

NK 细胞与衰老及年龄相关疾病

白宗科, 何无霜, 李忠

【摘要】 自然杀伤 (NK) 细胞是先天免疫系统的关键组成部分, 能识别并清除衰老的、受病毒感染的、突变的细胞及肿瘤细胞, 从而在维持机体健康和预防疾病方面发挥重要作用。随着年龄的增长, NK 细胞的免疫监视功能可能下降, 表现为未成熟的 CD56^{bright} NK 亚群数量逐渐下降, 而高分化 CD56^{dim} NK 细胞升高, 抑制性受体表达增加和激活性受体表达下降, 这些变化可导致免疫衰老, 降低免疫清除功能, 以致衰老细胞积累、免疫细胞功能下降、体内炎症持续存在及多种与年龄相关疾病的发生。研究揭示, NK 细胞的活性与个人的健康状况, 衰老和长寿密切相关。因此, 深入了解 NK 细胞在健康维系中的作用对于拓展 NK 细胞的应用、延缓衰老和治疗年龄相关疾病都具有重要意义。

【关键词】 自然杀伤细胞; 衰老; 先天免疫系统; 抗衰

中图分类号: Q28; R456

文献标识码: A

文章编号: 1673-713X (2025) 05-0558-09

NK cells in aging and age-related diseases

【Abstract】 Natural killer (NK) cells are a key component of the innate immune system, playing an important role in maintaining health and preventing diseases by recognizing and killing senescent cells, virus-infected cells, and mutated tumor cells. With advancing age, the immune surveillance capacity of NK cells may decline, characterized by a gradual decrease in the number of immature CD56^{bright} NK subsets and an increase in highly differentiated CD56^{dim} NK cells, along with upregulated expression of inhibitory receptors and downregulated expression of activating receptors. These changes can lead to immunosenescence, and are associated with the accumulation of senescent cells, decreased immune cell function, persisting inflammation in the body, and the occurrence of a variety of age-related diseases. Emerging studies have revealed that the activity of NK cells is closely linked to an individual's health status, aging and longevity. Therefore, a deep understanding of the role of NK cells in maintaining health is crucial for expanding their applications, treating age-related diseases, and slowing down aging.

【Keywords】 natural killer cell; aging; innate immune system; anti-aging

自然杀伤 (natural killer, NK) 细胞是先天免疫系统的重要组成部分, 其发现和研究史可以追溯到 20 世纪 70 年代。当时科学家们首次观察到一类能够非特异性杀伤肿瘤细胞的淋巴细胞。随着研究的深入, 这些细胞被证明是非淋巴细胞的杀伤性细胞, 称之为 NK 细胞, 并证实是机体免疫监视的关键细胞类型之一, 通过识别并杀死被病毒感染的细胞和某些类型的肿瘤细胞, 从而保护机体免受侵害。随着人口老龄化问题的日益严重, 衰老相关的疾病负担不断加重, 研究 NK 细胞在衰老过程中的作用, 以及如何通过调节 NK 细胞功能来延缓衰老, 具有重要的科学意义和巨大临床应用价值^[1]。

衰老是指机体随着时间推移发生的功能性退化, 涉及细胞、组织和器官水平的改变。衰老过程不仅影响个体的生活质量, 还增加了社会医疗保健的负担。全球正经历着前所未有的老龄化进程。根据联合国数据, 到 2050 年, 全球 60 岁以上人口预计将翻一番, 达到 21 亿。这一趋势带来了巨大的公共卫生挑战, 其中年龄相关疾病的负担尤为突

出。中国 2023 年数据显示, 60 岁以上的人口约 2.97 亿, 约占总人口的 21.1%, 预测 2035 年将突破 30%。心血管疾病、癌症、神经退行性疾病等慢性疾病发病率随年龄增长而显著上升, 成为导致老年人残疾和死亡的主要原因。全球每年约有 1790 万人死于心血管疾病, 其中大部分为老年人。癌症是导致死亡的第二大原因, 60 岁以上人群的癌症发病率显著高于年轻人群。阿尔茨海默病、帕金森病等神经退行性疾病严重影响老年人的生活质量, 给家庭和社会带来沉重负担。

深入理解和揭示衰老的生物学机制, 寻找延缓衰老、健康生活的方法, 已经成为社会广泛的需要。NK 细胞作为免疫系统的关键组成部分, 在衰老过程中扮演着举足轻重的作用, 其活性变化与衰老进程密切相关^[2], 并在抗肿瘤、抗病毒和抗衰老中发挥关键作用。研究表明, NK 细胞功能随

作者单位: 518120 广东, 深圳泽医细胞治疗研究院衰老与长寿研究中心

通信作者: 李忠, Email: zli@zeyi.net.cn

收稿日期: 2025-02-08

年龄增长而下降,这可能与年龄相关疾病的发生发展有关。研究 NK 细胞在衰老中的作用及应用,不仅有助于揭示衰老的分子机制,还可能为开发新的抗衰老产品,提出长寿的综合性方案做出贡献。本综述通过探讨 NK 细胞在衰老中的作用机制及其在抗衰老中的研究进展,提出未来利用 NK 细胞实现抗衰老的新策略和方向。

1 NK 细胞的功能与特性

1.1 NK 细胞的发现

在 20 世纪中期,科学家们已经知道人体免疫系统依赖于两大主要细胞群体——T 细胞(细胞介导的免疫)和 B 细胞(抗体生产,体液免疫)。然而,科学家注意到某些免疫现象不能完全用 T 细胞和 B 细胞解释,提示可能存在其他重要的免疫细胞。1975 年, Kiessling 等^[3-4]在研究小鼠脾脏细胞时,发现了一群特殊的淋巴细胞,它们可以在没有抗体或主要组织相容性复合体(MHC)限制的情况下,直接杀伤某些肿瘤细胞。同年, Herberman 等^[5]在研究小鼠的抗肿瘤免疫时也发现,即使未经过任何抗原刺激的健康动物,也存在一种天然的细胞毒性。这种细胞被证明是独立于 T 细胞和 B 细胞的,故将这类细胞称为天然杀伤细胞(natural killer cell, NK),其特性是:①不依赖抗原:与 T 细胞不同, NK 细胞无需特定抗原即可杀伤靶细胞;②快速反应:它们是先天免疫的一部分,可以在感染或肿瘤形成的早期迅速起作用;③靶向特性:优先杀伤受病毒感染或癌变的“异常”细胞,而对正常细胞不伤害。

1.2 NK 细胞基本功能

20 世纪 80 年代,科学家逐渐明确了 NK 细胞的作用机制^[6],首先, NK 细胞具有抑制和激活受体,可非特异性识别和杀伤靶细胞,并依赖于活化和抑制受体间的平衡。其次,其作用分子机制是 NK 细胞通过释放穿孔素和颗粒酶诱导靶细胞凋亡^[7-8]。近年来, NK 细胞和 CAR-NK 细胞在癌症免疫治疗中发挥了独特的作用,已有多篇综述^[9-10],这里不再详细介绍。

