

· 综述 ·

自然杀伤细胞在感染中的研究进展

赵雪^{1,2} 宋蕊²

【摘要】自然杀伤细胞(NK细胞)是人体内一类天然免疫细胞,无需提前刺激即可杀伤靶细胞和肿瘤细胞,在抗感染及抗肿瘤过程中发挥重要作用。NK细胞的发育、分化及功能等均不同于T细胞和B细胞。感染过程中NK细胞主要通过活化信号和抑制信号的共同调节来发挥杀伤作用,而在病原体感染早期发挥免疫杀伤功能。此外,NK细胞还可释放细胞因子进行免疫调节,并作为连接天然免疫和适应性免疫的桥梁。NK细胞还具有记忆性,也可特异性对抗病毒感染。总之,NK细胞在感染过程中发挥不可替代的作用。本综述对于NK细胞亚群分类、受体及其在抗感染过程中的研究进展作详细介绍。

【关键词】NK细胞;亚群;功能;感染

Updated research of natural killer cell in infection Zhao Xue^{1,2}, Song Rui². ¹Peking University Ditan Teaching Hospital, Beijing 100015, China; ²The Infectious Diseases Diagnostic, Therapeutic and Research Centre, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China
Corresponding author: Song Rui, Email: 13126595640@163.com

【Abstract】 Natural killer (NK) cells are innate lymphocytes, which do not require pre-stimulation to kill target cells and tumor cells. NK cells serve a very important role in the process of anti-infection and anti-tumor. Unlike T or B lymphocytes, there is large heterogeneity within the NK cells population in each stage of development, differentiation and function. During the infection, the activities of NK cells are regulated by the interaction of stimulatory and inhibitory signals on the cell surfaces. Besides, NK cells also secrete inflammatory cytokines for immunoregulation, and act as a bridge between innate and adaptive immunity. Besides, NK cells could exert immunological memory, generating antigen-specific memory NK cells. In conclusion, NK cells play an irreplaceable role in anti-infection. This review provides a detailed overview of the subset classification of NK cells, surface receptors and recent progress in anti-infection.

【Key words】 Natural killer cells; Subset; Function; Infection

当病原体入侵人体时,机体即开始免疫应答。因感染病原体的不同,机体发生的免疫反应也不相同。病原体入侵局部引起感染时,中性粒细胞即刻穿过血管壁进入感染部位,在细菌和真菌感染中发挥关键作用,还可促进免疫细胞的增殖和激活。T/B淋巴细胞主要产生特异性免疫应答,在对抗病毒感染过程中发挥重要作用。自然杀伤(natural killer, NK)细胞作为抵挡病原体的第一道防线,参与对所有病原体的斗争。学者们越来越关注NK细胞的原因,不仅是因其在抗肿瘤免疫方面的应用前景,还因其在对抗病原体感染中越来越重要的地位。大量研究也表明NK

细胞缺乏与各类严重感染导致的致命性并发症息息相关。因此,探讨NK细胞亚群和受体以及NK细胞在感染免疫中的作用机制可为各类感染性疾病提供新的治疗手段。

一、NK细胞的生物学特征

自40年前发现NK细胞在体外可以自发分解肿瘤细胞,随后关于NK细胞的研究大量涌现^[1]。NK细胞主要是由骨髓中造血干细胞分化的淋巴祖细胞(common lymphoid progenitor, CLP)在特定转录因子影响下进一步分化而来^[2]。更多研究发现其不仅存在于骨髓,也可存在于脾脏、肝脏和子宫等其他组织,并在全身循环以寻找感染灶或肿瘤细胞。与T、B淋巴细胞表达T细胞抗原受体(T cell receptor, TCR)和B细胞抗原受体(B cell receptor, BCR)不同,NK细胞不需要抗原提呈,而是由活化受体和抑制受体调节活性,因此,可在适应性免疫发生前参与免疫反应。现认为NK细胞的主要特征是在活化后迅速分泌穿孔素和颗粒酶裂解感染细胞和“转化”细胞,以及释放促炎细胞因子如干扰素(interferon, IFN- γ)等进行免疫调

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2019.02.002

基金项目:2017年首都医科大学基础临床合作基金(No.17JL78);
2017年新发突发传染病研究北京市重点实验室开放研究课题(No.DTKF201701)

