

婴儿巨细胞病毒感染与 *NKG2C* 拷贝数变异的相关性研究

刘渊* 钟志成 刘攀 朱娟 詹文丽

(广东省妇幼保健院 医学遗传中心, 广东 广州 511442)

【摘要】 目的 探索婴儿巨细胞病毒感染与 *NKG2C* 拷贝数变异的相关性。方法 选取 2020 年 2 月至 2021 年 10 月期间在广东省妇幼保健院医学遗传中心进行巨细胞病毒(human cytomegalovirus, HCMV)检测的婴儿(6 个月龄内)尿液样本共 117 例,经巨细胞病毒检测和 *NKG2C* 拷贝数分析,分析婴儿 HCMV 感染的相关因素,探索婴儿 HCMV 感染与 *NKG2C* 拷贝数是否存在相关性。结果 对 117 例婴儿尿液通过荧光定量 PCR 检测 HCMV,发现存在 HCMV 感染 34 例,未感染 83 例;感染患儿中,低 HCMV 病毒载量($5.1 \times 10^2 \sim 1.0 \times 10^3$ copies/ml)的为 14 例,高 HCMV 病毒载量($>1 \times 10^3$ copies/ml)的病例数为 20 例;统计分析显示,HCMV 感染和未感染患儿 *NKG2C* 数(0 拷贝,1 拷贝,2 拷贝)携带率无显著性差异;在所有感染患儿中,高 HCMV 病毒载量($>1 \times 10^3$ copies/ml)的患儿携带较高频率的缺失型 *NKG2C*,存在显著性差异($P < 0.05$)。结论 本实验结果提示 *NKG2C* 的拷贝数分布与 HCMV 感染无关联,但在感染 HCMV 后,高、低病毒载量患儿 *NKG2C* 基因拷贝数分布频率存在显著差异,提示 *NKG2C* 受体可能在 NK 细胞介导的抗 HCMV 感染中起到作用,具体机制需要进一步的研究证实。

【关键词】 HCMV; *NKG2C*; 感染; NK 细胞

【中图分类号】 R714.55 **【文献标识码】** A

The correlation between neonatal cytomegalovirus infection and the copy number variation of *NKG2C* gene

Liu Yuan, Zhong Zhicheng, Liu Pan, Zhu Juan, Zhan Wenli

Medical Genetics Center, Guangdong Women and Children Hospital, Guangzhou, Guangdong 511442, China

【Abstract】 **Objective** To evaluate the correlation between neonatal congenital cytomegalovirus infection and the copy-number variation of *NKG2C* gene. **Methods** A total of 117 urine samples from infants (within 6 months of age) who underwent cytomegalovirus testing in our hospital from February 2020 to October 2021 were selected. After cytomegalovirus detection and *NKG2C* copy-number analysis, the related factors of cytomegalovirus infection in infants were analyzed, and the correlation between cytomegalovirus infection and *NKG2C* copy-number variation was analyzed. **Results** Among 117 infants, 34 were positive for cytomegalovirus infection and 83 were negative according to the fluorescent quantitative PCR detection. Among the infected infants, there were 14 cases with a viral load of $5.1 \times 10^2 - 1.0 \times 10^3$ copies/ml, and 20 cases with a copy-number greater than 1×10^3 copies/ml. There was no significant difference in the *NKG2C* copy-number distribution (0 copies, 1 copy, 2 copies) between the infected and uninfected cases. In all infected infants, those with a viral load more than 1×10^3 copies/ml had a statistically higher incidence of carrying deletion of *NKG2C* gene. **Conclusion** This study

DOI: 10.13470/j.cnki.cjpd.2023.02.003

* 通信作者:刘渊,Email:yuanliu005@163.com

基金项目:广东省医学科研基金项目(A2020065)

preliminarily indicated that there is no significant correlation between *NKG2C* copy-number and the susceptibility of HCMV infection in infants. In infected infants with high viral loads, the incidence of carrying *NKG2C* deletion is higher, which suggests that the *NKG2C* receptor may play an important role in the control of HCMV infection by NK cells, and the specific mechanism needs further investigation.

