

自然杀伤细胞（NK）在乙肝病毒感染及相关肝脏疾病中的作用 和机制研究进展

单关月¹, 王帅¹, 刘菲^{2*}, 李海军^{1*}

¹ 吉林大学第一医院转化医学研究院 吉林长春

² 吉林大学第一医院产科 吉林长春

【摘要】乙型肝炎病毒（HBV）感染是全球严重的公共卫生问题之一，HBV 感染会引起肝脏的一系列并发症，包括肝炎、肝纤维化、肝硬化和肝癌。自然杀伤细胞（NK）是机体内重要的免疫细胞，尤其在肝脏免疫中发挥重要作用。NK 细胞表面表达多种协同共刺激性分子和共抑制性分子，通过这些分子的表达调控 NK 细胞活性。HBV 慢性持续性感染会上调 NK 细胞表面协同共抑制性分子的表达而使其杀伤和分泌细胞因子的能力受损，明显削弱 NK 细胞的功能，加重肝脏免疫耐受，最终导致肝纤维化或肝癌的发生。本文总结了 HBV 感染过程中 NK 细胞的功能变化，以及 NK 细胞与肝内其他细胞间的相互作用，旨在为以 NK 细胞为中心的 HBV 相关疾病的治疗和免疫学干预提供依据。

【关键词】自然杀伤细胞；乙型肝炎病毒；肝纤维化；肝癌

【基金项目】国家自然科学基金面上项目（81970529）；吉林省自然科学基金（20200201387JC）

The role and mechanism of natural killer cells (NK) in hepatitis B virus infection and related liver diseases

Guanyue Shan¹, Shuai Wang¹, Fei Liu^{2*}, Haijun Li^{1*}

¹Translational Medicine Research Institute of the First Hospital of Jilin University Changchun, Jilin

²The First Hospital of Jilin University Obstetrics Department Changchun, Jilin

【Abstract】Hepatitis B virus (HBV) infection is one of the major public health problems in the world. HBV infection cause a series of liver diseases, including hepatitis, liver fibrosis, liver cirrhosis and liver cancer. Natural killer cells (NK) are important immune cell subsets in the liver. A variety of co-stimulatory and co-inhibitory molecules are expressed on the surface of NK cells. Chronic HBV infection increase the expression of synergistic co-inhibitory molecules on the surface of NK cells, impair their killing ability and cytokine secretion. NK cell inhibition contribute further aggravate liver immune tolerance, and finally lead to liver fibrosis or liver cancer. This review summarizes the functional changes of NK cells in the process of chronic HBV infection and the interaction between NK cells and other immune cells in the liver, in order to provide basis for the treatment of HBV related diseases centered on NK cells.

【Keywords】Hepatitis B virus; Vertical transmission; Pregnancy; Antiviral drugs

乙型肝炎病毒（HBV）感染是世界公共卫生重大问题之一。全世界约有 3.75 亿人被诊断为慢性 HBV 感染，每年被 HBV 感染的人数增至 450 万人^[1]。慢性 HBV 感染（CHB）是肝硬化和肝细胞癌发生的

重要危险因素，HBV 感染会引起肝脏一系列并发症，包括肝炎、肝纤维化、肝硬化和肝癌^[2]。自然杀伤细胞（NK）是机体内重要的免疫细胞亚群，尤其在肝脏免疫中发挥重要作用^[3]。HBV 慢性持续性

作者简介：单关月（1999-），女，主要从事 NK 细胞功能和肝脏免疫学研究。

*共同通讯作者：刘菲、李海军

感染会上调 NK 细胞表面协同共抑制性分子的表达而使其杀伤和分泌细胞因子的能力受损, 明显削弱 NK 细胞的功能, 进一步加重肝脏免疫耐受, 最终导致肝纤维化或肝癌的发生^[4]。理解 HBV 慢性感染过程中 NK 细胞的功能变化, 以及 NK 细胞与肝内其他免疫细胞间的相互作用, 对以 NK 细胞为中心的 HBV 相关疾病的治疗具有重要意义。