1.3 NK 细胞与免疫衰老的关系

随着年龄的增长, NK 细胞的功能会出现衰退,这与免疫衰老密切相关。研究发现,老年人的 NK 细胞在数量上可能保持不变,但其杀伤活性和细胞因子的产生能力往往下降^[11]。这种功能的减弱可导致对病毒感染和肿瘤细胞的监控能力降低,从而增加老年人群感染和癌症的风险。此外, NK 细胞在免疫监视中的作用减弱还可能与慢性炎症和自身免疫疾病的发生有关。因此,了解 NK 细胞与免疫衰老之间的关系对于开发新的抗衰老策略和治疗相关疾病具有重要意义。

2 NK 细胞在衰老发生中的作用

2.1 免疫衰老中 NK 细胞的变化

在免疫衰老过程中, NK 细胞的表面受体表达模式也会发生改变^[12]。例如,一些与细胞识别和杀伤功能相关的受

体表达量可能会减少,而与抑制性信号传导相关的受体表达量则可能增加。这种受体表达的改变进一步削弱了 NK 细胞的免疫监视能力。此外, NK 细胞内的信号传导途径也可能受到影响,导致其对靶细胞的应答能力下降。研究还表明, NK 细胞在衰老过程中可能经历代谢重编程,影响其能量产生和细胞存活。因此,深入研究这些变化对于开发能够恢复或增强 NK 细胞功能的干预措施至关重要^[2]。

2.1.1 数量变化 随年龄增大, NK 总数略增加,与 T 细胞和 B 细胞减少不同,老年人外周血中 NK 细胞的绝对数量通常保持稳定,甚至有所增加^[13],在百岁老人血液可看到同样情况^[14]。

2.1.2 表型与功能变化 CD56^{bright} NK 细胞减少:这一亚群以分泌细胞因子为主,具有较低的细胞毒性。CD56^{dim} NK 细胞相对增加:这一亚群以细胞毒性为主,但其功能也可能因衰老而受损。抑制性受体增加:如杀伤性抑制受体表达增加,可能导致靶细胞的免疫逃逸。激活性受体减少:如自然杀伤细胞 2 组成员 D (natural killer group 2, member D, NKG2D) 表达下降,削弱了 NK 细胞对肿瘤细胞和受病毒感染细胞的识别。衰老导致 NK 细胞活性下降,这与受体信号传导效率降低和穿孔素与颗粒酶分泌减少有关。细胞因子分泌减少,如 IFN- γ 的分泌减少,削弱了 NK 细胞对病毒和肿瘤的控制能力^[15](表 1)。

2.1.3 炎症环境的影响 与衰老相关的化学因子信号传递改变可能导致 NK 细胞迁移能力减弱,限制其到达感染或病变部位的效率。老年人中普遍存在慢性低度炎症(亦称为炎症性衰老),表现为促炎因子(如 IL-6、TNF- α 、C-反应蛋白)水平升高。长期的炎症环境可能通过抑制 NK 细胞功能或诱导其耗竭,加速免疫衰老。

2.1.4 代谢变化 细胞代谢途径的改变(如线粒体功能障碍、糖酵解活性降低)可能影响 NK 细胞的能量供应和杀伤活性。

2.1.5 免疫环境改变 T 细胞和 B 细胞功能下降可能间接影响 NK 细胞的功能,例如缺乏与其他免疫细胞的协同作用。衰老引起的骨髓造血功能障碍,也影响 NK 细胞的产生和成熟。

2.2 NK 细胞衰老的分子机制

由于细胞存活期、年龄或感染等原因,可引起 NK 细胞衰老死亡。主要的衰老机制包括:①细胞周期阻滞:p16^{INK4a} 表达上调,抑制 CDK4/6,导致 Rb 蛋白持续活化,细胞周期阻滞在 G1 期。同样, DNA 损伤激活 p53,诱导 p21 表达,抑制 CDK2,也引起细胞周期阻滞;②DNA 损伤积累:随着年龄增长,端粒酶活性降低,端粒缩短,触发 DNA 损伤反应,引起共济失调毛细血管扩张症突变蛋白/共济失调毛细血管扩张症和 Rad3 相关蛋白(ATM/ATR)激酶激活,磷酸化 H2AX (γ -H2AX),招募 DNA 修复蛋白;③线粒体功能障碍:线粒体功能障碍导致活性氧(ROS)生成增加,线粒体膜电位降低,ATP 生成减少,进一步损害 DNA、蛋白质和脂质代谢;④代谢改变:衰老 NK 细胞依

表 1 NK 细胞表面受体的名称、分类、相应配体及其功能

受体类型	受体名称	分类	功能
激活性受体	NGK2D	C 型凝集素样受体	识别主要组织相容性复合体 I 类多聚肽相关序列 A 和 B (MICA/B)、UL16 结合蛋白 (ULBP) 等应激分子, 介导对感染细胞和肿瘤细胞的杀伤
	NCRs (NKp46, NKp30, NKp44)	自然细胞毒性受体	识别病毒或肿瘤细胞表面的配体, 直接介导 NK 细胞的杀伤作用
	CD16 (FcγRIII)	IgG Fc 受体	介导抗体依赖性细胞介导的细胞毒性 (ADCC), 识别抗体包被的靶细胞
	DNAM-1 (CD226)	免疫球蛋白超家族受体	识别 CD112 (PVRL2) 和 CD155 (PVR), 增强 NK 细胞对肿瘤细胞的杀伤能力
	2B4 (CD244)	信号淋巴细胞活化标志物 (SLAM) 家族受体	与 CD48 结合, 调节 NK 细胞的活化和杀伤功能
	NGK2C	C 型凝集素样受体	与 HLA-E 结合, 参与对病毒感染细胞的识别和杀伤
抑制性受体	KIRs (KIR2DL 1-4, KIR3DL 1-3)	免疫球蛋白样受体	识别 HLA-I 类分子 (如 HLA-C、HLA-B), 抑制 NK 细胞对自身细胞的杀伤
	NGK2A	C 型凝集素样受体	与 HLA-E 结合, 传递抑制信号, 防止 NK 细胞攻击正常细胞
	LIR-1 (ILT2/CD85j)	免疫球蛋白样受体	识别 HLA-I 类分子, 抑制 NK 细胞活性
	TIGIT	免疫球蛋白超家族受体	与 CD155 结合, 抑制 NK 细胞功能, 调节免疫耐受
	CD94/NGK2A	C 型凝集素样受体	与 HLA-E 结合, 传递抑制信号, 防止 NK 细胞攻击正常细胞
	PD-1 (CD279)	免疫检查点受体	与 PD-L1/PD-L2 结合, 抑制 NK 细胞活性, 参与免疫逃逸

注: 激活性受体: 识别靶细胞表面的应激分子或病原相关分子, 触发 NK 细胞的杀伤功能。抑制性受体: 识别自身 MHC-I 类分子, 防止 NK 细胞攻击正常细胞, 维持免疫耐受。

