

doi:10.3969/j.issn.1673-5013.2020.11.011

NK细胞在自身免疫性疾病发生发展中的功能和作用

夏宁宁

(威海市妇幼保健院医学遗传科, 山东威海 264200)

[摘要]: 以往的研究证实, 遗传背景和环境影晌是导致自身免疫性疾病(Autoimmune Disease, AD)发生、发展的重要因素, 但其具体的发病机制仍有待于充分阐明。传统观点认为 AD 主要与 T 细胞和 B 细胞的功能失调有关, 最近的研究表明 NK 细胞似乎在促进和 / 或维持特异性免疫应答及介导外周免疫耐受机制中发挥重要功能。NK 细胞在特异性免疫细胞的增殖、记忆细胞的长效维持以及对二次免疫应答的响应中均发挥着重要作用。另外, NK 细胞的数量和 / 或功能的改变也与 AD 的发生有密切的相关性。在不同疾病类型中, NK 细胞功能的异常在促进或防止 AD 的发生方面也有显著的差异。本文中, 我们将围绕 NK 细胞并结合最新文献对其在 AD 的发生和发展中发挥的作用做一简要综述, 以期对 AD 的发病机制及其预防提供新的思路。

[关键词] NK 细胞; I 型糖尿病; 类风湿性关节炎; 系统性红斑狼疮

1 NK 细胞的生物学及功能

1964 Cudkowicz 和 Stimpfling 在对接受致死剂量辐射且没有进行骨髓移植的小鼠进行观察时首次发现并描述了 NK 细胞^[1], 随后对 NK 细胞的研究便逐渐兴起。NK 细胞是于骨髓衍生而来的带颗粒的大淋巴细胞, 在小鼠及人类的循环淋巴细胞中, NK 细胞分别占 1~3% 和 5~10%。NK 细胞作为独立于 T 细胞和 B 细胞以外的第三个淋巴细胞谱系, 在某些品系的小鼠肝脏中其含量甚至可占总淋巴细胞的 20% 以上^[2]。人类 NK 细胞的免疫表型为 CD3-CD56⁺, 根据 CD56 的表达情况, 可将 NK 细胞分为 CD56^{bright} 亚群和 CD56^{dim} 亚群。在外周血中 CD56^{dim} 的完全成熟的 NK 细胞占 90% 以上, 它们高表达杀伤细胞免疫球蛋白样受体 (KIRs), 主要参与细胞毒性反应并合成少量的 γ -干扰素 (IFN γ)。而 CD56^{bright} 亚群是一种不成熟的 NK 细胞, 其特点是低表达或不表达 KIRs, 虽然该亚群的细胞毒性作用有限, 但可大量合成 IFN- γ 等细胞因子。NKT 细胞目前被分为 I 型和 II 型, 其中 I 型为该细胞的主要代表亚型。I 型 NKT 细胞的主要特征是存在一个由 V α 14-J α 18 基因片段编码的特异性 T 细胞受体 (TCR), 因此将其命名

为恒定自然杀伤 T 细胞 (iNKT)。与 iNKT 不同, 由于 II 型 NKT 细胞不表达 TCR, 故被称为非经典或变异型自然杀伤 T 细胞 (vNKT)^[3]。II 型 NKT 细胞在人类似乎更占优势, 这些细胞可表现出类似于配体的性质与 CD1d、脂类和 TCR 相结合, 并参与免疫反应的调控^[4]。

NK 细胞广泛分布于各种组织中, 在疾病发生时它们能迅速到达靶器官。虽然大部分外周血中的 NK 细胞都处于静息状态, 但它们可以被相关细胞因子迅速活化并渗入到组织中去。NK 细胞的活化是不依赖抗原刺激的, 但有研究表明某些可溶性介质 (细胞因子、趋化因子、可溶性受体配体) 和细胞间的相互作用似乎与 NK 细胞功能的调节有关^[5]。但脾脏、淋巴结和扁桃腺等淋巴组织内 NK 细胞的活化常需要依赖树突状细胞诱导。活化后的 NK 细胞, 通过向靶细胞内释放穿孔素和颗粒酶诱导其发生凋亡, 并最终导致靶细胞的裂解^[6]。