1 乙型肝炎简介

1.1 乙型肝炎的病因及病程

由于乙肝疫苗的广泛使用, 目前慢性乙型肝炎的主要病因是母婴垂直传播^[5]。HBV 感染的新生儿在自然病史中通常会经历具有正常丙氨酸氨基转移酶水平的免疫耐受期, 免疫清除期和病毒非活动期, 最终过渡到 HBV 病毒滴度波动的免疫活性阶段, 此阶段容易发生肝硬化^[2]。如果病程转入 HBV 滴度低于 2000IU/mL 的低复制期, 该阶段病毒复制能力低, 炎症较轻。相比较于儿童期感染, 成年人之间 HBV 病毒之间的水平传播大部分引起急性肝炎, 只有 5% 进展为慢性感染。这种情况的病程不会经历长期的免疫耐受期, 直接进入慢性感染免疫活性期^[3]。

1.2 慢性 HBV 感染导致肝病的机制机制

慢性 HBV 感染存在较长的免疫耐受期, 不同于其他感染阶段, 免疫耐受期被认为是宿主免疫耐受或特异性免疫应答不足的综合结果^[6]。病毒活动期肝脏的病理改变和炎症反应是由宿主的免疫反应介导, 主要是高水平 HBV 病毒 DNA 和病毒相关蛋白在细胞内积累导致肝损伤。而免疫耐受期肝细胞损伤轻, 主要由非细胞损伤途径引起肝脏炎症, 其特征是持续不断的低水平肝细胞破坏和再生循环^[7]。肝细胞在这种持续的炎症和肝细胞再生过程中会导致脂肪变性、纤维化、肝硬化甚至肝癌^[8]。而且这种肝损伤即使在抗病毒治疗后仍然持续存在, 有研究表明在已清除 HBV 感染患者外周血中可以检测到针对 HBV 抗原的强特异性免疫应答^[9]。

1.3 慢性 HBV 感染相关肝病治疗方案

目前广泛普及的 HBV 疫苗已经很大程度上预防了 HBV 新发感染, 但是对于已经感染 HBV 病毒的患者只能采取对症治疗手段^[10]。越来越多的抗病毒药物应用于临床, 可有效抑制病毒复制并减少慢性 HBV 感染的并发症, 但不能治愈乙肝, 仅能延缓肝细胞癌, 肝硬化的发生^[11]。目前免疫检查点或者

细胞治疗手段在肿瘤治疗领域广泛开展, 但是在乙肝相关肝病的治疗中还未普及^[12]。因此明确免疫细胞在乙肝慢性感染中的发病机制并寻找治疗乙型肝炎并发肝病的新疗法显得尤为重要。

2 NK 细胞在乙型肝炎感染中的作用机制

肝脏中的 NK 细胞占肝淋巴细胞总数的 25%-50%, 可被活化的库普弗细胞库普弗细胞 (Kupffer cells, KCs) 和树突状细胞 (Dendritic cell, DC) 激活, 分泌更高水平的细胞因子和细胞毒性作用^[13]。因此, HBV 感染后可通过多种途径调节细胞表面活化受体和抑制受体的平衡来改变 NK 细胞的活化潜能^[14]。NK 细胞在乙肝病毒感染中表现出明显的两重性, 不同感染阶段 NK 细胞免疫反应差别很大。

2.1 NK 细胞急性 HBV 感染中的作用

急性 HBV 感染患者的 CD56^{dim}NK 细胞选择性地识别与 HBsAg 清除密切相关的特异性受体, 并表达穿孔素和颗粒酶, 直接杀伤受感染的肝细胞^[15]。急性感染后, 巨噬细胞分泌的 IL-18 可快速激活 NF κ B, 并激活或上调 PI3K/AKT 和 mTOR 下游的各种分子, 包括 S6、Bcl-XL、ATG5 和 LC3II, 促进 NK 细胞的生存和增殖^[16]。乙肝病毒感染肝脏后细胞产生的 IL-27/IL-15/IL-12 等可协同 IL-18 激活 NK 细胞使表面激活型受体增高, 诱导 NK 细胞产生高水平的 IFN- γ , 增强免疫调节反应。NK 细胞的免疫调节功能包括增强 CD4⁺T 细胞功能, 促进 Th1 细胞分化^[17]。这意味着 NK 细胞在 HBV 感染早期控制病毒大量复制过程中起着重要作用。

