Open Access
DOI:10.3724/zdxbyxb-2025-0692

风湿病&自身免疫病

·专题报道·

ULBP-NKG2D轴在自身免疫病中的研究进展

马佳妮[1]，吴　静[2]，金燕樑[1]

1. 上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心风湿免疫科，上海 200127
2. 上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心儿科转化医学研究所，上海 200127

［摘　要］ 活化性受体自然杀伤细胞家族2成员D（NKG2D）及其配体UL16结合蛋白（ULBP）在自身免疫病中扮演重要角色，其具体功能表现出多维调控特征。本文采用“配体供给–配体去向–受体调节”三维调控框架解析ULBP-NKG2D轴在自身免疫病中的作用。在系统性红斑狼疮中，ULBP-NKG2D轴存在受体内化导致的外周免疫受抑和局部组织免疫攻击，共同塑造了系统性红斑狼疮复杂的病理状态；在类风湿关节炎中，ULBP-NKG2D轴失调的核心病理环节集中于炎性滑膜微环境，滑膜成纤维细胞来源的膜结合配体直接驱动局部效应细胞的细胞毒性，加剧关节炎症损伤，同时其配体可能被解整合素和金属蛋白酶10剪切为可溶性形式进入循环，介导外周免疫抑制；在1型糖尿病中，胰岛β细胞通过上调膜结合型ULBP直接触发NKG2D介导的免疫杀伤；在多发性硬化中，星形胶质细胞来源的ULBP4以膜结合和可溶性双重形式增强效应细胞的迁移和促炎能力；在克罗恩病中，内质网应激诱导肠上皮和内皮细胞广泛表达ULBP，共同介导免疫细胞募集并放大局部炎症。最后归纳了目前针对NKG2D受体的在研创新药及其在临床转化中的研究现状，旨在为揭示复杂免疫病理并开发精准的免疫治疗策略提供参考。

［关键词］ 自身免疫病；自然杀伤细胞；自然杀伤细胞家族2成员D；UL16结合蛋白；免疫治疗；综述
［中图分类号］ R593　［文献标志码］ A

Research progress of the ULBP-NKG2D axis in autoimmune diseases

MA Jiani[1], WU Jing[2], JIN Yanliang[1] (*1. Department of Rheumatology and Immunology, Shanghai Children's Medical Center, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200127, China; 2. Institute of Pediatric Translational Medicine, Shanghai*

收稿日期（Received）：2025-09-04　修改返回日期（Revised）：2025-10-28　接受日期（Accepted）：2025-11-11　网络预发表日期（Online）：2026-01-03
基金项目（Funding）：国家自然科学基金（82171795）；浦东新区科技发展基金（PKJ2018-Y44）
第一作者（First author）：马佳妮，硕士研究生，主要从事儿童风湿免疫病研究；E-mail：jiani.656@sjtu.edu.cn；ORCID：0009-0003-0557-760X
通信作者（Corresponding author）：金燕樑，主任医师，教授，硕士生导师，主要从事儿童风湿免疫病研究；E-mail：jinyanliang2000@163.com；ORCID：0009-0000-8491-6275

Children's Medical Center, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200127, China)
Corresponding author: JIN Yanliang, E-mail: jinyanliang2000@163.com, ORCID: 0009-0000-8491-6275

[**Abstract**] The activating receptor natural killer group 2 member D (NKG2D) and its ligands, the UL16-binding protein (ULBP), play pivotal roles in autoimmune diseases, characterized by multidimensional regulatory features. This review employs a three-dimensional framework of "ligand supply-ligand fate-receptor regulation" to analyze the research progress of the ULBP-NKG2D axis in autoimmune diseases, including systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, type 1 diabetes, multiple sclerosis, and Crohn disease. In systemic lupus erythematosus, the axis involves both peripheral immune suppression (driven by receptor internalization) and local tissue immune attack, collectively shaping the complex pathology. In rheumatoid arthritis, the core pathological dysregulation of the axis is concentrated in the inflammatory synovial microenvironment: membrane-bound ligands derived from synovial fibroblasts directly drive the cytotoxicity of local effector cells, exacerbating joint inflammatory damage, while these ligands may be cleaved by a disintegrin and metalloprotease 10 (ADAM10) into soluble forms that enter the circulation and mediate peripheral immunosuppression. In type 1 diabetes, pancreatic β cells directly trigger NKG2D-mediated immune killing by upregulating membrane-bound ULBP proteins. In multiple sclerosis, astrocyte-derived ULBP4, in both membrane-bound and soluble forms, enhances the migration and pro-inflammatory capacity of effector cells. In Crohn disease, endoplasmic reticulum stress induces widespread ULBP expression in intestinal epithelial and endothelial cells, collectively mediating immune cell recruitment and amplifying local inflammation. This review also summarizes the current status of innovative drugs targeting the NKG2D receptor and their clinical translation progress, aiming to provide a reference for unraveling the complex immunopathology and developing precision immunotherapy strategies.

[**Key words**] Autoimmune disease; Natural killer cells; Natural killer group 2 member D; UL16-binding protein; Immunotherapy; Review

[J Zhejiang Univ (Med Sci), 2026, 55(4): 352-363.]

[**缩略语**] 自然杀伤细胞(natural killer cell,NK细胞);NK细胞家族2(natural killer group 2,NKG2);UL16结合蛋白(UL16-binding protein,ULBP);主要组织相容性复合体Ⅰ类(major histocompatibility complex class Ⅰ, MHC-Ⅰ);MHC-Ⅰ多肽相关序列(MHC-Ⅰ polypeptide-related sequence, MIC);分化抗原(cluster of differentiation,CD);CCAAT/增强子结合蛋白α(CCAAT/enhancer-binding protein α,C/EBPα);信使RNA(messenger RNA,mRNA);胰岛素样生长因子2 mRNA结合蛋白3(insulin like growth factor 2 mRNA binding protein 3,IMP3);解整合素和金属蛋白酶(a disintegrin and metalloprotease,ADAM);DNAX相关蛋白(DNAX-associated protein,DAP);磷脂酰肌醇3激酶(phosphoinositide 3-kinase,PI3K);SH2结构域含白细胞蛋白76(SH2 domain-containing leukocyte protein of 76 kDa,SLP76);磷脂酶Cγ2

(phospholipase C γ2,PLCγ2);免疫受体酪氨酸抑制基序(immunoreceptor tyrosine based inhibitory motif,ITIM);嵌合抗原受体(chimeric antigen receptor,CAR)

自身免疫病是由于机体免疫系统对自身组织产生异常应答,导致慢性炎症和组织损伤的一类复杂疾病。在此过程中,免疫细胞既是维持免疫稳态的关键,也是驱动组织病理损伤的主要执行者。作为固有免疫的重要组成,NK细胞在自身免疫中的作用近年来受到关注。NK细胞的功能由细胞表面多种活化性及抑制性受体精确调控,其中NKG2D受体是介导细胞毒性反应的核心活化性受体之一,广泛表达于NK细胞及部分T淋巴细胞表面[1]。目前已经发现8种NKG2D受体的配体,包括ULBP和MICA/B[2]。生理状态下,ULBP与NKG2D结合触发NK细胞活化,使其能够识别并清除应激、感染或转化的细胞,从而维持机体稳态;但在自身免疫环境下,这一机制常被异常激活:胰岛、滑膜等组织通过应激诱导表达ULBP,驱动NKG2D信号强度突破免疫耐受阈值,从而直接介导细胞毒性杀伤并加剧炎症浸润[3]。因此,ULBP-NKG2D轴在自身免疫病中的作用远比单纯"识别–杀伤"更为复杂。本文拟从"配体供给–配体去向–受体调节"三维调控框架切入,阐述这三个环节的动态平衡如何共同决定NKG2D信号的最终免疫效应,进而影响不同自身免疫病的组织特异性和结局。

