

NK细胞亚群的研究进展及在移植免疫中的作用

孙曙 蔡明 刘志佳 金海龙 石炳毅

【摘要】 自然杀伤(NK)细胞是机体免疫系统的重要组成部分,在抗病毒感染免疫、肿瘤免疫、器官移植的排斥反应以及在免疫的调节中起着十分重要的作用。长期以来的研究表明,NK细胞并不是一个均一的细胞群体,根据表面标志和功能的不同,可以将NK细胞分为不同的亚群。在某些疾病的发生过程中,如肿瘤、自身免疫性疾病等,会导致NK细胞亚群的比例、表型改变和功能降低,因此深入了解机体内NK细胞不同亚群的表型和功能特征,从而明确其在疾病发生发展中的作用,对揭示疾病的机制及早期发现疾病、判断预后、发现新的以NK细胞为靶点的免疫治疗措施,具有重要意义。

【关键词】 自然杀伤细胞;器官移植;排斥反应;免疫耐受;免疫抑制剂;免疫治疗

【中图分类号】 R617, R392.4 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-7445(2017)04-0015-04

自然杀伤(natural killer, NK)细胞是对抗病毒感染和其他来源细胞的一线免疫细胞,虽然不具备识别特定抗原的能力,但其具有一系列独有的受体,可以识别自我和非我抗原^[1]。长期以来人们认为NK细胞的主要作用是杀伤细胞,但是目前逐渐认识到NK细胞不仅是重要的固有免疫细胞,同时对适应性免疫也具有调控作用。NK细胞不是单一功能的同源性细胞群,而是具有多种不同功能的亚群。局部微环境和特定的细胞间接触可以决定NK细胞的发育和功能。在病理过程微环境中,NK细胞在接触局部炎症因子后诱导程序性分化和增殖,最终产生具有不同功能的亚群,魏海明等^[2]按照功能将这些亚群分为NK^{tolerant}、NK^{cytotoxic}和NK^{regulatory}等。目前认为NK细胞不仅有从直接杀伤肿瘤和病毒感染细胞的功能,同时还可以影响适应性免疫反应中具有调节作用的免疫细胞^[3]。

NK细胞与移植免疫关系密切,一方面可以介导移植排斥反应,导致移植物损伤,另一方面又可能参与免疫耐受的形成。目前对NK细胞亚群区分还没有形成共识,对不同的NK细胞亚群与移植术后免疫状态相关的研究还较少。但在妊娠及自身免疫性疾病过程中,有部分NK细胞参与了母胎耐受和子宫内膜血管形成,并发现了具有抑制性作用的亚群。具有抑制功能的NK细胞亚群在移植过程中是否存在以及其在移植术后免疫平衡过程中的作用有待进一步明确。本文综述了NK细胞的不同亚群的研究进展,以及抑制性的NK细胞亚群在妊娠和自身免疫性疾病中的作用,

同时对NK细胞与移植免疫的相互关系进行了探讨^[4]。

1 NK细胞亚群的研究进展

1.1 NK细胞亚群区分

人外周血中的NK细胞主要是CD56⁺CD3⁻NK细胞,可以根据CD56和CD16的表达将其进一步分为2个亚群,其中CD56^{dim}CD16⁺NK细胞主要存在于外周血中,其作用是裂解靶细胞,而CD56^{bright}CD16⁻NK细胞主要存在于淋巴组织中,直接杀伤靶细胞作用较弱,但能够分泌大量的细胞因子^[5]。最近的研究发现,肿瘤坏死因子超家族(tumor necrosis factor superfamily)成员CD27是一个区分NK细胞亚群的重要表面标志。CD27表达缺陷的小鼠NK细胞分化发育正常,但是经刺激之后其细胞功能较正常小鼠降低。整合素CD11b(Mac-1)被认为是小鼠和人NK细胞的成熟标志,可以根据细胞表面CD27和CD11b的表达将人类和小鼠的NK细胞分为4个亚群,即CD27^{low}CD11b^{low}, CD27^{high}CD11b^{low}, CD27^{high}CD11b^{high}, CD27^{low}CD11b^{high}亚群。各个亚群的功能可以粗略分为:CD27^{high}CD11b^{low}NK细胞和CD27^{high}CD11b^{high}NK细胞具有分泌细胞因子的功能,CD27^{low}CD11b^{high}NK细胞具有较强的裂解细胞功能,而CD27^{low}CD11b^{low}NK细胞则表现出明显的幼稚表型,表达高水平的NKG2A。对人类NK细胞不同亚群分布的研究发现,外周血90%的NK细胞为CD27⁻CD11b⁺,而在脐血中该亚群则占80%,另外20%为CD27⁺CD11b⁺NK。可见循环中