NK 细胞在对各种恶性疾病的早期防御中起至关重要的作用, 它们可以识别并杀伤病毒感染或转化的细胞。虽然 NK 细胞不进行体细胞基因重排, 但其细胞表面的 NKR 类型却是随机出现的, 这也造就了 NK 细胞表面受体的多样性^[7], 并使得 NK 细胞能够与

几乎所有的有核细胞通过 NKRs 受体发生相互作用。NK 细胞可识别并杀伤主要组织相容性复合体 (MHC) 表达下调的转化或感染细胞, 研究者将此过程称为“自我丢失”检测^[8]。

通过与不同配体相结合, NK 细胞可以与 DCs 和 T 细胞发生相互作用。尽管在最初的研究中研究者并没有将 NK 细胞和 NKT 细胞进行特异性地区分, 但最近的一些研究证实, 在某些 AD 患者中如: I 型糖尿病(T1D)、类风湿性关节炎(RA)、全身型幼年类风湿性关节炎 (JRA)、系统性红斑狼疮 (SLE)、系统性硬皮病 (SSC)、干燥综合征 (SS)、炎症性肠病 (IBD)、多发性硬化症 (MS) 以及 Behcet 氏病 (BD) 等, 的外周血和受累组织中, NK 细胞的数量都出现了显著的减少, 这可能与 NK 细胞被运输到受损组织中有关。此外, 在一些 AD 患者中还发现了 NK 细胞功能缺陷等改变, 如细胞毒活性缺陷等。也有研究者通过对 AD 的动物模型进行 NK 细胞的过继性移植, 他们也发现在移植了正常动物的 NK 细胞后模型动物的症状得到了显著的改善^[9]。上述研究均可表明, NK 细胞与 AD 的发生发展之间存在着紧密的联系。

2 NK 细胞与 I 型糖尿病 (T1D)

据统计, 目前全世界约有 3.46 亿人罹患该疾病, 其中主要是儿童。自身反应性 T 细胞特异性破坏胰岛中的 β 细胞是导致 T1D 发生的病理基础, 该过程是由 Th1 细胞介导的一类典型的自身免疫性反应^[10]。有研究表明, 细胞毒性 T 细胞 (TC) 释放的炎性细胞因子是导致胰岛组织渐进性破坏并发生 T1D 的原因之一。在该病理生理过程中, 自身反应性 B 细胞除了可以产生针对胰岛 β 细胞的自身抗体外, 还可能充当了抗原提呈细胞(APCs)的角色^[11]。

随着研究的不断深入, 研究者在动物模型首次发现了 T1D 与 NK 细胞的关系。Flodstrom 等发现 NK 细胞对非肥胖型糖尿病小鼠 (NOD) 的胰腺细胞有明显的破坏作用^[12]。Brauner 等^[13]进行的研究发现在 NOD 小鼠胰腺中的 NK 细胞活性明显低于其脾脏 NK 细胞活性, 这表明 NK 细胞可能在胰腺最初发生炎症时起一定作用。另外有报道表明, NK 细胞数量的增加能够显著减缓 T1D 的发病进程, 且 NK 细胞 V α 14-J α 18 基因过表达的 NOD 小鼠可以明显抑制 T1D 的发生。最近 Usero 等^[14]发现 T1D 患者的 iNKT 细胞存在免疫监视功能缺陷, 这可能是由于 IL-13 分

泌过少导致的, 这也表明 IL-13 的分泌受损可能会促进 T1D 的自身免疫进展。另外, T1D 患者外周血中 NK 细胞毒性的长期减低和抑制性 KIR3DL1 受体的表达减少, 会降低细胞活化的阈值, 从而抑制对靶细胞的裂解。

