

人NK细胞亚群的生物学变化与机体衰老的关系

秦红 综述, 邹霓霞 王启华 审校

(湖南爱备康健康科技有限公司 湖南 长沙 410205)

[摘要] 自然杀伤 (Natural kill, NK) 细胞是一种固有免疫淋巴样细胞 (Innate lymphoid cell, ILP), 是除T细胞、B细胞之外的第三大类淋巴细胞, 其特征是无需抗原预先致敏即可快速反应产生非特异性杀伤效果。NK细胞通过分泌穿孔素、颗粒酶、细胞因子和趋化因子等使靶细胞凋亡, 还可表达Fc受体 (CD16), 介导抗体依赖的细胞介导的细胞毒性作用 (Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC)。随着年龄增长免疫系统出现功能减退, NK细胞启动适应性免疫应答障碍, 不能调动有效免疫反应等生理现象, 导致与衰老有关疾病如感染和肿瘤等发生。本文就NK细胞亚群在整个生命周期中的生物学变化来探讨NK细胞与机体衰老的关系, 为NK细胞的临床应用打下基础。

[关键词] NK细胞亚群; 衰老; 免疫反应; 感染; 肿瘤

[中图分类号] R339.378 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1008-6455 (2024) 04-0191-03

The Biological Changes of Human NK Cell Subsets and Their Relationship with Aging

QIN Hong, ZOU Nixia, WANG Qihua

(Hunan Aibikang Technology Co., LTD, Changsha 410205, Hunan, China)

Abstract: Natural kill cells (NK cells) is a kind of innate immune lymphoid cells (ILP), which is the third major type of lymphocyte besides T cells and B cells. It is characterized by rapid reaction without antigen sensitization to produce non-specific killing effect. NK cells induce apoptosis of target cells by secreting perforin, granzyme, cytokines and chemokines, and can also express Fc receptor (CD16), which mediates antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC). With aging, the function of the immune system decreases, and NK cells initiate adaptive immune response disorders, which cannot mobilize effective immune responses and other physiological phenomena, leading to the occurrence of aging-related diseases such as infection and tumor. In this paper, the biological changes of NK Cells Subsets in the whole life cycle are discussed to explore the relationship between NK cells and aging, so as to lay a foundation for the clinical application of NK cells.

Key words: NK cells subsets; aging; immune response; infection; tumor

NK细胞是一种异质淋巴细胞群, 参与机体的固有免疫, 产生的细胞活性效应不依赖抗体或补体, 亦不需免疫刺激即可产生非特异性杀伤作用, 故此得名。人类的NK细胞由CD3⁺CD56⁺表面表型定义, 根据CD56表型表达的差异, NK细胞被分为两个主要的亚群: CD56^{bright}和CD56^{dim}。研究表明, 随着年龄的增长, NK细胞的表型和功能都会受到影响, 其中NK细胞亚群数量与功能的变化可能会导致老年人更容易患上疾病、感染和癌症, 本文就NK细胞亚群的变化与衰老相关的问题作进一步的探讨。

1 人NK细胞亚群及生物学功能

NK细胞主要来源于骨髓淋巴样干细胞, 在骨髓内发育成熟, 它的形成不依赖胸腺, 主要分布于外周血和外周淋巴组织^[1-4], 在外周血中约占淋巴细胞总数的10%~15%, 脾内有3%~4%, 也可出现在肺脏、肝脏和肠黏膜, 但在胸

腺、淋巴结和胸导管中罕见。NK细胞的靶细胞主要有某些肿瘤细胞、病毒感染细胞、某些自身组织细胞及外来细菌等, 因此, NK细胞是作用于机体抗肿瘤、抗感染的重要免疫组成部分^[5-6], 同时, NK细胞也参与II型超敏反应和移植物抗宿主反应^[7-9]。