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2017.04.015

基金项目: 国家自然科学基金(81570680)

作者单位: 100091 北京,解放军第309医院全军器官移植研究所泌尿外科

通讯作者: 石炳毅, Email: shibingyi@medmail.com.cn

主要为成熟的NK细胞。与这些循环中NK细胞相比,蜕膜中的NK细胞表达较多的幼稚表型,其中60%的NK细胞表达 $CD27^-CD11b^-$,另有>20%的NK细胞为 $CD27^+$ 。在外周血有6%的NK细胞为 $CD27^+$,而骨髓中则为14%,存在于脾和扁桃体中的NK细胞该亚群细胞约为30%^[6]。

多种微环境和信号的诱导可以将NK细胞区分为3个功能性亚群。魏海明等^[2]将主要表达抑制性信号的NK细胞称为 $NK^{tolerant}$,其表型主要为 $CD56^{bright}$ 或 $CD27^-CD11b^-NK$ 细胞;将主要表达活化性信号的NK细胞称为 $NK^{cytotoxic}$,其表型主要为 $CD56^{dim}$ 或 $CD27^-CD11b^-NK$ 细胞;将主要表达活化性信号、且靶细胞高表达炎症因子的NK细胞称为 $NK^{regulatory}$,其表型主要为 $CD56^{bright}CD27^+NK$ 细胞。这些不同的NK细胞亚群存在于不同的组织或器官,发挥着不同的功能。其中存在于肝脏的NK细胞能够介导免疫耐受或损伤,蜕膜NK细胞能介导母胎免疫调节和血管重塑,而肿瘤浸润性NK细胞(tumor invasion nature killer cell, TINK)可以介导肿瘤免疫逃逸,或直接杀伤肿瘤细胞。

1.2 NK细胞与妊娠

在妊娠前期,蜕膜淋巴细胞中表型为 $CD56^{bright}CD16^-$ 的NK细胞占70%,可能由表达CXCR4和CXCL12的外周NK细胞迁移而来,也可能是局部从 $CD34^+$ 造血前体或子宫内膜NK细胞分化而来。研究表明,蜕膜的NK细胞有一大部分为 $CD27^+CD11b^-NK$ 亚群和 $CD27^-CD11b^-NK$ 亚群,表达活化标志CD69和杀伤细胞免疫球蛋白样受体(killer cell immunoglobulin-like receptors, KIR)^[7],具有颗粒但是细胞毒作用弱。蜕膜NK细胞可以产生人NK细胞发育早期特有的白细胞介素(IL)-22,可表达多种4次跨膜蛋白受体,如CD9和CD151,这些分子仅见于蜕膜NK细胞表达,外周血不表达。另外,蜕膜NK细胞特异性的表达2种具有调节作用的蛋白,galectin- I和孕激素相关蛋白-14(progestogen-associated protein 14)。这些表型特点使蜕膜NK细胞成为独立的具有免疫调节作用的亚群。