【Key words】 HCMV; *NKG2C*; Infection; NK cells

人巨细胞病毒 (human cytomegalovirus, HCMV) 是全球最常见、危害大但又被严重忽视的病原体。婴儿感染 HCMV 后, 轻者表现隐匿, 重者可能会导致感音神经性耳聋、视力障碍、认知障碍、语言和运动发育迟缓等; 先天性 HCMV 感染可使胎儿或新生儿出现多发畸形、早产、流产或胎死宫内^[1, 2]。新生儿 HCMV 感染在发达国家的发生率为 0.5% ~ 1%, 不发达国家的发病率超过 1%^[1, 3-5], 就我国 2022 年出生人口推算, 每年大约有 10 万新生儿会发生 HCMV 感染。

KLRC2/*NKG2C* (killer cell lectin like receptor C2, 称作 *NKG2C*) 受体是自然杀伤细胞 (nature killer cell, NK cell) 表面上的活化性受体, *NKG2C* 基因位于 12 号染色体 p12-13 区域, 其拷贝数在人群中分布普通存在差异性, 大部分人群携带正常 2 个 *NKG2C* 拷贝数 (*NKG2C^{wt/wt}*), 约 32.4% 的人群为杂合性缺失 (*NKG2C^{wt/del}*), 约 4% 的人群出现纯合缺失 (*NKG2C^{del/del}*)^[6, 7]。已有研究显示, *NKG2C* 基因缺失是 HCMV^[8]、HIV^[9]、重症 COVID-19^[10] 感染及银屑病^[11] 的危险因子。在 HCMV 过程中, 病毒会刺激机体产生表达 *NKG2C* 受体的 NK 细胞大量增殖, 这些细胞上 *NKG2C* 受体与受感染细胞上的 HLA-E 结合会促进 NK 细胞的活化, 参与 NK 细胞对病变细胞的识别和清除, 在人体对抗 HCMV 复燃感染和 HCMV 新病毒株感染中起重要作用^[12-14]。除此之外, 在器官移植移植研究中发现, *NKG2C* 基因的拷贝数与移植患者 CMV 病毒感染存在密切关联, *NKG2C* 基因缺失与 HCMV 病毒在移植患者体内复燃存在相关, 与临床

移植结局相关^[15-18]。人类在出生后会陆续暴露于各种病毒, 不同个体感染相同病毒表现各不一样, 与个体天然防御系统或许相关。一定程度上, 胎儿或婴儿的免疫功能也不健全, 初次感染 HCMV 后的临床表现及预后各有差异。在儿童 HCMV 感染中发现, *NKG2C^{wt/wt}* 基因型儿童总的 NK 细胞多于杂合性缺失 (*NKG2C^{wt/del}*) 基因型患儿, 提示可能 *NKG2C* 拷贝数与 NK 细胞介导的抗 HCMV 病毒反应存在关联。 *NKG2C* 基因拷贝数携带情况是否与婴儿感染 HCMV 的易感性相关尚不知晓, 本研究将对 *NKG2C* 拷贝数变异对婴儿 HCMV 感染的相关性做一初步探讨。

1 材料和方法

1.1 样本收集 收集 2020 年 1 月至 2021 年 10 月期间, 在广东省妇幼保健院就诊的进行巨细胞病毒检测的婴儿 (6 个月内) 尿液样本共 117 例, 样本储存于 -20℃ 备用。本文所涉及的研究内容获得了广东省妇幼保健院审查委员会及伦理委员会的批准 (广东省妇幼保健院医学伦理第 201901140 号)。

1.2 DNA 提取 患儿监护人知情同意后, 收集新生儿尿液 5ml, 利用磁珠法 (MagPure Fast Blood DNA LQ Kit, 美基生物) 提取基因组 DNA。提取完成后, 用 NanoDrop 超微量分光光度计测定, DNA 浓度大于 10ng/μl, A260/A280 比值在 1.8-2.0 之间视为合格样本, 将 DNA 保存于 -20℃ 备用。

1.3 *NKG2C* 拷贝数鉴定 提取 DNA 后, 进行 PCR 扩增。 *NKG2C* 拷贝数扩增引物设计参考已报道文献^[18, 19], 引物在基因组位置如表 1 所示。