研究表明, 由于表型不同, NK细胞的CD56^{bright}和CD56^{dim}亚群具有不同的生物学功能^[10]: CD56^{bright}NK细胞亚群的细胞表面CD56高表达, 而CD16和杀伤细胞抑制受体 (Killer-cell immunoglobulin-like receptors, KIRs) 低表达, CD56^{bright}NK细胞亚群是未成熟的NK细胞, 大约只占NK细胞的5%~10%, 其生物学功能有两方面, 它不仅是CD56^{dim}NK细胞亚群的祖细胞, 同时也是效应细胞, 但是CD56^{bright}NK细胞亚群的细胞活性作用较弱, 主要依靠分泌细胞因子 (Cytokines)、生长因子 (Growth Factor)、趋化因子 (Chemokine) 等, 如分泌干扰素 γ (Interferon- γ , IFN- γ)、肿瘤坏死因子 (Tumor necrosis factor)、白细

胞介素10 (Interleukin-10, IL-10) 和粒细胞巨噬细胞刺激因子 (Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF) 等起免疫调节功能^[11]。CD56^{dim}NK细胞亚群则反之, 呈现CD56低表达, 而CD16和KIRs高表达的特征, 成年人CD56^{dim}NK细胞亚群约占NK细胞总数的90%~95%, 分泌细胞因子能力较弱, 主要具有杀伤靶细胞的细胞毒活性作用, 高水平表达Fc γ RIII及多种NK细胞抑制性受体, 具备天然细胞活性作用和抗体依赖细胞介导的细胞活性作用 (Antibody dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC)。因此, CD56^{dim}NK细胞亚群比CD56^{bright}NK细胞亚群具有更高的细胞毒活性^[12-14]。

2 NK细胞亚群在生命周期中有生物学变化的特征

有研究数据表明^[15-16], 体现在整个生命周期中免疫细胞的变化, 尤其是NK细胞亚群的生物学特征变化很大, 随着年龄的增长, NK细胞亚群从出生到高龄有着明显的生物学变化: CD56^{bright} NK细胞亚群数量的绝对值逐渐下降, 与此同时, CD56^{dim} NK细胞亚群在成年人至老年人淋巴细胞中所占的比例也越来越大, 老年人的CD56^{dim}NK细胞亚群的比例和/或数量随年龄的增加而增加, 提示增加的CD56^{dim}NK:CD56^{bright}NK比值与年龄显著相关。

另一项关于在新生儿脐血中NK细胞亚群对比其母亲和对照组 (取自年龄与产妇组相仿的健康女性) 的研究显示, 新生儿脐血中含量较高的是CD56^{bright} NK细胞亚群, 见表1。

表1 脐血、母亲和对照组NK细胞、NK细胞亚群及淋巴细胞计数结果^[17]

项目	脐血 (n=18)	母亲 (n=18)	对照 (n=8)
NK细胞 (占淋巴细胞百分比)	11.36 $\pm$ 7.93	10.48 $\pm$ 6.78	16.31 $\pm$ 4.69
CD56 ^{bright} CD16 ^{dim} (占NK细胞百分比)	15.69 $\pm$ 10.03 ^{*Δ}	8.38 $\pm$ 5.81 [*]	3.02 $\pm$ 1.66
淋巴细胞计数 ($\times 10^9$ /L)	3.68 $\pm$ 1.07 ^{*Δ}	1.42 $\pm$ 0.44	2.06 $\pm$ 0.88

注: *表示与对照组比较, $P < 0.01$; Δ 表示与母亲组比较, $P < 0.01$ 。

NK细胞中CD56^{bright}NK细胞亚群和CD56^{dim}NK细胞亚群, 在生命周期中各自的数量有明显的变化, 而且各自所发挥的功能也不同: CD56^{bright}NK细胞亚群具有高表达CD94/NKG2A (C型凝集素家族的抑制性受体), 不能结合靶细胞上的HLA-I分子, 从而抑制NK细胞的杀伤功能, 具有较低的细胞毒作用, 却能够产生多种细胞因子, 发挥其免疫调节作用, 尤其是产生抑制炎症反应的IL-10, 均有益于移植后减轻移植抗宿主病的发生^[18]。在成人和老年人中, 出现了NK细胞的表型和功能的转变, 在生命过程中随着成熟的CD56^{dim}NK细胞亚群的增多, 出现了CD94/NKG2A表达减少而KIR (杀伤细胞免疫球蛋白样受体) 和ILT-2 (免疫球蛋白样转录物-2) 增加, 尤其在老年人中, ILT-2达到两倍, CD69 (C型凝集素受体家族的成员, 是NK细胞激活的标志) 在一些年老的受试者中高达75%等现象。

