

• 论 著 •

NKG2D 基因多态性与儿童毛细支气管炎易感性
及外周炎症细胞因子的关系*

顾 星, 卢 薇, 徐大琴, 张影菊[△]

成都市中西医结合医院儿科, 四川成都 610000

摘 要:目的 探讨 NKG2D 基因多态性与儿童毛细支气管炎易感性及外周炎症细胞因子的关系。方法 选取 2019 年 12 月至 2021 年 12 月该院收治的 120 例毛细支气管炎患儿作为病例组,另选取同期该院门诊行健康体检的 98 例健康儿童作为对照组。检测两组血常规及一般生化指标,采用实时荧光定量聚合酶链反应检测 NKG2D 基因 rs48965 单核苷酸多态性,采用酶联免疫吸附试验检测血清炎症因子干扰素 (IFN)- γ 、白细胞介素 (IL)-4、免疫球蛋白 (Ig)E 水平。采用多因素 Logistic 回归分析 NKG2D 基因 rs48965 多态性位点的基因型与毛细支气管炎的易感性,以 OR 及 95%CI 表示相对风险度。结果 病例组 NKG2D rs48965 AA 基因型比例 (66.7%) 高于对照组 (35.7%),NKG2D rs48965 TT 基因型比例 (18.3%) 低于对照组 (55.1%),NKG2D rs48965 AA 基因型能增加儿童毛细支气管炎的易感性 (OR=1.93,95%CI:1.25~2.93, $P<0.05$)。病例组 NKG2D rs48965 A 等位基因频率比例 (74.2%) 高于对照组 (40.3%),NKG2D rs48965 T 等位基因频率比例 (25.8%) 低于对照组 (59.7%),NKG2D rs48965 A 等位基因频率能增加儿童毛细支气管炎的易感性 (OR=2.29,95%CI:1.62~3.20, $P<0.05$)。病例组白细胞计数、 γ -谷氨酰转氨酶、IFN- γ 、IL-4、IgE 水平均高于对照组,差异均有统计学意义 ($P<0.05$)。NKG2D rs48965 AA 基因型患儿 IFN- γ 、IL-4、IgE 水平均高于 AT、TT 基因型患儿,差异均有统计学意义 ($P<0.05$);NKG2D rs48965 AT 基因型患儿 IFN- γ 、IL-4、IgE 水平均高于 TT 基因型患儿,差异均有统计学意义 ($P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示,NKG2D rs48965 AA 基因型、NKG2D rs48965 A 等位基因频率比例增高为儿童毛细支气管炎发生的独立危险因素 ($P<0.05$)。结论 NKG2D rs48965 AA 基因型、NKG2D rs48965 A 等位基因能增加儿童毛细支气管炎的易感性,并且与外周炎症细胞因子具有一定的相关性。

关键词:NKG2D 基因; 基因多态性; 毛细支气管炎; 炎症因子

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.20.018 **中图法分类号:**R562.2;R446.1

文章编号:1673-4130(2022)20-2526-05 **文献标志码:**A

Relationship between NKG2D gene polymorphism and susceptibility to bronchiolitis
and peripheral inflammatory cytokines in children*

GU Xing, LU Wei, XU Daqin, ZHANG Yingju[△]

Department of Pediatrics, Chengdu Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western
Medicine, Chengdu, Sichuan 610000, China

Abstract: **Objective** To investigate the relationship between NKG2D gene polymorphism and susceptibility to bronchiolitis and peripheral inflammatory cytokines in children. **Methods** A total of 120 children with bronchiolitis who were treated in the hospital from December 2019 to December 2021 were selected as the case group, and 98 healthy children who underwent physical examinations in the outpatient clinic of the hospital were selected as the control group. The blood routine test and general biochemical indexes of the two groups were detected. The single nucleotide polymorphism of NKG2D gene rs48965 was determined by real time fluorescence quantitative polymerase chain reaction, and the levels of serum inflammatory factors interferon (IFN)- γ , interleukin (IL)-4 and immunoglobulin (Ig)E were detected by enzyme linked immunosorbent assay. Multivariate Logistic regression analysis was used to investigate the genotype of NKG2D gene rs48965 polymorphism and the susceptibility to bronchiolitis. The relative risk was expressed as OR and 95%CI. **Results** The proportion of NKG2D rs48965 AA genotype in the case group was higher than that in the control

