

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2024.07.024

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240229.1546.013\(2024-02-29\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240229.1546.013(2024-02-29))

自然杀伤细胞在流感中的作用机制研究进展*

张 研^{1,2}, 李 刚¹, 张 茜^{1△}, 哈小琴³, 吴 涛¹

(1. 中国人民解放军联勤保障部队第九四〇医院血液科, 兰州 730050; 2. 甘肃中医药大学第一临床医学院, 兰州 730000; 3. 中国人民解放军联勤保障部队第九四〇医院检验科, 兰州 730050)

[摘要] 流行性感病毒(简称流感病毒)每年引起较高的人群发病率和死亡率,对全球公共卫生安全构成严重威胁。流感病毒经过不断进化,具有躲避宿主免疫反应和逃避疫苗保护的能力。因此,有必要开发针对宿主细胞机制的药物或疫苗以降低重症率和死亡率。自然杀伤细胞(NK 细胞)能够在非致敏状态下迅速杀伤病毒感染的宿主细胞,并具有免疫调节及记忆效应,为流感病毒的防治带来了希望。该文就 NK 细胞及其免疫激活在流感中的作用机制进行综述,为流感防治的新型药物或疫苗研究提供依据。

[关键词] 流感,人;流感病毒;自然杀伤细胞;综述

[中图法分类号] R511.7 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2024)07-1084-05

Research progress in mechanism of natural killer cells in influenza *

ZHANG Yan^{1,2}, LI Gang¹, ZHANG Qian^{1△}, HA Xiaoqin³, WU Tao¹

(1. Department of Hematology, 940 Hospital of Joint Logistics Support Force of Chinese People's Liberation Army, Lanzhou, Gansu 730050, China; 2. First School of Clinical Medicine, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou, Gansu 730000, China; 3. Department of Clinical Laboratory, 940 Hospital of Joint Logistics Support Force of Chinese People's Liberation Army, Lanzhou, Gansu 730050, China)

[Abstract] Influenza virus causes high morbidity and mortality every year, which is posing a serious threat to global public health security. Influenza viruses possess the ability to evade host immune responses and evade the vaccine protection. Therefore, it is imperative to develop drugs or vaccines targeting mechanisms of host cell to reduce the incidence rate of severe illness and mortality. Natural killer cells (NK cells) can quickly kill the influenza virus infected cells in a non allergenic state, also have immune regulation and memory effects, which brings hope for the prevention and treatment of influenza viruses. This article reviews the mechanism of NK cells and their immune activation in influenza, in order to provide reference for the researches of new drugs or vaccines for preventing and treating influenza.

[Key words] influenza, human; influenza virus; natural killer cells; review

流行性感病毒(以下简称流感)是由流感病毒引起的一种急性呼吸道疾病,主要临床表现为高热和寒战、头痛、全身无力、肌肉和关节严重疼痛,以及呼吸道症状(咽痛、干咳和咳嗽等),严重危害人类健康安全^[1]。据统计,全球每年因流感导致重症 300 万~500 万例,死亡 29 万~65 万例^[2]。流感病毒属于正黏病毒科,是一种多节段的单股负链 RNA 病毒,感染潜伏期为 18~72 h^[3],分为甲、乙、丙、丁型流感病毒 4 种类型,其中甲型流感病毒(influenza A virus, IVA)变异性最强。IVA 具有高度传染性,传播速度快,每

年都会引起全球大流行。据报道,甲型 H1N1 流感病毒有感染免疫力低下宿主的倾向,此类人群被感染后会出现严重的临床表现和相关并发症,导致死亡率升高^[4]。目前主要通过接种疫苗和抗病毒治疗两种措施防治流感^[5]。而病毒突变或重组会改变其生物学特性,降低疫苗的效力,增加人群被频繁感染的可能性,导致免疫力低下人群的重症率、死亡率升高。目前仍未研制出能对抗不断变异的流感病毒的通用疫苗,因此,研制能够直接攻击病毒感染靶细胞的药物或通用疫苗成为科学界亟须解决的问题。自然杀伤

* 基金项目:甘肃省自然科学基金项目(21JR1RA183);甘肃省卫生健康行业科研计划项目(GSWSKY2021-044);中央高校基本科研重大需求培育项目(31920220110)。△ 通信作者, E-mail: zhangqxyk2006@163.com。