1 ULBP-NKG2D轴参与自身免疫的机制

1.1 NKG2D及其配体

NKG2D是一种C型凝集素样活化性受体,其基因定位于人类12号染色体上的NK基因复合体区域,在哺乳动物中高度保守。该受体以同源二聚体的形式广泛表达于NK细胞、$CD8^+$ T细胞、γδ T细胞及少数$CD4^+$ T细胞表面。

NKG2D的功能由其配体激活。人NKG2D的配体主要分为ULBP和MICA/B这两大家族,见表1。这两类配体均为应激诱导分子,正常生理状态下表达水平极低,在细胞应激、感染等条件下表达上调[3]。其中,ULBP家族包含六个功能性成员,其基因位于人类6号染色体长臂(6q24.2~q25.3)[4]。不同ULBP成员在膜附着方式上存在差异(表2),包括跨膜型和糖基磷脂酰肌醇锚定型。此外,部分ULBP成员还可从细胞膜上脱落,形成具有免疫调节功能的可溶性ULBP[5]。

决定NKG2D信号最终生物学效应的两大动态过程为:在特定病理微环境下,各类应激信号如何诱导配体表达,即配体的"供给";配体表达后如何被加工、修饰并呈现给免疫系统——是锚定于细胞膜,还是以可溶性或囊泡形式释放,即配体的"去向"。

1.2 ULBP多层次调控的供给

不同类型细胞中ULBP表达存在差异。例如,上皮细胞和内皮细胞等非免疫细胞在DNA损伤或感染应激下是ULBP的主要配体来源;而多数外周免疫细胞并非ULBP主要供给者(如ULBP4不在单核细胞中表达)[6]。另外,ULBP的供给受转录、表观遗传及翻译后修饰等多层次调控(表2)。在转录层面,P53、C/EBPα等关键转录因子在细胞应激时可直接激活*ULBP*基因表达[7-8];在表观遗传层面,DNA甲基化和组蛋白去乙酰化等机制则通常抑制ULBP转录,如Zeste增强子同

表1 ULBP和MICA/B的结构和功能一览

Table 1 Structural and functional differences between ULBP and MICA/B

NKG2D配体	分子结构	膜定位模式	结合亲和力	疾病相关性
ULBP	含α1、α2结构域,缺失α3结构域	ULBP4/5为跨膜蛋白;ULBP1/2/3/6为GPI锚定蛋白。ULBP2/4/5具有可溶性形式	不同亚型亲和力略有差异	集中于肿瘤(如宫颈癌、肝细胞癌等)、感染和自身免疫病研究
MICA/B	含α1、α2、α3三结构域,可与β2微球蛋白非共价结合	均为跨膜蛋白,且可被ADAM10/17剪切生成可溶性形式	结合亲和力高于多数ULBP	除肿瘤外,在多发性硬化、类风湿关节炎、系统性红斑狼疮、炎症性肠病、乳糜泻等自身免疫介导炎症性疾病中研究较多;其可溶性形式常被用作疾病活动度和患者预后标志物

ULBP:UL16结合蛋白;MICA/B:主要组织相容性复合体Ⅰ类多肽相关序列A/B;NKG2D:自然杀伤细胞家族2成员D;GPI:糖基磷脂酰肌醇;ADAM:解整合素和金属蛋白酶.

表2 ULBP家族成员亚细胞定位及表达调控特点
Table 2 Subcellular localization and expression regulatory characteristics of the ULBP

ULBP家族成员	UniPort编号	亚细胞定位*	表达调控特点
ULBP1	Q9BZM6	细胞膜、内质网（CMV感染的成纤维细胞）	受P53、EZH2、EBNA1调控
ULBP2	Q9BZM5	细胞膜、内质网（CMV感染的成纤维细胞）以及可溶性形式	受C/EBPα、P53、IMP3调控，ATM/ATR损伤应答敏感度高
ULBP3	Q9BZM4	细胞膜	受臭氧暴露诱导的上皮细胞氧化应激调控
ULBP4	Q8TD07	细胞膜以及可溶性形式	可表达于少数健康单核细胞
ULBP5	Q6H3X3	细胞膜、内质网以及可溶性形式	受C/EBPα、EBNA1调控
ULBP6	Q5VY80	细胞膜、内质网（CMV感染的成纤维细胞）	受C/EBPα调控

*信息均来源于UniProt数据库（https://www.uniprot.org），检索日期为2025年7月14日. ULBP：UL16结合蛋白；CMV：巨细胞病毒；EZH2：Zeste增强子同源物2；EBNA1：EB病毒核抗原1；C/EBPα：CCAAT/增强子结合蛋白α；IMP3：胰岛素样生长因子2 mRNA结合蛋白3；ATM：共济失调毛细血管扩张症突变蛋白；ATR：共济失调毛细血管扩张症和Rad3相关蛋白.

源物2可通过介导ULBP1启动子区域甲基化并下调ULBP表达[9-10]。此外，在转录后及翻译后层面同样存在精细调控：IMP3可通过结合并降低*ULBP2* mRNA稳定性抑制其表达[11]；而泛素化修饰则介导蛋白质降解，将ULBP维持在极低水平，但在细胞应激时该抑制作用被迅速解除，从而确保ULBP表达上调[12]。需要指出的是，当前关于ULBP供给的多层级调控证据仍以体外、肿瘤或感染背景研究和数据库注释为主，在自身免疫病原位组织及特定细胞亚群层面的蛋白学和功能学验证相对不足。此外，ULBP家族内部异质性较大，部分研究工具的特异性亦有限，故不同ULBP家族成员间的结论不宜简单外推。