* 基金项目:四川省成都市医学科研课题(2020203)。
作者简介:顾星,女,副主任医师,主要从事儿童呼吸系统疾病研究。 [△] 通信作者, E-mail:383920452@qq.com。

group (66.7% vs. 35.7%), and the proportion of NKG2D rs48965 TT genotype was lower than that in the control group (18.3% vs. 55.1%), and NKG2D rs48965 AA genotype increased the susceptibility to bronchiolitis in children ($OR=1.93, 95\%CI:1.25-2.93, P<0.05$). The NKG2D rs48965 A allele frequency in the case group was higher than that in the control group (74.2% vs. 40.3%), the NKG2D rs48965 T allele frequency in the case group was lower than that in the control group (25.8% vs. 59.7%), and the NKG2D rs48965 A allele frequency increased the susceptibility to bronchiolitis in children ($OR=2.29, 95\%CI:1.62-3.20, P<0.05$). The white blood cell count, glutamyltranspeptidase, IFN- γ , IL-4 and IgE levels in the case group were higher than those in the control group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). Children with NKG2D rs48965 AA genotype had higher levels of IFN- γ , IL-4 and IgE than those with AT and TT genotypes, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). Children with NKG2D rs48965 AT genotype had higher levels of IFN- γ , IL-4 and IgE in children with TT genotype, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that NKG2D rs48965 AA genotype and the increase of NKG2D rs48965 A allele frequency were risk factors for bronchiolitis in children ($P<0.05$). **Conclusion** NKG2D rs48965 AA genotype and NKG2D rs48965 A allele could increase the susceptibility to bronchiolitis, and have a certain correlation with peripheral inflammatory cytokines.

Key words: NKG2D gene; gene polymorphism; bronchiolitis; inflammatory factor

毛细支气管炎的特征是反复发作的气道炎症反应、免疫球蛋白(Ig)E 过度产生、黏液分泌过多和气道高反应性,全球有超过 1 亿的患儿^[1]。越来越多的证据表明,毛细支气管炎是多因素疾病,是由多种遗传和环境因素相互作用引起的,但其详细机制尚未完全阐明^[2-3]。自然杀伤细胞(NK 细胞)是先天免疫系统中的特殊淋巴细胞,能够在没有抗原特异性识别和克隆扩增的情况下感知和消除病原体感染的细胞或肿瘤细胞^[4]。NK 细胞的功能受激活和抑制信号的平衡调节。NK 细胞通过主要组织相容性复合体 I 类特异性表面受体接收抑制信号,例如杀伤 Ig 样抑制受体和 CD94-NKG2A 异二聚体。NK 细胞还有一系列刺激性受体,包括天然细胞毒性受体(NKp46、NKp30、NKp44)、NKG2D 和其他孤儿受体。NKG2D 在 CD8⁺-a 和-b 细胞,以及 NK 细胞上表达,CD8⁺-a 和-b 细胞上的 NKG2D 可作为抗原识别的共刺激分子,通过 NK 细胞上的 NKG2D 发出的信号促进 NK 细胞活性(如增殖)^[5-6]。NKG2D 还通过激活信号蛋白诱导过敏性和嗜酸性介质[如白细胞介素(IL)-5、IL-13]的释放,导致嗜酸性炎症和 IL-33 信号减弱^[7],这些数据表明 NKG2D 基因可能参与毛细支气管炎的发病。有研究表明,NKG2D 基因多态性与儿童哮喘之间存在关系^[8],但少有研究显示 NKG2D 单基因位点与毛细支气管炎易感性相关。本研究考虑地区和种族的差异,采用聚合酶链反应分析毛细支气管炎患儿的 NKG2D 基因多态性,研究其与毛细支气管炎和血清炎症因子水平的关系,为该病的预防、诊断和治疗提供依据,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 12 月至 2021 年 12 月

