



NK 细胞与 HIV/SIV 感染相关性的研究进展

吴芳新, 王 卫, 魏 强

(中国医学科学院, 北京协和医学院, 医学实验动物研究所, 卫生部人类疾病比较医学重点实验室,
国家中医药管理局人类疾病动物模型三级实验室, 北京 100021)

【摘要】 NK 细胞作为天然免疫系统的重要组成部分, 其在 HIV/SIV 感染后的免疫机制及如何发挥抗病毒作用成为近几年艾滋病研究的热点之一。研究中发现, 伴随 HIV/SIV 的感染, NK 细胞亚群比例发生改变同时伴有功能缺陷, 这种变化与 HIV/SIV 慢性感染阶段病毒复制水平有显著相关性。并且由于归巢受体表达的改变引起 NK 细胞在 HIV/SIV 感染者体内不同组织间的重新分布。NK 细胞表面的受体 KIR3DL1 和 KIR3DS 也表现出对 HIV 感染的抵抗作用。这些发现为我们进一步研究 NK 细胞的抗 HIV/SIV 病毒感染的免疫机制提供了新的思路 and 方向。

【关键词】 NK 细胞; HIV/SIV 感染; 异常; 保护

【中图分类号】 R332 【文献标识码】 A 【文章编号】 1671-7856(2012)03-0056-05

doi: 10.3969/j.issn.1671.7856.2012.003.012

Correlations between NK cells and HIV/SIV Infection

WU Fang-xin, WANG wei, WEI Qiang

(Key Laboratory of Human Diseases Comparative Medicine, Ministry of Health; Institute of Medical Laboratory Animal Science, Chinese Academy of Medical Sciences; Key Laboratory of Human Diseases Animal Models, State Administration of Traditional Chinese Medicine; Peking Union Medicine College, Beijing 100021, China)

【Abstract】 The immune system in responding to HIV/SIV infection shows complicated and not understandable. Recently, the immune mechanism of NK cells, which plays a significant role in common antiviral reaction as the major component of innate system, becomes hot issue in the field of HIV/SIV infection research. Many studies have demonstrated that the distribution of NK cell subsets and the function are abnormal and disordered during the chronic phase of HIV/SIV infection, which has meaningful association with the high level of virus application. In addition, the changes of chemokine receptors expressed on NK cells surface result in the re-distribution of NK cells in different lymphoid tissues. However, it has shown that the expression of the functional receptor KIR3DL1 and KIR3DS on NK cells are useful for the protection of HIV infection and the disease progress. In this review, the effect of NK cells and immune mechanism of NK cells in HIV/SIV infection are summarized.

【Key words】 NK cells; HIV/SIV infection; Abnormal; Protection

获得性免疫缺陷综合征 (acquired immunodeficiency syndrome, AIDS), 是由人类免疫缺陷病毒 (human immunodeficiency virus, HIV) 引起

的全身性疾病。艾滋病毒对适应性免疫系统的攻击导致其在抗 HIV/SIV 感染中存在很大程度的局限性^[1]。而天然免疫系统是机体抵抗病原体入侵

【基金项目】 国家十二五科技重大专项课题 (2012ZX10004-501, 2012ZX10001-006)。

【作者简介】 吴芳新, 女, 硕士生, 从事实验动物病毒学研究工作。

【通讯作者】 魏强, 教授, 博士生导师, 研究方向: 实验动物病毒学。E-mail: weiqiang0430@sohu.com。

的第一道屏障,在病原体侵入机体的早期阶段,特异性免疫还未被充分激活之前,天然免疫系统在病原体的控制和清除中发挥着重要的作用^[2]。自然杀伤细胞(natural killer cell, NK)作为天然免疫系统的主要细胞,其在 HIV/SIV 感染中抗病毒的免疫机制成为近几年研究热点问题。