细胞(natural killer cell, NK 细胞)在非致敏状态下迅速进入免疫应答状态发挥抗病毒作用,并在 1~4 h 识别感染靶细胞发挥杀伤作用,还具有双向免疫调节作用和记忆效应,基于以上特点, NK 细胞有望成为流感的治疗性药物或疫苗。本文就 NK 细胞及其免疫激活在甲型流感中的作用进行简要综述。

1 NK 细胞与 IVA

流感对各年龄段人群均有影响,重症流感患者多由 IVA 感染引起。儿童是重症流感的高危人群,尤其低龄儿童因免疫系统不够健全极易受病毒攻击。儿童感染流感病毒可导致肺炎、脑病、脑炎、脑膜炎、脊髓炎、心肌损伤及中耳炎等并发症,重症患儿可迅速进展为脓毒性休克、多脏器功能衰竭而死亡。NK 细胞是固有淋巴样细胞(innate lymphoid cells, ILC1s)的一部分,是类似于细胞毒性 T 淋巴细胞的效应细胞。它通过抑制增殖、迁移和定植到远处组织来发挥天然细胞毒性,杀伤免疫逃逸的感染细胞^[6],并在非致敏状态下迅速进入免疫应答,快速识别、杀伤免疫逃逸的靶细胞,其上述特性为早期预防 IVA 提供了理论基础。近年来,使用 NK 细胞治疗肿瘤及感染性疾病成为临床研究热点,为获得浓度更高的 NK 细胞用于临床治疗,学者们从诱导性多能干细胞(induced pluripotent stem cell, iPSC)和脐带血干细胞中分化 NK 细胞。从外周血单个核细胞产生的 iPSC 中提取的 NK 细胞,其抗体依赖细胞介导的细胞毒性(antibody dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC)更强,目前 NK 细胞回输对部分肿瘤、感染性疾病的治疗有效性已得到证实,现结合国内外文献总结回输 NK 细胞防治 IVA 的研究进展,为其药用或疫苗研发提供理论依据。

1.1 NK 细胞与免疫系统

免疫系统是机体执行免疫应答及免疫功能的重要系统,分为适应性免疫系统和先天免疫系统,均具有识别和清除外来病原体及肿瘤的功能。适应性免疫主要由 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞组成,分别含有大量的 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞受体,可以对体内的抗原做出特异性反应。先天免疫系统包括吞噬细胞、NK 细胞、树突状细胞,在病毒感染、肿瘤进展的极早阶段可快速而有效地发挥抗病毒、抗肿瘤作用。NK 细胞是重要的效应淋巴细胞,其中外周血 NK 细胞是富含颗粒的大淋巴样细胞,因此又称为“大颗粒淋巴细胞”,其抗病毒和抗肿瘤活性最为突出^[7]。NK 细胞不仅产生 γ 干扰素(interferon- γ , IFN- γ)通过 ADCC 作用直接杀死靶细胞控制感染,还可以迅速检测到被感染细胞,在非致敏情况下裂解靶细胞。当 NK 细胞被靶细胞激活时,与靶细胞形成突触,裂解颗粒在微管上运输,最后汇聚到突触后膜^[8]。来自突触的信号

导致裂解颗粒(颗粒酶、颗粒溶素)极化并与细胞质膜对接融合,在突触后膜释放,从而发挥抗病毒作用^[9-10]。穿孔素为 NK 细胞含有的细胞毒性关键效应物,穿孔素与靶细胞质膜融合形成渗透裂解孔,通过孔转移并激活半胱天冬酶,导致靶细胞凋亡,并且单个颗粒酶的释放也可以杀死靶细胞。此外,溶酶体相关膜蛋白 1(lysosome-associated membrane protein 1, LAMP1)又称为 CD107a,可通过脱颗粒作用杀死其他靶细胞^[10]。此外, NK 细胞还通过激活其他几种免疫细胞,如 B 淋巴细胞、T 淋巴细胞、巨噬细胞、树突状细胞和中性粒细胞间接发挥细胞毒性作用。

流感病毒属于单链 RNA 病毒,缺乏病毒 RNA 聚合酶校对,极易发生突变^[11]。自然选择有利于病毒传播特征的演化^[12],经过不断演化,流感病毒传播能力、免疫逃逸能力明显增强。NK 细胞作用于靶细胞后杀伤作用出现较早,在体外 1 h、体内 4 h 即可表现出杀伤作用。NK 细胞分为 CD56dim、CD56bright、CD56neg 3 个亚群,其中 CD56dim NK 细胞群对受感染细胞的连续杀伤作用尤为突出,能够早期识别、清除病毒感染的细胞。因此,回输 NK 细胞有助于降低儿童、老年人、免疫力低下及患有严重基础疾病人群合并 IVA 的重症率、病死率,为疾病的早期预防提供依据。