3 NK 细胞与类风湿性关节炎(RA)

RA 是常见的由 T 细胞介导的全身性自身免疫性疾病之一, 患者多表现为滑膜炎等炎症过程并出现软骨的渐进性破坏, 其病因至今尚未明确。越来越多的研究表明, CD4⁺T 的辅助 T 细胞 (Th) 是导致 RA 自身免疫过程的关键成员^[15]。由于 NK 细胞能够通过直接接触或释放细胞因子影响 CD4⁺Th 细胞向 Th1、Th2、Th17 细胞和 Treg 细胞的分化过程^[16]而绝大多数 RA 患者均存在 Th1/Th2 和 T 淋巴细胞之间的功能失衡, 且随着疾病的发展该失衡现象也越明显。

另外, Treg 细胞可以阻止 RA 的炎症过程^[17], 而 NK 细胞和 NKT 细胞可以影响细胞因子依赖性 Treg 的产生。NKT 细胞释放的 IL-2 和 IFN- γ 能够抑制 Treg 细胞的活化, 因此, NK 细胞在 RA 的发展中起可能一定的促进作用。在 RA 患者的关节腔中常有 NK 细胞的浸润, 与外周血 NK 细胞相比, 这些 NK 细胞常产生更多的 IFN- γ 。但也有一些研究认为 NKT 细胞可以减轻 RA 的发生, 他们发现 NKT 细胞少的 RA 患者细胞因子浓度也相对较低。NKT 细胞在不同 RA 亚型或不同阶段中所扮演的角色的不同可能与这种自身免疫性疾病的异质性有关。

4 NK 细胞与系统性红斑狼疮(SLE)

SLE 是一种复杂的慢性全身性自身免疫性疾病, 可影响如肺、血液、心脏和神经系统等多种组织和器官。SLE 的发病是由多种因素共同作用的结果, 主要涉及环境、激素和遗传等。该病女性发病率较高, 其最主要的特点是高效价的抗核自身抗体、多器官组织的炎症以及异常活化的淋巴细胞。活化的淋巴细胞主要参与白细胞的激活以及自身抗体的产生并介导组织损伤, 在 SLE 发病中起着关键的作用^[18]。

NK 细胞在 SLE 发病机制中的确切作用仍有待于进一步阐述, 但有证据表明免疫复合物的沉积能够诱导包括 NK 细胞和巨噬细胞在内的细胞发生活化,

并可能促进巨噬细胞在肾脏中的浸润^[9]。有研究者发现在狼疮性肾炎的患者中,其NK细胞的数量减少且会发生功能障碍。SLE患者的NK细胞主要表达CD16和Leu7,其细胞与健康受试者相比也有明显的降低。而采用IFN- γ 和IL-2治疗后则可恢复部分NK细胞的活性。另外,SLE患者外周血中的NK细胞数百分比和细胞毒活性相对于健康者而言也有明显的减低^[20]。

Mortezaghali^[21]等在对35例SLE患者免疫细胞亚群中NK细胞百分比(CD56⁺)进行分析时发现,与正常的38例健康对照组相比,SLE患者NK细胞绝对数的改变可能与IFN- γ 的过度分泌有关,这也可能是导致T细胞和NK细胞活性发生缺陷以及疾病发生进展的基础,这一发现与Henriques^[22]等的研究结论相似。

5 NK细胞与系统性硬化症(SSc)

系统性硬化症是一种自身免疫性慢性结缔组织疾病,其病因尚不清楚,其发病率为15~35/10万。SSc的主要疾病特点为:异常的胶原生成和广泛的胶原沉积造成的纤维化、由自身抗体激活的自身反应性T细胞,以及血管病变^[23]。根据纤维化程度的不同,系统性硬化症可分为纤维化主要局限于手、前臂和脸部的局限性皮肤系统性硬化症(lcSSc),和病变累及内脏器官的弥漫性皮肤系统性硬化症(dcSSc)后者通常有较高的死亡率。

NK细胞可能参与SSc的发病,它可以通过参与抗原呈递和释放免疫调节因子来维持或使其他自身免疫性疾病进一步发展^[24]。有研究者发现,与健康人比,SSc患者外周血中NK细胞的绝对数虽然没有出现显著的异常,但表达CD16和CD69的活化NK细胞呈现出增高的趋势,同时还存在CD62L的表达下调^[25]。这将导致在SSc中NK细胞的颗粒酶B的释放和自然细胞毒性活性的显著下降。