以非 MHC 限制性方式识别杀伤肿瘤或病毒感染靶细胞已成为人们对 NK 细胞的普遍共识。近年来许多研究表明, NK 细胞通过更为复杂的受体配体相互作用机制实现其自身活性调节,发挥免疫功能。感染早期 NK 细胞被诱导迅速活化扩增,分泌一系列细胞因子,在发挥杀伤作用的同时,对适应性免疫应答的激活也具有一定的促进作用,最终将体内病毒复制控制在较低水平^[3]。在 HIV/SIV 感染早期, NK 细胞所产生的免疫反应与普通病毒感染相似^[4],并没有引起天然免疫或适应性免疫应答动力学的改变^[5]。但是随着 HIV/SIV 感染后疾病进程的发展,各 NK 细胞亚群数量比例和组织分布都发生了很大变化,免疫功能受到抑制;而在 HIV 感染长期不进展者(long-term non-progressors, LTNP)或对 SIV 具有天然抵抗力的猴体内, NK 细胞的亚群数量及功能活性却能保持正常^[6],这些都暗示 NK 细胞在降低 HIV/SIV 病毒复制水平以及疾病进程的控制中发挥着重要作用。

1 HIV-1 感染中 NK 细胞亚群变化特征

外周血中, NK 细胞大约占单个核细胞的 5 ~ 15%。根据 CD56 和 CD16 表达水平的不同, NK 细胞主要分为 CD56^{dim}CD16⁺、CD56^{bri}CD16⁻ 以及 CD56⁻CD16⁺ 3 个亚群^[7,8,9]。CD56^{dim}CD16⁺ NK 细胞占外周血 NK 细胞的 80 ~ 90%, 主要通过与靶细胞直接作用或者通过抗体依赖的细胞介导的细胞毒作用(antibody dependent cell mediated cytotoxicity, ADCC)发挥杀伤靶细胞功能; CD56^{bri}CD16⁻ NK 细胞占外周血 NK 细胞的 2% ~ 10%, 激活后分泌大量细胞因子发挥免疫调节功能, 其杀伤功能较弱。新近研究认为它可能是 CD56^{dim}CD16⁺ NK 细胞亚群的前体^[10], 发育成熟度较低; CD56⁻CD16⁺ NK 细胞比例较小, 健康人体内不易被检测到, 杀伤力较低, 是 3 群中最不成熟的亚群^[6]。

许多的研究证据都表明随着 HIV 的感染, NK 细胞数量逐渐减少, 同时出现功能缺损。在 HIV 感染的慢性阶段, NK 细胞亚群比例和功能活性都发

生了很大的变化^[11]。CD56^{dim}CD16⁺ NK 细胞数量大量减少, 并且细胞毒性杀伤功能显著减弱; 与此同时 CD56⁻CD16⁺ NK 细胞大量增殖并且在数量上占主导地位, 但功能上呈现为杀伤与细胞因子分泌的广泛无反应性; 而 CD56^{bri}CD16⁻ NK 细胞数量无明显变化, 但细胞因子分泌和免疫调节功能明显降低^[12]。功能上无反应性 NK 细胞亚群的大量扩增以及细胞毒性 CD56^{dim}CD16⁺ NK 细胞的大量减少可能是 NK 细胞功能缺损的重要原因^[13]。此外, 有文献推测这 3 个细胞亚群分别代表 NK 细胞的不同发育阶段^[13], 那么 HIV 的感染可能影响到 NK 细胞的发育阶段, 阻断了 NK 细胞正常功能潜能的获得过程, 使其停留在幼稚阶段而表现为功能上的失能, 但这有待进一步研究。而其免疫调节功能的异常也会影响到适应性免疫功能的正常发挥。所以 NK 细胞数量减少与功能的受限可能是 HIV/SIV 感染后期整个免疫系统免疫调节紊乱、免疫功能耗竭, 并最终导致 AIDS 的重要原因之一。高效抗逆转录药物能使外周血中功能异常的 CD56⁻CD16⁺ NK 细胞数量下降, 但是正常 NK 细胞的数量以及其功能活性并不能得到完全恢复^[14]。

2 SIV/HIV 感染对 NK 细胞组织分布的影响

NK 细胞亚群在淋巴结和粘膜相关组织中的分布与其外周血中的分布完全不同。近来许多研究表明, 在 HIV/SIV 感染慢性阶段, 不同组织 NK 细胞亚群呈现重新分布的趋势^[16-17]。Brunetta 等^[15]认为 HIV 高复制水平与 NK 细胞亚群在不同组织中的重新分布存在显著相关性, 而并不仅仅是外周血中 NK 细胞总数的减少。