2.2 NK 细胞在慢性 HBV 感染中的作用

与急性 HBV 感染不同, 在慢性感染中, NK 细胞数量减少以及细胞因子产生能力明显受损^[18]。慢性 HBV 患者表达的抑制性受体 NCR (Natural Cytotoxicity Receptor) NKG2A、杀伤细胞免疫球蛋白样受体 (KIRs) 和白细胞免疫球蛋白样受体 1 (CD85) 水平升高^[14]。这些 NK 细胞抑制性受体大多数识别 MHC-I 类分子, 机制是 HBV 刺激肝脏 Treg 细胞产生的 IL-10 可上调 NKG2A 的表达^[19]。NKG2A 可通过识别人类白细胞抗原 E 作为配体来保护 NK 细胞的过度活化^[20]。NKG2A 的表达可负性调节 NKp46 的表达, 使 NK 细胞具有较高的细胞毒性^[21]。因此, 我们推测 NKG2A 在 HBV 感染中有双重意义。

IL-15 可通过以 PI3K/ERK 途径协同增加活化性

受体 NKG2D 的水平和细胞内 DAP10 的表达, 从而促进 NKG2D 介导的信号传导, 提高 NK 细胞功能^[22]。慢性 HBV 感染中, NK 细胞表达 IL-15 下降。替比夫定可通过上调 IL-15 和 NKG2D 来恢复 CD56^{bright} NK 细胞的功能^[23]。聚乙二醇干扰素- α (Peg-IFN- α) 治疗 HBV 慢性感染时, 患者外周血种 NKp30⁺NK 细胞的比例和绝对数量与 HBV 病毒量呈明显负相关^[24]。机制是 IFN- α 刺激 NKG2D 的表达并抑制 NKG2A 的表达, 同时伴有 CD107a 和 IFN- γ 的增强。因此, IFN- α 和 IL-15 的相关治疗有助于解除病毒在慢性感染中对 NK 细胞的长期抑制, 提高细胞毒性。而 IFN- γ 通过 NKG2A 负性调节 NK 细胞的免疫功能^[25]。另一方面, HBV 慢性感染患者外周血 NK 细胞表面活化性受体 CD16、CD107、NKp30 和 NKp46 的表达都明显下调^[26]。

3 乙肝感染中 NK 细胞与肝内其他细胞之间的相互作用

3.1 NK 细胞和 KC 细胞间相互作用

肝内库否细胞 (Kupffer cells, KCs) 是最重要的免疫细胞, 承担的肝内免疫耐受和免疫调节的核心作用^[27]。研究表明, 经肝炎病毒 RNA 双链类似物 (poly I:C) 处理后的 KCs 细胞可被激活, TLR/MyD88 途径, 激活 NF- κ B, 分泌大量具有激活 NK 细胞能力的细胞因子 IL-15、IL-12, IL-18 和 TNF- α , 且产生少量抑制性细胞因子 IL-10, 使 NK 细胞活化并分泌大量 IFN- γ , 激活并维持 NK 细胞对抗 HBV 病毒感染的活性, 增强对 HBV 感染的抵抗能力^[28]。KC 细胞的激活与外周血乙肝病毒表面抗原 (HBsAg) 浓度直接相关, 说明 KC 细胞可吞噬 HBV 病毒而被激活, 产生相关细胞因子, 增强 NK 细胞分泌 IFN- γ 的能力^[27]。

HBV 可通过 HBsAg, 经 MyD88/NF- κ B 途径诱导具有 HLA-E、PD-L1、IL-10 和 TGF- β 表达的抑制性单核细胞, 且通过关键信号分子 PD-L1/PD-1 和 HLA-E/CD94, 以细胞接触的方式诱导 NK 细胞产生 IL-10, 然后抑制 NK 细胞产生 IFN- γ ^[29]。敲除未活化 KC 细胞上的 PD-L1 基因可导致 NK 细胞数量增多, 活性增强, 诱导 IFN- γ 大量产生^[30]。另一方面, HBV 还可激活 KC 细胞内 AIM2 和 NLRP3 炎症小体, 通过分泌 IL-1 β 和 IL-18 激活 NK 细胞产生 IFN- γ ^[31]。因此, KC 细胞在 HBV 慢性感染中具有两