有研究显示, 与CD56^{bright}NK细胞亚群相比, CD56^{dim}NK

细胞亚群浓度随着年龄的增长在人体血液中增加, 由于NK细胞的活性主要是由细胞因子控制并且发挥着重要作用, CD56^{bright}NK细胞亚群主要是通过分泌细胞因子起免疫调节作用, CD56^{bright}NK细胞亚群减少而导致了免疫功能的衰退, 所以在老年人中CD56^{bright}NK细胞亚群减少而CD56^{dim}NK细胞亚群的增多现象可能是一种代偿机制。由于在老年人中CD56^{bright}NK细胞亚群的减少, 使免疫相关细胞因子减少, 免疫功能下降而出现机体衰老^[19-21]。

3 NK细胞亚群功能的生物学变化与机体衰老的关联

机体衰老的免疫学理论最早由Walford在20世纪70年代提出^[22], 认为免疫系统有随年龄变化的特点, 机体衰老时免疫功能逐渐衰退, 主要表现在胸腺萎缩和纤维化, 胸腺素分泌量下降, 免疫应答阻滞, 免疫细胞对抗原识别能力下降及活性下降, 免疫细胞因子微环境发生变化等, 因此, 机体衰老通常一方面与传染病和癌症的易感性增加有关, 另一方面与免疫衰老的发展有关。

随着年龄的增长, NK细胞中主要表达为具有细胞毒性的CD56^{dim}NK细胞亚群功能退化, Beli E等^[23]的研究证明, 小鼠骨髓中NK细胞的成熟随着年龄的增长而出现功能障碍, 同时, 髓系抑制性细胞 (Myeloid-derived suppressor cells, MDSCs) 的活化可能会损害NK细胞的成熟, 并且诱导未成熟调节性自然杀伤细胞 (Regulatory NK cells, NKreg) 的积累。另有研究表明^[24], MDSCs可以抑制NK细胞的功能, 如丙型肝炎病毒诱导的MDSCs的激活减少了人类NK细胞中IFN- γ 的产生, 免疫抑制反应中的NKreg同样能够激活MDSCs, 在不同组织和病理条件下特异性抑制NK细胞免疫。有研究数据显示^[25], 与成人对照组相比, 老年受试者的CD56^{dim}NK细胞亚群产生IFN- γ 的能力减弱, IFN- γ 分泌减少会对病毒清除产生负面影响, 因此NK细胞免疫调节功能的受损会导致老年人感染的严重程度增加, 以及感染后的缓解期和恢复时间更长。

同样, 在没有IL-2激活的情况下, 老年受试者的CD56^{dim}NK细胞亚群活性能力下降。在疾病状态下这些NK细胞功能相对下降的改变与年龄密切相关, 从而导致高龄老年人有更高的感染发生率、动脉粥样硬化发生率和营养不良增加等现象。但是在IL-2激活后, 老年受试者的NK细胞功能得到恢复, 并且年龄在80岁以下的老年人, 比年龄大于80岁的老年人恢复的效果更好^[26-28]。因此, 在老年早期 (80岁之前) 增强NK细胞的功能, 可能会预防一些与年龄相关的疾病, 从而达到健康的目的。另一项研究数据显示, NK细胞的细胞活性主要是通过释放胞质内的细胞活性蛋白如穿孔素、颗粒酶等发挥自然杀伤作用^[29]。与年轻人相比, 来自老年人的NK细胞与靶细胞接触后, 形成的免疫突触释放穿孔素的量要少得多^[30]。Sagiv A等证明穿孔素介导的NK细胞毒性的下降与年龄相关, 这一缺陷可能会阻碍老年人NK细胞清除衰老细胞的能力^[31-32]。

这些研究表明, NK细胞亚群的生物学变化, 如老年人中CD56^{bright} NK细胞亚群减少而CD56^{dim} NK细胞亚群的增多, 以及CD56^{dim} NK细胞亚群活性能力下降, 导致机体在免疫调节中起重要作用的分泌细胞因子减少而导致了免疫衰老, 因此, 在生命周期中NK细胞亚群数量和功能的变化与衰老相关。