表 1 *NKG2C* 基因拷贝数检测引物设计

基因型	染色体	基因位置	扩增长度 (bp)	正向引物	反向引物
<i>NKG2C</i> 野生型	Chr12p13	10583560~10583759	200	AGTGTGGATCTTCAATGATA	TTTAGTAATTGTGTGCATCCT
<i>NKG2C</i> 缺失型	Chr12p13	10597233~10581399	411	ACTCGGATTTCTATTTGATGC	ACAAGTGATGTATAAGAAAAA

NKG2C 野生型引物为 *NKG2C200-F* (5'-AGTGTGGATCTTCAATGATA-3') 和 *NKG2C200-R* (5'-TTTAGTAATTGTGTGCATCCT-3'), PCR 产物大小为 200bp; *NKG2C* 缺失型引物为 *BREAK411-F* (5' ACTCGGATTTCTATTTGATGC3') 和 *BREAK411-R* (5' ACAAGTGATGTATAAGAAA AAG3'), 产物大小为 411bp; 扩增条件: 在 95℃ 初始变性 3 分钟, 然后运行 10 个循环的梯度扩增 (94℃ 变性 30 秒, 65℃ 退火 30 秒至 55℃ (第一个循环为 65℃, 每个循环降低 1 度), 72℃ 延伸 30 秒), 然后再扩增 28 个循环 (94℃ 变性 30 秒, 在 55℃ 退火 30 秒, 72℃ 延伸 30 秒), 扩增产物经 1.5% 琼脂糖凝胶电泳分析, 电泳后根据参考 maker 进行结果判读。 *NKG2C* 野生型扩增产物大小为 200bp, *NKG2C* 缺失型产物大小为 411bp (见图 1)。

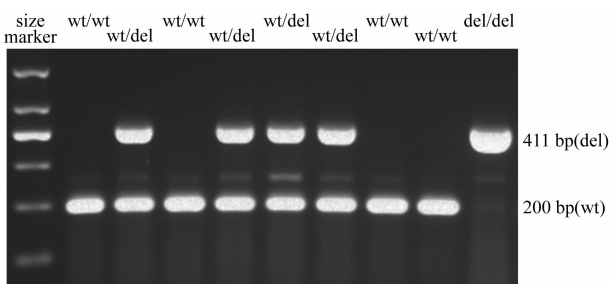


图 1 *NKG2C* 基因型检测。Gap-PCR 对外周血提取 DNA 进行扩增后产物行 1% 琼脂糖凝胶电泳。411 bp 条带即表示缺失型 *NKG2C* 基因 (del), 200 bp 条带示野生型 *NKG2C* 基因 (wt)。左起开始, lane 1: 1000 bp ladder; lane 2-lane 10 为样本, *NKG2C* 基因型分别为: wt/wt (2 拷贝), wt/del (1 拷贝), wt/wt (2 拷贝), wt/del (1 拷贝), wt/del (1 拷贝), wt/del (1 拷贝), wt/wt (2 拷贝), wt/wt (2 拷贝), del/del (0 拷贝)。

1.4 *HCMV* 载量检测 *HCMV* 病毒载量检测试剂采用达安基因股份有限公司的人巨细胞病毒核酸定量检测试剂盒 (PCR-荧光法), 检测方法如下: 尿液标本 12000 转离心 5 分钟, 沉淀加 50μl DNA 提取液, 100℃ 孵育 10 分钟, 12000 转离心 5 分钟后取 μl 上清行 PCR 扩增, 扩增条件: 第 1 步, 93℃ 预变性 2 分钟; 第 2 步, (93℃ 45 秒, 55℃ 60 秒) × 10 循环, 第 3 步, (93℃ 30 秒, 55℃ 45 秒) × 30 循环, 仪器为美国 ABI7500 型荧光定量 PCR 仪。

1.5 统计学分析 数据统计分析采用 SPSS13.0 版软件进行。采用描述性方法对计数资料使用频数和率表示, 对基因型频率分布各在组间比较采用 χ^2 检验。检验标准以双侧检验 $P < 0.05$ 为有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况 117 例 6 个月龄婴儿, 其中 72 例男性 (61.5%), 45 例女性 (38.5%), 其中足月儿 95 例 (81.2%), 早产儿 22 例 (18.8%)。