1.3 ULBP多样化呈现的去向

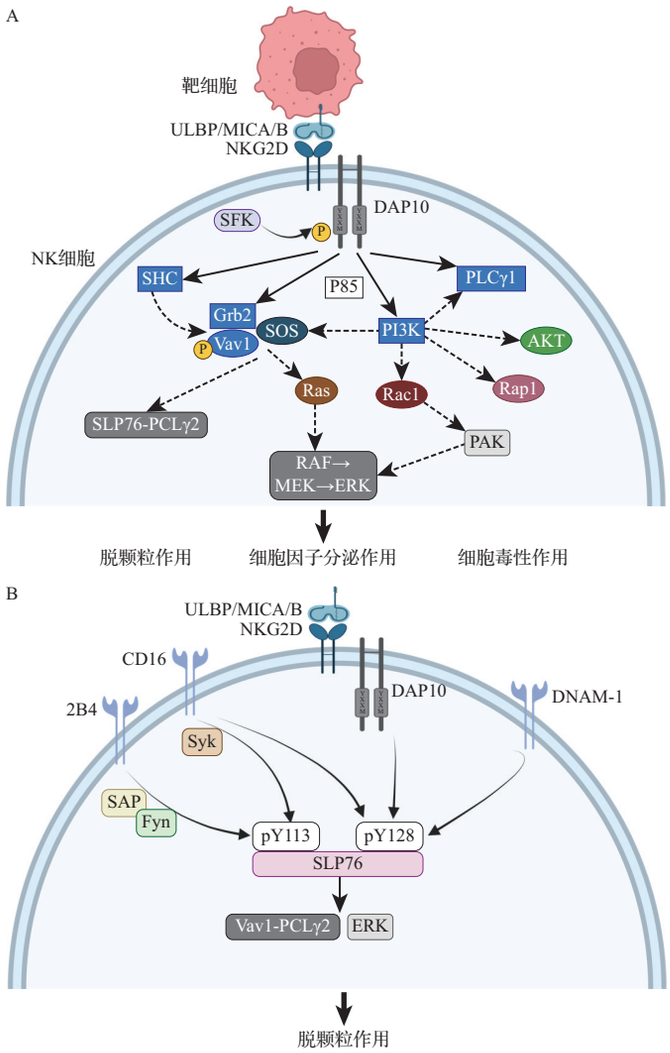
ULBP最终呈现方式影响了NKG2D信号的作用范围和性质。除了以膜锚定形式直接激活免疫细胞外，ULBP主要通过以下两种路径从细胞表面释放。首先是由基质金属蛋白酶及ADAM家族蛋白酶介导剪切，形成可溶性ULBP[13]。这些可溶性ULBP可作为“诱饵”分子，通过与NKG2D结合诱导其内化和降解，从而系统性地抑制效应细胞的功能。其次是通过外泌体等细胞外囊泡进行远距离转运，协同递送ULBP及程序性死亡受体配体1等其他免疫调节分子，共同塑造抑制性微环境[14]。上述ULBP去向一方面降低了ULBP在细胞膜表面的表达水平，另一方面通过体液富集使得临床上更容易检出可溶性ULBP。可溶性ULBP的功能较为复杂，由其分子形态、局部浓度、受体交联程度以及微环境信号整合等因素共同决定：既可通过诱导NKG2D内化实现脱敏抑制，亦可在特定条件下对NK细胞和非NK细胞输出低幅而持续的激活或重编程信号[6,13]。总之，ULBP的去向取决于膜锚定、蛋白酶剪切和囊泡释放三者间的动态平衡。

1.4 受体侧调节下游信号

NKG2D信号的最终效应受到受体自身状态及与其他信号通路“并网”的精密调节。NKG2D本身不具备激酶活性，在人源NK细胞中其信号转导依赖于衔接蛋白DAP10。鼠源NKG2D存在长和短两种异构体，除了与DAP10结合，还可与DAP12结合激活信号[15]。本综述主要阐明以DAP10为核心的NKG2D信号转导系统。NKG2D受体活化后，DAP10可激活PI3K及SLP76-PLCγ2等下游通路（图1A）。此外，静息NK细胞的活化还受协同受体整合信号的影响（图1B）[16]。

在信号激活的同时，还有一个关键的调节机制是受体脱敏。当效应细胞持续暴露于高浓度ULBP或MICA/B尤其是可溶性形式时，这种持续刺激诱导NKG2D复合体内化并降解，使细胞进入功能低反应状态，即高浓度配体暴露导致的受体内化和脱敏更常引发功能抑制而非持续激活。这是一种防止过度激活的自我保护机制[17-18]。

此外，NK细胞的激活遵循一个“整合模型”：来自NKG2D的活化信号必须与来自NK细胞抑制性受体的“自我”耐受信号进行平衡[19-20]。如T细胞免疫球蛋白和ITIM结构域蛋白与其配体结合，通过ITIM介导抑制并拮抗DNA结合受体分子1，削弱免疫突触稳定和杀伤触发；NKG2A/CD94识别人类白细胞抗原E，持续输出抑制信号，设定NK细胞的“安全阈值”，这在慢性炎症和抗原持续存在时尤为明显。上述检查点作用与NKG2D的活化功能相反，决定NK细胞在组织中



A：核心通路，即靶细胞表面的ULBP/MICA/B激活NK细胞上的NKG2D-DAP10受体复合物，通过PI3K和MAPK等通路触发细胞毒性及细胞因子分泌；B：协同效应，即NKG2D与CD16、2B4及DNAM-1等受体协同工作，通过整合Vav1信号，共同增强NK细胞的脱颗粒杀伤作用. NK细胞：自然杀伤细胞；NKG2D：NK细胞家族2成员D；ULBP：UL16结合蛋白；MIC：主要组织相容性复合体Ⅰ类多肽相关序列；DAP10：DNAX相关蛋白10；PI3K：磷脂酰肌醇3激酶；MAPK：丝裂原激活的蛋白激酶；CD：分化抗原；2B4：SLAM家族成员4；DNAM-1：DNA结合受体分子1；Vav1：Vav鸟嘌呤核苷酸交换因子1；SFK：Src家族酪氨酸激酶；SHC：含SH2结构域的衔接蛋白；Grb2：生长因子受体结合蛋白2；SOS：无七之子同源物；SLP76：SH2结构域含白细胞蛋白76；PLC：磷脂酶C；AKT：蛋白激酶B；PAK：P21活化激酶；MEK：MAPK激酶；ERK：胞外信号调节激酶；P：磷酸化；Syk：脾酪氨differentiation酸激酶；SAP：SLAM相关蛋白；pY113：磷酸化酪氨酸113位点；pY128：磷酸化酪氨酸128位点.

图1　NKG2D轴下游信号通路

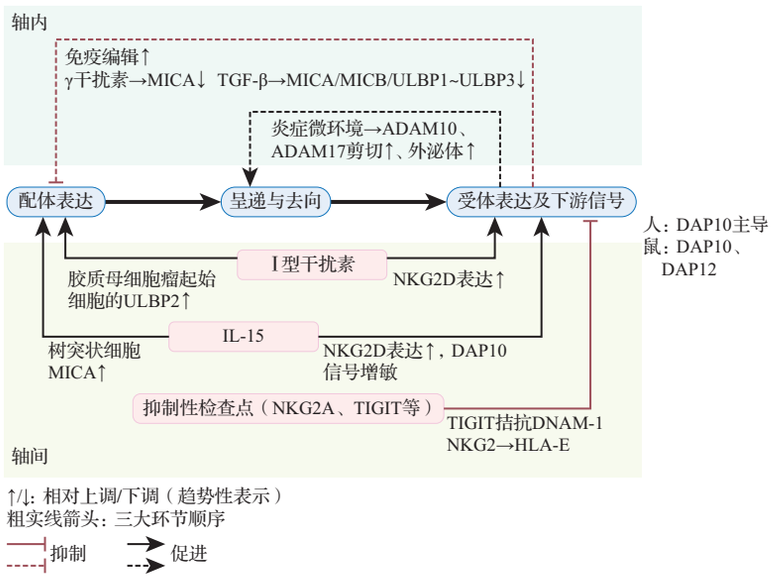
Figure 1　Downstream signaling pathways of the NKG2D axis

的净输出强度[16]。与循环细胞比较，处于特定组织内长期停留并适应局部微环境组织驻留状态的免疫细胞更易受长期慢性配体暴露和抑制性受体权重影响，改变NKG2D的触发阈值[21]。因此，在自身免疫病中，靶细胞MHC-Ⅰ表达缺失或ULBP、MICA/B异常高表达等均可打破这一平衡，导致自身免疫反应损伤。