本院儿科收治的 120 例毛细支气管炎患儿作为病例组,其中男 58 例,女 62 例。纳入标准:(1)符合毛细支气管炎的诊断;(2)患儿未接受肾上腺皮质激素或免疫调节剂治疗;(3)无家族史的哮喘或其他过敏性疾病。排除标准:(1)营养不良、免疫功能低下、先天性呼吸道畸形、慢性鼻咽炎、佝偻病;(2)严重心血管疾病或其他重大疾病。另选取同期本院门诊行健康体检的 98 例健康儿童作为对照组,其中男 50 例,女 48 例,无任何呼吸道疾病症状。本研究按照赫尔辛基宣言进行,并经本院伦理委员会批准。所有研究对象监护人均知情同意并签署知情同意书。

1.2 血常规及一般生化指标检测 抽取所有研究对象清晨空腹静脉抽血 5 mL,5 000 r/min 分离血清,采用贝克曼库尔特 AU-680 全自动生化分析仪及希森美康 IX-2000 全自动血细胞分析仪检测血常规及一般生化指标。

1.3 NKG2D 基因的 rs48965 单核苷酸多态性检测 根据制造商说明,使用基因组 DNA 提取试剂盒(NO. DP318, TIANGEN, Biotech, 北京, 中国)从外周静脉血中分离基因组 DNA。Nanodrop2000 检测分离的基因组 DNA 的浓度和纯度;使用琼脂糖凝胶电泳分析其质量和完整性。然后将 DNA 样品储存于-80℃。NKG2D 基因位点的 PCR 引物均由 Invitrogen(Thermo Fisher Scientific, 美国)合成。NKG2D 基因启动子区 rs48965 位点的 PCR 引物序列如下:正向 5'-TCGATCGTGTAGTCGATCGATCGATCGTAGCTAGCTAGCTAGGGTAGCTAGCTGC-3';反向 5'-TGGGGCTGTCGCTAGCTAGCTGACTGCTGATCGATCGATCGATGCTAGCTAGCTGCTAGTGC-3'。采用 Takara LA Taq™(代码号 DRR042A)进

行 PCR 扩增。NKG2D 引物 PCR 扩增条件:95 ℃ 预变性 10 min,94 ℃ 30 s,72 ℃ 1 min,共 35 个循环,72 ℃ 延伸 5 min。通过琼脂糖凝胶电泳检测 PCR 产物,制备琼脂糖凝胶(2%)。PCR 产物(5 μL)和 6×上样缓冲液(1 μL)完全混合后加入上样孔,150 V 电压下电泳 1 h。凝胶放入数字成像显示系统。如果每对引物均能扩增到亮度均匀、特异性好、大小和位置正确的目的条带,则认为 PCR 扩增成功。如果没有或出现明显的非特异性条带,则认为 PCR 扩增失败,重复 PCR 扩增。PCR 产物经 ABI 3500xL 基因分析仪检测后进行碱基测序,测序结果通过 Mutation Surveyor 软件进行比对分析,得到相关基因型。

1.4 血清炎症因子水平检测 采用 MK3 酶标仪检测干扰素 (IFN)-γ、IL-4、IgE 水平,IFN-γ、IL-4、IgE 酶联免疫吸附试验试剂盒购于上海雅吉生物科技有限公司(批号:HU-59854、NB-96547、CU-74850)。

1.5 统计学处理 采用 SPSS25.0 统计软件进行数据分析处理。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表