2.2 *HCMV* 检测结果 利用尿液样本, 通过 PCR 荧光法定量检测尿液中病毒载量, 存在 *HCMV* 感染 34 例 ($> 5.1 \times 10^2$ copies/ml), 未感染 83 例 ($< 5.1 \times 10^2$ copies/ml); 感染患儿 *HCMV* 病毒拷贝数在 ($5.1 \times 10^2 \sim 3.0 \times 10^5$) copies/ml 之间, *HCMV* 病毒载量 $< 1.0 \times 10^3$ copies/ml 的病例数为 14 例, $\geq 1 \times 10^3$ copies/ml 拷贝数的病例数为 20 例。男性和女性 *HCMV* 病毒感染无显著性差异 ($P = 0.652$); 足月儿和早产儿病毒感染率无显著性差异 ($P = 0.299$); 具体见表 2。

表 2 婴儿性别、出生足月与否与 *HCMV* 病毒感染

组别	例数	性别 [例 (%)]			χ^2	P	出生是否足月 [例 (%)]			χ^2	P
		男性	女性				足月儿	早产儿			
感染组	34	22 (64.75)	12 (35.30)	0.203	0.652	30 (88.20)	4 (11.80)	1.555	0.299		
非感染组	83	50 (60.20)	33 (39.80)			65 (78.30)	18 (21.70)				

2.3 *NKG2C* 拷贝数检测 117 例婴儿中, 67 例 (57.3%) 携带 2 个拷贝的 *NKG2C*, 37 例 (33.3%) 携带 1 个拷贝的 *NKG2C*, 11 例 (9.4%) 携带 0 拷贝的 *NKG2C*; 所有病例中存在 *HCMV* 感染 34 例, 未感染 83 例, *HCMV* 未感染与感染婴儿间 *NKG2C* 拷贝数 (0 拷贝, 1 拷贝, 2 拷贝) 携带分布无显著性差异 ($P = 0.907$)。具体见表 3。

在 34 例感染患儿中, 病毒载量 $\geq 1 \times 10^3$ copies/ml 的患儿含有较高 1 拷贝 *NKG2C* 携带率, 存在显著性差异 ($P = 0.033$), 具体见表 4。

3 讨论

HCMV 是一类古老的全球传播性病毒, 属于人类疱疹病毒 V 型, 其感染率与区域卫生条件和发展

表3 HCMV感染与非感染婴儿 NKG2C 拷贝数分布频率比较

组别	例数	基因型频率[例(%)]			基因频率[例(%)]					
		del/del	wt/del	wt/wt	χ^2	<i>P</i>	del	wt	χ^2	<i>P</i>
感染组	34	3(8.8)	10(29.4)	21(61.8)	0.420	0.907	16(23.5)	52(76.5)	0.321	0.625
非感染组	83	8(9.6)	29(34.9)	46(55.4)			45(27.1)	121(72.9)		

表4 HCMV感染病毒载量与 NKG2C 拷贝数分布频率比较

组别	例数	基因型频率[例(%)]			基因频率[例(%)]					
		del/del	wt/del	wt/wt	χ^2	<i>P</i>	del	wt	χ^2	<i>P</i>
低病毒载量 ($<1.0 \times 10^3$ copies/ml)	14	2(14.3)	1(7.1)	11(78.6)	5.999	0.033	5(17.9)	23(82.1)	27.493	0.000
高病毒载量 ($\geq 1.0 \times 10^3$ copies/ml)	20	1(5.0)	9(45.0)	10(50.0)			11(27.5)	29(72.5)		