蜕膜NK细胞存在于母胎界面,在母体中免疫细胞可以识别半相合的胚胎,因此母体免疫系统必须耐受胚胎以避免发生排斥反应及流产。目前研究发现,蜕膜NK在此过程中具有十分重要的作用。Croy等^[8]报道了具有里程碑意义的研究,妊娠时蜕膜血管形成依赖于NK源性的干扰素(IFN)- γ ,在小鼠的蜕膜中NK细胞数量减少将导致IFN- γ 缺乏,导致子宫黏膜血管形成障碍,从而诱发流产。除此之外人类的蜕膜NK细胞可以分泌多种血管形成调节分子、细胞因子和趋化因子,如血管内皮生长因子(VEGF)、IL-8、IFN-inducible protein 10和胎盘生长因子(placental growth factor, PGF)等,参与调控妊娠过程中滋养层细胞浸润和血管重塑。因此NK细胞在妊娠过程中起到了非常重要的调节作用。

另外,同种异体源性的胚胎细胞和子宫螺旋动脉的浸润可能导致母胎界面的炎症,正常妊娠过程中必须抑制母胎界面形成的炎症反应。目前发现,由于胚胎与母

体基因半不相合或者微生物感染,可在局部形成辅助性T(T helper, Th)17细胞,而在妊娠初期的蜕膜中可发现表达 $CD56^{bright}CD27^+NK$ 细胞,作为母胎界面的主要调节细胞,高分泌IFN- γ ,可以抑制Th17介导的局部炎症反应,对于维持母胎免疫耐受十分重要。缺乏IFN- γ 导致了Th17为主的免疫反应,局部炎症扩大,最终打破母胎耐受导致流产,该现象见于患有习惯性流产的妇女。这些研究均证实NK细胞是重要的调节性免疫细胞,对于抑制局部炎症、维持母胎耐受十分重要。近期的研究也显示,定植于蜕膜的NK细胞与 $CD14^+$ 髓系单核细胞紧密接触,可以诱导调节性T细胞(Treg)分化。人类和小鼠的研究均提示蜕膜NK细胞参与了母胎界面的免疫平衡的调节、滋养层浸润和血管重塑等,促进了耐受性树突状细胞(DC)和单核细胞分化,抑制Th17介导的局部炎症反应。

1.3 NK细胞与自身免疫性疾病

在其他器官,具有调节作用的NK细胞亚群也发挥了重要的抑制作用。在实验性自身免疫性脑脊髓炎(experimental autoimmune encephalomyelitis, EAE)模型中发现,清除Lewis大鼠或SIL、C57BL/6小鼠的NK细胞,可以导致神经脱髓鞘病变加重。中枢神经系统(central nervous system, CNS)的NK细胞参与CNS病理变化主要依赖定植NK细胞而不是外周NK细胞,显示CNS特异性的NK细胞可以抑制EAE模型的炎症。用达利珠单抗(daclizumab)治疗多发性硬化性脑炎时发现,在T细胞增殖受到抑制时,NK细胞扩增,主要扩增具有调节作用的NK细胞亚群^[9-10]。赛尼哌治疗时可在体内和体外明显地扩增 $CD56^{bright}NK$ 细胞,并逐步减少循环 $CD4^+$ 和 $CD8^+T$ 细胞,提示活化的NK细胞参与了免疫调控,并抑制T细胞活化^[10-11]。根据CD27和CD11b的表达来区分NK细胞的成熟度发现,肝脏中存在的NK主要是幼稚的表型,肝内的幼稚 $CD27^+CD11b^-NK$ 细胞可以保护肝细胞,显示肝脏具有特殊的局部免疫微环境,可以保持耐受诱导性微环境,并产生耐受相关的NK细胞亚群^[11]。