作者单位:100015 北京,北京大学北京地坛医院教学医院¹;100015 北京,首都医科大学附属北京地坛医院感染性疾病诊治与研究中心²

通信作者:宋蕊,Email:13126595640@163.com

节。近年研究还发现NK细胞具有类似于T细胞和B细胞的记忆功能,还具有抗原特异性,可进行克隆增殖,生成长期的“记忆”细胞^[3-5]。

(一) NK细胞亚群和功能

1. NK细胞经典亚群分类:为将细胞毒性T细胞与产生细胞毒性的其他淋巴细胞进行区分,按照CD3和CD56(一种神经细胞黏附分子)表达,NK细胞亚群表型广泛定义为CD3⁻CD56⁺淋巴细胞^[6]。随后研究进一步以NK细胞表面标记物CD56和CD16(IgG型IIIa Fc受体)表达不同将NK细胞细分为CD56^{bright}NK细胞和CD56^{dim}NK细胞^[7]。在外周血中,NK细胞占有淋巴细胞的5%~15%。其中7%~10%细胞通常表达高水平CD56,低表达或不表达CD16,因此常被称为CD56^{bright}NK细胞。目前研究认为CD56^{bright}CD16^{+/}-NK细胞主要指位于二级淋巴器官的一类NK细胞亚群,如人类肝脏和子宫,主要功能是在IL-12、IL-15和IL-18细胞因子等刺激下产生大量细胞因子如IFN- γ 、肿瘤坏死因子(TNF- α)和IL-10等,从而协调其他免疫细胞如树突状细胞(dendritic cell, DC)和T细胞发挥免疫调节作用^[7]。另外,约90%NK细胞为CD56^{dim}CD16⁺NK细胞,该细胞激活后可释放高水平的穿孔素和颗粒酶来杀伤靶细胞或肿瘤细胞,具有强力的细胞毒性,且对自体已活化的免疫细胞易感,并释放颗粒^[8],但与CD56^{bright}CD16^{+/}-NK细胞相比,在IL-12、IL-15和IL-18细胞因子等联合刺激下产生较少的细胞因子,其主要作用是进行免疫监视。

2. NK细胞分类新进展: NK细胞是一类异质性细胞群体。尤其是发生感染或肿瘤时会引起NK细胞表型及功能改变。与正常人外周血中NK细胞相比,在病毒如人巨细胞病毒(human cytomegalovirus, HCMV)、人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)和甲型流感病毒(influenza A virus, IAV)感染者外周血中CD56⁻CD16⁺NK细胞亚群数量显著增加,该类细胞具有低细胞毒性、低细胞因子分泌能力,将其定义为NK细胞的耗竭/无能亚群^[9-11]。Messlinger等^[12]在一类寄生虫感染研究中发现, NK细胞CD56表达下调^[12],但活性却未明显受损,其机制尚需进一步研究; HCMV感染中还发现一类由HCMV诱导产生的适应性CD56^{dim}NK细胞,通常定义为CD3⁻CD56^{dim}CD57^{bright}NKG2A⁻NKG2C⁺^[5]。NKG2C/NKG2A是NK细胞表面受体, CD57又称人类自然杀伤细胞(human natural killer-1, HNK-1)表位,并作为T淋巴细胞成熟的标志^[5]。研究发现该类细胞激活后较CD56^{dim}NK细胞产生更多的IFN- γ 和TNF- α ,且表达高水平的穿孔素和颗粒酶,当抗原刺激后可产生强烈的杀伤作用^[8]。因NKG2C在各阶段NK细胞表达程度不同,为区分适应性NK细胞, Schlums小组^[5]通过不同的信号蛋白表达,重新定义记忆性NK细胞。该课题组发现HCMV诱导下的适应性CD56^{dim}NK细胞中全基因DNA甲基化的表观遗传学发生