程度相关,农村比城市高,发展中国家比发达国家感染率高^[20]。在漫长的进化过程中,HCMV已演变出多种免疫逃逸机制,可达到与宿主终身共存,而不威胁宿主生命^[21]。NK细胞属于天然免疫系统,其表面有其独特的一套复杂的活化性/抑制性受体识别系统,可以鉴别出正常细胞和异常细胞,是机体抗病毒和抗肿瘤的第一道防线^[22]。NK细胞在HCMV感染过程中反应有其特殊性:一方面,NK细胞能识别和清除HCMV感染的宿主细胞,有效控制病毒的复制和疾病的发展,如果机体NK细胞完全缺陷,可表现出致死性HCMV感染^[23];另一方面,HCMV编码的多种蛋白UL18、UL83、UL141、UL148a等可阻止NK的活化、并干扰NK细胞识别及清除宿主细胞,从而达到与宿主长期存活的目的^[24]。NKG2C受体属于NKG2受体家族,与其他家族成员一样(NKG2A, NKG2B, NKG2C, NKG2D, NKG2E, NKG2F和NKG2H),主要表达在NK细胞表面,这些受体可识别非经典的MHC一类分子,参与NK细胞的分化发育和功能执行。NKG2C基因位于12号染色体p12-13区域NK复合体上,其编码的蛋白NKG2C与CD94形成复合物表达于NK细胞表面,识别受病毒感染细胞上的HLA-E分子,参与NK细胞毒性反应和促炎因子的释放。

NK细胞是一个多功能细胞,NKG2C基因拷贝数差异性分布也是普遍现象,NKG2C拷贝数差异与NK细胞在感染,免疫性疾病等领域都有相关研

究报道。在病毒感染中,Thomas等和Muntasell等的研究分别提示了NKG2C基因缺失可能是HIV和HCMV感染的高危因素^[9]。Vietzen等学者的研究显示NKG2C基因缺失和HLA-E变异与重症COVID-19存在密切关系^[10];在银屑病人群中,也同样发现NKG2C基因缺失和HLA-E与发病易感性可能存在相关^[11]。近年来,NKG2C拷贝数变异在免疫功能低下的移植人群中备受关注,已发现NKG2C拷贝数与患者植后体内HCMV复燃与移植后结局存在一定关联。在对脐带血干细胞移植病人的HCMV复燃研究中发现,供体脐血NKG2C拷贝数可以作为病人CMV复燃的预测指标,拷贝数越低,病人出现病毒复燃比例越大^[18]。Vietzen H等学者在肺移植病人中发现,与NKG2C^{wt/del}患者比较,NKG2C^{wt/wt}患者在移植后HCMV病毒血症和HCMV疾病的发生率显著减少^[17]。此外,在肾移植病人中发现,患者在移植前输入NKG2C⁺NK细胞可有效控制HCMV的再感染。也有研究显示成人NKG2C基因拷贝数变异对获得性NK细胞的表型及功能影响不大,但NKG2C^{del/del}病人在早期感染HCMV后会出现较多的CD8⁺T,提示NKG2C基因拷贝数变异会影响到NK细胞对获得性免疫反应的调节作用^[25]。

NKG2C基因纯合缺失并非致死性的,在人群中的携带频率约为4%。本研究中,NKG2C杂合性缺失(wt/del)的携带率为33.3%,与文献报道相符,NKG2C纯合性缺失(del/del)的携带率为

9.4%, 高于文献报道的约 4%^[6], 可能与所选研究对象特征和样本量偏小有关。另外, 也有研究提示在特定的人群, 如自身免疫相关疾病 *NKG2C* 缺失携带率会高达 20%^[26]。本研究结果显示, 婴儿感染与性别和是否早产不存在密切相关。我们结果也初步提示 *NKG2C* 基因型分布和基因频率与婴儿 HCMV 的感染均不存在差异 ($P = 0.907$; $P = 0.625$)。但在患儿感染 HCMV 后, 体内不同病毒载量个体携带 *NKG2C* 拷贝数存在差异 ($P = 0.033$); 基因携带率分析显示, 高 HCMV 病毒患儿携带更多的缺失型基因 ($P = 0.000$)。我们的研究提示, 在婴儿 HCMV 感染中, *NKG2C* 受体可能在 NK 细胞介导的抗 HCMV 反应中起到了重要作用, 影响机体清除 HCMV 的能力。*NKG2C* 基因拷贝数在机体对抗 HCMV 病毒中的影响已相关研究。已发现, 在儿童先天性 HCMV 感染中发现, 基因型为 *NKG2C^{wt/wt}* 的儿童持有总的 NK 细胞和 *NKG2C⁺* NK 细胞数都高于 *NKG2C^{wt/del}* 儿童, 而且表达抑制性受体 *NKG2A* 的 NK 细胞同时增多^[27], *CD94⁺* 和 *CD57⁺* 的 NK 细胞数与 *NKG2C* 基因拷贝数相关, 拷贝数越低, 活化型 *CD94⁺* NK 细胞和 *CD57⁺* NK 细胞比例越高, 在年龄小于 10 岁的儿童中, 与 *NKG2C^{wt/del}* 儿童相比, *NKG2C^{del/del}* 儿童持有的 NK 细胞绝对数减少^[19]。这些报道均提示在 HCMV 感染过程中, *NKG2C* 对 NK 细胞的分化和免疫功能执行有关, 也对机体获得性免疫反应有调节作用。