NK 细胞通过不同趋化因子受体调节而在外周血和不同组织中呈现不同的分布趋势。SIV 感染不仅影响恒河猴 NK 细胞亚群选择性的增殖, 而且会通过改变 CCR7 的表达干扰 NK 细胞的迁移途径, 同样的现象也出现在 HIV 感染者中^[18]。正常猴体内 CD56⁺ NK 细胞表达淋巴结归巢受体 CD62L 和 CCR7, SIV 感染诱导恒河猴 CD56⁺ NK 细胞和 CD16⁻CD56⁻ NK 细胞(DN)表面肠粘膜归巢受体 $\alpha 4 \beta 7$ 表达上调, 同时淋巴结趋化因子受体 CCR7 表达下调, 使这两群 NK 细胞的归巢迁移途径由淋巴组织转移入肠粘膜组织^[19]。这些 NK 细胞表面趋化因子表达的显著变化表明, HIV/SIV 的感染可能诱导 NK 细胞向肠道组织迁移增加, 同时减少了其

向淋巴结的迁移。这种迁移途径的改变是导致健康猴和 SIV 感染猴体内 NK 细胞在不同组织分布差异的重要原因。

由于 SIV/HIV 首先在肠粘膜组织的 CD4⁺ T 细胞中复制^[20],而 NK 细胞活化后除了通过细胞毒作用直接杀伤感染靶细胞,其分泌的 IFN- γ 还可以通过抑制 Tat 诱导的 LTR 反式激活作用抵抗 HIV 的复制^[21]。故 NK 细胞向肠粘膜的归巢迁移的增加可能表明感染初期天然免疫机制在控制病毒复制中所发挥的重要免疫生理作用^[22]。此外,NK 细胞迁移途径的改变也可能是导致其在外周血中数量与功能的失调的重要原因^[23]。

3 HIV-1 的复制与 NK 细胞功能异常的研究

HIV 感染急性期 NK 细胞数明显增加,但功能异常亚群 CD56⁻ CD16⁺ NK 细胞的并无大量增殖^[16]。直到慢性感染阶段,NK 细胞才开始出现异常^[24]。许多研究表明,血浆 HIV 高病毒血症与 NK 细胞功能异常之间具有显著地统计学相关性。

在 HIV-1 感染发展为 AIDS 时,血浆中 ADCC 作用依赖的 Env 特异性抗体滴度水平很低,且高病毒血症的患者血浆中金属蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMPs) 水平升高,而 MMPs 可诱导 NK 细胞表面 CD16 分子发生内陷,从而使 CD16 分子介导 ADCC 作用不能正常发挥^[25]。

此外,也有研究表明 HIV-1 病毒包膜蛋白 Gp120 与 NK 细胞表面 $\alpha 4\beta 7$ 受体直接结合,导致 p38 丝裂原蛋白激酶 MAPK 磷酸化失活,造成 NK 细胞杀伤和免疫调节功能降低,同时 NK 细胞活化异常且易于凋亡^[26]。这种相互作用在 CD4⁺ T 细胞中同样存在,并且 $\alpha 4\beta 7^{+}$ CD4⁺ T 细胞比 $\alpha 4\beta 7^{\text{dim}/-}$ CD4⁺ T 细胞更易于被 HIV-1 有效感染。Gp120 与 $\alpha 4\beta 7$ 的特异性结合对 HIV-1 有效感染活化靶细胞并进行高效复制和扩散具有重要意义^[27]。由于外周血 NK 细胞不表达 CD4 分子故不能被 HIV/SIV 感染,但 Valentin 等^[28]从 HIV-1 感染者二级淋巴器官分离出一小群能被 HIV-1 有效感染的 CD3⁻ CD56⁺ CD16⁺ CD4⁺ 的细胞。HIV 高水平复制是否可以诱导外周血 CD4⁻ NK 细胞调节 CD4 分子的表达,以及 Gp120 与 $\alpha 4\beta 7$ 的相互作用是否能增加 NK 细胞对 HIV-1 的易感性有待进一步研究。