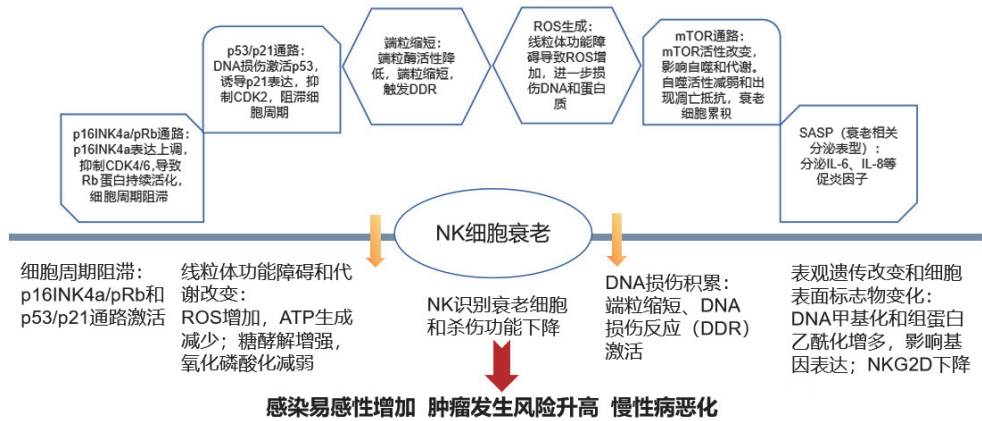


图 1 NK 细胞衰老机制示意图 (横线上面代表衰老相关信号传递途径失调和改变, 横线下面代表 NK 细胞衰老出现的功能障碍及后果)

赖糖酵解供能, 氧化磷酸化减弱。另外, mTOR 活性改变, 也会影响自噬和代谢平衡; ⑤细胞表面标志物变化: 杀伤细胞免疫球蛋白样受体表达下降, 影响 NK 细胞对靶细胞的识别和杀伤。NGK2D 表达下调, 降低 NK 细胞对肿瘤细胞和感染细胞的识别能力; ⑥衰老相关分泌表型增加促炎因子分泌, 如 IL-6、IL-8 等促炎因子, 影响周围细胞和组织。还有基质金属蛋白酶的分泌, 影响细胞外基质重塑和组织微环境; ⑦自噬减弱和凋亡抵抗: 自噬活性降低, 导致受损细胞器和蛋白质积累; 衰老 NK 细胞对凋亡信号抵抗, 导致其在组织中长期存在; ⑧表观遗传改变: DNA 甲基化模式改变, 影响基因表达; 组蛋白乙酰化和甲基化改变, 影响染色质结构和基因转录 (图 1)。

2.3 NK 细胞功能衰退的后果

NK 细胞功能衰退可导致 ①加速衰老发生: 如皮肤皱

纹增多, 肌肉减少, 骨质疏松, 牙齿断裂或脱落, 记忆力下降, 关节障碍等; ②感染易感性增加: 老年人对病毒 (如流感、巨细胞病毒) 和细菌感染更为敏感, 更容易发病; ③肿瘤发生风险升高^[16]: NK 细胞对肿瘤的免疫监视作用减弱, 可能导致癌症发病率增加; ④慢性病恶化^[17]: NK 细胞功能异常可能加剧与衰老相关的心血管疾病、代谢疾病和神经退行性疾病。

3 NK 细胞与年龄相关性疾病

3.1 NK 细胞与肿瘤^[18]

NK 细胞通过识别缺乏 MHC-I 分子的异常细胞和肿瘤细胞而激活杀伤效应。但免疫衰老会引起 NK 细胞的激活受体减少, 如 NGK2D 表达下降, 降低了对肿瘤细胞的识别能力。另外, 细胞毒性和细胞因子分泌能力下降, 以致

降低肿瘤免疫监视作用。再者, NK 细胞毒性杀伤力降低, 如颗粒酶和穿孔素分泌减少, 削弱了杀伤突变或肿瘤细胞的能力。

在肿瘤微环境中, NK 的作用不容忽视^[19]。研究发现, 肿瘤微环境中免疫抑制因子(如乳酸、腺苷)对 NK 细胞有抑制作用^[20]。不同组织也存在组织特异性 NK 细胞, 这些细胞在识别和清除肿瘤细胞方面发挥着关键作用。例如, 肝脏中的 NK 细胞能够耐受高浓度的乳酸和腺苷, 这些是肿瘤微环境中常见的免疫抑制因子。因此, 了解这些组织特异性 NK 细胞的特性对于开发针对特定肿瘤的免疫治疗策略至关重要。

常见衰老相关肿瘤包括乳腺癌^[21]、肺癌^[22]、前列腺癌^[23-24]等。在血液肿瘤, 如淋巴瘤和白血病, NK 细胞功能障碍可能导致恶性血液疾病的发生^[25]。NK 细胞功能作为生物标志物用于评估肿瘤免疫状态和预测治疗效果。NK 细胞疗法(如工程化 NK 细胞、CAR-NK 及其与细胞因子治疗或免疫检查点抑制剂联合应用)在肿瘤治疗中呈现积极疗效^[26]。

3.2 NK 细胞与感染性疾病

NK 细胞是抗病毒免疫的第一道防线, 通过识别病毒感染细胞, 快速清除病毒^[27-28]。当 NK 功能下降时, 病毒感染变得频繁且严重: 如流感、巨细胞病毒等老年人感染症状较明显。一些慢性病毒感染, 如乙肝病毒、丙肝病毒可能因 NK 细胞功能受损而进展为慢性疾病。近年来, NK 细胞治疗 HIV 和 COVID-10 感染取得一定疗效^[29-30]。

NK 细胞对某些细菌感染也有对抗作用, 衰老引起的 NK 细胞功能减弱会使老年人更易发生严重的细菌感染或败血症。

3.3 NK 细胞与心血管疾病

NK 细胞能识别并清除衰老细胞, 减少其分泌的促炎因子, 从而保护血管。当 NK 功能下降, 比如 NK 细胞清除衰老内皮细胞的能力下降, 可能加剧动脉粥样硬化^[31]。炎症作用进一步损害心血管可导致血管改变, 诱发高血压。通过药物治疗和生活方式改变的心血管风险管理, 可见 NK、NKT 样细胞和 CD4⁺ 细胞的衰老表型持续减少, 同时幼稚的表型增加^[32]。携带 $\alpha\beta$ 型 T 细胞抗原受体的恒定型 NK 细胞可识别糖脂抗原, 在实验诱导的小鼠免疫和(或)炎症性疾病中表现出双重缓解或加重的结果^[33]。

3.4 NK 细胞与代谢性疾病

在代谢性疾病中, NK 细胞的活性与肥胖、糖尿病等疾病的发展密切相关^[34]。研究发现, 肥胖个体的 NK 细胞数量和活性往往低于正常体重者, 这可能与脂肪组织中慢性炎症环境有关。脂肪组织中的炎症因子(如 TNF- α 和 IL-6)能够抑制 NK 细胞的功能, 导致其对靶细胞的杀伤能力下降。此外, NK 细胞在调节胰岛素敏感性方面也发挥作用, 能够通过分泌细胞因子(如 IFN- γ)来影响脂肪细胞和肌肉细胞的代谢状态。因此, NK 细胞功能的异常可能与胰岛素抵抗和 2 型糖尿病的发生有关。主要代谢性疾病见于 2 型