总的来讲, *NKG2C* 是 NK 细胞重要的活化性受体, *NKG2C⁺* NK 细胞在 HCMV 感染后机体免疫应答中起重要作用, 特别是婴儿人群, *NKG2C* 基因拷贝数变异可能影响 NK 细胞表型分化、功能执行以及影响 NK 细胞对机体获得性免疫的调节作用。我们推测, 在婴儿个体中, *NKG2C* 拷贝数变异虽然不会影响到婴儿是否感染 HCMV, 但感染后, *NKG2C* 拷贝数可能会影响 NK 细胞亚群的分化和应答能力, 从而影响机体对病毒的清除能力。是否会进一步影响患儿的临床结局及预后, 或可能成为婴儿感染 HCMV 后预测预后的一个潜在指标, 仍需要进一步的实验来证实。本研究同时存在一定局限性, 受于研究样本的限制, 本研究的 *NKG2C* 基因

拷贝数变异的携带率需要加大样本量来修正, 本研究缺少同时 NK 细胞水平及 NK 细胞关键细胞因子的分析, *NKG2C*、NK 细胞、体内病毒清除这几个节点间的联系需要加大样本量及增加细胞及分子水平的研究。

参 考 文 献

- [1] 银益飞, 齐莹. 先天性巨细胞病毒感染筛查与临床干预指南[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2019, 35(04):417-423.
- [2] AKPAN US, PILLARISETTY LS. Congenital Cytomegalovirus Infection (Congenital CMV Infection)[M]. Treasure Island (FL): StatPearls, 2020.
- [3] TANIMURA K, YAMADA H. Maternal and neonatal screening methods for congenital cytomegalovirus infection[J]. The journal of obstetrics and gynaecology research, 2019, 45(3):514-521.
- [4] PASS RF, ARAV-BOGER R. Maternal and fetal cytomegalovirus infection: diagnosis, management, and prevention[J]. F1000 Research, 2018, 7:255.
- [5] 徐雯芳, 袁天明. 先天性巨细胞病毒感染的母婴防治进展[J]. 中国当代儿科杂志, 2018, 20(10):870-875.
- [6] HIKAMI K, TSUCHIYA N, YABE T, et al. Variations of human killer cell lectin-like receptors: common occurrence of *NKG2-C* deletion in the general population[J]. Genes and immunity, 2003, 4(2):160-167.
- [7] LI L, TIAN W, WANG W, et al. *NKG2C* copy number variations in five distinct populations in mainland China and susceptibility to nasopharyngeal carcinoma (NPC) [J]. Human immunology, 2015, 76(2-3):90-94.
- [8] MUNTASELL A, LOPEZ-MONTANES M, VERA A, et al. *NKG2C* zygosity influences *CD94/NKG2C* receptor function and the NK-cell compartment redistribution in response to human cytomegalovirus[J]. European journal of immunology, 2013, 43(12):3268-3278.
- [9] THOMAS R, LOW HZ, KNIESCH K, et al. *NKG2C* deletion is a risk factor of HIV infection[J]. AIDS Res Hum Retroviruses, 2012, 28(8):844-851.
- [10] VIETZEN H, ZOUFALY A, TRAUOGOTT M, et al. Deletion of the *NKG2C* receptor encoding *KLRC2* gene and HLA-E variants are risk factors for severe COVID-19[J]. Genet Med, 2021, 23(5):963-967.
- [11] ZENG X, CHEN H, GUPTA R, et al. Deletion of the activating *NKG2C* receptor and a functional polymorphism in its ligand HLA-E in psoriasis susceptibility [J]. Exp