变化,是缺乏信号蛋白包括高亲和力免疫球蛋白受体 γ 链(high-affinity IgE receptor- γ subunits, Fc ϵ R γ)、酪氨酸激酶(spleen tyrosine kinase, SYK)和尤文肉瘤相关剪切体2(Ewings sarcoma-associated transcript 2, EAT-2)表达的重要原因,早幼粒白血病变异融合基因(pro-myelocytic leukemia variant fusion genes, PLZF)为协调DNA甲基化变化的转录因子,可将PLZF表达减少作为NK细胞适应性的标志^[5]。此外, Kared等^[13]研究发现与上述相似的结论,即适应性NK细胞高水平表达CD57、CD2(白细胞功能相关抗原2)和NKG2C,还伴随II型跨膜c型凝集素(type II transmembrane C-type lectin, CD161)和PLZF表达下调。Quillay小组^[44]定义了一类功能受损的人NK细胞亚群,主要表型为NKG2A⁻KIR⁺CD57⁺CD56^{dim},这些PD-1⁺NK细胞具有完全成熟NK细胞的表型特征,并有PD-1的大量表达。研究发现PD-1⁺NK细胞在卵巢癌患者腹水中含量增加,并表现出低增殖反应和受损的抗肿瘤活性。尚需进一步探讨在其他感染和肿瘤中PD-1⁺NK细胞存在的证据,或考虑其他分子作为NK新表型分类的可能。

(二) NK细胞受体及其功能

NK细胞表面受体主要包括抑制性受体和活化性受体。正常自体细胞可大量表达MHC-I类分子,此时NK细胞抑制性受体占主导,从而形成自身耐受。病原体感染或肿瘤形成时,细胞下调MHC-I类分子表达, NK细胞则免疫清除此类因感染或肿瘤而导致MHC-I类分子下调的细胞,即“缺失自我”过程。而在发生肿瘤和感染过程中,肿瘤细胞及病毒(如疱疹病毒)也可通过影响NK细胞表面受体表达而抑制NK细胞的功能从而逃避NK细胞的杀伤作用。因此,探讨正常NK细胞表面受体的表达及其功能具有重要意义。

抑制型受体:抑制型受体主要包括人类杀伤细胞免疫球蛋白受体(killer immunoglobulin receptor, KIR)如KIR2DL1、KIR2DL2/3、KIR3DL1和KIR3DL2等,白细胞免疫球蛋白样受体(leukocyte immunoglobulin-like receptors, LIR-1),以及异二聚体CD94/NKG2A^[15-16],近来研究表明, NK细胞的抑制性受体还包括T细胞免疫球蛋白和免疫受体酪氨酸抑制基序域(T cell immunoglobulin and immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motif domain, TIGIT)、程序性死亡受体1(programmed cell death protein 1, PD-1)、淋巴细胞激活基因3(lymphocyte-activation gene 3, LAG-3)、T细胞免疫球蛋白黏蛋白分子3(T cell immunoglobulin domain and mucin domain-3, TIM-3)、杀伤细胞凝集素样受体G1(killer cell lectin-like receptor subfamily G member 1, KLRG1),细胞毒性T淋巴细胞抗原(cytotoxic T lymphocyte antigen-4, CTLA-4)和II型跨膜c型凝集素(CD161)等^[17]。

正常细胞通过抑制性受体与活化型受体的平衡来调节NK细胞作用。抑制性受体可与MHC-I分子结合,可抑制NK细胞活化及杀伤作用^[18]。研究认为所有NK细胞均至少表达1种针对自我MHC的抑制受体,来阻止NK细胞的自身杀伤效应^[19]。发生感染或肿瘤时,靶细胞或肿瘤细胞表面MHC-I分子减少,从而降低了NK细胞抑制性受体的信号,引起NK细胞激活并释放颗粒酶、穿孔素以杀伤感染或肿瘤细胞^[20]。因此,抑制性受体在维持NK细胞的自身耐受和抗感染、抗肿瘤方面发挥重要作用,但抑制信号的失衡将导致疾病的发生。

2. 活化型受体:活化型受体包括天然细胞毒性受体(natural cytotoxicity receptor, NCRs)(如NKp30、NKp44和NKp46),信号淋巴细胞激活分子家族受体(signaling lymphocyte-activation molecule family receptor, SLAM)(如2B4、CRACC、NTB-A、DNAM-1、NKG2D、CD94/NKG2C、CD94/NKG2E和CD16a等)和活化杀伤细胞免疫球蛋白受体(killer cell immunoglobulin-like receptor, KIR)等^[5];这些受体能识别在应激、转化和增殖细胞上表达的配体。激活后NK细胞释放细胞毒性颗粒和细胞因子,溶解靶细胞或肿瘤细胞,从而发挥免疫杀伤作用^[21-23]。如NKG2家族的异质二聚体CD94/NKG2C和CD94/NKG2E可识别HLA-E,并与DAP-12分子(DNAX-activation protein 12)相关联,以触发NK细胞活化信号^[22, 24-25]。CD16a主要参与抗体介导的细胞毒性作用(antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC)^[26]。活化受体NKG2D可识别MHC-I类蛋白A和B(MICA和MICB)和UL16结合蛋白(UL16 binding protein 1, ULBPs),在NK细胞激活中发挥至关重要的作用^[26-29]。活化型受体在控制病毒感染、肿瘤生长中发挥重要作用^[30]。