合并基础性疾病的儿童 IVA 感染后死亡率增高,尤其应关注 <2 岁的低龄儿童^[13]。由于免疫系统紊乱导致人体 90% 的疾病发生、发展甚至患者死亡。NK 细胞的双重免疫调节作用可维持免疫系统平衡,同时识别异常细胞和正常细胞,减少对机体的损害,减少细胞因子风暴的发生,降低急危重症病死率^[14]。NK 细胞对于防治病毒感染均有良好的效果,尤其对于急危重症病例可以考虑使用 NK 细胞回输治疗。

NK 细胞与适应性免疫系统在长期的免疫反应中发挥协同作用。虽然 NK 细胞被归类为固有免疫细胞,但近年来越来越多的研究表明, NK 细胞能像适应性免疫细胞(T、B 淋巴细胞)一样,具有免疫记忆、长期存活并介导再次免疫应答的作用^[15]。其记忆效应可以通过白细胞介素(interleukin, IL)-12、IL-15 和 IL-18 的短暂刺激来实现。在脂质体(liposome, LPS)体内给药诱导的内毒素血症模型中发现全身炎症驱动记忆样 NK 细胞的形成,这些 NK 细胞在体内存活数周,再次受到抗原刺激后产生更多的 IFN- γ 使免疫效应增强^[16]。NK 细胞不仅对炎性细胞、巨细胞病毒、猿免疫缺陷病毒、寨卡病毒等病毒感染具有记忆效应,对多种不同亚型的流感病毒(包括 H1N1、H3N2、B 型)也会产生记忆样应答,表明 NK 细胞对多种不同流感病毒亚型具有广泛的免疫记忆,可促进流感疫苗实现交叉保护,这成为 NK 细胞疫苗研发的

优势所在^[17-18]。

1.2 NK 细胞与呼吸系统

流感是一种急性病毒性呼吸道感染传染病。作为内部环境和外部环境之间的连接,呼吸道成为 IVA 最主要、最先攻击的部位。因人群流感疫苗接种率较低,出现合并感染的风险较高^[19]。流感病毒感染会导致过度炎症和组织损伤,触发 NK 细胞的激活并归巢到受影响的组织^[20]。从小鼠实验模型证明,NK 细胞归巢到感染部位对早期炎症反应和病毒遏制起到十分重要的作用^[21]。一项研究以 1 125 例 IVA 感染儿童为研究对象,结果发现:儿童 IVA 与其他病原体的共检出率高,与腺病毒、肺炎支原体、细菌共检出时可能导致病情加重,与其他两种及以上病原体共检出时易发生重型流感^[22]。合并感染导致机体免疫反应过度引起严重呼吸窘迫综合征、低氧血症及呼吸衰竭等。呼吸系统的第一道防线是固有免疫,当 IVA 入侵宿主呼吸道后 NK 细胞作为急性反应的效应器,迅速杀死感染靶细胞,并在激活后迅速产生 IFN- γ 介导细胞免疫,而且 NK 细胞对正常细胞有保护作用。基于以上特性,NK 细胞回输治疗双重感染的急危重症患者是一种行之有效的选择。

1.3 NK 细胞与消化系统

甲型 H1N1 流感的常见表现与季节性流感相似,常见症状包括发热、咳嗽、头痛、肌肉酸痛、乏力等,有时会出现呕吐、腹泻、食欲减退等消化道症状,部分患者病情出现突然恶化。流感病毒感染患者免疫力低下,易再次被其他病毒感染。研究显示,免疫系统较弱的人群更容易感染诺如病毒^[23],该病毒感染是胃肠炎和严重腹泻疾病的主要原因,可导致严重脱水危及生命^[24]。诺如病毒利用 M 细胞穿过肠道上皮屏障,感染肠黏膜上皮细胞。虽然诺如病毒感染引起的症状会迅速消失,但在很长一段时间内依然可以在粪便中检出病毒^[25]。无症状感染者携带的病毒体内清除时间可长达 60 d,与有临床症状的人群持续时间相同,免疫功能低下的患者可能需要数月甚至数年^[26]。IVA 感染延长了诺如病毒感染恢复期,部分患者感染后会出现肠易激综合征(postinfectious irritable bowel syndrome, PI-IBS)和炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)等并发症。在一项关于胃肠道感染后 PI-IBS 中医证型与辅助性 T 淋巴细胞(helper T lymphocyte, Th) 1/Th2 漂移的相关性研究中显示,PI-IBS 患者肠黏膜内炎症持续存在与 Th1/Th2 漂移存在一定关系^[27]。Th1 型细胞因子包括 IL-2、IFN- γ 、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、IL-12,主要参与细胞免疫,抵抗细胞内病原体感染;Th2 型细胞因子包括 IL-4、IL-5、IL-6、IL-10,通过刺激 B 淋巴细胞成熟,参与体液免疫。黏膜持续的免疫