1.5　轴内和轴间调控

NKG2D介导的免疫应答不仅依赖于线性的配体–受体轴，还涉及轴内和轴间对信号阈值和效应强度的共同调控(图2)。轴内调控决定了靶细胞的免疫可见性，以及NK细胞再次遇到靶细胞时的反应敏感性。高水平表达NKG2D配体的细胞更易被清除，残留细胞膜上配体总体下降，属典型免疫编辑[22]。NK细胞激活后释放的效应性细胞因子亦反向影响配体供给。如γ干扰素可通过miR-520b通路下调MICA，从而降低NKG2D的识别[23]；转化生长因子β在多种细胞中抑制MICA/B、ULBP1~ULBP3表达，其作用可被转化生长因子β受体抑制剂部分逆转[24]。除影响配体供给外，应激和炎症还通过ADAM10/17介导的剪切以及外泌体负载转运改变配体去向，诱导效应细胞NKG2D内化和下调，进而提高再激活阈值。

在此基础上，轴间调控进一步调节NKG2D轴的活性强度。以系统性红斑狼疮为例，Ⅰ型干扰素通路持续上调与疾病活动度和器官受累密切相关[25]。研究显示，Ⅰ型干扰素在受体侧上调NK细胞表面NKG2D，并与IL-15协同增强DAP10-PI3K信号转导，使脱颗粒与细胞毒性更易被触发；在靶细胞侧，Ⅰ型干扰素在特定背景下(如胶质母细胞瘤起始细胞)可诱导ULBP2表达，但该效应具有明显的细胞类型特异性[22,26-27]。研究显示，IL-15可上调成熟树突状细胞MICA[22,28-29]，其对ULBP的直接诱导证据相对较少。以TIGIT及NKG2A为代表的抑制性检查点在病灶内对NK细胞本身提供“及时刹车”的抑制信号，只有当活化信号的总和足以压倒抑制信号时，细胞毒性反应才被触发。



轴内调控（虚线线条展示）受免疫编辑、蛋白剪切（ADAM10、ADAM17）及细胞因子（γ干扰素、TGF-β）反馈调节；轴间调控（实线线条展示）展示了促炎性细胞因子（Ⅰ型干扰素、IL-15）的协同放大作用. NKG2：自然杀伤细胞家族2；ADAM：解整合素和金属蛋白酶；TGF-β：转化生长因子β；MIC：主要组织相容性复合体Ⅰ类多肽相关序列；ULBP：UL16结合蛋白；DAP：DNAX相关蛋白；TIGIT：T细胞免疫球蛋白和ITIM结构域蛋白；DNAM-1：DNA结合受体分子1；HLA-E：人类白细胞抗原E.

图2 NKG2D轴的轴内调控和轴间调控

Figure 2 Intra-axis feedback mechanisms and inter-axis crosstalk of the NKG2D axis

综上，轴间调控以促活性信号与抑制性检查点的平衡设定NK细胞的启动阈值和反应强度，轴内调控则通过反向调控进一步促进靶细胞的免疫可见性和效应细胞的持续响应。但现有证据来源多样、情境各异，两类调控的具体权重和时序仍需在特定疾病和组织背景中进一步验证。

2 不同自身免疫病中ULBP-NKG2D轴作用机制

基于现有证据，将ULBP-NKG2D轴在五类自身免疫病中的作用解构为“配体供给–配体去向–受体侧调节”三维度。各维度在不同疾病中的权重存在差异，如系统性红斑狼疮以配体去向和受体脱敏为主导；类风湿关节炎由滑膜成纤维细胞驱动的配体供给为主导，并伴随潜在剪切释放导致的去向调制。见表3[6,30-48]。该框架提示不同疾病及其不同阶段由不同维度主导，进而导致局部组织损伤模式、系统性受体脱敏程度和治疗响应差异。目前多数研究仍停留在单一病种或单一维度，跨疾病、跨维度的系统比较有限，且可溶性或外泌体配体的检测技术、下游受体动态响应的测量及评估指标体系均尚不完善，因此表3中的差异分析更多反映的是趋势性和启发性，而非量化评估。

2.1 系统性红斑狼疮

在系统性红斑狼疮的病理机制中，NKG2D下

表3 五种自身免疫病中ULBP-NKG2D轴各维度的权重

Table 3 Weights of the three-dimensional ULBP-NKG2D axis across autoimmune diseases

疾　病	配体供给	配体去向	受体侧调节	指向的表型解释
系统性红斑狼疮[30-33]	中（病灶局部上调）	高（循环中高水平的可溶性配体）	高（NKG2D下调、功能低反应）	局部强激活及外周受抑的系统失衡
类风湿关节炎[34-37]	高（滑膜成纤维细胞表达ULBP）	中（ADAM10上调提示剪切潜力）	中（协同–抑制受体平衡）	局部滑膜炎放大、组织破坏驱动
1型糖尿病[38-40]	高（β细胞应激上调配体）	低–中（以膜型直接呈递为主）	中（NK细胞等细胞激活阈值下调）	以靶细胞直接清除为核心的起始推进
多发性硬化[6,41-43]	高（星形胶质细胞ULBP4上调）	高（可溶性ULBP4促进CD8促炎/迁移）	中	中枢神经系统内炎症放大和迁移增强
克罗恩病[44-48]	高（上皮、内皮、免疫细胞多源）	中–高（跨内皮迁移、潜在可溶性ULBP3）	中	局部炎症–募集–放大形成恶性循环

低、中、高为根据现有基础研究和临床证据的一致性、直接性决定的半定量标签，用于解释表型方向而非提供统计估计. 高：有比较直接且一致的证据（转录、蛋白、功能、体内外数据等）支持该维度在该病种中起到突出作用；中：有提示性证据，但还缺乏一致性或直接的纵向/干预性数据；低：目前证据较少或不一致. ULBP：UL16结合蛋白；NKG2D：自然杀伤细胞家族2成员D；ADAM10：解整合素和金属蛋白酶10；CD：分化抗原.

游信号失调呈现“局部激活–外周受抑”。临床研究发现,尽管病变组织中存在显著的免疫损伤,但患者外周血NK细胞却普遍表现出功能性低反应性,其NKG2D表达水平下调且与疾病活动指数呈负相关[30-31]。这种外周抑制状态与配体系统性失调密切相关:一方面,循环中高水平可溶性配体(如可溶性MICB)通过持续刺激诱导NKG2D内化、降解;另一方面,外周血细胞上膜结合型ULBP2表达减少,削弱了有效的激活信号来源[17-18]。这两者共同导致外周NK细胞受体脱敏和功能抑制。与外周抑制形成鲜明对比的是,在肾脏等病变组织局部,NKG2D介导了强烈的免疫激活。研究显示,在狼疮肾炎组织中,MICA、ULBP1~ULBP3等配体显著上调驱动了局部免疫攻击:具体表现为在Ⅰ型干扰素驱动的系统性炎症背景下,肾脏实质细胞高表达的MICA招募NK细胞浸润;而调节性T细胞被诱导表达膜结合型ULBP1~ULBP3[32-33]。这些ULBP将调节性T细胞标记为清除靶标,使其被异常扩增的NKG2D$^+$、CD4$^+$ T细胞识别并杀伤,从而打破免疫稳态,这是构成系统性红斑狼疮免疫调节网络崩溃的核心环节之一。

因此,ULBP-NKG2D轴在系统性红斑狼疮中扮演了双重角色:既通过系统性配体失衡促成外周免疫抑制,又在局部组织和关键免疫调节细胞上介导破坏性激活,共同塑造了系统性红斑狼疮复杂的病理状态。