糖尿病, NK 细胞功能障碍可能加速胰岛 β 细胞破坏^[35]及肥胖相关疾病, 包括脂肪肝和代谢综合征。NK 影响代谢的主要机制: ①代谢胰岛素抵抗: NK 细胞与脂肪组织中的免疫环境密切相关, 功能异常可能加剧胰岛素抵抗^[36]。②脂肪炎症: 儿童期肥胖可激活 NK 细胞, 代谢性压力会导致抗病功能下降^[37]。肥胖相关的慢性炎症中, NK 细胞可能通过与巨噬细胞的相互作用影响脂肪组织的代谢功能^[38]。

3.5 NK 细胞与神经退行性疾病

通常脑脊液中以 CD56^{bright} NK 细胞为主, 神经组织炎症也会招募 CD56^{dim} 到脑部病变部位^[39]。神经退行性疾病中 NK 清除异常细胞的能力下降, 可加速阿尔茨海默病的病理进程^[40]。在帕金森病患者中还观察到 CD57⁺CD28⁺ NK 细胞亚型降低^[41]。在退行性病变中, NK 细胞通过释放多种炎症分子(如 IFN- γ 、趋化因子 CCL3/MIP-1 α 和 CCL4/MIP-1 β)来发挥重要的免疫调节功能。另外, NK 细胞表面的受体通过与异源三聚体 G 蛋白偶联, 可以识别和破坏发生转化的细胞或病毒感染的细胞, 有可能加重神经系统炎症反应。

3.6 NK 细胞与自身免疫性疾病

自身免疫性疾病在发达国家可影响约 5% 的人口。其发病机制是多因素的, 仍有待完全阐明。尽管自身免疫性疾病主要是由于 B 和 T 淋巴细胞造成的, 但 NK 细胞也被认为在促进和(或)维持改变的适应性免疫反应中发挥作用。NK 细胞在自体免疫疾病(如系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎)中具有双重作用(保护和致病)^[42-43]。NK 细胞通过与 DC 和 T 细胞协同不同的受体-配体结合作用, 参与建立外周耐受性和免疫调节以预防自身免疫性疾病发作。然而, 在人类白细胞 I 类抗原(HLA-I)介导的涉及 NK 细胞的针对自身抗原的激活免疫反应也可能发生。初步研究尚未将 NK 细胞与 NK T 细胞区分开来。最近几项研究表明, 自身免疫性疾病患者外周血和受影响组织中的 NK 细胞数量和功能发生了变化^[44], 例如细胞毒性缺陷, 外周血 NK 细胞的减少, 损伤组织中 NK 细胞增多等。然而, 在不同的病理中, 甚至在相同的自身免疫性疾病中, NK 细胞可以发挥抑制自身免疫性疾病的作用, 例如 NK 细胞回输在自身免疫动物模型中可改善疾病的严重程度^[45]。

4 NK 细胞的抗衰应用

NK 细胞不仅具有强大的抗癌作用, 而且还表现出对抗衰的功效。与中年人和其他老人相比, 多数百岁老人的 NK 细胞保持高活性, 说明了保持 NK 细胞活性有利于长寿^[14]。

4.1 提升 NK 细胞活性和功能的策略

基于文献和数据研究, 提升 NK 细胞活性和功能的方法归纳如下: ①服用营养补充剂: 通过服用大蒜素、锌等增强 NK 细胞活性。例如在一项随机双盲试验中, 每组 60 个健康受试者, 每天服用大蒜提取物 2.56 g, 45 d 后发现 $\gamma\delta$ T 细胞和 NK 细胞增殖好于安慰剂组, 并且 90 d 后能明显

降低感冒症状^[46]。锌是重要微量元素,补充锌可提高 NK 活性,恢复 NK 细胞毒性^[47]。②利用免疫调节剂:如 IL-15 和 IL-21,来刺激 NK 细胞的增殖和活化。IL-15 是调节 NK 介导的免疫反应的关键调节剂。体外加入 IL-15,可通过刺激免疫受体酪氨酸激活序列 (ITAM) 信号通路,提升幼稚 NK 细胞 IFN- γ 转录水平^[48]。IL-15 和 IL-21 刺激 NK 细胞产生的外泌体含有穿孔素和颗粒酶,可引起肝癌细胞 (Hep3B) 凋亡并激活 Bax,裂解 Caspase 3、PARP,释放穿孔素和颗粒酶,抑制抗凋亡蛋白 (Bcl-2)^[49]。③应用基因编辑技术增强 NK 细胞功能:如用 CRISPR-Cas9 技术,敲除胎盘衍生的 CD34⁺ 造血干细胞的 Cbl 原癌基因 B (ubiquitin ligase Casitas B- lineage lymphoma pro-oncogene-b, CBLB),可促进 NK 分化,纯度超过 90% (CD56⁺CD3⁻),与未进行基因编辑的细胞相比,NK 细胞具有更高的细胞杀伤活性^[50]。④靶向药物的应用:低剂量硼替佐米可提高 NKG2D 配体和 DNAX 辅助分子-1 (DNAM-1) 配体的表达,增强 NK 细胞介导的对多发性骨髓瘤的裂解^[51]。⑤实施定期的体育锻炼:以促进 NK 细胞的免疫功能和代谢健康。在一项高强度耐力测试 24 h 后,14 个肿瘤患者与 14 个健康者对照呈现同样的细胞水平变化趋势,以及 NKG2D 受体表达升高,说明运动锻炼可影响 NK 细胞活性^[52]。⑥采用特定的饮食模式:比如地中海饮食,来改善 NK 细胞的代谢环境。在对 12 篇前瞻性研究的荟萃分析中发现地中海饮食依从性的增加可降低 9% 死亡率、9% 心血管疾病、6% 癌症、13% 帕金森病和阿尔茨海默病的发病率^[53]。

4.2 NK 细胞治疗在抗衰和疾病治疗中的应用

4.2.1 癌症免疫治疗 非基因修饰的和基因修饰的 NK 细胞可来源于自体、脐带血和 iPS 诱导分化,至少有 22 项临床试验在血液和实体肿瘤中开展临床试验^[18,54]。

4.2.2 清除衰老细胞和抗衰老 免疫细胞清除衰老细胞是一个复杂而精细的过程,其中 NK 细胞扮演了“第一响应者”和“主要执行者”的关键角色 (表 2)。凭借其无需预敏、快速反应的能力,成为感知和清除早期衰老细胞的“先锋部队”。其功能状态直接决定了衰老细胞清除的效率起点。清除衰老细胞并非由单一细胞完成,而是一个高度协同的过程: NK 细胞率先攻击,并分泌信号 (如 IFN- γ) 来激活巨噬细胞和促进 T 细胞响应;巨噬细胞负责清理战场并为 T 细胞提供抗原信息;细胞毒性 T 细胞随后被激活,对衰老细胞进行更精准、更强效的清除,并形成免疫记忆。