3. 趋化因子受体:因NK细胞亚群的异质性,不同亚群有不同的趋化因子受体。趋化因子在介导NK细胞发挥免疫功能方面发挥关键作用。NK细胞表面重要的趋化分子受体表达谱系:经典CD56^{bright}NK细胞表达相应较高的CD62L(L-选择素,可促进淋巴细胞归巢)和趋化因子受体(CXC chemokine receptor)如CCR7,而缺乏CXCR1、CXCR2和CX3CR1(促进淋巴细胞向炎症部位迁移)的表达^[6]。与CD56^{bright}NK细胞相反,外周血中主要为CD56^{dim}NK细胞,可表达CCR5、CXCR1、CXCR2和CX3CR1,可趋化NK细胞到达炎症部位,而缺乏CD62L和CCR7的表达。近年研究发现具有记忆性的NK细胞也表现出与典型CD56^{dim}NK细胞相似的趋化因子受体表达谱,但CCR5表达增加^[8]。且研究证实趋化NK细胞向炎症部位迁移与疾病进程亦有一定相关性^[30]。

4. 受体研究新进展:目前研究较多的为T细胞相关免疫抑制性受体TIGIT, PD-1和TIM-3。已发现在HCMV、HIV

和乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)等感染中,NK细胞TIGIT、PD-1或TIM-3表达均有升高现象。如Yin等^[31]研究发现HIV感染者疾病进展与TIGIT高表达相关。Silvia小组发现HCMV血清阳性率与PD-1⁺NK细胞存在一定的相关性^[32]。此外,Li等^[33]在慢性HBV感染研究中也发现高表达PD-1的NK细胞的抗肿瘤功能受损。Kared等^[13]在HIV感染过程中还发现TIM-3可调节适应性CD57⁺NKG2C⁺NK细胞的功能,并认为Tim-3缺失标志着NK细胞缺乏细胞毒性,HIV感染时高水平的抑制分子(PD-1、CD160和TIGIT)可导致适应性NK细胞的功能抑制^[14]。此外Kim等^[34]认为TIM-3还作为成熟和(或)活化NK细胞的标志物。虽然LAG-3与PD-1联合阻断可部分恢复T细胞的功能,但对NK细胞的作用尚未明确^[35]。虽发现KLRG1与其配体可抑制NK细胞的杀伤作用和IFN分泌,但相关研究尚少,因此,尚需通过对NK细胞在感染性疾病和肿瘤中的作用来进一步证实NK细胞表面受体的存在及其意义。

二、NK细胞在感染中研究进展

近些年来,NK细胞抗感染免疫相关研究取得了重大进展。越来越多的证据表明NK细胞在宿主抵抗各种病原体反应中发挥着重要作用。早期报道多例因NK细胞无功能或NK细胞CD16异常影响细胞毒性作用而导致病情复发和严重的病毒感染^[36-37]。也有研究表明NK细胞在慢性感染人群如HIV感染长期无进展患者中具有重要的保护作用^[38-39]。此外,NK细胞通过分泌可溶性分子穿孔蛋白和颗粒蛋白,可对细菌、真菌产生直接杀伤活性^[40-43];最近研究发现NK细胞可能是抗利什曼原虫天然免疫中重要成分之一^[44]。总之,NK细胞在病毒、细菌、真菌和原虫等多种病原体感染中均发挥重要作用。

(一) NK细胞在病毒感染中研究进展

病毒感染时,通常认为T/B淋巴细胞为抗病毒感染的主力军。而近来研究发现,NK细胞在HCMV、HBV、HIV和IAV等多种病毒感染中亦发挥重要作用^[45-47],如妊娠蜕膜NK细胞与HIV感染的蜕膜巨噬细胞共培养,可明显抑制HIV复制,其产生的可溶性分子也在抑制HIV中发挥重要作用^[46]。NK细胞通过表面受体识别和参与适应性免疫反应调节而在抗病毒过程中发挥主要作用。