2.2 类风湿关节炎

在类风湿关节炎中,NKG2D下游失调的核心病理环节集中于炎性滑膜微环境。在此局部环境中,滑膜成纤维细胞是NKG2D配体的关键供给来源[34]。研究表明,滑膜成纤维细胞不仅高表达MICA/B,还同时表达多种ULBP(如ULBP1、ULBP3)[35]。这些膜结合型配体的去向主要是直接呈递给浸润的效应细胞(如NK细胞和CD8$^+$ T细胞),从而驱动后者的细胞毒性功能,加剧关节炎症损伤[35]。体外实验也证实,通过抗体阻断NKG2D可显著抑制NK细胞对滑膜成纤维细胞的杀伤效应[34]。

此外,配体去向还存在潜在的系统性调控机制。研究发现,类风湿关节炎滑膜组织中基质ADAM10表达显著上调,该酶已被证实能够剪切ULBP2等配体,使其以可溶性形式释放[13,36]。提示在滑膜局部,ULBP以膜结合形式驱动炎症;又可能被剪切为可溶性形式进入循环,参与介导外周效应细胞的NKG2D受体脱敏。但目前关于类风湿关节炎患者循环中可溶性ULBP的定量研究较少。这一轴心通路的重要性得到了遗传学研究支持:NKG2D基因多态性已被证实与类风湿关节炎易感性及严重程度相关[37]。为进一步加深理解,后续可在类风湿关节炎不同亚型和病程阶段中,采用滑膜组织–外周血配对和纵向随访,系统评估各ULBP(包括不同去向)及NKG2D脱敏或再敏化的变化,并在改善病情抗风湿药或生物制剂治疗前后同步观测,以检验该轴的激活差异及治疗对其功能的重塑。

2.3 1型糖尿病

在1型糖尿病中,ULBP-NKG2D轴被认为是介导胰岛β细胞自身免疫性破坏的关键通路。其核心病理模式相对清晰:应激状态下β细胞通过上调MICA、ULBP1、ULBP2,将自身标记为清除靶标,从而导致被效应细胞直接攻击[38]。

这一过程始于配体的异常供给。在糖尿病前期NOD小鼠模型中,胰岛β细胞已开始异常表达NKG2D配体(主要是人ULBP的功能同源物Rae-1家族),这些配体主要以膜结合形式直接呈递给浸润胰岛的自身反应性效应细胞(如CD8$^+$ T细胞和NK细胞),触发后者的细胞毒性程序并导致β细胞持续损伤[39]。干预性实验进一步证实了该机制的核心作用:在NOD小鼠中阻断NKG2D信号可显著抑制β细胞破坏并预防糖尿病发生,且这一致病途径在人1型糖尿病中得到了印证[39-40]。转录组学分析显示,1型糖尿病患者的胰岛组织中多种NKG2D配体基因(包括*MICA*和*ULBP1*、*ULBP2*)的mRNA水平均有上调[38]。因此,这种由配体异常供给所驱动的直接细胞毒性作用使ULBP-NKG2D轴成为1型糖尿病的潜在治疗靶点。

2.4 多发性硬化

多发性硬化是一种以中枢神经系统慢性炎症和脱髓鞘为特征的自身免疫病,其病理过程的核心是免疫系统对自身神经组织的错误攻击。ULBP-NKG2D轴失调与中枢神经系统免疫损伤密切相关,其中ULBP4扮演了关键角色[41]。研究显示,在多发性硬化病灶中,配体主要源于中枢神经系统内的星形胶质细胞;这些细胞在活动性病灶中显著上调ULBP4表达,除了以膜结合形式存在,

ULBP4还可被剪切并以可溶性形式释放[6]。可溶性ULBP4能直接作用于$CD8^+$ T细胞，增强其促炎性细胞因子（如粒细胞–巨噬细胞集落刺激因子和γ干扰素）产生并提高其迁移能力，从而可能加剧中枢神经系统内的免疫攻击，并在临床样本中得到印证[6]。此外，早期体外研究还提示了另一条直接损伤通路：作为髓鞘形成细胞的少突胶质细胞，在应激条件下也可被诱导表达ULBP1~ULBP3，从而成为NKG2D介导细胞杀伤的直接靶标[42]。

然而，可溶性ULBP4作为多发性硬化通用生物标志物的潜力仍需谨慎评估。尽管有研究提示其在特定亚组中的诊断价值，但亦有研究显示其在未分层多发性硬化队列中的表达水平与对照组并无显著差异[6,43]。提示未来研究可能需要更精细的患者分层策略，以充分揭示ULBP4在多发性硬化异质性病理过程中的确切作用。

2.5 克罗恩病

ULBP-NKG2D轴是放大并维持肠道局部炎症的一个关键通路。其病理作用始于广泛的配体供给：在克罗恩病的肠道病变组织中，包括上皮细胞、内皮细胞及多种免疫细胞在内的多种细胞类型均可表达ULBP[44]。其中，内质网应激是诱导肠上皮细胞上调特定ULBP亚型（如ULBP1、ULBP5、ULBP6）的重要因素[45]。配体去向则进一步放大了炎症。例如，肠道微血管内皮细胞在炎症刺激下可上调ULBP2、ULBP6，并通过与NKG2D相互作用介导活化的$CD8^+$ T细胞跨内皮迁移[44]。此外，活动期病灶中浸润的免疫细胞自身也高表达ULBP1、ULBP2，可能导致一个放大炎症的恶性循环形成[46]。

该通路在克罗恩病病理中的重要性已得到早期临床干预研究支持：一项针对抗NKG2D单克隆抗体（NNC0142-0002）的随机对照试验显示，单次给药可在第12周观察到显著的临床缓解信号[47]。近期研究还提示，可溶性ULBP3可能与炎症性肠病组织的活动性相关，为其作为潜在生物标志物提供了线索[48]。综上，从组织学到体外功能再到临床试验，ULBP-NKG2D轴通过介导免疫细胞募集和炎症放大，在克罗恩病的发病机制中扮演着重要角色。

3 靶向NKG2D轴的治疗策略

目前，全球范围内靶向NKG2D轴的在研药物主要聚焦于肿瘤领域，见表4[49-54]。但相关研发经验，无论是对信号通路的理解还是药物开发工具的积累，都对开发自身免疫病的治疗策略具有启发作用。针对该轴的治疗策略在肿瘤免疫中旨在增强其功能，而在自身免疫病中则需精细调节其失调的活性。在肿瘤治疗中，增强NKG2D信号的策略主要包括：通过CAR-T细胞（如CYAD-01）或CAR-NK细胞疗法直接“武装”效应细胞[51,55]；利用表观遗传调控剂、双特异性杀伤细胞接合剂等方式反向增强肿瘤细胞的免疫原性，以恢复免疫监视[56-57]。在自身免疫病中，抑制该轴的过度激活是关键。目前，最直接的策略是开发阻断性单克隆抗体。Tesnatilimab在克罗恩病临床试验中的应用已初步验证了该靶点的可行性，并为类风湿关节炎、1型糖尿病等疾病治疗提供了明确的转化方向[52]。展望未来，靶向NKG2D轴的治疗策略有望成为自身免疫病精准治疗新的突破口。

表4 靶向NKG2D轴的药物

Table 4 Drugs targeting the NKG2D axis

药物名称	适应证	临床试验阶段	临床试验编号	作用机制
NKX101	急性髓系白血病、骨髓增生异常综合征	Ⅰ期	NCT04623944	构建表达NKG2D胞外域的同种异体即用型CAR-NK细胞[49]
LEU01101	实体瘤	Ⅰ/Ⅱa期	NCT06193902	采用全长人源NKG2D受体构建CAR-T细胞[50]
CYAD-101	结直肠癌	Ⅰ期	NCT03692429	通过基因工程技术使自体T细胞表达NKG2D与CD3ζ信号链的融合蛋白[51]
JNJ-64304500	克罗恩病	Ⅱ期	NCT02877134	靶向NKG2D单克隆抗体[52]
DF-1001	实体瘤	Ⅱ期	NCT04143711	直接靶向HER2（靶向抗原）；通过FcγRIIIa激活NK细胞；通过NKG2D途径增强免疫反应[53]
QEQ278	实体瘤	Ⅰ期	NCT05462873	NKG2D配体靶向抗体；中和可溶性NKG2D配体[54]

NK细胞：自然杀伤细胞；NKG2D：NK细胞家族2成员D；CAR：嵌合抗原受体；HER2：人表皮生长因子受体2；FcγRIIIa：免疫球蛋白G Fc段受体IIIa.