示,两组间比较采用独立样本 *t* 检验;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;多态性位点的基因型与疾病易感性的风险分析采用多因素 Logistic 回归分析,以 *OR* 及 95%*CI* 表示相对风险度,双侧检验水准 α 为 0.05。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 对照组和病例组一般资料比较 病例组白细胞计数(WBC)、γ-谷氨酰转移酶(GGT)、IFN-γ、IL-4、IgE 水平均高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);而两组年龄、体质量指数(BMI)、收缩压、舒张压、血红蛋白(Hb)、血细胞比容(Hct)、血小板计数(PLT)、清蛋白(ALB)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、总胆红素(TBIL)、直接胆红素(DBIL)、葡萄糖(GLU)、钙(Ca)、肌酐(Cr)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、甘油三酯(TG)等一般资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 对照组和病例组一般资料比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	年龄(岁)	BMI(kg/m ²)	收缩压(mm Hg)	舒张压(mm Hg)	WBC(×10 ⁹ /L)	Hb(g/L)
对照组	98	6.59±2.43	16.23±1.54	107.21±11.26	72.52±8.59	5.54±4.35	158.85±18.22
病例组	120	6.32±2.34	16.47±1.75	108.39±12.43	73.14±8.22	13.26±4.07	159.27±19.58
<i>t</i>		1.374	1.252	0.835	1.474	19.647	1.585
<i>P</i>		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	<0.001	>0.05

组别	<i>n</i>	Hct(%)	PLT(×10 ⁹ /L)	ALB(g/L)	AST(U/L)	GGT(U/L)
对照组	98	0.49±0.05	197.57±52.24	39.69±3.48	50.18±18.59	86.28±26.52
病例组	120	0.48±0.06	198.27±54.58	39.29±4.18	49.29±19.36	125.48±23.58
<i>t</i>		1.296	1.835	1.688	1.335	11.543
<i>P</i>		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	<0.001

组别	<i>n</i>	TBIL(μmol/L)	DBIL(μmol/L)	GLU(mmol/L)	Ca(mmol/L)	Cr(μmol/L)	TC(mmol/L)
对照组	98	26.48±10.50	5.14±2.59	12.36±3.51	1.93±0.33	89.25±10.37	4.48±3.75
病例组	120	27.29±11.27	5.36±2.59	13.21±3.59	2.04±0.49	91.59±11.24	4.29±3.48
<i>t</i>		1.398	1.479	1.499	1.025	0.939	1.497
<i>P</i>		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

组别	<i>n</i>	HDL-C(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)	TG(mmol/L)	IFN-γ(ng/L)	IL-4(ng/L)	IgE(g/L)
对照组	98	1.69±0.58	2.15±1.17	1.59±0.48	18.59±9.59	20.48±9.25	25.14±6.54
病例组	120	1.59±0.59	2.14±1.15	1.58±0.48	39.32±9.25	56.25±10.58	65.59±12.96
<i>t</i>		1.785	1.395	0.974	26.214	32.189	24.158
<i>P</i>		>0.05	>0.05	>0.05	<0.001	<0.001	<0.001

2.2 对照组和病例组 NKG2D rs48965 AA、AT、TT 基因型比例比较 病例组 NKG2D rs48965 AA 基因型比例高于对照组,NKG2D rs48965 TT 基因型比例低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。NKG2D rs48965 AA 基因型能增加儿童毛细支气管

炎的易感性($OR = 1.93, 95\%CI: 1.25 \sim 2.93, P < 0.05$)。见表 2。

2.3 对照组和病例组 NKG2D rs48965 A、T 等位基因频率比例比较 病例组 NKG2D rs48965 A 等位基因频率比例高于对照组,NKG2D rs48965 T 等位基因

频率比例低于对照组,差异均有计学意义($P<0.05$)。NKG2D rs48965 A 等位基因频率能增加儿童毛细支气管炎的易感性($OR=2.29,95\%CI:1.62\sim3.20,P<0.05$)。见表 3。

表 2 对照组和病例组 NKG2D rs48965 AA、AT、TT 基因型比例比较[n(%)]