4.2.3 缓解症状 自身免疫性疾病治疗在自身免疫性疾病治疗中,通过调节 NK 细胞的活性,减少其对自身组织的攻击,缓解症状。

4.2.4 发挥抗感染和抗排异作用 移植医学中应用 NK 细胞可发挥抗感染和抗排异的作用。可用于移植前有急性排异反应的患者。血液中存在高水平未成熟的 CD56^{bright}CD16⁻ 亚群和低水平的 CD56^{dim}CD16⁺ 亚群相对于免疫稳定的患者,伴有 NKp30 高表达^[55]。在异体免疫中,NK 细胞也参与介导反应,如抗体依赖的细胞介导的细胞毒性作用 (ADCC) 导致的细胞毒性作用^[56]。

4.2.5 慢性炎症性疾病治疗 研究 NK 细胞在慢性炎症性疾病中的作用,开发新的治疗策略以减轻炎症反应。慢性肝炎病毒可降低 NK 细胞激活受体的表达,增加 CD94⁺ NK 细胞,降低 TNF- α 和 IFN- γ 分泌及细胞杀伤力^[57]。

4.2.6 疫苗开发 利用 NK 快速反应和广谱杀伤能力,开发激活 NK 细胞的疫苗,可提高疫苗的效果。NK 细胞是先天免疫系统的重要组成部分,能够快速识别并杀伤病毒感染细胞和肿瘤细胞,无需预先致敏。通过自体 NK 细胞体外激活,或改造 NK 细胞使之对病毒或肿瘤抗原产生识别,即可发挥其治疗与预防作用^[58-59]。

4.2.7 抗衰药物筛选 基于 NK 细胞活性评估抗衰药物的效果。通过观察药物对 NK 活性的影响,评价是否改善 NK 活性及潜在抗衰老作用。

4.2.8 细胞疗法 开发工程化靶向肿瘤抗原的 CAR-NK 细胞^[60],用于治疗肿瘤,也可以靶向衰老细胞,通过清除衰老细胞来抗衰老^[9],并辅助肿瘤治疗。

4.2.9 联合疗法 结合抗炎药物 (如抗病毒药),抗衰药物 (如雷帕霉素、NAD⁺ 增强剂),降糖药 (如二甲双胍) 和免疫调节剂 (如 IL-15 等),通过综合治疗,改善整体免疫微环境和免疫功能,起到抗感染、抗肿瘤和抗衰老作用。

5 研究热点

当前 NK 研究的热点包括 NK 细胞在肿瘤免疫治疗中的应用,以及如何通过基因编辑技术提高 NK 细胞的靶向性和持久性。此外,研究者们也在探索 NK 细胞与其他免疫细胞 (如 T 细胞) 的相互作用,以及它们在免疫微环境中的协同效应。同时,随着单细胞测序技术的发展,科学家们能够更深入地了解 NK 细胞的异质性及其在不同疾病状态下的功能变化。这些研究热点不仅推动了 NK 细胞基础研究的深入,也为临床应用提供了新的思路和方法。

表 2 NK 细胞在清除衰老细胞中的作用和调控

主要作用机制	特点与重要性	调控 (影响) 因素
识别: 通过激活型受体 (如 NKG2D) 识别衰老细胞表面高表达的应激配体 (如 MICA/B、ULBPs)	先天免疫主力: 无需预先致敏即可快速响应,是清除衰老细胞的第一道防线	正向调控: IL-27、IL-15 等细胞因子可增强其活性
杀伤: 直接细胞毒性: 释放穿孔素和颗粒酶,诱导衰老细胞凋亡 死亡受体途径: 通过 FasL 或 TRAIL 与衰老细胞上的相应受体结合,触发凋亡信号	核心作用: 在许多组织中 (如肝脏、肺部) 是最主要的衰老细胞清除者 启动适应性免疫: 通过分泌细胞因子 (如 IFN- γ) 招募和激活其他免疫细胞	负向调控: 衰老细胞分泌的 TGF- β 、PGE2 等因子会抑制 NK 细胞功能

5.1 NK 细胞在衰老过程中与免疫炎症、代谢失调的交互作用

随着年龄的增长, NK 细胞的功能逐渐下降, 这可能导致免疫炎症的加剧和代谢失调的发生。NK 细胞的功能衰退可能使其对病原体和异常细胞的清除能力减弱, 从而增加感染风险和肿瘤的发生。同时, NK 细胞与免疫系统的其他组成部分之间的相互作用也可能发生改变, 导致整体免疫功能的下降。在代谢方面, NK 细胞的功能与代谢状态密切相关。随着年龄的增长, 代谢失调如肥胖、糖尿病等的发生率增加, 这些代谢性疾病可能影响 NK 细胞的正常功能。反过来, NK 细胞的功能异常也可能加剧代谢失调, 形成恶性循环。因此, 研究 NK 细胞在衰老过程中与免疫炎症、代谢失调的交互作用, 对于理解衰老的生物学机制以及开发针对衰老相关疾病的有效治疗方法具有重要意义。

5.2 新型生物标志物的发现用于评估 NK 细胞的抗衰能力

近年来, 科学家们在探索 NK 细胞抗衰能力方面取得了显著进展。通过高通量测序、蛋白质组学和代谢组学等先进技术手段, 已经发现了一些与 NK 细胞功能密切相关的新型生物标志物。这些标志物不仅能够反映 NK 细胞的活性状态, 还能预测其在衰老过程中的潜力。例如, 某些特定的基因表达模式、蛋白质丰度变化或代谢产物的积累, 已被证实与 NK 细胞的抗衰能力存在显著相关性。未来, 随着研究的深入, 这些新型生物标志物有望成为评估 NK 细胞功能、指导个性化抗衰老治疗的重要工具。

5.3 临床前和临床研究进一步深入地明确 NK 细胞疗法的安全性和有效性

从自体 NK、异体 NK 和 iPS-NK 以及 NK 细胞年轻化方面入手, 加大跨学科合作力度, 整合生物学、医学、生物信息学等多领域资源, 共同推进 NK 细胞临床应用的研究。进一步建立统一的研究标准和评价体系, 充分发挥 NK 细胞疗法在抗衰和抗肿瘤中的作用。

5.4 探讨 NK 细胞在组织修复和再生中的作用

这一研究方向不仅有助于揭示 NK 细胞在生理和病理条件下的新功能, 还可能为组织修复和再生领域提供新的治疗策略。例如, 通过调节 NK 细胞与干细胞的相互作用, 能够促进受损组织的快速修复和功能的恢复。未来可进一步探索 NK 细胞与不同类型干细胞之间的相互作用机制, 以及这种相互作用在组织修复和再生过程中的具体作用方式。这将为开发基于 NK 细胞和干细胞的新型治疗方法提供重要的理论基础和实验依据。

5.5 开发增强 NK 细胞功能的疗法, 用于延缓衰老相关疾病(如肿瘤、心血管疾病)