4 结 语

ULBP-NKG2D轴作为连接细胞应激与免疫应答的核心通路,在自身免疫病发病机制中扮演了远比过去认知更为复杂的角色。本文通过构建“配体供给–配体去向–受体调节”三维分析框架,系统阐述了该通路如何在不同疾病的特定病理微环境下被精细地调控并发挥功能。该框架阐明了同一信号轴如何介导一系列多样的病理结局:从1型糖尿病中对胰岛β细胞的直接组织损伤到类风湿关节炎滑膜及克罗恩病肠道黏膜局部炎症的放大;从参与多发性硬化中枢神经系统独特免疫微环境的塑造到构成系统性红斑狼疮中以“局部激活–外周受抑”为特征的系统性失调。这一框架为理解NKG2D信号在自身免疫病中的多维作用提供了一个分析视角。

尽管该分析框架为整合现有证据提供了逻辑基础,但当前研究仍面临若干不容忽视的局限性。关于ULBP家族在自身免疫病中的作用,其诸多机制细节仍主要借鉴自MICA/B或肿瘤免疫研究,亟待在相应疾病模型和临床标本中获得更直接的验证。另外,对ULBP的特异性功能、差异化表达调控及其在不同疾病中的确切贡献,目前的认知尚不完全。例如,在类风湿关节炎和系统性红斑狼疮等疾病的循环系统中,可溶性ULBP精确定量数据依然匮乏,限制了对配体去向在系统性免疫调节中作用的深入探究。

为克服上述局限,今后应着眼于更高的精准度。首先,开发针对不同ULBP亚型的特异性抗体及研究工具,这将为在组织及单细胞水平上精确描绘其在不同疾病阶段和细胞亚群中的表达图谱奠定基础。其次,结合多组学技术的纵向队列研究将有助于揭示ULBP的表达谱如何随疾病活动度和治疗干预而动态变化,从而发掘其作为生物标志物的潜力。这些基础研究的深入将为开发更具精准性的治疗策略奠定基础。未来的干预措施或许不再是笼统地阻断整个NKG2D轴,而是通过靶向特定的ULBP或其释放途径,实现对此信号通路的精确调节,在有效抑制自身免疫介导的组织损伤的同时,维持其在抗感染及肿瘤监视中的生理完整性,为自身免疫病的治疗开辟新的途径。

本文附加文件见电子版。

志谢 本研究得到国家自然科学基金(82171795)和浦东新区科技发展基金(PKJ2018-Y44)支持.稿件修改过程中《浙江大学学报(医学版)》编辑部沈敏编审给予有益建议

Acknowledgements This study was supported by National Natural Science Foundation of China (82171795) and Science and Technology Development Fund of Shanghai Pudong New Area (PKJ2018-Y44). Senior editor SHEN Min from the Editorial Department of *Journal of Zhejiang University (Medical Sciences)* provided valuable suggestions for the revision of this manuscript

作者贡献 马佳妮、吴静和金燕樑参与论文选题和设计或参与资料获取、分析或解释,起草研究论文或修改重要智力性内容.所有作者均已阅读并认可最终稿件,并对数据的完整性和安全性负责.具体见电子版

Author Contributions MA Jiani, WU Jing and JIN Yanliang participated in brewing and designing experiments, or acquisition, analysis, or interpretation of data for the work; drafting the work, or revising it critically for important intellectual content. All authors have read and approved the final manuscript, and take responsibility for the integrity and security of the data. See the electronic version for details

数据可用性 本研究未生成任何新数据集,所有分析数据均已公开,并已在文中明确标引

Data Availability This study did not generate any new datasets, all data analyzed are publicly available, and have been properly cited

医学伦理 本研究不涉及人体或动物实验

Ethical Approval This study does not contain any studies with human participants or animals performed by any of the authors

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

Conflict of Interests The authors declare that there is no conflict of interests

©The author(s) 2026. This is an open access article under the CC BY-NC-ND 4.0 license (https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

参考文献(References)