组别	<i>n</i>	AA	AT	TT
对照组	98	35(35.7)	9(9.2)	54(55.1)
病例组	120	80(66.7)	18(15.0)	22(18.3)

表 3 对照组和病例组 NKG2D rs48965 A、T 等位基因频率比较[n(%)]

组别	<i>n</i>	A	T
对照组	196	79(40.3)	117(59.7)
病例组	240	178(74.2)	62(25.8)

2.4 病例组 NKG2D rs48965 各基因型患儿 IFN- γ 、IL-4、IgE 水平比较 NKG2D rs48965 AA 基因型患儿 IFN- γ 、IL-4、IgE 水平均高于 AT、TT 基因型患儿,差异均有统计学意义($P<0.05$);NKG2D rs48965 AT 基因型患儿 IFN- γ 、IL-4、IgE 水平均高

于 TT 基因型患儿,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 4。

2.5 儿童毛细支气管炎发生的多因素 Logistic 回归分析 以儿童毛细支气管炎发生作为因变量,以 NKG2D rs48965 等位基因频率等单因素分析差异有统计学意义的因素作为自变量进行多因素 Logistic 逐步回归分析,结果显示,NKG2D rs48965 AA 基因型、NKG2D rs48965 A 等位基因频率比例增高为儿童毛细支气管炎发生的独立危险因素($P<0.05$)。见表 5。

表 4 病例组 NKG2D rs48965 各基因型患儿 IFN- γ 、IL-4、IgE 水平比较($\bar{x}\pm s$)

基因型别	<i>n</i>	IFN- γ (ng/L)	IL-4(ng/L)	IgE(g/L)
TT	22	26.29 $\pm$ 4.92	38.41 $\pm$ 6.36	55.69 $\pm$ 3.29
AT	18	32.69 $\pm$ 5.39 [*]	50.69 $\pm$ 5.29 [*]	63.63 $\pm$ 4.31 [*]
AA	80	48.32 $\pm$ 6.25 ^{*#}	65.12 $\pm$ 6.63 ^{*#}	78.63 $\pm$ 5.96 ^{*#}
<i>F</i>		29.659	35.854	48.859
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

注:与 TT 型比较,^{*} $P<0.05$;与 AT 型比较,[#] $P<0.05$ 。

表 5 儿童毛细支气管炎发生的多因素 Logistic 回归分析

自变量	β	<i>SE</i>	Wald χ^2	<i>P</i>	<i>OR</i> (95% <i>CI</i>)
NKG2D rs48965 AA 基因型	0.847	0.269	15.358	<0.001	2.02(1.21~3.60)
NKG2D rs48965 A 等位基因频率	1.052	0.274	19.254	<0.001	2.86(1.67~4.90)

3 讨论

目前有研究认为,毛细支气管炎是一种多基因遗传病,具有明显的家族聚集性和较强的遗传异质性,其遗传率为 60%~80%^[9]。毛细支气管炎不遵循经典的孟德尔遗传定律,这往往是由多种遗传因素、环境因素及其他易感因素相互作用引起的^[10],存在基因-基因和基因-环境的相互作用。有研究表明,细胞因子是毛细支气管炎发作过程中炎症细胞间重要信息的传递者,决定了炎症反应的类型和持续时间^[11]。各种炎症介质对气道的作用不同,它们之间的相互作用引起并加重呼吸道高反应性和气道炎症反应,导致 IgE 水平升高,产生毛细支气管炎的病理、生理特征^[12]。IFN- γ 、IL-4 在 IgE 合成过程中对细胞因子的调节和信号转导具有重要作用,在调节血清 IgE 水平和毛细支气管炎的发病机制中也起重要作用^[13]。

NKG2D 是一种激活的跨膜受体,由人类 NK 细胞和 T 细胞亚群表达。NKG2D 信号传导参与癌症免疫监视、病毒感染防御和自身免疫性疾病,由于它们在适应性和先天免疫反应中的关键作用,NKG2D 及其配体已被认为是潜在的治疗靶点。有研究表明,