1. 直接作用:NK细胞活化主要依靠活化性受体与抑制性受体的平衡。一方面,研究已表明杀伤免疫球蛋白样受体(killer cell immunoglobulin-like receptors, KIRs)及其配体的存在与HCMV、HIV和EBV等病毒感染所致疾病预后有直接的相关性^[20]。如最近Mahmoud等^[43]观察H7N9感染者在严重甲型流感病毒感染期间,特异性抑制KIRs及其MHC-I配体可能导致NK功能下降和病毒致病性增加。Li等^[33]在研究HIV感染时发现AIDS患者病程进展延迟与KIR3DL1和KIR3DS1及其配体的相互作用相关。此外,也

有研究证实活化性受体在病毒感染中发挥重要作用,如在人类流感病毒感染过程中,NKp46受体能够识别流感血凝素,进而活化NK细胞而发挥杀伤作用^[48]。Cerboni等^[47]还发现NKG2D不仅扮演激活NK细胞的角色,还能负调控T细胞反应,这有助于避免免疫过度激活及对正常细胞潜在损伤。另一方面,病毒对NK细胞的逃避机制也与表面受体表达有关。疱疹病毒可下调DNAM-1、NKG2D和NKG2C/NKG2E等活化性受体的表达,从而逃避NK细胞的杀伤^[49-50]。HBV持续感染时,活化性受体NKG2D下调表达也使罹患肝癌的风险大大增加^[18]。NK细胞活化不仅依赖其表面受体,细胞因子也可通过多种途径激活NK细胞。最近Wagstaffe小组^[49]发现除高浓度IL-15可直接激活NK细胞外,IL-15可在较低浓度下通过辅助细胞的细胞因子而间接影响NK细胞的数量和表达形式,从而增强机体对流感病毒的反应。

2. 免疫调节:一方面,NK细胞可通过结合细胞表面受体并在细胞因子刺激下促进DCs、巨噬细胞和T细胞的成熟和活化,杀死未成熟的DCs、活化的CD4⁺T细胞和过度活化的巨噬细胞以防止免疫病理损伤。而在慢性病毒感染过程中,NK细胞可能会丧失促进DC细胞、T细胞活化能力。如Li等^[33]发现在慢性HBV感染者中HBsAg可诱导单核细胞高水平表达PD-L1、IL-10和TGF- β ,该类单核细胞可通过PD-1与HLA-E等调节NK细胞分化为IL-10⁺调节性细胞,从而抑制自体T细胞的活化。此外,在HCMV感染中适应性NK细胞为NK细胞对抗病毒的新机制。最近Nielsen小组^[11]发现适应性NK细胞可识别特异性HCMV菌株肽,而特异性HCMV菌株肽与促炎细胞因子可诱导HCMV感染个体的适应性NK细胞亚群的异质性。有HIV感染研究^[12]也认为适应性CD56^{dim}NK细胞具有可塑性,随着对记忆性NK细胞研究的深入,NK细胞在机体适应性免疫调节也开始占有一席之地。

(二) NK细胞在其他感染研究进展

1. 细菌感染:除病毒外,NK细胞还可对结核分枝杆菌、炭疽杆菌或伤寒沙门菌等革兰阳性和革兰阴性细菌产生直接杀伤作用^[40-41]。如Rosenheinrich等^[50]发现活化的NK细胞可通过调节IFN水平来控制假结核耶氏菌感染,并介导肠系膜淋巴结中病毒的清除。Ivin等^[51]研究了NK细胞内源性I型IFN信号通路可控制肺炎克雷伯菌在肺部感染过程中的增殖。NK细胞还通过死亡受体与配体相互作用(Fas-FasL)等诱导死亡的受体途径和TNF相关诱导凋亡配体(tumor necrosis factor related apoptosis-inducing ligand, TRAIL)通路而诱导靶细胞凋亡^[52-54]。

2. 其他病原体感染:与抗菌机制相似,NK细胞也可直接损伤真菌的颗粒蛋白。NK细胞在体外对烟曲霉菌等真菌具有抗真菌活性^[40-42],还可释放大细胞因子,调节先天和适应性免疫反应,抵抗真菌感染^[41-43]。Ye等^[55]报道在疟

原虫感染时,感染疟原虫的红细胞微泡通过一种固有免疫胞内识别受体RIG-I样受体(RIG-I-like receptors)通过固有免疫途径激活NK细胞,NK细胞便可直接裂解并感染红细胞。Messlinger小组^[12]研究发现,利什曼原虫虽不能直接激活NK细胞,但可通过单核细胞和单核细胞来源的可溶性因子IL-18和IL-12来激活NK细胞,因此NK细胞也是抵挡寄生虫的重要天然免疫成分。