重作用, 既可以通过多种方式激活 NK 细胞发挥抗病毒效应而保护肝脏; 同时也可以被病毒表达蛋白刺激而产生免疫抑制作用, 抑制 NK 细胞功能。

3.2 NK 细胞和 T 细胞间的相互作用

慢性 HBV 感染会引起 T 细胞功能缺陷, 最终导致具有抗病毒关键作用的 HBV 特异性 CD8⁺ T 细胞的耗竭^[32]。NK 细胞负性调节慢性乙型肝炎病毒感染中的抗病毒免疫。NK 细胞可以通过直接接触的方式抑制特异性 CD8⁺ T 细胞反应并促进其凋亡, TNF 相关凋亡诱导配体 (TRAIL) 及 TRAIL 死亡受体 TRAIL-R2 介导了该调节过程^[33]。CD8⁺ T 细胞上 IL-21 受体依赖性信号是维持细胞增殖和产生细胞因子所必需的^[34]。NK 细胞对 CD8⁺ T 细胞功能的抑制可能是通过抑制 CD4⁺ T 细胞产生 IL-21 介导的, CD4⁺ T 细胞和 IL-21 也可能与 NK 细胞分开起作用^[35]。肝内调节性 T 细胞 (Treg) 可通过 mTGF- β 和 OX40/OX40L 途径作用于 NK 细胞抑制肝内 NK 细胞的聚集、活化和细胞毒功能, 减轻 NK 细胞介导的肝损伤^[36]。

3.3 NK 细胞和 DC 细胞间的相互作用

NK 细胞与 DC 细胞关系密切^[37]。研究表明, 在病毒等刺激因子的作用下, DC 细胞分泌 IL-12, TNF- α , IL-15 刺激 NK 细胞增殖激活产生 IFN- γ ^[38]。反过来, 活化的 NK 细胞能够清除未成熟 DC, 而降低 T 细胞反应, 引起肝脏对病毒的免疫耐受。在 HBV 引起的 DC 细胞的激活中, 对于 NK 细胞的作用是一种不良刺激, 加重肝损伤。浆细胞样树突状细胞 (pDC) 在刺激 NK 细胞释放 IFN- γ 和促进 NK 细胞增殖方面的功能出现异常。HBV 病毒颗粒可特异性抑制 pDC 和经典 DC 细胞诱导 NK 细胞活化产生 IFN- γ 的过程, 并且增强 NK 细胞毒性^[39]。在慢性 HBV 感染患者中观察到, Toll 样受体 9 (TLR-9) 途径激活的 pDC 可显著降低 NK 细胞颗粒酶 B 的分泌和 CD107a 的表达, 造成 NK 细胞毒性下降^[40]。HBV 可以下调 pDC 细胞上共刺激分子的表达和 TNF- α 、IP-10、IL-6 的分泌, 从而降低 NK 细胞活性^[41]。HBV 感染早期大量肝细胞死亡是由 DC 激活 NK 细胞的 Fas/Fas 配体 (FasL) 所致^[42]。

3.4 NK 细胞和肝星状细胞 (HSC) 间的相互作用

NK 细胞和肝星状细胞之间的作用和慢性乙型

肝炎纤维化进展密切相关, 两者相互影响, 通过不同的途径发挥对肝纤维化的促进或抑制作用。NK 细胞不杀伤静息 HSC, 但是可以杀伤激活的 HSC 从而发挥抗纤维化作用^[43]。小鼠实验中抑制 NK 细胞的脱颗粒效应或者阻断 NKG2D 激活受体会降低 NK 细胞杀伤 HSC 能力而促进纤维化进展^[44]。NK 细胞通过 Fas 或 TRAIL 途径识别和杀伤 HSC^[45]。NK 细胞分泌 IFN- γ 可以抑制 HSC 的 I 型和 IV 型胶原分泌, 控制纤维化进展^[46]。IFN- γ 还可以通过其下游的 STAT1 直接抑制 HSC 的激活和增殖, 诱导其凋亡。此外, IFN- γ 可以提高 NK 细胞对 HSC 的细胞毒性^[47]。HSC 细胞表达 TGF- β 受体, 激活后的 HSC 可通过自分泌途径活化胞内 Smad2/3 信号分子而进一步促进纤维化进展^[48]。IL-18 激活 NK 细胞可增强细胞毒功能和 IFN- γ 的分泌, 从而抑制 HSC 的活化; 而 TGF- β 可以激活 HSC, 促进其胶原的合成和积聚^[49]。