呼吸道合胞病毒(RSV)感染通过 NKG2D 受体激活免疫系统^[14],在体外将 RSV 感染引入人树突状细胞会导致 NKG2D 配体上调,并导致 NK 细胞增殖和 IFN- γ 产生,在来自 BALB/c 小鼠肺部的 NK 细胞中也得到了类似的结果。有研究表明,在 RSV 感染的早期阶段,NKG2D 高表达和随后的 IFN- γ 产生与肺免疫损伤有关^[15]。此外,NKG2D 还可促进血管内皮细胞增殖,增加内皮细胞内血管细胞黏附分子 21 的表达,参与毛细支气管炎的发病机制^[16]。

NKG2D 直接或间接诱导肥大细胞和嗜酸性粒细胞脱颗粒产生支气管高反应性和炎症反应,在哮喘的即刻和延迟反应中起重要作用。此外,NKG2D 对 B 细胞、T 细胞、肥大细胞和嗜酸性粒细胞均具有免疫调节作用^[17]。NKG2D 基因启动子区的突变 C→A on-590 位点与哮喘的发生有关,A 等位基因可增加 IgE 水平。新疆维吾尔族哮喘患儿 NKG2D 基因-590 位点 T→A 分析结果显示,哮喘组 AA 基因型儿童哮喘发病风险较 TT 基因型儿童增加 7.91 倍($OR=8.91,95\%CI:1.89\sim41.98$)^[18],这些数据表明 NKG2D T 等位基因可能增加儿童 IgE 水平和哮喘发

生的概率。本研究结果表明,病例组 NKG2D rs48965 AA 基因型比例、A 等位基因频率比例均高于对照组,NKG2D rs48965 TT 基因型比例、T 等位基因频率比例均低于对照组。由此表明,NKG2D rs48965 AA 基因型、A 等位基因频率均能明显增加儿童毛细支气管炎的易感性。

有研究发现,NKG2D 基因位点与哮喘和血清 IFN- γ 、IL-4、IgE 水平密切相关^[19]。本研究发现,毛细支气管炎患儿 NKG2D rs48965 位点存在 TT、TA、AA 3 种基因型,其基因型比例分别为 18.3%、15.0% 和 66.7%,而对照组比例分别为 55.1%、9.2% 和 35.7%。NKG2D rs48965 AA 基因型比例高于对照组,TT 基因型比例低于对照组,AA 基因型能增加儿童毛细支气管炎的易感性($OR=1.93$),提示 AA 基因型在毛细支气管炎易感性中发挥重要作用。病例组患儿 IFN- γ 、IL-4、IgE 水平均高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);NKG2D rs48965 AA 基因型患儿 IFN- γ 、IL-4、IgE 水平均高于 AT、TT 基因型患儿,NKG2D rs48965 AT 基因型患儿 IFN- γ 、IL-4、IgE 水平均高于 TT 基因型患儿,提示 NKG2D rs48965 基因座碱基突变与血清 IFN- γ 、IL-4、IgE 水平相关。这说明 NKG2D rs48965 AA 基因型比例与毛细支气管炎患儿外周炎症细胞因子具有一定的相关性。本研究发现,NKG2D rs48965 AA 基因型、NKG2D rs48965 A 等位基因频率比例增高为儿童毛细支气管炎发生的独立危险因素。

综上所述,NKG2D rs48965 AA 基因型、NKG2D rs48965 A 等位基因能增加儿童毛细支气管炎的易感性,并且与外周炎症细胞因子具有一定的相关性。

参考文献

[1] YU X, MA Y, GAO Y, et al. Epidemiology of adenovirus pneumonia and risk factors for bronchiolitis obliterans in children during an outbreak in jilin, China[J]. Front Pediatr, 2021, 9: 722885.