三、未来前景

近年来,NK细胞相关研究突飞猛进,最新抗病毒研究报道了NK细胞在免疫预防和(或)免疫治疗方面的潜力,不仅在癌症治疗领域,而且在感染性疾病的治疗中也发挥着重要作用^[4,27]。综上,NK细胞正作为一种新的免疫治疗手段在医学领域发挥巨大作用。但目前对NK细胞抗肿瘤治疗的研究不断增多,相比之下其在感染领域的研究却较少。可根据肿瘤与病毒在侵袭宿主细胞的相似之处,对NK细胞抗感染机制进行深入研究。此外,还可以通过NK细胞对抗病毒的抗原特异性和记忆性进行研究,为今后感染性疾病治疗提供新思路。

参 考 文 献

- [1] Herberman RB, Nunn ME, Holden HT, et al. Natural cytotoxic reactivity of mouse lymphoid cells against syngeneic and allogeneic tumors. II. Characterization of effector cells[J]. *Int J Cancer*,1975,16(2):230-239.
- [2] Kondo M, Weissman IL, Akashi K. Identification of clonogenic common lymphoid progenitors in mouse bone marrow[J]. *Cell*,1997,91(5):661-672.
- [3] Vivier E, Raulet D H, Moretta A, et al. Innate or adaptive immunity? The example of natural killer cells[J]. *Science*,2011,331(6013):44-49.
- [4] Romee R, Schneider SE, Leong JW, et al. Cytokine activation induces human memory-like NK cells[J]. *Blood*,2012,120(24):4751-4760.
- [5] Schlums H, Cichocki F, Tesi B, et al. Cytomegalovirus infection drives adaptive epigenetic diversification of NK cells with altered signaling and effector function[J]. *Immunity*,2015,42(3):443-456.
- [6] Campbell JJ, Qin SX, Unutmaz D, et al. Unique subpopulations of CD56⁺ NK and NK-T peripheral blood lymphocytes identified by chemokine receptor expression repertoire[J]. *J Immunol*,2001,166(6):477-482.
- [7] Cooper MA. Human natural killer cells: a unique innate immunoregulatory role for the CD56^{bright} subset[J]. *Blood*,2001,97(10):3146-3151.
- [8] Schlums H, Cichocki F, Tesi B, et al. Cytomegalovirus infection drives adaptive epigenetic diversification of NK cells with altered signaling and effector function[J]. *Immunity*,2015,42(3):443-456.
- [9] Campos C, Pera A, Sanchez-Correa B, et al. Effect of age and CMV on NK cell subpopulations[J]. *Exp Gerontol*,2014,54:130-137.
- [10] Mavilio D, Lombardo G, Benjamin J, et al. Characterization of CD56⁺/CD16⁺ natural killer (NK) cells: a highly dysfunctional NK subset expanded in HIV-infected viremic individuals[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*,2005,102(8):2886-2891.
- [11] Nielsen CM, White MJ, Bottomley C, et al. Impaired NK