HSC 不仅是肝纤维化重要效应细胞, 也是肝内重要的免疫调节细胞, 可负性调控 NK 细胞, 促进慢性肝病进展^[50]。HSC 激活后其细胞表面表达 PD-L1, 与 NK 细胞表面的 PD-1 结合, 激活 ITSM 和 ITIM, 通过 PI3K、Akt、Bcl-xL 等信号分子抑制 NK 细胞增殖与活化, 诱导 NK 细胞凋亡^[51]。此外, TGF- β 是 NK 细胞分化扩增的负性调节因子, 活化 HSC 可分泌 TGF- β 与 IL-10, 抑制 NK 细胞的活性^[29]。因此, 探讨乙肝肝纤维化时肝内 NK 细胞活性下降的负性调节关键因素, 尤其是肝内 NK 细胞与 HSC 相互影响的特点, 将有助于阐明肝纤维化的免疫发病机制, 以此发展抗肝纤维化的免疫干预新策略, 促进提高抗肝纤维化的临床疗效。

3.5 NK 细胞对肝癌细胞的作用

肝细胞癌 (HCC) 是世界上死亡率第二高的恶性肿瘤, 早期的诊断和手术切除是目前最主要的治疗手段, 然而大多数肝癌患者属于晚期肿瘤且预后不良^[52]。HBV 感染是肝癌发生的主要危险因素^[53]。HBV 感染导致的慢性肝脏炎症、插入突变和宿主基因激活被认为是 HBV 相关 HCC 的潜在机制^[54]。HBV 感染诱导的免疫缺陷对 HCC 的发生具有重要作用。临床研究显示, HBV 相关性 HCC 的免疫微环境比未感染乙肝的 HCC 的患者的免疫功能更加低下^[55]。

HBV 诱导的髓系抑制性单核细胞 (MDSC) 和 Treg 细胞对 HCC 有促进作用。此外, NK 细胞的免疫抑制在乙肝发展成肝癌的过程中也发挥重要作用。临床研究观察到健康人外周血单个核细胞分离纯化的 NK 细胞对肝癌细胞具有明显的细胞毒作用^[56]。将人肝癌细胞系 HepB3 细胞种植到免疫缺陷小鼠体内, 通过注射健康人 NK 细胞到小鼠肝癌模型中发现 NK 细胞通过 NKG2D 依赖方式发挥抗肿瘤效应^[57]。研究显示 HCC 患者外周血和肿瘤浸润性 NK 细胞高表达 PD-1 分子, 提示 NK 细胞的功能缺陷伴随着患者较差的生存率^[58]。NK 细胞在免疫系统中起着关键作用, HBV 诱导的 NK 细胞抑制可能在乙肝到肝癌发展过程中发挥关键作用。

4 结论

HBV 感染导致的机体免疫抑制是通过多种途径实现和多细胞参与的复杂过程。HBV 诱导机体免疫抑制性细胞扩增, 包括 MDSC、Treg 和 NKreg, 这些免疫细胞相互作用并产生级联效应^[28,39,49]。NK 细胞作为天然杀伤细胞, 在控制 HBV 感染的过程中发挥关键作用。然而 HBV 病毒会通过 KC 细胞、单核细胞、DC 等抗原提呈细胞抑制 NK 细胞的功能, 使之失去对 HBV 病毒的监控和抑制, 同时也降低了 NK 细胞对 HSC 细胞和癌变肝细胞的细胞毒作用。最终导致了乙肝后期肝纤维化和肝癌的发生。然而, 肝脏是一个复杂的实体器官和免疫器官, 肝癌和肝纤维化的发生是多种因素共同作用的结果。本文通过总结 HBV 感染过程中 NK 细胞的功能变化, 以及 NK 细胞与肝内其他细胞间的相互作用, 为以 NK 细胞为中心的 HBV 相关疾病的治疗和免疫干预提供依据。

参考文献

- [1] Hedley-Whyte J, Milamed DR. Hepatitis B: Prevalence, Hope [J]. *Ulster Med J*, 2019, 88(2):118-123.
- [2] Jiang Y, Han Q, Zhao H, et al. The Mechanisms of HBV-Induced Hepatocellular Carcinoma [J]. *J Hepatocell Carcinoma*, 2021, 8: 35-450.
- [3] Sun C, Sun H, Zhang C, et al. NK cell receptor imbalance and NK cell dysfunction in HBV infection and hepatocellular carcinoma [J]. *Cell Mol Immunol*, 2015, 12(3): 292-302.