2 NK细胞在移植免疫中的作用

2.1 NK细胞与移植排斥反应

起初人们认为NK细胞不参与移植排斥反应,因为从SCID或 $Rag^{-/-}$ 小鼠的移植试验中发现NK细胞正常的小鼠在T细胞和B细胞均缺陷的状况下,不发生排斥反应。然而,近来的研究发现NK细胞经IL-15活化后参与了 $Rag^{-/-}$ 受者排斥皮肤移植物的反应,更多的证据表明活化的NK细胞在急性和慢性同种异体排斥反应中均发挥作用。NK细胞通过多种机制活化:(1)识别靶细胞表面缺失或改变的自身肽-主要组织相容性复合体(MHC) I分子。(2)识别细胞表面的IgG抗体Fc段。(3)识别应激细胞上发生改变分子。(4)炎症环境中多种细胞因子作用下活化,包括活化DC的IL-12, T细胞来源的IL-2和IFN- γ 。显然这些在器官移植手术后均可能发生。目前认为NK是骨髓移

植和异种移植中重要的效应细胞。在移植物急性和慢性排斥反应所致血管病变中, 均可见 NK 细胞浸润。在啮齿类动物肝移植模型中观察移植后早期浸润的淋巴细胞时发现, 在移植后 24 h, 移植物浸润淋巴细胞中有 70% 为 NK 细胞, 其中有一半以上是受者源性。随着移植物内 NK 细胞的聚集, 外周血 NK 细胞数量下降。最近在儿童肝移植受者中发现了类似现象, 移植后外周血 NK 细胞数量明显下降, 可能是由于外周血的 NK 细胞离开血液循环而聚集到了移植物内, 与小鼠移植模型一致。

NK 细胞通过分泌细胞因子、表达效应分子等, 参与同种异体移植排斥反应的发生。NK 细胞可以产生 IFN- γ 和肿瘤坏死因子 (TNF) - α 等, 诱发迟发型超敏反应造成直接的组织损伤, 并上调 MHC I 和 II 分子表达等, 促进免疫排斥反应的发生和发展。另外, NK 细胞产生细胞因子如 IFN- γ 诱导的单核细胞因子 (monokine induced by IFN- γ , MIG/CXCL9), 可以招募 NK 细胞并活化 T 细胞。在受者小鼠皮肤移植物内可以见到巨噬细胞炎症蛋白 (macrophage inflammatory protein, MIP) -1 和 MIP-1 α 的增高, 清除 NK 细胞可以使之明显下降, 说明 NK 细胞是主要的分泌细胞。NK 细胞可以表达一些重要的表面分子, 参与细胞杀伤和介导排斥反应的进展。在发生排斥反应的移植物内 NK 细胞可以分泌颗粒酶引起靶细胞的裂解。从排斥反应移植物内分离的 NK 细胞表达 FasL, 提示 NK 细胞也可以诱导 Fas- 介导的杀伤^[12]。

越来越多的证据表明 NK 细胞可以调节多种 T 细胞反应。在缺乏 CD28 依赖的 T 细胞共刺激信号时, NK 细胞促进移植排斥反应的发生, 但是其本身并不足以启动排斥反应, 提示 NK 细胞可以为 T 细胞反应提供辅助信号, 在这个模型中还发现, NK 细胞促进抗原提呈细胞 (APC) 增殖并产生 IFN- γ 。同时, NK 介导的 Th1 细胞反应参与了心脏移植血管病变 (cardiac allograft vasculopathy, CAV)。在 T 细胞和 B 细胞非依赖的 CAV 模型中, NK 细胞通过表达的 Fc 受体来识别细胞的供者特异性抗体参与了排斥反应的发生^[10]。