有报道了 NK 细胞清除衰老细胞的潜力^[61-62]。通过优化 NK 细胞的增殖、活化和持久性, 可以增强其对抗衰老相关疾病的能力。利用基因编辑技术, 如 CRISPR-Cas9, 对 NK 细胞进行改造, 例如增强其抗肿瘤活性或耐受抑制性微环境^[63], 促进 NK 扩增^[64], 以提高其特异性和效率, 也是一种有前景的研究方向。此外, 探索 NK 细胞与衰老细胞之间的相互作用机制, 理解 NK 细胞如何识别和清除

衰老细胞, 对于开发针对衰老相关疾病的新型疗法至关重要。

5.6 探讨骨髓中 NK 细胞的发育过程及关键调控因子研究

深入了解髓系蛋白(Eomes)、T-bet(T-box expressed in T cell)等调控因子如何影响 NK 细胞的发育和功能, 有助于设计更有效的策略来增强 NK 细胞在抗衰老治疗中的作用。同时, 对 NK 细胞亚群的深入研究, 特别是 CD56^{bright}与 CD56^{dim}亚群之间的分化路径和功能差异, 将为开发针对特定疾病的新型 NK 细胞疗法提供新的视角。

5.7 开发新型纳米材料或载体递送细胞因子或药物, 增强 NK 细胞功能

纳米材料或载体可以设计为具有靶向性, 精准地递送到 NK 细胞或特定的组织部位, 从而提高治疗效果并减少副作用。此外, 研究还可以聚焦于开发智能响应性材料, 其能够根据环境变化或特定的生物标志物释放药物, 进一步优化 NK 细胞的功能。未来, 跨学科合作也至关重要, 通过结合材料科学、生物技术和免疫学等领域的最新进展, 推动 NK 细胞疗法在抗衰老和疾病治疗领域的创新发展。

5.8 建立 NK 细胞活性的高通量药物筛选平台, 用于开发抗病毒或抗肿瘤药物

该平台将极大地加速药物研发进程, 快速筛选出具有潜力的候选药物, 为后续的临床前和临床研究奠定基础。同时, 借助先进的生物信息学工具, 可以深入分析筛选结果, 揭示药物作用机制, 为 NK 细胞疗法提供更加精准和个性化的治疗策略。

5.9 诱导多功能干细胞分化为 NK 细胞(iPSC-NK)或脐带血 NK 细胞扩展纯化

iPSC-NK 和脐血来源 NK 细胞可提供便利货架 NK, 新鲜制备的疗效更能保障, 保持了 NK 细胞免疫活性, 有助于临床疾病的治疗与清除衰老细胞的保健应用^[65]。

5.10 新型 NK 细胞亚群的功能研究

例如研究组织驻留型 NK 细胞在局部免疫防御中的作用^[66], 类 NK-CD8⁺ T 细胞在获得性和先天性免疫中的协同作用^[67]。

5.11 探讨未成熟 NK 细胞在免疫调控和发育过程中的角色

近年来, 未成熟 NK 细胞因其独特的免疫调控特性和在发育过程中的关键作用而受到广泛关注。研究这些细胞有助于我们更深入地理解 NK 细胞的发育轨迹和免疫功能的调控机制。通过揭示未成熟 NK 细胞如何与其他免疫细胞相互作用, 以及它们在疾病发生和发展中的潜在作用, 可以为未来的免疫治疗和疾病干预提供新的策略。

5.12 记忆性 NK 细胞的研究

尽管传统上 NK 细胞被认为是无记忆性的, 但近年来的研究表明, 某些特定的 NK 细胞亚群能够在遇到病原体或肿瘤细胞后再次迅速响应, 表现出类似记忆细胞的特性。这一发现不仅改变了我们对 NK 细胞的传统认知, 也为开发新型免疫疗法提供了新的思路。未来的研究将进一步探索记忆性 NK 细胞的形成机制, 以及如何通过调控这些细胞来增强机体的抗感染和抗肿瘤能力^[68]。此外, 研究记忆

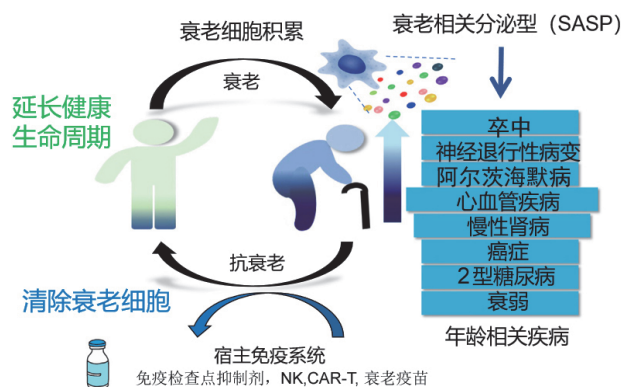


图 2 衰老与抗衰老的关系及年龄相关性疾病 (免疫检查点抑制剂、NK、CAR-T、衰老疫苗等可用来减少或清除衰老细胞^[69])

性 NK 细胞在疫苗诱导的免疫保护中的作用, 以及如何利用这些细胞来设计更有效的疫苗, 也将是这一领域的重要研究方向。

6 总结与展望

NK 细胞在免疫系统中扮演着关键角色, 其功能的多样性与复杂性为健康长寿提供了新的研究视角。随着对 NK 细胞亚群深入研究的推进, 对它们在局部免疫防御、免疫调控、记忆形成以及抗感染和抗肿瘤中的作用将更加清晰。未来的研究将着重于 NK 细胞亚群的异质性, 以及它们在衰老过程中的不同作用, 这将有助于开发出更精准的调控策略, 实现个性化抗衰老治疗。此外, 跨学科合作的加强, 结合纳米技术、基因工程和药物开发等领域的最新进展, 将极大提升 NK 细胞在抗衰老应用中的潜力。通过整合不同领域的知识和技术, NK 细胞研究的多学科融合将为人类健康长寿开辟新的途径。

随着年龄增长, 衰老细胞累积引起炎症因子分泌, 逐渐诱发多种年龄相关疾病 (图 2), 通过全生命周期的长寿计划, 清除衰老细胞, 获得健康和长寿。NK 细胞在清除衰老或感染细胞中起重要作用。未来对 NK 的研究将包括开发新的生物标志物, 用于监测 NK 细胞功能状态; 探索新的治疗策略, 如基因编辑技术, 来增强 NK 细胞的抗衰、抗肿瘤和抗感染能力; 以及“货架 NK”产品的完善和精准治疗。期待对 NK 细胞作用机制的不断挖掘, 让人们能更好地使用 NK 细胞来延缓衰老和治疗年龄相关疾病, 实现对衰老更精准的预防和治疗。同时, 生物信息学和 AI 大数据分析技术的发展, 也将有助于构建更为全面的衰老生物标志物网络和建立整合调控、临床诊疗应用机制。此外, 跨学科的研究也将推动 NK 细胞治疗技术的创新, 为实现个性化医疗和精准治疗奠定坚实基础。

参考文献

[1] Antonangeli F, Zingoni A, Soriani A, et al. Senescent cells: living or dying is a matter of NK cells[J]. J Leukoc Biol, 2019, 105(6):1275-1283.