在最近的一个队列研究中发现,NK细胞总数以及CD56⁺NK细胞的多少,与SSc的亚型和疾病的进展阶段相关。局限型和早期病变者的外周血NK细胞数降低更为显著^[26];还有研究发现NK细胞CD8⁺的表达降低也主要发生在dcSSc的患者中,并且CD8⁺的降低程度与疾病的活跃程度及严重的肺部损伤呈正相关^[27]。这些结果也支持NK细胞在这种自身免疫性疾病中在不同阶段和/或器官中发挥的关键作用。

6 结语

虽然免疫学及分子生物学已有了长足的发展,但对AD的发病机制仍不甚明了。NK细胞是被人们认识较晚的一类免疫细胞,其对免疫系统及其功能的调节也是近些年才被发现的。NK细胞的数量和功能对获得性免疫应答的调节作用以及对AD的发生和发展间的相关性,仍有待于进一步的研究。通过对上述研究的综述,我们有理由认为NK细胞的变化可以很好地反应机体的免疫状态,其功能障碍对免疫失调的诊断具有很好地指示作用。我们相信,通过对NK细胞及其表面受体的深入研究对于揭示不同类型AD的发病机制具有重要意义。

参考文献

- [1] Cudkovicz G, Stimpfling JH. Hybrid resistance to parental marrow grafts: association with the K region of H-2. *Science*. 1964;144(3624):1339-40.
- [2] He Yuexi, Du Juan, Dong Zhongjun. Myeloid deletion of phosphoinositide-dependent kinase-1 enhances NK cell-mediated antitumor immunity by mediating macrophage polarization. *Oncoimmunology*, 2020, 9:1774281.
- [3] Baranek Thomas, Lebrigand Kevin, de Amat Herbozo Carolina et al. High Dimensional Single-Cell Analysis Reveals iNKT Cell Developmental Trajectories and Effector Fate Decision. *Cell Rep*, 2020, 32:108116.
- [4] O'Keefe J, Podbielska M, Hogan EL. Invariant natural killer T cells and their ligands: focus on multiple sclerosis. *Immunology*. 2015;145(4):468-75.
- [5] Bin-Alee Fardeela, Arayataweegool Areeya, Buranapraditkun Supranee et al. Evaluation of lymphocyte apoptosis in patients with oral cancer. *J Appl Oral Sci*, 2020, 28:e20200124.
- [6] Moretta L, Locatelli. Innate lymphoid cells in normal and disease: An introductory overview. *Immunol Lett*. 2016;179:1.
- [7] Matosevic S. Viral and Nonviral Engineering of Natural Killer Cells as Emerging Adoptive Cancer Immunotherapies. *J Immunol Res*. 2018;2018:4054815. Published 2018 Sep 17.
- [8] Horowitz A, Strauss-Albee DM, Leipold M, et al. Genetic and environmental determinants of human NK cell diversity revealed by mass cytometry. *Sci Transl*