- cell responses to pertussis and H1N1 influenza vaccine antigens in human cytomegalovirus-infected individuals[J]. *J Immunol*,2015,194(10):4657-4667.
- [12] Messlinger H, Sebald H, Heger L, et al. Monocyte-derived signals activate human natural killer cells in response to leishmania parasites[J]. *Front Immunol*,2018,9:24.
- [13] Kared H, Martelli S, Tan SW, et al. Adaptive NKG2C⁺CD57⁺ natural killer cell and Tim-3 expression during viral infections[J]. *Front Immunol*,2018,9:686.
- [14] Phan M, Chun S, Kim S, et al. Natural killer cell subsets and receptor expression in peripheral blood mononuclear cells of a healthy Korean population: reference range, influence of age and sex, and correlation between NK cell receptors and cytotoxicity[J]. *Hum Immunol*,2017,78(2):103-112.
- [15] Lam VC, Lanier LL. NK cells in host responses to viral infections[J]. *Curr Opin Immunol*,2017,44:43-51.
- [16] Guia S, Fenis A, Vivier E, et al. Activating and inhibitory receptors expressed on innate lymphoid cells[J]. *Semin Immunopathol*, 2018,40(4):331-341.
- [17] Sun C, Sun H, Zhang C. NK cell receptor imbalance and NK cell dysfunction in HBV infection and hepatocellular carcinoma[J]. *Cell Mol Immunol*,2015,12(3):292-302.
- [18] Shifrin N, Raulet D H, Ardolino M. NK cell self tolerance, responsiveness and missing-self recognition[J]. *Semin Immunol*, 2014,26(2):138-144.
- [19] Cook KD, Waggoner SN, Whitmire JK. NK cells and their ability to modulate T Cells during Virus Infections[J]. *Crit Rev Immunol*,2014,34(5):359-388.
- [20] Rusakiewicz S, Perier AL, Semeraro M, et al. Nkp30 isoforms and Nkp30 ligands are predictive biomarkers of response to imatinib mesylate in metastatic GIST patients[J]. *Oncoimmunology*,2016,6(1): e1137418.
- [21] Guia S, Fenis A, Vivier E, et al. Activating and inhibitory receptors expressed on innate lymphoid cells[J]. *Semin Immunopathol*, 2018,4(40):331-341.
- [22] Biassoni R, Malnati MS. Human natural killer receptors, co-receptors, and their ligands[J]. *Curr Protoc Immunol*,2018,121(1):e47.
- [23] Veluchamy JP, Kok N, van der Vliet HJ, et al. The rise of allogeneic natural killer cells as a platform for cancer immunotherapy: recent innovations and future developments[J]. *Front Immunol*,2017,8:631.
- [24] Smith HR, Heusel JW, Mehta IK, et al. Recognition of a virus-encoded ligand by a natural killer cell activation receptor[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*,2002,99(13):8826-8831.
- [25] Cooper MA, Fehniger TA, Caligiuri MA. The biology of human natural killer-cell subsets[Z]. England: Elsevier Ltd,2001,22:633-640.
- [26] Campbell KS, Hasegawa J. Natural killer cell biology: An update and future directions[J]. *J Allergy Clin Immunol*,2013,132(3):536-544.
- [27] Zhang J, Basher F, Wu JD. NKG2D ligands in tumor immunity: two sides of a coin[J]. *Front Immunol*,2015,6:97.
- [28] Kruse PH, Matta J, Ugolini S, et al. Natural cytotoxicity receptors and their ligands[J]. *Immunol Cell Biol*,2014,92(3):221-229.
- [29] Cerboni C, Ardolino M, Santoni A, et al. Detuning CD8⁺ T lymphocytes by down-regulation of the activating receptor NKG2D: role of NKG2D ligands released by activated T cells[J]. *Blood*,2009,113(13):2955-2964.
- [30] van Helden MJ, Zaiss DM, Sijts AJ. CCR2 defines a distinct population of NK cells and mediates their migration during influenza virus infection in mice[J]. *PLoS One*,2012,7(12):e52027.
- [31] Yin X, Liu T, Wang Z, et al. Expression of the inhibitory receptor TIGIT is up-regulated specifically on NK cells with CD226 activating receptor from HIV-Infected individuals[J]. *Front Immunol*, 2018,9:2341.
- [32] Pesce S, Greppi M, Tabellini G, et al. Identification of a subset of human natural killer cells expressing high levels of programmed death 1: A phenotypic and functional characterization[J]. *J Allergy Clin Immunol*,2017,139(1):335-346.
- [33] Li H, Zhai N, Wang Z, et al. Regulatory NK cells mediated between immunosuppressive monocytes and dysfunctional T cells in chronic HBV infection[J]. *Gut*,2018,67(11):2035-2044.
- [34] Kim N, Kim HS. Targeting checkpoint receptors and molecules for therapeutic modulation of natural killer cells[J]. *Front Immunol*,2018,9:2041.
- [35] Jawahar S, Moody C, Chan M, et al. Natural Killer (NK) cell deficiency associated with an epitope-deficient Fc receptor type IIIA (CD16- II) [J]. *Clin Exp Immunol*,1996,103(3):408-413.
- [36] de Vries E, Koene HR, Vossen JM, et al. Identification of an unusual Fc gamma receptor IIIa (CD16) on natural killer cells in a patient with recurrent infections[J]. *Blood*,1996,88(8):3022-3027.
- [37] Vieillard V, Fausther-Bovendo H, Samri A, et al. Specific phenotypic and functional features of natural killer cells from HIV-infected long-term nonprogressors and HIV controllers[J]. *J Acquir Immune Defic Syndr*,2010,53(5):564-573.
- [38] Jiang Y, Zhou F, Tian Y, et al. Higher NK cell IFN- γ production is associated with delayed HIV disease progression in LTNPJs[J]. *J Clin Immunol*,2013,33(8):1376-1385.
- [39] Lu CC, Wu TS, Hsu YJ, et al. NK cells kill mycobacteria directly by releasing perforin and granulysin[J]. *J Leukoc Biol*,2014,96(6):1119-1129.
- [40] Gonzales CM, Williams CB, Calderon VE, et al. Antibacterial role for natural killer cells in host defense to *Bacillus anthracis* [J]. *Infect Immun*,2011,80(1):234-242.
- [41] Schmidt S, Tramsen L, Hanisch M, et al. Human natural killer cells exhibit direct activity against *Aspergillus fumigatus* hyphae, but not against resting conidia[J]. *J Infect Dis*,2011,203(3):430-435.
- [42] Schmidt S, Zimmermann S, Tramsen L, et al. Natural killer cells and antifungal host response[J]. *Clin Vaccine Immunol*,2013,20(4):452-458.
- [43] Mahmoud AB, Tu MM, Wight A, et al. Influenza virus targets class I MHC-educated NK cells for immunoevasion[J]. *PLoS Pathog*,2016,12(2):e1005446.
- [44] Quillay H, El Costa H, Duriez M, et al. NK cells control HIV-1 infection of macrophages through soluble factors and cellular contacts in the human decidua[J]. *Retrovirology*,2016,13(1):39.
- [45] Liu N, Liu B, Zhang L, et al. Recovery of circulating CD56 dim NK cells and the balance of Th17/Treg after nucleoside analog therapy in patients with chronic hepatitis B and low levels of HBsAg[J]. *Int Immunopharmacol*,2018,62:59-66.
- [46] Stegemann-Koniszewski S, Behrens S, Boehme JD, et al. Respiratory influenza A virus infection triggers local and systemic natural killer cell activation via Toll-like receptor 7[J]. *Front Immunol*,2018,9:245.
- [47] Cerboni C, Zingoni A, Cippitelli M, et al. Antigen-activated human T lymphocytes express cell-surface NKG2D ligands via an ATM/ATR-