[2] Solana R, Campos C, Pera A, et al. Shaping of NK cell subsets by aging[J]. Curr Opin Immunol, 2014, 29:56-61.

[3] Kiessling R, Klein E, Wigzell H. "Natural" killer cells in the mouse. I. Cytotoxic cells with specificity for mouse Moloney leukemia cells. Specificity and distribution according to genotype[J]. Eur J Immunol, 1975, 5(2):112-117.

[4] Kiessling R, Klein E, Pross H, et al. "Natural" killer cells in the mouse. II. Cytotoxic cells with specificity for mouse Moloney leukemia cells. Characteristics of the killer cell[J]. Eur J Immunol, 1975, 5(2):117-121.

[5] 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.

[6] Herberman RB, Reynolds CW, Ortaldo JR. Mechanism of cytotoxicity by natural killer (NK) cells[J]. Annu Rev Immunol, 1986, 4:651-680.

[7] Roder JC, Karre K, Kiessling R. Natural killer cells[J]. Prog Allergy, 1981, 28:66-159.

[8] Herberman RB. Natural killer (NK) cells[J]. Prog Clin Biol Res, 1981, 58:33-43.

[9] Yang D, Sun B, Li S, et al. NKG2D-CAR T cells eliminate senescent cells in aged mice and nonhuman primates[J]. Sci Transl Med, 2023, 15(709): eadd1951.

[10] Wu X, Matosevic S. Gene-edited and CAR-NK cells: Opportunities and challenges with engineering of NK cells for immunotherapy[J]. Mol Ther Oncolytics, 2022, 27:224-238.

[11] Mocchegiani E, Malavolta M. NK and NKT cell functions in immunosenescence[J]. Aging Cell, 2004, 3(4):177-184.

[12] Shaw AC, Joshi S, Greenwood H, et al. Aging of the innate immune system[J]. Curr Opin Immunol, 2010, 22(4):507-513.

[13] Ligthart GJ, Schuit HR, Hijmans W. Natural killer cell function is not diminished in the healthy aged and is proportional to the number of NK cells in the peripheral blood[J]. Immunology, 1989, 68(3):396-402.

[14] Sansoni P, Cossarizza A, Brianti V, et al. Lymphocyte subsets and natural killer cell activity in healthy old people and centenarians[J]. Blood, 1993, 82(9):2767-2773.

[15] Le Garff-Tavernier M, Béziat V, Decocq J, et al. Human NK cells display major phenotypic and functional changes over the life span[J]. Aging Cell, 2010, 9(4):527-535.

[16] Liu X, Li L, Si F, et al. NK and NKT cells have distinct properties and functions in cancer[J]. Oncogene, 2021, 40(27):4521-4537.

- [17] Camous X, Pera A, Solana R, et al. NK cells in healthy aging and age-associated diseases[J]. *J Biomed Biotechnol*, 2012, 2012:195956.
- [18] Myers JA, Miller JS. Exploring the NK cell platform for cancer immunotherapy[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2021, 18(2):85-100.
- [19] Larsen SK, Gao Y, Basse PH. NK cells in the tumor microenvironment[J]. *Crit Rev Oncog*, 2014, 19(1-2):91-105.
- [20] Degos C, Heinemann M, Barrou J, et al. Endometrial tumor microenvironment alters human NK cell recruitment, and resident NK cell phenotype and function[J]. *Front Immunol*, 2019, 10:877.
- [21] Ye J, Baer JM, Faget DV, et al. Senescent CAFs mediate immunosuppression and drive breast cancer progression[J]. *Cancer Discov*, 2024, 14(7):1302-1323.
- [22] Stokes KL, Cortez-Retamozo V, Acosta J, et al. Natural killer cells limit the clearance of senescent lung adenocarcinoma cells[J]. *Oncogenesis*, 2019, 8(4):24.
- [23] Barkin J, Rodriguez-Suarez R, Betito K. Association between natural killer cell activity and prostate cancer: a pilot study[J]. *Can J Urol*, 2017, 24(2):8708-8713.
- [24] Liu G, Lu S, Wang X, et al. Perturbation of NK cell peripheral homeostasis accelerates prostate carcinoma metastasis[J]. *J Clin Invest*, 2013, 123(10):4410-4422.
- [25] Wang Y, Chen C, Dong F, et al. NK cells play a significant role in immunosurveillance at the early stage of MLL-AF9 acute myeloid leukemia via CD226/CD155 interactions[J]. *Sci China Life Sci*, 2015, 58(12):1288-1298.
- [26] Shin E, Bak SH, Park T, et al. Understanding NK cell biology for harnessing NK cell therapies: targeting cancer and beyond[J]. *Front Immunol*, 2023, 14:1192907.
- [27] Mazumdar B, Bolanos FD, Tripathy SK. Viral infection transiently reverses activation receptor-mediated NK cell hyporesponsiveness in an MHC class I-independent mechanism[J]. *Eur J Immunol*, 2013, 43(5):1345-1355.
- [28] López-Botet M, Muntasell A, Martínez-Rodríguez JE, et al. Development of the adaptive NK cell response to human cytomegalovirus in the context of aging[J]. *Mech Ageing Dev*, 2016, 158:23-26.
- [29] Miller JS, Rhein J, Davis ZB, et al. Safety and virologic impact of haploidentical NK cells plus interleukin 2 or N-803 in HIV infection[J]. *J Infect Dis*, 2024, 229(5):1256-1265.
- [30] Liu WL, Kampouri E, Bui JK, et al. Off-the-shelf allogeneic natural killer cells for the treatment of COVID-19[J]. *Mol Ther Methods Clin Dev*, 2024, 32(4):101361.
- [31] Bruunsgaard H, Pedersen AN, Schroll M, et al. Decreased natural killer cell activity is associated with atherosclerosis in elderly humans[J]. *Exp Gerontol*, 2001, 37(1):127-136.
- [32] Good E, Åkerman L, Nyström S, et al. Changes in natural killer and T lymphocyte phenotypes in response to cardiovascular risk management[J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1):20810.
- [33] Iwabuchi K, Satoh M, Yoshino K, et al. Recent advances regarding the potential roles of invariant natural killer T cells in cardiovascular diseases with immunological and inflammatory backgrounds[J]. *Int Immunol*, 2024, 36(8):377-392.
- [34] Madruga MP, Grun LK, Santos LSMD, et al. Excess of body weight is associated with accelerated T-cell senescence in hospitalized COVID-19 patients[J]. *Immun Ageing*, 2024, 21(1):17.
- [35] Wang H, Cao K, Liu S, et al. Tim-3 expression causes NK cell dysfunction in type 2 diabetes patients[J]. *Front Immunol*, 2022, 13:852436.
- [36] Guastafierro S, Sessa F, Cerciello T, et al. Insulin therapy corrects NK cells abnormality in type I diabetes mellitus patients[J]. *Biomed Pharmacother*, 1996, 50(1):38-39.
- [37] Tobin LM, Mavinkurve M, Carolan E, et al. NK cells in childhood obesity are activated, metabolically stressed, and functionally deficient[J]. *JCI Insight*, 2017, 2(24):e94939.
- [38] Lee BC, Kim MS, Pae M, et al. Adipose natural killer cells regulate adipose tissue macrophages to promote insulin resistance in obesity[J]. *Cell Metab*, 2016, 23(4):685-698.
- [39] Schafflick D, Xu CA, Hartlehnert M, et al. Integrated single cell analysis of blood and cerebrospinal fluid leukocytes in multiple sclerosis[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1):247.
- [40] Rodriguez-Mogeda C, van Ansenwoude CMJ, van der Molen L, et al. The role of CD56(bright) NK cells in neurodegenerative disorders[J]. *J Neuroinflammation*, 2024, 21(1):48.
- [41] Tian J, Dai SB, Jiang SS, et al. Specific immune status in Parkinson's disease at different ages of onset[J]. *NPJ Parkinsons Dis*, 2022, 8(1):5.
- [42] Baxter AG, Smyth MJ. The role of NK cells in autoimmune disease[J]. *Autoimmunity*, 2002, 35(1):1-14.
- [43] Liu M, Liang S, Zhang C. NK cells in autoimmune diseases: protective or pathogenic?[J]. *Front Immunol*, 2021, 12:624687.
- [44] Van Kaer L, Wu L, Parekh VV. Natural killer T cells in multiple sclerosis and its animal model, experimental autoimmune encephalomyelitis[J]. *Immunology*, 2015, 146(1):1-10.
- [45] Singh AK, Wilson MT, Hong S, et al. Natural killer T cell activation protects mice against experimental autoimmune encephalomyelitis[J]. *J Exp Med*, 2001, 194(12):1801-1811.
- [46] Nantz MP, Rowe CA, Muller CE, et al. Supplementation with aged garlic extract improves both NK and gammadelta-T cell function and reduces the severity of cold and flu symptoms: a randomized, double-blind, placebo-controlled nutrition intervention[J]. *Clin Nutr*, 2012, 31(3):337-344.
- [47] Kim SA, Kim S, Chai H, et al. Increasing natural killer cell activity of mineral nanomaterial ALP1018 in healthy adults: a randomized, double-blind, placebo comparative clinical trial[J]. *Nutrients*, 2024, 16(6):850.
- [48] Cimpean M, Keppel MP, Gainullina A, et al. IL-15 priming alters IFN-gamma regulation in murine NK cells[J]. *J Immunol*, 2023, 211(10):1481-1493.
- [49] Kim IY, Kim HY, Song HW, et al. Functional enhancement of exosomes derived from NK cells by IL-15 and IL-21 synergy against hepatocellular carcinoma cells: The cytotoxicity and apoptosis in vitro study[J]. *Heliyon*, 2023, 9(6):e16962.
- [50] Guo X, Mahlakoiv T, Ye Q, et al. CBLB ablation with CRISPR/Cas9 enhances cytotoxicity of human placental stem cell-derived NK cells for cancer immunotherapy[J]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9(3):e001975.
- [51] Niu C, Jin H, Li M, et al. Low-dose bortezomib increases the expression of NKG2D and DNAM-1 ligands and enhances induced NK and gammadelta T cell-mediated lysis in multiple myeloma[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(4):5954-5964.
- [52] Zimmer P, Bloch W, Schenk A, et al. Exercise-induced natural killer cell activation is driven by epigenetic modifications[J]. *Int J Sports Med*, 2015, 36(6):510-515.