- [4] Yuan L, Jiang J, Liu X, et al. HBV infection-induced liver cirrhosis development in dual-humanised mice with human bone mesenchymal stem cell transplantation [J]. *Gut*, 2019,68(11): 2044-2056.
- [5] 赵斐, 刘菲, 王中峰, 等. HBV 垂直传播形式及阻断策略 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2019,35(11): 2557-2559.
- [6] Tsai KN, Kuo CF, Ou JJ. Mechanisms of Hepatitis B Virus Persistence [J]. *Trends Microbiol*, 2018, 26(1): 33-42.
- [7] Chisari FV, Isogawa M, Wieland SF. Pathogenesis of hepatitis B virus infection [J]. *Pathol Biol(Paris)*, 2010, 58(4): 258-66.
- [8] Kulik L, El-Serag HB. Epidemiology and Management of Hepatocellular Carcinoma [J]. *Gastroenterology*, 2019, 156(2): 477-491.
- [9] Li H, Yan L, Shi Y, et al. Hepatitis B Virus Infection: Overview [J]. *Adv Exp Med Biol*. 2020,1179: 1-16.
- [10] Spyrou E, Smith CI, Ghany MG. Hepatitis B: Current Status of Therapy and Future Therapies [J]. *Gastroenterol Clin North Am*, 2020, 49(2): 215-238.
- [11] Spearman CW. Towards the elimination of hepatitis B and hepatocellular carcinoma [J]. *S Afr Med J*, 2018, 108(8b): 13-16.
- [12] Yoon EL. Prophylactic Antiviral Treatment in Immunosuppressed Chronic Hepatitis B Patients [J]. *Korean J Gastroenterol*, 2019, 74(5): 258-266.
- [13] Stojanovic A, Cerwenka A. ILC1-like NK cells as matchmakers for DC-T cell interactions [J]. *Immunity*, 2021, 54(10): 2185-2187.
- [14] Sun C, Sun H, Zhang C, et al. NK cell receptor imbalance and NK cell dysfunction in HBV infection and hepatocellular carcinoma [J]. *Cell Mol Immunol*, 2015, 12(3): 292-302.
- [15] Yu WH, Cosgrove C, Berger CT, et al. ADCC-Mediated CD56^{DIM} NK Cell Responses Are Associated with Early HBsAg Clearance in Acute HBV Infection [J]. *Pathog Immun*, 2018,3(1): 2-18.
- [16] El-Darawish Y, Li W, Yamanishi K, et al. Frontline Science: IL-18 primes murine NK cells for proliferation by promoting protein synthesis, survival, and autophagy [J]. *J Leukoc Biol*, 2018,104(2): 253-264.
- [17] Ziblat A, Domaica CI, Spallanzani RG, et al. IL-27 stimulates human NK-cell effector functions and primes NK cells for IL-18 responsiveness [J]. *Eur J Immunol*, 2015, 45(1):192-202.
- [18] Fusicaro P, Rossi M, Vecchi A, et al. The Good and the Bad of Natural Killer Cells in Virus Control: Perspective for Anti-HBV Therapy [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(20): 5080.
- [19] Li F, Wei H, Wei H, et al. Blocking the natural killer cell inhibitory receptor NKG2A increases activity of human natural killer cells and clears hepatitis B virus infection in mice [J]. *Gastroenterology*, 2013,144(2): 392-401.
- [20] Braud VM, Allan DS, O'Callaghan CA, et al. HLA-E binds to natural killer cell receptors CD94/NKG2A, B and C [J]. *Nature*, 1998, 391(6669): 795-9.
- [21] Yoshioka T, Tatsumi T, Miyagi T, et al. Frequency and role of NKp46 and NKG2A in hepatitis B virus infection [J]. *PLoS One*, 2017, 12(3): e0174103.
- [22] Meresse B, Chen Z, Ciszewski C, et al. Coordinated induction by IL15 of a TCR-independent NKG2D signaling pathway converts CTL into lymphokine-activated killer cells in celiac disease [J]. *Immunity*, 2004, 21(3): 357-66.
- [23] Chen T, Zhu L, Shi A, et al. Functional restoration of CD56^{bright} NK cells facilitates immune control via IL-15 and NKG2D in patients under antiviral treatment for chronic hepatitis B [J]. *Hepatology*, 2017, 11(5): 419-428.
- [24] Shen X, Fu B, Liu Y, et al. NKp30⁺ NK cells are associated with HBV control during pegylated-interferon-alpha-2b therapy of chronic hepatitis B [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 38778.
- [25] Zhang C, Zhang J, Sun R, et al. Opposing effect of IFN γ and IFN α on expression of NKG2 receptors: negative regulation of IFN γ on NK cells [J]. *Int Immunopharmacol*, 2005, 5(6): 1057-67.
- [26] Tjwa ET, van Oord GW, Hegmans JP, et al. Viral load reduction improves activation and function of natural killer cells in patients with chronic hepatitis B [J]. *J Hepatol*, 2011, 54(2):209-18.
- [27] Boltjes A, van Montfoort N, Biesta PJ, et al. Kupffer cells interact with hepatitis B surface antigen in vivo and in vitro, leading to proinflammatory cytokine production and natural killer cell function [J]. *J Infect Dis*, 2015, 211(8): 1268-78.
- [28] Tripp CS, Wolf SF, Unanue ER. Interleukin 12 and tumor necrosis factor α are costimulators of interferon γ production by natural killer cells in severe