[1] LEE M J, BLISH C A. Defining the role of natural killer

cells in COVID-19[J]. **Nat Immunol**, 2023, 24(10): 1628-1638.
[2] SIEMASZKO J, MARZEC-PRZYSZLAK A, BOGUNIA-KUBIK K. NKG2D natural killer cell receptor: a short description and potential clinical applications[J]. **Cells**, 2021, 10(6): 1420.
[3] FAN J, SHI J, ZHANG Y, et al. NKG2D discriminates diverse ligands through selectively mechano-regulated ligand conformational changes[J/OL]. **EMBO J**, 2022, 41(2): e107739.
[4] DELL'OSTE V, BIOLATTI M, GALITSKA G, et al. Tuning the orchestra: HCMV *vs*. innate immunity[J]. **Front Microbiol**, 2020, 11: 661.
[5] KEGASAWA T, TATSUMI T, YOSHIOKA T, et al. Soluble UL16-binding protein 2 is associated with a poor prognosis in pancreatic cancer patients[J]. **Biochem Biophys Res Commun**, 2019, 517(1): 84-88.
[6] CARMENA MORATALLA A, CARPENTIER SOLORIO Y, LEMAITRE F, et al. Stress signal ULBP4, an NKG2D ligand, is upregulated in multiple sclerosis and shapes $CD8^+$ T-cell behaviors[J/OL]. **Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm**, 2022, 9(1): e1119.
[7] LIU M, DU M, YU J, et al. *CEBPA* mutants down-regulate AML cell susceptibility to NK-mediated lysis by disruption of the expression of NKG2D ligands, which can be restored by LSD1 inhibition[J]. **Oncoimmunology**, 2022, 11(1): 2016158.
[8] BELKAHLA S. Dichloroacetate enhances chemosensitivity in wild-type P53 breast cancer cells by modulating ABCG2 and NKG2DL[J]. **Sci Rep**, 2025, 15(1): 29447.
[9] ZHONG J, YANG X, CHEN J, et al. Circular EZH2-encoded EZH2-92aa mediates immune evasion in glioblastoma via inhibition of surface NKG2D ligands[J]. **Nat Commun**, 2022, 13(1): 4795.
[10] CHO H, SON W C, LEE Y S, et al. Differential effects of histone deacetylases on the expression of NKG2D ligands and NK cell-mediated anticancer immunity in lung cancer cells[J]. **Molecules**, 2021, 26(13): 3952.
[11] SCHMIEDEL D, TAI J, YAMIN R, et al. The RNA binding protein IMP3 facilitates tumor immune escape by downregulating the stress-induced ligands ULPB2 and MICB[J/OL]. **eLife**, 2016, 5: e13426.
[12] HOSOMI S, GROOTJANS J, HUANG Y H, et al. New insights into the regulation of natural-killer group 2 member D (NKG2D) and NKG2D-ligands: endoplasmic reticulum stress and CEA-related cell adhesion molecule 1[J]. **Front Immunol**, 2018, 9: 1324.
[13] ZINGONI A, VULPIS E, LOCONTE L, et al. NKG2D ligand shedding in response to stress: role of ADAM10 [J]. **Front Immunol**, 2020, 11: 447.
[14] LIU Z, CHEN Z, ZHANG J, et al. Role of tumor-derived exosomes mediated immune cell reprograming in cancer [J]. **Gene**, 2024, 925: 148601.
[15] CHEN Y, LU D, CHUROV A, et al. Research progress on NK cell receptors and their signaling pathways[J]. **Mediators Inflamm**, 2020, 2020: 6437057.
[16] MACE E M. Human natural killer cells: form, function, and development[J]. **J Allergy Clin Immunol**, 2023, 151(2): 371-385.
[17] MARANGIO C, MILITO N D, PUTRO E, et al. NKG2D triggering hampers DNAM-1-mediated signaling in human NK cells[J]. **Front Immunol**, 2025, 16: 1575059.
[18] MARANGIO C, MOLFETTA R, PUTRO E, et al. Exploring the dynamic of NKG2D/NKG2DL axis: a central regulator of NK cell functions[J]. **AIMS Allergy Immunol**, 2025, 9(2): 70-88.
[19] CHEN S, ZHU H, JOUNAIDI Y. Comprehensive snapshots of natural killer cells functions, signaling, molecular mechanisms and clinical utilization[J]. **Signal Transduct Target Ther**, 2024, 9(1): 302.
[20] COËNON L, GEINDREAU M, GHIRINGHELLI F, et al. Natural killer cells at the frontline in the fight against cancer[J]. **Cell Death Dis**, 2024, 15(8): 614.
[21] GO S, DEMETRIOU C, VALENZANO G, et al. Tissue-resident natural killer cells support survival in pancreatic cancer through promotion of cDC1-CD8 T activity [J]. **eLife**, 2024, 13: RP92672.
[22] TAN G, SPILLANE K M, MAHER J. The role and regulation of the NKG2D/NKG2D ligand system in cancer [J]. **Biology**, 2023, 12(8): 1079.
[23] HUANG S, QIN Z, WANG F, et al. A potential mechanism of tumor immune escape: regulation and application of soluble natural killer group 2 member D ligands (Review)[J]. **Oncol Rep**, 2024, 52(4): 137.
[24] LEE Y S, CHOI H, CHO H R, et al. Downregulation of NKG2DLs by TGF-β in human lung cancer cells [J]. **BMC Immunol**, 2021, 22(1): 44.
[25] NORTHCOTT M, JONES S, KOELMEYER R, et al. Type 1 interferon status in systemic lupus erythematosus: a longitudinal analysis[J/OL]. **Lupus Sci Med**, 2022, 9(1): e000625.
[26] BRUERA S, CHAVULA T, MADAN R, et al. Targeting type Ⅰ interferons in systemic lupus erythematous[J]. **Front Pharmacol**, 2023, 13: 1046687.
[27] BARNES S A, AUDSLEY K M, NEWNES H V, et al. Type Ⅰ interferon subtypes differentially activate the anti-leukaemic function of natural killer cells[J]. **Front Immunol**, 2022, 13: 1050718.
[28] LI Y, LI Y, XIANG B, et al. IL-2 combined with IL-15 enhanced the expression of NKG2D receptor on patient autologous NK cells to inhibit Wilms' tumor via MAPK signaling pathway[J]. **J Oncol**, 2022, 2022: 4544773.
[29] KHALIL M, WANG D, HASHEMI E, et al. Implications of a 'third signal' in NK cells[J]. **Cells**, 2021, 10 (8): 1955.
[30] SOUROUR S K, ABOELENEIN H R, ELEMAM N M, et al. Unraveling the expression of microRNA-27a* & NKG2D in peripheral blood mononuclear cells and natural killer cells of pediatric systemic lupus erythe-

matosus patients[J]. **Int J Rheum Dis**, 2017, 20(9): 1237-1246.

[31] HAMADA S, CABALLERO-BENITEZ A, DURAN K L, et al. Soluble MICB in plasma and urine explains population expansions of NKG2D$^+$CD4 T cells inpatients with juvenile-onset systemic lupus erythematosus [J]. **Open J Immunol**, 2017, 7(1): 1-17.

[32] YANG D, TIAN Z, ZHANG M, et al. NKG2D$^+$CD4$^+$ T cells kill regulatory T cells in a NKG2D-NKG2D ligand-dependent manner in systemic lupus erythematosus[J]. **Sci Rep**, 2017, 7: 1288.

[33] SPADA R, ROJAS J M, PÉREZ-YAGÜE S, et al. NKG2D ligand overexpression in lupus nephritis correlates with increased NK cell activity and differentiation in kidneys but not in the periphery[J]. **J Leukoc Biol**, 2015, 97(3): 583-598.

[34] NIELSEN N, PASCAL V, FASTH A E R, et al. Balance between activating NKG2D, DNAM-1, NKp44 and NKp46 and inhibitory CD94/NKG2A receptors determine natural killer degranulation towards rheumatoid arthritis synovial fibroblasts[J]. **Immunology**, 2014, 142 (4): 581-593.

[35] GROH V, BRÜHL A, EL-GABALAWY H, et al. Stimulation of T cell autoreactivity by anomalous expression of NKG2D and its MIC ligands in rheumatoid arthritis [J]. **Proc Natl Acad Sci U S A**, 2003, 100(16): 9452-9457.

[36] WEI L, XIANG Z, ZOU Y. The role of NKG2D and its ligands in autoimmune diseases: new targets for immunotherapy[J]. **Int J Mol Sci**, 2023, 24(24): 17545.

[37] MARIASELVAM C M, TAMOUZA R, KRISHNAMOORTHY R, et al. Association of NKG2D gene variants with susceptibility and severity of rheumatoid arthritis [J]. **Clin Exp Immunol**, 2017, 187(3): 369-375.

[38] GARDNER G, FRAKER C A. Natural killer cells as key mediators in type Ⅰ diabetes immunopathology[J]. **Front Immunol**, 2021, 12: 722979.

[39] TREMBATH A P, KRAUSZ K L, SHARMA N, et al. NKG2D signaling within the pancreatic islets reduces NOD diabetes and increases protective central memory CD8$^+$ T-cell numbers[J]. **Diabetes**, 2020, 69(8): 1749-1762.

[40] OGASAWARA K, HAMERMAN J A, EHRLICH L R, et al. NKG2D blockade prevents autoimmune diabetes in NOD mice[J]. **Immunity**, 2004, 20(6): 757-767.

[41] POGODA-WESOŁOWSKA A, SŁUGOCKA N, SYNOWIEC A, et al. The current state of knowledge on the role of NKG2D ligands in multiple sclerosis and other autoimmune diseases[J]. **Front Mol Neurosci**, 2025, 17: 1493308.

[42] SAIKALI P, ANTEL J P, NEWCOMBE J, et al. NKG2D-mediated cytotoxicity toward oligodendrocytes suggests a mechanism for tissue injury in multiple sclerosis[J]. **J Neurosci**, 2007, 27(5): 1220-1228.

[43] POGODA-WESOŁOWSKA A, ŚWIĄTEK A, SYNOWIEC A, et al. The role of selected NKG2DLs such as MICA, MICB and ULBP4 as potential markers in multiple sclerosis[J]. **Sci Rep**, 2025, 15(1): 27562.