激活状态引起 Th1/Th2 漂移,进而导致持续的肠道功能紊乱。当机体发生感染时,Th1/Th2 表达失衡向 Th1 或 Th2 漂移,而 NK 细胞可以维持 Th1/Th2 细胞稳态。IL-2、IL-12、IFN- α 等炎症细胞因子可明显提高 NK 的杀伤活性^[28]。激活的 NK 细胞合成并释放免疫调节细胞因子维持免疫系统稳定,进而发挥免疫监视、抗病毒等作用。总之,基于以上阐述,NK 细胞有助于改善病情,减少病毒感染后的胃肠道症状。

1.4 NK 细胞与循环系统

流感常在冬季高发,患有心脏基础疾病者和 65 岁以上老人是其高危易感人群^[29]。流感疫苗接种是预防流感感染及其并发症最有效的方法^[30]。一项关于重庆市 1 804 名 65 岁以上老年人的问卷调查显示,仅有 46.90% 的老年人愿意接种流感疫苗^[31]。疫苗接种率低使流感重症率和死亡率升高。流感可导致心血管系统急性慢性损伤,引起呼吸功能障碍、循环系统衰竭、肝损伤、肾损伤、多器官衰竭甚至死亡。其中感染性心肌炎最常见,感染介导的 Th1/Th2 漂移引发“细胞因子风暴”,进而导致暴发性心肌炎的发生^[32]。病毒感染引起的心肌损伤会增加原有心脏基础疾病的治疗难度。流感病毒感染合并心脏基础疾病极易发展为菌血症、败血症、脓毒血症、感染性休克,出现循环系统衰竭甚至死亡^[33-34]。健康人群 Th1/Th2 处于动态平衡,当受到病原体刺激时,Th1/Th2 平衡失调并向 Th1 或 Th2 漂移。Th1 上调释放促炎细胞因子,Th2 下调引起免疫功能紊乱,进而促进败血症、脓毒血症的发生、发展,引起循环系统衰竭^[35-39]。可见,Th1/Th2 平衡是免疫调节的关键^[16],而 NK 细胞能够调节 Th1/Th2 比例,改变机体免疫活性,纠正免疫调节功能紊乱状态,减少感染性休克的发生。

2 NK 细胞制备面临的挑战

NK 细胞对多种病原体的防御至关重要,其主要来源于外周血、脐带血、胚胎,目前临床使用的 NK 细胞主要来源于外周血^[40]。因外周血来源的 NK 细胞仅占外周血淋巴细胞的 15%,生产大量 NK 细胞是当前面临的一个关键挑战^[41]。脐带血因 NK 细胞比例较高,可作为外周血的替代,但存在采样量较小、每单位总数较低、细胞毒性低的缺点^[42]。近年来研究发现,iPSC 来源的 NK 细胞具有原料易获得、高扩增、高分化能力等优势,这为大量培养 NK 细胞应用于临床带来了希望^[43]。但是,NK 细胞制备工艺复杂,不同工艺生产的 NK 细胞纯度、活性存在差异,并且会出现相关表型缺失和功能降低的现象,使其疗效各异,也就使得 NK 细胞产品进入临床存在一定的限制性。因此,目前大多数 NK 细胞制剂的研发仍处于细胞实验及动物实验阶段。

3 小结与展望

尽管 NK 细胞产品逐渐进入临床,但仍然存在一定的限制。首先,回输 NK 细胞的增殖活性没有 T 淋巴细胞强,导致其清除受病毒感染细胞的能力降低,只有注入更多的 NK 细胞才可以提升治疗效果。其次,大多数 NK 细胞制剂仍处于临床前研究阶段^[44]。但 NK 细胞有其优势,其中最大优势是长期冷冻保存不会影响细胞功能及杀伤作用;此外,在体内存留时间短不会因免疫源性而引起副作用^[45]。考虑病毒变异株不断出现导致疫苗的效力被削弱,充分利用 NK 细胞的临床潜力研制出防治流感的新型药物或疫苗十分必要,但同时仍存在着诸多挑战。