- combined immunodeficiency mice with listeriosis, and interleukin 10 is a physiologic antagonist [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1993, 90(8): 3725-9.
- [29] 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.
- [30] Dolina JS, Sung SS, Novobrantseva TI, et al. Lipidoid Nanoparticles Containing PD-L1 siRNA Delivered In Vivo Enter Kupffer Cells and Enhance NK and CD8(+) T Cell-mediated Hepatic Antiviral Immunity [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2013, 2(2): e72.
- [31] Zannetti C, Roblot G, Charrier E, et al. Characterization of the Inflammasome in Human Kupffer Cells in Response to Synthetic Agonists and Pathogens [J]. *J Immunol*, 2016, 197(1):356-67.
- [32] Lopes AR, Kellam P, Das A, et al. Bim-mediated deletion of antigen-specific CD8 T cells in patients unable to control HBV infection [J]. *J Clin Invest*, 2008, 118(5): 1835-45.
- [33] Peppas D, Gill US, Reynolds G, et al. Up-regulation of a death receptor renders antiviral T cells susceptible to NK cell-mediated deletion [J]. *J Exp Med*, 2013, 210(1): 99-114.
- [34] Fröhlich A, Kisielow J, Schmitz I, et al. IL-21R on T cells is critical for sustained functionality and control of chronic viral infection [J]. *Science*, 2009, 324(5934): 1576-80.
- [35] Waggoner SN, Daniels KA, Welsh RM. Therapeutic depletion of natural killer cells controls persistent infection [J]. *J Virol*, 2014, 88(4): 1953-60.
- [36] Chen Y, Sun R, Wu X, et al. CD4+CD25+ Regulatory T Cells Inhibit Natural Killer Cell Hepatocytotoxicity of Hepatitis B Virus Transgenic Mice via Membrane-Bound TGF- β and OX40 [J]. *J Innate Immun*, 2016, 8(1): 30-42.
- [37] Cooper MA, Fehniger TA, Fuchs A, et al. NK cell and DC interactions [J]. *Trends Immunol*, 2004, 25(1): 47-52.
- [38] Wehner R, Dietze K, Bachmann M, et al. The bidirectional crosstalk between human dendritic cells and natural killer cells [J]. *J Innate Immun*, 2011, 3(3): 258-63.
- [39] Shi CC, Tjwa ET, Biesta PJ, et al. Hepatitis B virus suppresses the functional interaction between natural killer cells and plasmacytoid dendritic cells [J]. *J Viral Hepat*, 2012, 19(2):e26-33.
- [40] Golsaz-Shirazi F, Amiri MM, Shokri F. Immune function of plasmacytoid dendritic cells, natural killer cells, and their crosstalk in HBV infection [J]. *Rev Med Virol*, 2018, 28(6): e2007.
- [41] Woltman AM, Op den Brouw ML, Biesta PJ, et al. Hepatitis B virus lacks immune activating capacity, but actively inhibits plasmacytoid dendritic cell function [J]. *PLoS One*, 2011, 6(1):e15324.
- [42] Okazaki A, Hiraga N, Imamura M, et al. Severe necroinflammatory reaction caused by natural killer cell-mediated Fas/Fas ligand interaction and dendritic cells in human hepatocyte chimeric mouse [J]. *Hepatology*, 2012, 56(2): 555-66.
- [43] Gao B, Radaeva S. Natural killer and natural killer T cells in liver fibrosis [J]. *Biochimica et Biophysica Acta*, 2013, 1832(7): 1061-9.
- [44] Muhanna N, Abutair L, Doron S, et al. Amelioration of hepatic fibrosis by NK cell activation [J]. *Gut*, 2011, 60(1): 90-8.
- [45] Melhem A, Muhanna N, Bishara, et al. Anti-fibrotic activity of NK cells in experimental liver injury through killing of activated HSC [J]. *Journal of Hepatology*, 2006, 45(1): 60-71.
- [46] Jeong WI, Park O, Gao B. Abrogation of the antifibrotic effects of natural killer cells/interferon-gamma contributes to alcohol acceleration of liver fibrosis [J]. *Gastroenterology*, 2008, 134(1): 248-58.
- [47] Jeong WI, Park O, Radaeva S, et al. STAT1 inhibits liver fibrosis in mice by inhibiting stellate cell proliferation and stimulating NK cell cytotoxicity [J]. *Hepatology*, 2006, 44(6): 1441-51.
- [48] Weng H, Mertens PR, Gressner AM, et al. IFN-gamma abrogates profibrogenic TGF- β signaling in liver by targeting expression of inhibitory and receptor Smads [J]. *Journal of Hepatology*, 2007, 46(2): 295-303.
- [49] Li T, Yang Y, Song H, et al. Activated NK cells kill hepatic stellate cells via p38/PI3K signaling in a TRAIL-involved degranulation manner [J]. *J Leukoc Biol*, 2019, 105(4):695-704.
- [50] Jiang Y, Yang M, Sun X, et al. IL-10+ NK and TGF- β + NK cells play negative regulatory roles in HIV infection [J]. *BMC Infect Dis*, 2018, 18(1): 80.