2.2 NK 细胞与干细胞移植排斥反应

NK 细胞活化性受体 NKG2D 和配体参与了移植排斥反应。NKG2D 配体在移植排斥反应动物模型中表达升高, 在发生排斥反应的临床移植受者外周血中同样表达升高。小鼠模型中用抗 NKG2D 单克隆抗体处理的小鼠皮肤移植物生存时间延长, 进一步证实 NKG2D 表达参与了移植排斥反应。神经干/祖细胞 (neural stem/progenitor cell, NS/PC) 移植作为再生医学用于治疗急性或慢性神经性疾病, 如缺血性脑卒中、脊髓损伤、帕金森综合征、脊髓侧索硬化、阿尔茨海默病等, 目前受到研究者的重视^[13]。有报道指出, 神经祖细胞 (neural progenitor cell, NPC) 表达 NKG2D 配体 Rae1 并且足以引起 NK 细胞的杀伤。NPC 上调自身 MHC I 分子而不是同种异体 MHC I 分子可以降低 NK 细胞介导的杀伤。移植异体 NPC 给缺乏 NKG2D 的宿

主可以有效促进神经元的存活。之前的研究也提示多能干细胞对 NK 细胞高度敏感。这些研究均提示 NK 细胞在针对干细胞的固有免疫反应中起了很大的作用, 抑制 NK 细胞活性可以提高干细胞移植的细胞存活率^[14]。

2.3 NK 细胞与移植免疫耐受

NK 细胞参与 Treg 依赖的免疫反应的证据以及参与诱导同种异体移植耐受的报道越来越多。NK 细胞可以抑制 CD8⁺T 细胞的反应性增殖, 并且在小鼠淋巴细胞脉络丛脑膜炎病毒 (lymphocytic choriomeningitis virus, LCMV) 感染模型中参与抑制病毒特异性 CD8⁺T 细胞。在小鼠移植抗宿主病 (GVHD) 模型中发现 NK 细胞可以抑制供者同种抗原反应性的 T 细胞^[15]。在小鼠移植耐受模型中, 采用抗 CD40L、LFA-1、OX40L 以及 CTLA-4Ig 等抗体诱导免疫耐受, 在此过程中必须有 NK 细胞参与, 如清除 NK 细胞将导致诱导耐受失败。NK 细胞与 DC 细胞之间有双向调节作用, DC 可以通过 IL-12 活化 NK 细胞, 而 NK 细胞可以促进 DC 成熟并杀伤幼稚 DC^[16]。移植后早期 NK 细胞和幼稚 DC 之间的相互作用导致互相活化。活化 DC 产生的趋化因子和细胞因子对于活化 NK 细胞非常重要^[17]。在小鼠皮肤移植模型中, 宿主 NK 细胞可以杀伤供者 APC, 因此可以抑制对 T 细胞的直接活化, 诱导对皮肤移植物的耐受。在小鼠肝移植模型中发现, 在移植手术同时清除 NK 细胞将导致诱导免疫耐受失败, 而成功建立免疫耐受后再清除 NK 细胞, 则对移植物功能及免疫耐受状态的维持无明显影响。通过微阵列 (microarray) 技术发现, 在发生免疫耐受的移植物中可以发现 NK 细胞相关的基因, 特别是在肝移植受者中。总的来说, 这些研究提示 NK 细胞可能影响或参与了调控移植排斥反应, 另一方面也参与了诱导免疫耐受的过程^[18]。NK 细胞在移植排斥反应中的不同作用可能与 NK 细胞所处微环境、发育阶段和来源不同有关, 仍需进一步研究以明确^[19]。

2.4 NK 细胞的记忆性与移植排斥反应

NK 细胞是否跟适应性免疫细胞一样也存在记忆性? 是否存在调节性细胞亚群? 在小鼠和人的 NK 细胞中, 确实存在一部分类似记忆性 T 细胞的记忆性 NK 细胞, 在暴露于 IL-12、IL-15 和 IL-18 等细胞因子后可以被诱导, 并且具有长期生存的能力, 并表现出明显的效应功能。目前这些细胞是否具有特异性仍有争议。小鼠肝内定植的 NK 细胞表达 CXCR6 趋化因子受体, 目前认为可能介导了针对半抗原和一些病毒蛋白的特异性记忆反应。小鼠 MCMV 感染诱导记忆性 NK 细胞表达活化性受体 Ly49H, 可以识别 MCMVm157 蛋白。这些记忆性 NK 细胞在感染后很长时间均能检测到, 并且与针对 MCMV 病毒反应增强有关。NKG2C⁺NK 细胞在移植后受者巨细胞病毒 (CMV) 感染时出现明显扩增, 目前还不清楚是否可以针对同种异体抗原产生记忆性 NK 细胞。