[44] VADSTRUP K, GALSGAARD E D, JENSEN H, et al. NKG2D ligand expression in Crohn's disease and NKG2D-dependent stimulation of CD8$^+$ T cell migration [J]. **Exp Mol Pathol**, 2017, 103(1): 56-70.

[45] HOSOMI S, GROOTJANS J, TSCHURTSCHENTHALER M, et al. Intestinal epithelial cell endoplasmic reticulum stress promotes MULT1 up-regulation and NKG2D-mediated inflammation[J]. **J Exp Med**, 2017, 214(10): 2985-2997.

[46] LA SCALEIA R, STOPPACCIARO A, OLIVA S, et al. NKG2D/ligand dysregulation and functional alteration of innate immunity cell populations in pediatric IBD [J]. **Inflamm Bowel Dis**, 2012, 18(10): 1910-1922.

[47] ALLEZ M, SKOLNICK B E, WISNIEWSKA-JAROSINSKA M, et al. Anti-NKG2D monoclonal antibody (NNC0142-0002) in active Crohn's disease: a randomised controlled trial[J]. **Gut**, 2017, 66(11): 1918-1925.

[48] TOUT I, TOUFIQ M, MISSOUS G N, et al. P065 The evolution of inflammatory bowel disease can be monitored through multi-omics characterization of gut tissues[J]. **J Crohn's Colitis**, 2024, 18(Supplement_1): i331.

[49] HANSEN K, CHO C, MEHTA N, et al. NKX101, an allogeneic off-the-shelf CAR NK therapy targeting NKG2D-Ls, has potent *in vitro* cytotoxicity against patient-derived AML leukemic stem cell (LSC) and non-leukemic stem cell (non-LSC) blasts[J]. **Blood**, 2023, 142(Supplement 1): 6844.

[50] KRISTELEIT R, MAHER J, DAVIES M, et al. A first-in-human phase I/IIa dose escalation trial evaluating the safety and preliminary efficacy of LEU011, a novel CAR-T, in subjects with relapsed/refractory solid tumors (AERIAL)[J]. **J Immunother Cancer**, 2025, 13(Suppl 2): A657.

[51] SALLMAN D A, KERRE T, HAVELANGE V, et al. CYAD-01, an autologous NKG2D-based CAR T-cell therapy, in relapsed or refractory acute myeloid leukaemia and myelodysplastic syndromes or multiple myeloma (THINK): haematological cohorts of the dose escalation segment of a phase 1 trial[J/OL]. **Lancet Haematol**, 2023, 10(3): e191-e202.

[52] ALLEZ M, SANDS B E, FEAGAN B G, et al. A phase 2b, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-arm, multicenter study evaluating the safety and efficacy of tesnatilimab in patients with moderately to severely active Crohn's disease[J]. **J Crohn's Colitis**, 2023, 17(8): 1235-1251.

[53] SAFRAN H, CASSIER P A, VICIER C, et al. Phase 1/2 study of DF1001, a novel tri-specific, NK cell engager therapy targeting HER2, in patients with advanced solid tumors: phase 1 DF1001 monotherapy dose-escalation

results[J]. **J Clin Oncol**, 2023, 41(16_suppl): 2508.
[54] LE TOURNEAU C, SCHULER M, DI NICOLA M A, et al. Abstract B002: a first-in-human, first-in-class, phase 1 trial of QEQ278 in patients with advanced solid tumors[J]. **Mol Cancer Ther**, 2025, 24(10_Supplement): B002.
[55] LEIVAS A, VALERI A, CÓRDOBA L, et al. NKG2D-CAR-transduced natural killer cells efficiently target multiple myeloma[J]. **Blood Cancer J**, 2021, 11(8): 146.
[56] PFEIFER SERRAHIMA J, SCHOENFELD K, KÜHNEL I, et al. Bispecific killer cell engagers employing species cross-reactive NKG2D binders redirect human and murine lymphocytes to ErbB2/HER2-positive malignancies[J]. **Front Immunol**, 2024, 15: 1457887.
[57] ALVES E, MCLEISH E, BLANCAFORT P, et al. Manipulating the NKG2D receptor-ligand axis using CRISPR: novel technologies for improved host immunity[J]. **Front Immunol**, 2021, 12: 712722.

［本文编辑　余　方　刘丽娜］

· 学术动态 ·

朱善宽教授团队在中国人群中系统鉴定东方膳食模式并揭示其心血管代谢保护作用

2026年3月2日，浙江大学公共卫生学院朱善宽教授团队联合中国疾病预防控制中心营养与健康所杨月欣教授在《自然·健康》（*Nature Health*）发表题为“Eastern coastal Chinese diet associated with reduced obesity and improved cardiometabolic health”的研究论文（DOI：10.1038/s44360-026-00079-0）。该研究系统识别并深入解析了一种源自中国东部沿海地区的健康膳食模式——东方膳食，证实其与心脏代谢健康改善显著相关。

研究人员基于东部沿海地区大型人群队列（WELL-China队列和ABO队列），采用无监督K-means聚类方法识别膳食模式。结果显示，东方膳食以较高摄入蔬菜、水果、全谷物、坚果及海产品为特征，同时体现中国传统饮食结构，包括较多摄入河鲜、根茎和块茎类食物、豆制品及菌菇类食物，并伴随较低的精制谷物、红肉及加工肉类和油炸食品摄入。流行病学分析表明，较高的东方膳食依从性与肥胖及中心性肥胖风险降低显著相关，并与主要不良心血管事件风险降低22%相关。多组学整合分析进一步发现，东方膳食与更有利的代谢谱及肠道菌群结构显著相关。其中，吲哚-3-丙酸不仅可作为表征东方膳食的关键代谢标志物，还显示出潜在的中介作用。上述结果在独立外部队列中得到验证。

石钰炜博士研究生为论文第一作者。研究得到安利（中国）基金等资助。

莫玮教授和陈炜教授团队合作成果揭示内源性逆转录病毒驱动的神经免疫异常导致自闭症发病

2026年2月24日，浙江大学医学院附属邵逸夫医院莫玮教授和陈炜教授团队合作在《神经元》（*Neuron*）发表题为“Endogenous retrovirus-derived RNA-DNA hybrids induce microglial synaptic pruning in autism models”的研究论文（DOI：10.1016/j.neuron.2026.01.011）。该成果揭示了内源性逆转录病毒（ERV）来源的RNA-DNA杂交体通过激活先天免疫通路驱动小胶质细胞过度修剪突触，从而导致自闭症样行为的全新机制。

研究人员在自闭症高风险基因SETDB1缺陷小鼠及母体免疫激活模型中发现神经细胞内ERV异常激活并产生大量RNA-DNA杂交体。这些杂交体通过TLR3/cGAS通路上调补体蛋白C4b，进而激活小胶质细胞过度吞噬前额叶皮层的突触，最终引发社交障碍和重复刻板行为。基因敲除C4b可恢复突触密度并改善行为异常。此外，使用人类免疫缺陷病毒逆转录酶抑制剂（如奈韦拉平、恩曲他滨）可清除杂交体、阻断C4b上调，显著改善模型小鼠的突触功能和行为表型。该研究构建了“ERV激活—RNA-DNA杂交体—C4b—小胶质细胞突触修剪”完整致病通路，提出靶向ERV逆转录作为自闭症药物研发的全新策略，为遗传与环境因素共同致病的自闭症亚型提供了统一的分子解释和潜在治疗方向。

陈绍轩特聘研究员、张伯昕博士为论文第一作者。研究获国家自然科学基金资助。