- [51] Ostapchuk YO, Cetin EA, Perfilyeva YV, et al. Peripheral blood NK cells expressing HLA-G, IL-10 and TGF-beta in healthy donors and breast cancer patients [J]. Cell Immunol, 2015, 298(1-2): 37-46.
- [52] Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013 [J]. CA Cancer J Clin, 2013, 63(1):11-30.
- [53] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-32.
- [54] Zhao LH, Liu X, Yan HX, et al. Genomic and oncogenic preference of HBV integration in hepatocellular carcinoma [J]. Nat Commun, 2016, 7: 12992.
- [55] Lim CJ, Lee YH, Pan L, et al. Multidimensional analyses reveal distinct immunomicroenvironment in hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma [J]. Gut, 2019, 68:916-927.
- [56] Curran CS, Sharon E. PD-1 immunobiology in autoimmune hepatitis and hepatocellular carcinoma [J]. Semin Oncol, 2017, 44: 428-432.
- [57] Kamiya T, Chang YH, Campana D. Expanded and Activated Natural Killer Cells for Immunotherapy of Hepatocellular Carcinoma [J]. Cancer Immunol Res, 2016, 4: 574-581.
- [58] Liu Y, Cheng Y, Xu Y, et al. Increased expression of programmed cell death protein 1 on NK cells inhibits NK-cell-mediated anti-tumor function and indicates poor prognosis in digestive cancers [J]. Oncogene, 2017, 36: 6143-6153.

收稿日期: 2022年7月11日

出刊日期: 2022年10月21日

引用本文: 单关月, 王帅, 刘菲, 李海军, 自然杀伤细胞 (NK) 在乙肝病毒感染及相关肝脏疾病中的作用和机制研究进展[J]. 细胞与分子生物学研究, 2022, 2(1): 1-7.

DOI: 10.12208/j.ijcmbr.20220001

检索信息: RCCSE 权威核心学术期刊数据库、中国知网 (CNKI Scholar)、万方数据 (WANFANG DATA)、Google Scholar 等数据库收录期刊

版权声明: ©2022 作者与开放获取期刊研究中心 (OAJRC) 所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



OPEN ACCESS