4 小结

机体衰老是指生物体伴随着年龄的增长而不可避免地出现的对社会环境和生理环境适应能力的进行性降低, 机体逐渐老化并趋向死亡的一种自然现象, 出现的主要生理变化是机体组织细胞的老化, 各器官系统功能的障碍, 各种退行性疾病, 组织相应构成物质的流失等。40多年前, 人们发现机体衰老过程与免疫系统功能的下降有关, 这种状态称为免疫衰老。目前, 随着与衰老相关的细胞和分子变化有关的研究越来越多, 免疫衰老这一生理现象已受到越来越多学者的重视。1970年, 美国科学家Herberman教授发现NK细胞是身体早期防御的重要部分, 具有强大的细胞毒活性, 伴随着机体衰老过程NK细胞表现出活性下降, 分泌的穿孔素、细胞因子和趋化因子受体有明显变化等现象。

NK细胞亚群在免疫衰老过程中存在表型和功能的变化, 表现在NK细胞亚群由CD56^{bright} NK细胞亚群向成熟的CD56^{dim} NK细胞亚群发生生物学变化, 同时NK细胞的生物学功能也由免疫调节转向细胞活性发生变化。在老年人群中, 由于NK细胞大多是CD56^{dim} NK细胞亚群而少见CD56^{bright} NK细胞亚群, 从而减少了细胞因子和趋化因子的调控, 导致NK细胞免疫功能降低, 进而使NK细胞毒的活性降低, NK细胞亚群的这些变化体现在整个生命周期中, 并且与机体的衰老密切相关。