4 NK 细胞 KIR 受体与 HIV 感染相关性研究

NK 细胞功能的发挥依赖于其表面各种受体与

相应配体相互作用^[29]。免疫球蛋白样受体 KIR 是 NK 细胞表面的主要受体家族之一,主要表达在细胞毒性的 CD3⁻ CD56^{dim} CD16⁺ NK 细胞亚群表面。不同 KIR 通过与其特异配体 MHC I 类分子相结合向 NK 细胞内部传递活化或抑制信号,调节 NK 细胞的功能活性^[30]。许多研究都表明特定 KIR 等位基因与特定 HLA I 类等位基因的联合表达对 HIV-1 感染疾病进程具有显著影响^[31-33]。通过对 HIV 感染长期不进展者 LTNP 的大量研究发现,KIR3DL1 和 KIR3DS 受体与其配体的表达水平和相互作用有与 HIV 感染疾病进程的保护具有显著相关性^[34-35]。这也从侧面反映出了 NK 细胞在抗 HIV 感染中可能发挥的重要作用。

KIR3DS 和 KIR3DL1 是由同一基因座位上的不同等位基因编码的功能不同的同种异型分子^[36]。激活性的 KIR3DS 分子与抑制性的 KIR3DL1 分子配体都是 HLA-Bw4 分子,并且该分子氨基酸序列第 80 位是异亮氨酸 (HLA-Bw4-80I)。但正常情况下抑制性信号占主导。这两种等位基因的共表达能增强人对 HIV 感染的保护,明显延缓 AIDS 疾病进程^[37]。虽然 KIR3DS1 分子与 HLA-Bw4-80I 分子的相互作用机制尚不明确,但是 KIR3DS⁺ NK 细胞能对 HIV-1 感染的 Bw4-80I⁺ CD4⁺ T 细胞发挥更强的脱颗粒杀伤作用,从而有效地抑制了 Bw4-80I⁺ 感染靶细胞内病毒的复制^[38]。另有新的证据表明,在 HIV-1 急性感染期,在 HLA-Bw4-80I 分子表达的情况下,KIR3DS1⁺ NK 细胞优先扩增,并且数量维持在较高水平。此外,在高频暴露于 HIV-1 却能保持 HIV-1 阴性的人体内 KIR3DS 转录子呈现较高水平,这都说明 KIR3DS1 可能参与机体抗病毒感染的保护效应^[39],并且 KIR3DS 与其配体 HLA-Bw4-80I 分子的相互作用能增强 NK 细胞对 HIV-1 感染和 AIDS 疾病进程的控制。

KIR3DL1 等位基因在不同 NK 细胞表面呈现出不同的表达水平,并且这与 NK 细胞的功能潜能相关^[40]。在 NK 细胞发育过程中,高表达 KIR3DL1 的 NK 细胞能获得更强的细胞毒性杀伤潜能^[32]。抑制型受体 KIR3DL1 等位基因的高水平表达通过与包括 HLA-B57 在内的 HLA-Bw4-80I 分子结合能明显增强对 AIDS 疾病进程的保护^[41]。由于 KIR 抑制性信号占主导,正常机体内,NK 细胞静息状态的维持依赖于 KIR3DL1/Bw4 抑制性受体配体的结合,而当病毒感染靶细胞表面的 HLA I 类分子呈低

表达状态时,这种抑制作用被解除,从而使 NK 细胞发挥更强烈的杀伤效应溶解病毒感染细胞^[41]。这也表明在 HIV-1 感染初期诱导适应性免疫发挥作用之前,高表达 KIR3DL1 的 NK 细胞可能在病毒复制的有效地控制中发挥重要作用,为机体抗 HIV 感染提供较强的免疫保护反应。但是 KIR3DL1/HLA-Bw4-80I 在 HIV-1 感染中的保护作用的具体机制尚不清楚,需要对其功能做进一步研究。