- [53] Vasson MP, Farges MC, Goncalves-Mendes N, et al. Does aging affect the immune status? A comparative analysis in 300 healthy volunteers from France, Austria and Spain[J]. *Immun Ageing*, 2013, 10(1):38.
- [54] Nikkhai SK, Li G, Hatefi A. Natural killer cell engagers for cancer immunotherapy[J]. *Front Oncol*, 2024, 14:1483884.
- [55] Song S, Zhi Y, Tian G, et al. Immature and activated phenotype of blood NK cells is associated with acute rejection in adult liver transplant[J]. *Liver Transpl*, 2023, 29(8):836-848.
- [56] Galdina V, Puga Yung GL, Seebach JD. Cytotoxic responses mediated by NK cells and cytotoxic T lymphocytes in xenotransplantation[J]. *Transpl Int*, 2025, 38:13867.
- [57] Selim MA, Suef RA, Saied E, et al. Peripheral NK cell phenotypic alteration and dysfunctional state post hepatitis B subviral particles stimulation in CHB patients: evading immune surveillance[J]. *Front Immunol*, 2024, 15:1427519.
- [58] Kim HY, Chang YJ, Subramanian S, et al. Innate lymphoid cells responding to IL-33 mediate airway hyperreactivity independently of adaptive immunity[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2012, 129(1):216-227.
- [59] Jost S, Altfeld M. Control of human viral infections by natural killer cells[J]. *Annu Rev Immunol*, 2013, 31:163-194.
- [60] Ramoni D, Montecucco F, Carbone F. CAR T therapy from haematological malignancies to aging-related diseases: An ever-expanding universe[J]. *Eur J Clin Invest*, 2024, 54(7):e14203.
- [61] Tang X, Deng B, Zang A, et al. Characterization of age-related immune features after autologous NK cell infusion: Protocol for an open-label and randomized controlled trial[J]. *Front Immunol*, 2022, 13:940577.
- [62] Bai Z, Yang P, Yu F, et al. Combining adoptive NK cell infusion with a dopamine-releasing peptide reduces senescent cells in aged mice[J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(4):305.
- [63] Gong Y, Germeraad WTV, Zhang X, et al. NKG2A genetic deletion promotes human primary NK cell anti-tumor responses better than an anti-NKG2A monoclonal antibody[J]. *Mol Ther*, 2024, 32(8):2711-2727.
- [64] Mohammadian Gol T, Kim M, Sinn R, et al. CRISPR-Cas9-based gene knockout of immune checkpoints in expanded NK cells[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(22):16065.
- [65] Qiao W, Dong P, Chen H, et al. Advances in induced pluripotent stem cell-derived natural killer cell therapy[J]. *Cells*, 2024, 13(23):1976.
- [66] Dogra P, Rancan C, Ma W, et al. Tissue determinants of human NK cell development, function, and residence[J]. *Cell*, 2020, 180(4):749-763.
- [67] Wang Q, Chen S, Guo Z, et al. NK-like CD8 T cell: one potential evolutionary continuum between adaptive memory and innate immunity[J]. *Clin Exp Immunol*, 2024, 217(2):136-150.
- [68] Preechanukul A, Saiprom N, Rocharukun K, et al. Metabolic requirements of CD160 expressing memory-like NK cells in Gram-negative bacterial infection[J]. *Clin Transl Immunology*, 2024, 13(7):e1513.
- [69] Wang TW, Nakanishi M. Immune surveillance of senescence: potential application to age-related diseases[J]. *Trends Cell Biol*, 2024, 35(3): 248-257.

本期广告目次

兰州民海生物工程有限公司..... 封二

武汉三利生物技术有限公司..... 封三