【参考文献】

- [1]Hu W L,Wang G S,Huang D S,et al.Cancer immunotherapy based on natural killer cells: current progress and new opportunities[J].Front Immunol,2019,10:1205.
- [2]Di Vito C,Mikulak J,Zaghi E,et al.NK cells to cure cancer[J].Semin Immunol,2019,41:101272.
- [3]Habif G,Crinier A,André P,et al.Targeting natural killer cells in solid tumors[J].Cell Mol Immunol,2019,16(5):415-422.
- [4]Nayyar G,Chu Y,Cairo M S.Overcoming resistance to natural killer cell based immunotherapies for solid tumors[J].Front Oncol,2019,9:51.
- [5]André P,Denis C,Soulas C,et al.Anti-NKG2A mAb is a checkpoint inhibitor that promotes anti-tumor immunity by unleashing both T and NK cells[J].Cell,2018,175(7):1731-1743.
- [6]O'Brien K L,Finlay D K.Immunometabolism and natural killer cell responses[J]. Nat Rev Immunol,2019,19(5):282-290.
- [7]Vacca P,Pietra G,Tumino N,et al.Exploiting human NK cells in tumor therapy[J].Front Immunol,2020,10:3013.
- [8]Blazar B R,MacDonald K P A,Hill G R.Immune regulatory cell infusion for graft-versus-host disease prevention and therapy[J].Blood,2018,131(24):2651-2660.
- [9]Chang Y J,Zhao X Y,Huang X J,et al.Strategies for enhancing and preserving anti-leukemia effects without aggravating graft-versus-host disease[J].Front Immunol,2018,9:3041.
- [10]Cichocki F,Grzywacz B,Miller J S,et al.Human NK cell development: one road or many?[J].Front Immunol,2019,10:1-10.
- [11]Freud A G,Mundy-Bosse B L,Yu J,et al.The broad spectrum of human natural killer cell diversity[J].Immunity,2017,47:820-833.
- [12]Collins A,Rothman N,Liu K,et al.Eomesodermin and T-bet mark developmentally distinct human natural killer cells[J].JCI Insight,2017,2(5):e90063.
- [13]Michel T,Poli A,Cuapio A,et al.Human CD56^{bright} NK cells: an update[J].J Immunol,2016,196(7):2923-2931.
- [14]Hazenbergh M D,Spits H.Human innate lymphoid cells[J].Blood,2014,124:700-709.
- [15]Charmaine van Eeden,Lamia Khan,Mohammed S Osman,et al.Natural killer cell dysfunction and its role in COVID-19[J].Int J Mol Sci,2020,21:1-18.
- [16]Magali L G,Vivien Be' ziat,Julie D, et al.Human NK cells display major phenotypic and functional changes over the life span[J].Aging Cell,2010,9(4):527-535.
- [17]孙健,陈军浩,张葵.脐血中CD56^{bright}CD16^{dim} NK细胞亚群的检测[J].中国实验诊断学,2012,16(11):2060-2062.
- [18]Sivori S,Vacca P,Del Zotto G,et al.Human NK cells: surface receptors, inhibitory checkpoints, and translational applications[J].Cell Mol Immunol,2019,16(5):430-441.
- [19]Gounder S S,Abdullah B J J,Mohd Radzuanb N E I B,et al.Effect aging on NK cell population and their proliferation at ex vivo culture condition[J].Anal Cell Pathol,2018,2:7871814.
- [20]Kim K,Admasu T D,Stolzinger A,et al.Enhanced co-culture and enrichment of human natural killer cells for the selective clearance of senescent cells[J].Aging,2022,14(5):2131-2147.
- [21]Reed R G,Presnell S R,Al-Attar A,et al.Perceived stress, cytomegalovirus titers, and late-differentiated T and NK cells:Between, within-person associations in a longitudinal study of older adults[J].Brain Behav Immun,2019,80:266-274.
- [22]Meredith P J,Walford R L.Autoimmunity, histocompatibility,and aging[J].Mech Ageing Dev,1979,9(1-2):61-77.
- [23]Beli E,Duriancik D M,Clinthorne J F,et al.Natural killer cell development and maturation in aged mice[J].Mech Ageing Dev,2014,135:33-40.
- [24]Goh C C,Rogerson K M,Lee H C,et al.Hepatitis C virus-induced myeloid-derived suppressor cells suppress NK Cell IFN-γ production by altering cellular metabolism via arginase-1[J].J Immunol,2016,196(5):2283-2292.
- [25]Shen C F,Yen C L ,Fu Y C,et al.Innate immune responses of vaccinees determine early neutralizing antibody production after chadox1ncov-19 vaccination[J].Front Immunol,2022,13:1-10.
- [26]Reed R G,Al-Attar A,Presnell S R,et al.A longitudinal study of the stability, variability, and interdependencies among late-

- differentiated T and NK cell subsets in older adults[J].*Exp Gerontol*,2019,121:46-54.
- [27]Streltsova M A,Erokhina S A,Kanevskiy L M,et al.Analysis of NK cell clones obtained using interleukin-2 and gene-modified K562 cells revealed the ability of "senescent" NK cells to lose CD57 expression and start expressing NKG2A[J].*PLoS One*,2018,13(12):1-19.
- [28]Rodrigues-Santos P,López-Sejas N,Almeida J S,et al.Effect of age on NK cell compartment in chronic myeloid leukemia patients treated with tyrosine kinase inhibitors[J].*Front Immunol*,2018,9:1-13.
- [29]Mace E M,Zhang J Y,Siminovitch K A,et al.Elucidation of the integrin LFA-1-mediated signaling pathway of actin polarization in natural killer cells[J].*Blood*,2010,116(8):1272-1279.
- [30]Hazeldine J,Hampson P,Lord J M.Reduced release and binding of perforin at the immunological synapse underlies the age-related decline in natural killer cell cytotoxicity[J].*Aging Cell*,2012,11(5):751-759.
- [31]Sagiv A,Biran A,Yon M,et al.Granule exocytosis mediates immune surveillance of senescent cells[J].*Oncogene*,2013,32(15):1971-1977.
- [32]Ovadya Y,Landsberger T,Leins H,et al.Impaired immune surveillance accelerates accumulation of senescent cells and aging[J].*Nat Commun*,2018,9(1):5435.
- [收稿日期]2022-12-30
- 本文引用格式: 秦红, 邹霓霞, 王启华. 人NK细胞亚群的生物学变化与机体衰老的关系[J].*中国美容医学*,2024,33(4):191-194.