此外, Wong AH 等^[42]人最新研究中发现 HIV-1 感染疾病进展中,随着病毒载量的升高,表达抑制性受体 KIR2DL1 或激活性受体 KIR2DS1 的 NK 细胞数量减少而整体 NK 细胞的脱颗粒作用显著增强;同时还发现在活化程度高的 CD69⁺ NK 细胞上 NKp46 表达缺失。总之,这些研究都说明了 NK 细胞表面受体的调控可能在 HIV-1 发病机制中起着重要作用,对其更为深入的研究可为针对 HIV-1 感染的免疫治疗带来新的曙光。

5 结语

HIV/SIV 感染过程中 NK 细胞亚群比例及组织分布都呈现出不同程度的变化,高病毒复制水平导致 NK 细胞毒性杀伤功能和免疫调节功能严重受损。NK 细胞表面受体 KIR3DL1 和 KIR3DS 与特异配体 HLA-Bw4-80I 的联合表达能延缓疾病进程,对 HIV-1 感染具有明显保护作用。这些发现对 NK 细胞在抗 HIV/SIV 病毒感染免疫机制的研究提供了新的思路和方向。此外,最新研究表明,在巨细胞病毒 MCMV 感染的小鼠模型中 NK 细胞具有记忆功能^[43]。那么, HIV/SIV 感染中 NK 细胞是否也存在记忆功能? HIV/SIV 初次感染对超感染的保护效应是否也与 NK 细胞的记忆功能相关? KIR3DL1 与 KIR3DS 受体是否可能是 NK 细胞在 HIV 感染中的特异性受体? 对 HIV/SIV 感染中 NK 细胞的研究依然任重而道远。

参考文献:

- [1] Strutt TM, McKinsty KK, Dibble JP, Winchell C, Kuang Y, Curtis JD, et al. Memory CD4 T cells induce innate responses independent of pathogen [J]. *Nat Med*, 2010, 16 (5): 558 - 564.
- [2] ELISA L. CHOI, KEITH A. REIMANN, NORMAN L. LETVIN et al. Natural Killer Cell Depletion during Primary Simian Immunodeficiency Virus Infection in Rhesus Monkeys [J]. *J. Viology*, 2008, 82(13): 6758 - 6761.
- [3] BIRON, C. A. Initial and innate responses to viral infections—pattern setting in immunity or disease. *Curr Opin Microbiol*, 1999, 2(4): 374 - 381.
- [4] Tavazzi E, Bargiggia V, Pichiecchio A. HIV-related acute inflammatory leukoencephalopathy of undetermined origin: review of the literature [J]. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2010, 23 (3): 693 - 700.
- [5] Hong B, Song XT, Rollins L, et al. Mucosal and systemic anti-HIV immunity controlled by A20 in mouse dendritic cells [J]. *J Clin Invest*, 2011, 121(2): 739 - 751.
- [6] Pereira LE, Johnson RP, Ansari AA. Sooty mangabeys and rhesus macaques exhibit significant divergent natural killer cell responses during both acute and chronic phases of SIV infection [J]. *Cell Immunol*, 2008, 254(1): 10 - 19.
- [7] Iannello A, Debbeche O, Samarani S, Ahmad A. Antiviral NK cell responses in HIV infection: II. viral strategies for evasion and lessons for immunotherapy and vaccination [J]. *J Leukoc Biol*, 2008, 84(1): 27 - 49.
- [8] Bansal GP, Malaspina A, Flores J. Future paths for HIV vaccine research: exploiting results from recent clinical trials and current scientific advances [J]. *Curr Opin Mol Ther*, 2010, 12(1): 39 - 46.
- [9] Caligiuri MA. Human natural killer cells [J]. *Blood*, 2008, 112(3): 461 - 469.
- [10] Chan A, Hong DL, Atzberger A, et al. CD56bright human NK cells differentiate into CD56dim cells: role of contact with peripheral fibroblasts [J]. *J Immunol*, 2007, 179: 89 - 94.
- [11] Mavilio D, Lombardo G, Benjamin J, et al. Characterization of CD56⁻/CD16⁺ natural killer (NK) cells: a highly dysfunctional NK subset expanded in HIV-infected viremic individuals [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2005, 102(8): 2886 - 2891.
- [12] Mavilio D, Lombardo G, Kinter A, et al. Characterization of the defective interaction between a subset of natural killer cells and dendritic cells in HIV-1 infection [J]. *J Exp Med* 2006, 203 (10): 2339 - 2350.
- [13] Tiemessen CT, Shalekoff S, Meddows-Taylor S, et al. Natural Killer Cells That Respond to Human Immunodeficiency Virus Type 1 (HIV-1) Peptide Are Associated with Control of HIV-1 Infection [J]. *J Infect Dis*, 2010, 202(9): 1444 - 1453.
- [14] Galit Alter and Marcus Altfeld. NK cells in HIV-1 infection: Evidence for their role in the control of HIV-1 infection [J]. *J Intern Med*, 2009, 256(1): 29 - 42.
- [15] Brunetta E, Hudspeth KL, Mavilio D. Pathologic natural killer cell subset redistribution in HIV-1 infection: new insights in pathophysiology and clinical outcomes [J]. *J Leukoc Biol*, 2010, 88(6): 1119 - 1130.
- [16] Alter G, Teigen N, Davis B. T, et al. Sequential deregulation of NK cell subset distribution and function starting in acute HIV-1 infection [J]. *Blood*, 2005, 106(10): 3366 - 3369.
- [17] Hong H. S, Eberhard J. M, Keudel P, Bollmann B. A, et al. HIV infection is associated with a preferential decline in less-differentiated CD56dim CD16⁺ NK cells. *J. Virol*. 2010, 84