参考文献

- [1] AMPOMAH P B, LIM L H K. Influenza A virus-induced apoptosis and virus propagation [J]. *Apoptosis*, 2020, 25(1/2): 1-11.
- [2] World Health Organization. Influenza (Seasonal) [EB/OL]. (2018-11-06) [2023-03-11]. [https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal)).
- [3] LI X, GU M, ZHENG Q, et al. Packaging signal of influenza A virus [J]. *Virology*, 2021, 18(1): 36.
- [4] HARISH M M, RUHATIYA R S. Influenza H1N1 infection in immunocompromised host: a concise review [J]. *Lung India*, 2019, 36(4): 330-336.
- [5] YAMAYOSHI S, KAWAOKA Y. Current and future influenza vaccines [J]. *Nat Med*, 2019, 25(2): 212-220.
- [6] CHIOSSONE L, DUMAS P Y, VIENNE M, et al. Natural killer cells and other innate lymphoid cells in cancer [J]. *Nat Rev Immunol*, 2018, 18(11): 671-688.
- [7] CAMPBELL K S, HASEGAWA J. Natural killer cell biology: an update and future directions [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2013, 132(3): 536-544.
- [8] GWALANI L A, ORANGE J S. Single degranulations in NK cells can mediate target cell killing [J]. *J Immunol*, 2018, 200(9): 3231-3243.
- [9] PIERSMA S J, BRIZIC I. Natural killer cell effector functions in antiviral defense [J]. *FEBS J*, 2022, 289(14): 3982-3999.
- [10] PRAGER I, LIESCHE C, VAN OOIJEN H, et al. NK cells switch from granzyme B to death receptor-mediated cytotoxicity during serial killing [J]. *J Exp Med*, 2019, 216(9): 2113-2127.
- [11] SHARMA A, LAL S K. Is tetherin a true antiviral; the influenza A virus controversy [J]. *Rev Med Virol*, 2019, 29(3): e2036.
- [12] DUFFY S. Why are RNA virus mutation rates so damn high? [J]. *PLoS Biol*, 2018, 16(8): e3000003.
- [13] 中国疾病预防控制中心. 中国流感疫苗预防接种技术指南(2020-2021) [J]. *中国病毒病杂志*, 2020, 10(6): 403-416.
- [14] VIVIER E, UGOLINI S, BLAISE D, et al. Targeting natural killer cells and natural killer T cells in cancer [J]. *Nat Rev Immunol*, 2012, 12(4): 239-252.
- [15] LAU C M, WIEDEMANN G M, SUN J C. Epigenetic regulation of natural killer cell memory [J]. *Immunol Rev*, 2022, 305(1): 90-110.
- [16] RASID O, CHEVALIER C, CAMARASA T M, et al. H3K4me1 supports memory-like NK cells induced by systemic inflammation [J]. *Cell Rep*, 2019, 29(12): 3933-3945.
- [17] TERRÉN I, ORRANTIA A, ASTARLOA-PAN-DO G, et al. Cytokine-induced memory-like NK cells: from the basics to clinical applications [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 884648.
- [18] BOUDREAU C M, BURKE J S 4th, YOUSIF A S, et al. Antibody-mediated NK cell activation as a correlate of immunity against influenza infection [J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 5170.
- [19] 彭质斌, 王大燕, 杨娟, 等. 中国流感疫苗应用现状及促进预防接种的政策探讨 [J]. *中华流行病学杂志*, 2018, 39(8): 1045-1050.
- [20] 谭昭充, 付灵华, 王丹丹, 等. 新型冠状病毒肺炎患者的心脏表现和治疗建议 [J]. *中华心血管病杂志*, 2020, 48(6): 434-438.
- [21] ALKHATIB M, SVICHER V, SALPINI R, et al. SARS-CoV-2 variants and their relevant mutational profiles: update summer 2021 [J]. *Microbiol Spectr*, 2021, 9(3): e109621.
- [22] 王亚坤, 侯伟, 张丽君, 等. 儿童甲型流感与其他病原共检出现状分析 [J]. *河北医药*, 2022, 44(13): 2060-2063.
- [23] HASSAN E, BALDRIDGE M T. Norovirus encounters in the gut: multifaceted interactions and disease outcomes [J]. *Mucosal Immunol*,