- Med 2013;5:145–208.
- [9] Bi J, Wang X. Molecular Regulation of NK Cell Maturation. *Front Immunol*. 2020;11:1945. Published 2020 Aug 11.
- [10] Giancchetti E, Fierabracci A. On the pathogenesis of insulin-dependent diabetes mellitus: the role of microbiota. *Immunol Res* 2017;65(1):242–56.
- [11] Marca V, Giancchetti E, Fierabracci A. Type 1 Diabetes and Its Multi-Factorial Pathogenesis: The Putative Role of NK Cells. *Int J Mol Sci*. 2018;19(3):794. Published 2018 Mar 10.
- [12] Semeraro ML, Glenn LM, Morris MA. The Four-Way Stop Sign: Viruses, 12-Lipoxygenase, Islets, and Natural Killer Cells in Type 1 Diabetes Progression. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2017;8:246. Published 2017 Sep 25.
- [13] Brauner H, Elemans M, Lemos S, et al. Distinct phenotype and function of NK cells in the pancreas of nonobese diabetic mice. *J Immunol* 2010;184:2272–80.
- [14] Usero L, Sánchez A, Pizarro E, et al. Interleukin-13 pathway alterations impair invariant natural killer T-cell-mediated regulation of effector T cells in type 1 diabetes. *Diabetes* 2016;65:2356–66.
- [15] Elemam NM, Hachim MY, Hannawi S, Maghazachi AA. Differentially Expressed Genes of Natural Killer Cells Can Distinguish Rheumatoid Arthritis Patients from Healthy Controls. *Genes (Basel)*. 2020;11(5):492. Published 2020 Apr 30.
- [16] Walter GJ, Fleskens V, Frederiksen KS, et al. Phenotypic, Functional, and Gene Expression Profiling of Peripheral CD45RA⁺ and CD45RO⁺CD4⁺CD25⁺CD127^(low)Treg Cells in Patients With Chronic Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(1):103–116.
- [17] Wang H, Li S, Zhang G, Wu H, Chang X. Potential therapeutic effects of cyanidin-3-O-glucoside on rheumatoid arthritis by relieving inhibition of CD38⁺ NK cells on Treg cell differentiation. *Arthritis Res Ther*. 2019;21(1):220. Published 2019 Oct 28.
- [18] Cruz-González DJ, Gómez-Martin D, Layseca-Espinosa E, et al. Analysis of the regulatory function of natural killer cells from patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Immunol*. 2018;191(3):288–300.
- [19] Hudspeth K, Wang S, Wang J, et al. Natural killer cell expression of Ki67 is associated with elevated serum IL-15, disease activity and nephritis in systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Immunol*. 2019;196(2):226–236.
- [20] Segerberg F, Lundtoft C, Reid S, et al. Autoantibodies to Killer Cell Immunoglobulin-Like Receptors in Patients With Systemic Lupus Erythematosus Induce Natural Killer Cell Hyporesponsiveness. *Front Immunol*. 2019;10:2164. Published 2019 Sep 11.
- [21] Mortezaagholi S, Babaloo Z, Rahimzadeh P, et al. Evaluation of PBMC distribution and TLR9 expression in patients with systemic lupus erythematosus. *Iran J Allergy Asthma Immunol* 2016;15:229–36.
- [22] Henriques A, Teixeira L, Inês L, et al. NK cells dysfunction in systemic lupus erythematosus: relation to disease activity. *Clin Rheumatol* 2013;32:805–13.
- [23] Gumkowska-Sroka O, Jagoda K, Owczarek A, Helbig G, Giezmza-Stokłosa J, Kotyla PJ. Cytometric Characterization of Main Immunocompetent Cells in Patients with Systemic Sclerosis: Relationship with Disease Activity and Type of Immunosuppressive Treatment. *J Clin Med*. 2019;8(5):625. Published 2019 May 8.
- [24] Desbois AC, Cacoub P. Systemic sclerosis: an update in 2016. *Autoimmun Rev* 2016;15:417–26.
- [25] Fraussen J, de Bock L, Somers V. B cells and antibodies in progressive multiple sclerosis: contribution to neurodegeneration and progression. *Autoimmun Rev* 2016;15:896–9.
- [26] Ott M, Avendano-Guzmán E, Ullrich E, et al. Laquinimod, a prototypic quinoline-3-carboxamide and aryl hydrocarbon receptor agonist, utilizes a CD155-mediated natural killer/dendritic cell interaction to suppress CNS autoimmunity. *J Neuroinflammation*. 2019;16(1):49. Published 2019 Feb 26.
- [27] Benyamine A, Magalon J, Sabatier F, et al. Natural Killer Cells Exhibit a Peculiar Phenotypic Profile in Systemic Sclerosis and Are Potent Inducers of Endothelial Microparticles Release. *Front Immunol*. 2018;9:1665. Published 2018 Jul 18.