- (2): 1183–1188.
- [18] Bansal GP, Leitner WW. Innate immunity in HIV infection and implications for vaccine design; a summary of the workshop held at the National Institute of Allergy and Infectious Diseases[J]. *Vaccine*. 2010, 28(52): 8229–8235.
- [19] Reeves RK, Evans TI, Gillis J, Johnson RP. Simian immunodeficiency virus infection induces expansion of $\alpha 4\beta 7$ and cytotoxic CD56 + NK cells[J]. *J Virol*. 2010, 84(17): 8959–8963.
- [20] Haase, A. T Targeting early infection to prevent HIV – 1 mucosal transmission. *Nature*, 2010, 464(7286): 217–223.
- [21] Montoya CJ, Velilla PA, Chougnet C, Landay AL, Rugeles MT. Increased IFN- γ production by NK and CD3 + /CD56 + cells in sexually HIV-1-exposed but uninfected individuals [J]. *Clin Immunol* 2006, 120(2): 138–146.
- [22] Reeves RK, Evans TI, Gillis J, Johnson RP. Reeves RK, Evans TI, Gillis J, Johnson RP [J]. *J Virol*. 2010, 84(17): 8959–8963.
- [23] Benson DM Jr, Bakan CE, Mishra A, et al. The PD-1/PD-L1 axis modulates the natural killer cell versus multiple myeloma effect; a therapeutic target for CT-011, a novel monoclonal anti-PD-1 antibody [J]. *Blood*. 2010, 116(13): 2286–2294.
- [24] Iannello A, Debbeche O, Samarani S, Ahmad A. Antiviral NK cell responses in HIV infection; II. Viral strategies for evasion and lessons for immunotherapy and vaccination[J]. *J. Leukoc. Biol*, 2008, 84(1), 27–49.
- [25] Liu Q, Sun Y, Rihn S, et al. Matrix metalloprotease inhibitors restore impaired NK cell-mediated antibody-dependent cellular cytotoxicity in human immunodeficiency virus type 1 infection [J]. *J. Virol*, 2009, 83(17): 8705–8712.
- [26] Kottitil S, Shin K, Jackson J. O, et al. Innate immune dysfunction in HIV infection; effect of HIV envelope-NK cell interactions. *J. Immunol* [J], 2006, 176(2): 1107–1114.
- [27] Cicala C, Martinelli E, McNally J. P, et al. The integrin $\alpha 4\beta 7$ forms a complex with cell-surface CD4 and defines a T-cell subset that is highly susceptible to infection by HIV-1[J]. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2009, 106(49): 20877–20882.
- [28] Bernstein H. B, Plasterer M. C, Schiff S. E, et al. CD4 expression on activated NK cells: ligation of CD4 induces cytokine expression and cell migration[J]. *J. Immunol*, 2006, 177(6): 3669–3676.
- [29] Bostik P, Kobkitjaroen J, Tang W, et al. Decreased NK cell frequency and function is associated with increased risk of KIR3DL allele polymorphism in simian immunodeficiency virus-infected rhesus macaques with high viral loads[J]. *J Immunol*. 2009, 182(6): 3638–3649.
- [30] Chaichompoo P, Bostik P, Stephenson S, Udompunturuk S, Kobkitjaroen J, Pattanapanyasat K, Ansari AA. Multiple KIR gene polymorphisms are associated with plasma viral loads in SIV-infected rhesus macaques [J]. *Cell Immunol*, 2010, 263(2): 176–187.
