达

NRP-2 不仅表达在神经系统中 (比如交感神经节、大脑皮层等发现 NRP-2 的表达), 而且还表达在非神经系统中, 比如: 在发育的骨组织中, 特别是脊椎, 肋骨; 在内脏的平滑肌中高表达; 在肌肉组织、肠上皮、肾脏细胞、下颌下腺、肺组织等也发现 NRP-2 的表达。^[10] 在小鼠免疫系统中, NRP-2 表达在中枢和外周的免疫系统、外周的淋巴细胞和巨噬细胞; 在人的胸腺 T 细胞及未成熟的树突状细胞中发现 NRP-2 表达。^{[11],[12],[13]}

Degree papers are in the "[Xiamen University Electronic Theses and Dissertations Database](#)". Full texts are available in the following ways:

1. If your library is a CALIS member libraries, please log on <http://etd.calis.edu.cn/> and submit requests online, or consult the interlibrary loan department in your library.
2. For users of non-CALIS member libraries, please mail to etd@xmu.edu.cn for delivery details.

厦门大学博硕士论文摘要库