[2] ZHU Z, CAMARGO C A, RAITA Y, et al. Metabolome subtyping of severe bronchiolitis in infancy and risk of childhood asthma[J]. J Allergy Clin Immunol, 2022, 149 (1): 102-112.

[3] ALAKAS Y, CELILOGLU C, TOLUNAY O, et al. The relationship between bronchiolitis severity and vitamin D status[J]. J Trop Pediatr, 2021, 67(4): fma081.

[4] LIU H, WANG S, XIN J, et al. Role of NKG2D and its ligands in cancer immunotherapy[J]. Am J Cancer Res, 2019, 9(10): 2064-2078.

[5] WENSVEEN F M, JELENCIC V, POLIC B. NKG2D: a master regulator of immune cell responsiveness[J]. Front Immunol, 2018, 9: 441.

[6] PACZULLA A M, ROTHFELDER K, RAFFEL S, et al.

Absence of NKG2D ligands defines leukaemia stem cells and mediates their immune evasion[J]. Nature, 2019, 572 (7768): 254-259.

[7] LEIVAS A, VALERI A, CORDOBA L, et al. NKG2D-CAR-transduced natural killer cells efficiently target multiple myeloma[J]. Blood Cancer J, 2021, 11(8): 146.

[8] PASANEN A, KARJALAINEN M K, KUMMOLA L, et al. NKG2D gene variation and susceptibility to viral bronchiolitis in childhood[J]. Pediatr Res, 2018, 84 (3): 451-457.

[9] RAITA Y, PÉREZ-LOSADA M, FREISHTAT R J, et al. Integrated omics endotyping of infants with respiratory syncytial virus bronchiolitis and risk of childhood asthma[J]. Nat Commun, 2021, 12(1): 3601.

[10] CALISKAN M N, TEKIN M, KONCA C. Determination of predictive risk factors for severe bronchiolitis[J]. Int J Clin Pract, 2021, 75(11): e14760.

[11] RODRÍGUEZ-FERNÁNDEZ R, GONZÁLEZ-MARTÍNEZ F, GONZÁLEZ-SÁNCHEZ M I, et al. Longitudinal plasma cytokine concentrations and recurrent wheezing after RSV bronchiolitis[J]. Cytokine, 2021, 140: 155434.

[12] MITRI E J, ZHENG D X, GARG V, et al. Blood eosinophils, specific immunoglobulin E, and bronchiolitis severity[J]. Pediatr Pulmonol, 2021, 56(9): 2997-3004

[13] DIAS C F, RIGO M M, ESCOUTO D C, et al. Association between TNF- α and IFN- γ levels and severity of acute viral bronchiolitis[J]. Int Rev Immunol, 2021, 40 (6): 433-440.

[14] LI F, ZHU H, SUN R, et al. Natural killer cells are involved in acute lung immune injury caused by respiratory syncytial virus infection[J]. J Virol, 2012, 86 (4): 2251-2258.

[15] IWASZKO M, SWIERKOT J, KOLOSSA K, et al. Influence of NKG2D genetic variants on response to anti-TNF agents in patients with rheumatoid arthritis[J]. Genes, 2018, 9(2): 64.

[16] VIET N H, TRUNG N Q, DONG L T, et al. Genetic variants in NKG2D axis and susceptibility to Epstein - Barr virus-induced nasopharyngeal carcinoma[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2021, 147(3): 713-723.

[17] GIMENO L, MARTÍNEZ-BANACLOCHA H, BERNARDO M, et al. NKG2D polymorphism in melanoma patients from southeastern Spain[J]. Cancers, 2019, 11(4): 438.

[18] GUERRA N, LANIER L L. Emerging concepts on the NKG2D receptor-ligand axis in health and diseases[J]. Front Immunol, 2020, 11: 562.

[19] PASANEN A, KARJALAINEN M K, KUMMOLA L, et al. NKG2D gene variation and susceptibility to viral bronchiolitis in childhood[J]. Pediatr Res, 2018, 84 (3): 451-457.