- [31] Martin MP, Gao X, Lee JH, et al. Epistatic interaction between KIR3DS1 and HLA-B delays the progression to AIDS [J]. *Nat Genet*. 2002, 31(4): 429–434.
- [32] Martin MP, Qi Y, Gao X, et al. Innate partnership of HLA-B and KIR3DL1 subtypes against HIV-1 [J]. *Nat Genet*. 2007, 39(6): 733–740.
- [33] Jennes W, Verheyden S, Demanet C, Adjé-Touré CA, Vuylsteke B, Nkengasong JN, Kestens L. Cutting edge: resistance to HIV-1 infection among African female sex workers is associated with inhibitory KIR in the absence of their HLA ligands [J]. *J Immunol*, 2006, 177(10): 6588–6592.
- [34] Vieillard V, Fausther-Bovendo H, Samri A, Debré P, et al. Specific phenotypic and functional features of natural killer cells from HIV-infected long-term nonprogressors and HIV controllers [J]. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010, 53(5): 564–73.
- [35] O'Connor GM, Holmes A, Mulcahy F, Gardiner CM. Natural Killer cells from long-term non-progressor HIV patients are characterized by altered phenotype and function [J]. *Clin Immunol*. 2007, 124(3): 277–283.
- [36] Boulet S, Kleyman M, Kim JY, et al. A combined genotype of KIR3DL1 high expressing alleles and HLA-B * 57 is associated with a reduced risk of HIV infection [J]. *AIDS*, 2008, 22(12): 1487–1491.
- [37] Martin MP, Gao X, Lee JH, Nelson GW, et al. Epistatic interaction between KIR3DS1 and HLA-B delays the progression to AIDS [J]. *Nat Genet*, 2002, 31(4): 429–434.
- [38] Alter G, Martin MP, Teigen N, Carr WH, et al. Differential natural killer cell-mediated inhibition of HIV-1 replication based on distinct KIR/HLA subtypes [J]. *J Exp Med*, 2007, 204(12): 3027–3036.
- [39] Ravet S, Scott-Algara D, Bonnet E, et al. Distinctive NK-cell receptor repertoires sustain high-level constitutive NK-cell activation in HIV-exposed uninfected individuals [J]. *Blood*, 2007, 109(10): 4296–4305.
- [40] Yawata M, Yawata N, Draghi M, et al. Roles for HLA and KIR polymorphisms in natural killer cell repertoire selection and modulation of effector function [J]. *J Exp Med*, 2006, 203(3): 633–645.
- [41] Boulet S, Song R, Kamya P, et al. HIV protective KIR3DL1 and HLA-B genotypes influence NK cell function following stimulation with HLA-devoid cells [J]. *J Immunol*, 2010, 184(4): 2057–2064.
- [42] Wong AH, Williams K, Reddy S, Wilson D, et al. Alterations in natural killer cell receptor profiles during HIV type 1 disease progression among chronically infected South African adults [J]. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 2010, (4): 459–469.
- [43] Sun JC, Beilke JN, Lanier LL. Adaptive immune features of natural killer cells [J]. *Nature*, 2009, 457(7229): 557–561.