- Dermatol, 2013, 22(10):679-681.
- [12] LOPEZ-VERGES S, MILUSH JM, SCHWARTZ BS, et al. Expansion of a unique CD57(+)NKG2Chi natural killer cell subset during acute human cytomegalovirus infection [J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2011, 108(36):14725-14732.
- [13] HENDRICKS DW, BALFOUR HH, JR., DUNMIRE SK, et al. Cutting edge: NKG2C(hi)CD57+ NK cells respond specifically to acute infection with cytomegalovirus and not Epstein-Barr virus [J]. Journal of immunology, 2014, 192(10):4492-4496.
- [14] FOLEY B, COOLEY S, VERNERIS MR, et al. Human cytomegalovirus (CMV)-induced memory-like NKG2C(+) NK cells are transplantable and expand in vivo in response to recipient CMV antigen [J]. Journal of immunology, 2012, 189(10):5082-5088.
- [15] VIETZEN H, DOHLER B, TRAN TH, et al. Deletion of the Natural Killer Cell Receptor NKG2C Encoding KLR2C Gene and Kidney Transplant Outcome [J]. Frontiers in immunology, 2022, 13:829228.
- [16] ATAYA M, REDONDO-PACHON D, LLINAS-MALLOL L, et al. Pretransplant adaptive NKG2C+ NK cells protect against cytomegalovirus infection in kidney transplant recipients [J]. Am J Transplant, 2020, 20(3):663-676.
- [17] VIETZEN H, POLLAK K, HONSIG C, et al. NKG2C Deletion Is a Risk Factor for Human Cytomegalovirus Viremia and Disease After Lung Transplantation [J]. The Journal of infectious diseases, 2018, 217(5):802-806.
- [18] CAO K, MARIN D, SEKINE T, et al. Donor NKG2C Copy Number: An Independent Predictor for CMV Reactivation After Double Cord Blood Transplantation [J]. Frontiers in immunology, 2018, 9:2444.
- [19] GOODIER MR, WHITE MJ, DARBOE A, et al. Rapid NK cell differentiation in a population with near-universal human cytomegalovirus infection is attenuated by NKG2C deletions [J]. Blood, 2014, 124(14):2213-2222.
- [20] GUPTA M, SHORMAN M. Cytomegalovirus [M]. Treasure Island (FL): StatPearls, 2019.
- [21] PICARDA G, BENEDICT CA. Cytomegalovirus: Shape-Shifting the Immune System [J]. Journal of immunology, 2018, 200(12):3881-3889.
- [22] ABEL AM, YANG C, THAKAR MS, et al. Natural Killer Cells: Development, Maturation, and Clinical Utilization [J]. Frontiers in immunology, 2018, 9:1869.
- [23] ORANGE JS. Natural killer cell deficiency [J]. The Journal of allergy and clinical immunology, 2013, 132(3):515-525.
- [24] DE PELSMAEKER S, ROMERO N, VITALE M, et al. Herpesvirus Evasion of Natural Killer Cells [J]. Journal of virology, 2018, 92(11).
- [25] LIU LL, LANDSKRON J, ASK EH, et al. Critical Role of CD2 Co-stimulation in Adaptive Natural Killer Cell Responses Revealed in NKG2C-Deficient Humans [J]. Cell reports, 2016, 15(5):1088-1099.
- [26] MIYASHITA R, TSUCHIYA N, HIKAMI K, et al. Molecular genetic analyses of human NKG2C (KLRC2) gene deletion [J]. International immunology, 2004, 16(1):163-168.
- [27] NOYOLA DE, FORTUNY C, MUNTASELL A, et al. Influence of congenital human cytomegalovirus infection and the NKG2C genotype on NK-cell subset distribution in children [J]. European journal of immunology, 2012, 42(12):3256-3266.

(收稿日期:2023-05-22)

编辑:刘邓浩