- dependent mechanism and become susceptible to autologous NK- cell lysis[J]. Blood,2007,110(2):606-615.
- [48] De Pelsmaeker S, Romero N, Vitale M, et al. Herpesvirus evasion of natural killer cells[J]. J Virol,2018,92(11):e02105-e02117.
- [49] Wagstaffe HR, Nielsen CM, Riley EM, et al. IL-15 promotes polyfunctional NK Cell responses to Influenza by boosting IL-12 production[J]. J Immunol,2018,200(8):2738-2747.
- [50] Rosenheinrich M, Heine W, Schmuhl CM, et al. Natural killer cells mediate protection against *Yersinia pseudotuberculosis* in the mesenteric lymph nodes[J]. PLoS One,2015,10(8):e136290.
- [51] Ivin M, Dumigan A, de Vasconcelos FN, et al. Natural killer cell-intrinsic type I IFN signaling controls *Klebsiella pneumoniae* growth during lung infection[J]. PLoS Pathog,2017,13(11):e1006696.
- [52] Zucchini N, Crozat K, Baranek T, et al. Natural killer cells in immunodefense against infective agents[J]. Expert Rev Anti-Infe,2014,6(6):867-885.
- [53] Mavoungou E, Bouyou-Akotet MK, Kremsner PG. Effects of prolactin and cortisol on natural killer (NK) cell surface expression and function of human natural cytotoxicity receptors (NKp46, NKp44 and NKp30)[J]. Clin Exp Immunol,2005,139(2):287-296.
- [54] Koch J, Steinle A, Watzl C, et al. Activating natural cytotoxicity receptors of natural killer cells in cancer and infection[J]. Trends Immunol,2013,34(4):182-191.
- [55] Ye W, Chew M, Hou J, et al. Microvesicles from malaria-infected red blood cells activate natural killer cells via MDA5 pathway[J]. PLoS Pathogens,2018,14(10):e1007298.
- (收稿日期: 2018-11-27)
(本文编辑: 孙荣华)

赵雪, 宋蕊. 自然杀伤细胞在感染中的研究进展[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2019,13(2):93-98.