- 2019,12(6):1259-1267.
- [24] KARST S M, TIBBETTS S A. Recent advances in understanding norovirus pathogenesis[J]. *J Med Virol*, 2016, 88(11):1837-1843.
- [25] ROCKX B, DE WIT M, VENNEMA H, et al. Natural history of human calicivirus infection; a prospective cohort study[J]. *Clin Infect Dis*, 2002, 35(3):246-253.
- [26] HONCE R, SCHULTZ-CHERRY S. Impact of obesity on influenza A virus pathogenesis, immune response, and evolution[J]. *Front Immunol*, 2019, 10:1071.
- [27] 马俊杰, 张以来. 感染后肠易激综合征中医证型与 Th1/Th2 漂移相关性研究[J]. *中华中医药杂志*, 2014, 29(2):592-594.
- [28] SANCHEZ C E, DOWLATI E P, GEIGER A E, et al. NK cell adoptive immunotherapy of cancer: evaluating recognition strategies and overcoming limitations[J]. *Transplant Cell Ther*, 2021, 27(1):21-35.
- [29] KALIL A C, THOMAS P G. Influenza virus-related critical illness: pathophysiology and epidemiology[J]. *Crit Care*, 2019, 23(1):258.
- [30] JAVANIAN M, BARARY M, GHEBREHEWET S, et al. A brief review of influenza virus infection[J]. *J Med Virol*, 2021, 93(8):4638-4646.
- [31] 杨弦弦, 丁贤彬, 唐文革, 等. 重庆市 65 岁以上老年人流感疫苗接种意愿及其影响因素分析[J]. *重庆医学*, 2021, 50(8):1389-1393.
- [32] GOELLER M, ACHENBACH S, MARWAN M, et al. Epicardial adipose tissue density and volume are related to subclinical atherosclerosis, inflammation and major adverse cardiac events in asymptomatic subjects [J]. *J Cardiovasc Comput Tomogr*, 2018, 12(1):67-73.
- [33] BAVISHI C, BONOW R O, TRIVEDI V, et al. Special article: acute myocardial injury in patients hospitalized with COVID-19 infection: a review[J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 2020, 63(5):682-689.
- [34] ZENG J H, LIU Y X, YUAN J, et al. First case of COVID-19 complicated with fulminant myocarditis: a case report and insights[J]. *Infection*, 2020, 48(5):773-777.
- [35] XUE M, TANG Y, LIU X, et al. Circulating Th1 and Th2 subset accumulation kinetics in septic patients with distinct infection sites: pulmonary versus nonpulmonary[J]. *Mediators Inflamm*, 2020, 2020:8032806.
- [36] WANG H, CUI W, QIAO L, et al. Overexpression of miR-451a in sepsis and septic shock patients is involved in the regulation of sepsis-associated cardiac dysfunction and inflammation[J]. *Genet Mol Biol*, 2020, 43(4):e20200009.
- [37] YU D, PENG X, LI P. The correlation between Jun N-terminal kinase pathway-associated phosphatase and Th1 cell or Th17 cell in sepsis and their potential roles in clinical sepsis management[J]. *Ir J Med Sci*, 2021, 190(3):1173-1181.
- [38] DONG C. Cytokine regulation and function in T cells[J]. *Annu Rev Immunol*, 2021, 39:51-76.
- [39] HUANG M, CAI S, SU J. The pathogenesis of sepsis and potential therapeutic targets[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(21):5376.
- [40] GRANZIN M, WAGNER J, KÖHL U, et al. Shaping of natural killer cell antitumor activity by ex vivo cultivation[J]. *Front Immunol*, 2017, 8:458.
- [41] LAMERS-KOK N, PANELLA D, GEORGOU-DAKI A M, et al. Natural killer cells in clinical development as non-engineered, engineered, and combination therapies [J]. *J Hematol Oncol*, 2022, 15(1):164.
- [42] LIU E, MARIN D, BANERJEE P, et al. Use of CAR-transduced natural killer cells in CD19-positive lymphoid tumors[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(6):545-553.
- [43] LUPO K B, MOON J I, CHAMBERS A M, et al. Differentiation of natural killer cells from induced pluripotent stem cells under defined, serum- and feeder-free conditions[J]. *Cytotherapy*, 2021, 23(10):939-952.
- [44] GOLDENSON B H, HOR P, KAUFMAN D S. iPSC-derived natural killer cell therapies: expansion and targeting [J]. *Front Immunol*, 2022, 13:841107.
- [45] INTRONA M. CIK as therapeutic agents against tumors[J]. *J Autoimmun*, 2017, 85:32-44.