2.5 移植术后免疫抑制剂对 NK 细胞的影响

还有一个需要明确的问题是, NK 细胞在移植后参与免

疫反应是在长期应用免疫抑制剂的条件下进行的。目前认为使用哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)抑制剂可以明显降低NK细胞增殖和功能,但在钙神经蛋白抑制剂(CNI)类药物作用下NK细胞仍能保持其功能。JAK-3激酶抑制剂CP-690550显示可以明显降低循环血NK细胞的数量。目前认为JAK-3依赖的细胞因子信号与NK细胞发育和维持十分重要。目前的研究倾向认为抑制共刺激信号通路的免疫抑制剂可能对NK细胞影响较少,但尚未有正式报道。免疫抑制剂对NK细胞表型和功能的影响仍需进一步认识,并且十分重要。

3 展望

目前已经明确,NK细胞与移植排斥反应和免疫耐受密切相关,是临床移植中重要的免疫活性细胞,具有效应性和调节性双重特性。研究发现NK细胞分化发育可形成不同的亚群,有学者根据不同NK细胞亚群的功能可将其划分为NK^{tolerant}、NK^{cytotoxic}和NK^{regulatory}等,并在妊娠反应、自身免疫性疾病的研究中发现不同的亚群对疾病所产生的影响是不同的。当前尚缺乏对NK细胞不同亚群的广为接受的区分标志,各个亚群在移植术后免疫平衡过程中所起作用的相关研究也较少。有学者认为存在特定的NK细胞亚群表达某些谱系分子标志并参与诱导免疫耐受,而其他NK谱系则参与移植物排斥反应^[20]。

可以肯定的是,随着对NK细胞免疫功能的进一步认识,以及对其参与移植排斥反应和诱导免疫耐受相关机制研究的不断深入,特别是不同NK细胞功能亚群的研究进展,将对我们认识移植免疫平衡机制具有很好的促进作用。通过对移植术后不同NK细胞亚群功能的研究以及干预方法的进一步发展,必将深化临床移植免疫的认识,为实现诱导和维持临床免疫耐受提供新的思路。

参考文献:

- [1] Hadad U, Martinez O, Krams SM. NK cells after transplantation: friend or foe[J]. *Immunol Res*, 2014, 58(2-3): 259-267. DOI: 10.1007/s12026-014-8493-4.
- [2] 魏海明, 田志刚. NK细胞的发育分化与功能极化[J]. *中国免疫学杂志*, 2014, 30(1): 14-17. DOI: 10.3969/j.issn.1000-484X.2014.01.002.
Wei HM, Tian ZG. Development, differentiation and functions of NK cells[J]. *Chin J Immunol*, 2014, 30(1): 14-17. DOI: 10.3969/j.issn.1000-484X.2014.01.002.
- [3] Ni F, Sun R, Fu B, et al. IGF-1 promotes the development and cytotoxic activity of human NK cells[J]. *Nat Commun*, 2013, 4:1479. DOI: 10.1038/ncomms2484.
- [4] 石炳毅. 自然杀伤细胞在移植免疫中的双重作用[J]. *器官移植*, 2011, 2(6): 301-303. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2011.06.001.
Shi BY. Dual roles of natural killer cells in transplantation immunity[J]. *Organ Transplant*, 2011, 2(6): 301-303. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2011.06.001.
- [5] Ishida F, Kwong YL. Diagnosis and management of natural killer-cell malignancies[J]. *Expert Rev Hematol*, 2010, 3(5): 593-602. DOI: 10.1586/ehm.10.51.
- [6] Fu B, Tian Z, Wei H. Subsets of human natural killer cells and their regulatory effects[J]. *Immunology*, 2014, 141(4): 483-489. DOI: 10.1111/imm.12224.
- [7] Mace EM, Orange JS. Multiple distinct NK-cell synapses[J]. *Blood*, 2011, 118(25): 6475-6476. DOI: 10.1182/blood-2011-10-381392.
- [8] Croy BA, He H, Esadeg S, et al. Uterine natural killer cells: insights into their cellular and molecular biology from mouse modeling[J]. *Reproduction*, 2003, 126(2): 149-160.
- [9] Poqqi A, Zocchi MR. NK cell autoreactivity and autoimmune diseases[J]. *Front Immunol*, 2014, 5:27. DOI: 10.3389/fimmu.2014.00027.
- [10] Lang PA, Lang KS, Xu HC, et al. Natural killer cell activation enhances immune pathology and promotes chronic infection by limiting CD8⁺ T-cell immunity[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012, 109(4): 1210-1215. DOI: 10.1073/pnas.1118834109.
- [11] Zimmerman MA, Martin A, Yee J, et al. Natural killer T cells in liver ischemia-reperfusion injury[J]. *J Clin Med*, 2017, 6(4): E41. DOI: 10.3390/jcm6040041.
- [12] Lin CM, Plenter RJ, Coulombe M, et al. Interferon gamma and contact-dependent cytotoxicity are each rate limiting for natural killer cell-mediated antibody-dependent chronic rejection[J]. *Am J Transplant*, 2016, 16(11): 3121-3130. DOI: 10.1111/ajt.13865.
- [13] Jewett A, Man YG, Tseng HC. Dual functions of natural killer cells in selection and differentiation of stem cells; role in regulation of inflammation and regeneration of tissues[J]. *J Cancer*, 2013, 4(1): 12-24. DOI: 10.7150/jca.5519.
- [14] Xu Z, Jin B. A novel interface consisting of homologous immunoglobulin superfamily members with multiple functions[J]. *Cell Mol Immunol*, 2010, 7(1): 11-19. DOI: 10.1038/cmi.2009.108.
- [15] Verneris MR. Natural killer cells and regulatory T cells: how to manipulate a graft for optimal GVL[J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2013: 335-341. DOI: 10.1182/asheducation-2013.1.335.
- [16] Thordardottir S, Schaap N, Louer E, et al. Hematopoietic stem cell-derived myeloid and plasmacytoid DC-based vaccines are highly potent inducers of tumor-reactive T cell and NK cell responses ex vivo[J]. *Oncoimmunology*, 2017, 6(3): e1285991. DOI: 10.1080/2162402X.2017.1285991.
- [17] Chijioke O, Münz C. Dendritic cell derived cytokines in human natural killer cell differentiation and activation[J]. *Front Immunol*, 2013, 4:365. DOI: 10.3389/fimmu.2013.00365.
- [18] 石炳毅. 自然杀伤细胞在器官移植排斥反应和免疫耐受中的作用[J]. *中华器官移植杂志*, 2011, 32(10): 581-583. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2011.10.001.
Shi BY. The role of natural killer cells in organ transplantation rejection and immune tolerance[J]. *Chin J Organ Transplant*, 2011, 32(10): 581-583. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2011.10.001.
- [19] López-Botet M, Vilches C, Redondo-Pachón D, et al. Dual role of natural killer cells on graft rejection and control of cytomegalovirus infection in renal transplantation[J]. *Front Immunol*, 2017, 8:166. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00166.
- [20] Wood KJ, Bushell A, Hester J. Regulatory immune cells in transplantation [J]. *Nat Rev Immunol*, 2012, 12(6): 417-430. DOI: 10.1038/nri3227.

(收稿日期: 2017-04-15)

(本文编辑: 邬加佳 吴秋玲)