·综　述·

KIR/HLA 多态性与丙型肝炎病毒感染的相关研究进展

王晟琪，王左朋，盛立霞

【摘要】 本文系统梳理了不同人群的遗传学研究数据，重点综述了宿主人类白细胞抗原（HLA）、杀伤细胞免疫球蛋白样受体（KIR）及其组合*KIR/HLA*的高度遗传多样性在丙型肝炎病毒（HCV）发病进程、免疫逃逸、易感性保护以及自发清除中的关键作用，并特别关注不同种族背景、样本选择和遗传结构差异如何影响 HCV 感染的结局，为理解 HCV 相关免疫遗传学机制提供理论依据。

【关键词】 丙型肝炎病毒；人类白细胞抗原；杀伤细胞免疫球蛋白样受体；基因多态性；自然杀伤细胞

DOI:10.3969/j.issn.1671-0800.2026.07.028

【中图分类号】 R512.6+3　【文献标志码】 A　【文章编号】 1671-0800(2026)07-0816-05

丙型肝炎病毒（hepatitis C virus，HCV）是一种黄病毒科肝炎病毒属的RNA病毒，存在 8 种主要基因型和超过 86 种基因亚型[1-2]，18%～ 45%急性感染患者可自发清除病毒[3-5]，病毒血症持续 6 个月以上未清除者则发展为慢性 HCV 感染（chronic hepatitis C virus infection，CHC）[4]。HCV 患者难以获得持久免疫力，目前尚无有效疫苗。杀伤细胞免疫球蛋白样受体（killer-cell immunoglobulin-like receptors，KIR）主要表达于自然杀伤（natural killer，NK）细胞和部分 T 细胞表面，通过特异性识别细胞表达的宿主人类白细胞抗原（human leukocyte antigen，HLA）分子参与调节 NK 细胞活性。NK 细胞通过 KIR 与 HLA 配体的相互作用获得对病毒感染的免疫应答能力[6-8]。在 HCV 感染早期，NK 细胞应答可有效启动 T 细胞应答并清除病毒，NK 细胞功能失调时则形成 CHC。KIR、HLA 及其组合*KIR/HLA*在 HCV 的感染进程、免疫逃逸、易感性和保护性以及病毒自发清除中均发挥重要作用。目前 HCV 感染的治疗已取得重大突破，但关于其感染机制的研究进展仍相对有限。本文拟综述*KIR/HLA*基因多态性与 HCV 感染易感性、免疫应答及临床结局的关联研究进展，现报道如下。

基金项目： 浙江省基础公益研究计划项目（LBY24H080002）

作者单位： 315211 宁波，宁波大学医学部（王晟琪）；东部战区总医院（王左朋）；宁波大学附属第一医院（盛立霞）

通信作者： 盛立霞，Email：slx800408@163.com

1　*HLA* 基因多态性

HLA 位于人类第 6 号染色体短臂特定区域（6p21.31），可划分为 3 个主要区域：（1）I 类区域，包含编码经典 *HLA* I 类分子的基因，即 *HLA-A*、*HLA-B* 和 *HLA-C*。其主要功能是将细胞内源性抗原肽呈递给 $CD8^+$T 淋巴细胞，触发针对胞内病原体的细胞免疫应答[9-10]。（2）II 类区域，主要包含编码经典 *HLA* II 类分子的基因，即 *HLA-DP*、*HLA-DQ* 和 *HLA-DR*。负责将外源性抗原肽呈递给 $CD4^+$T 淋巴细胞，启动针对胞外病原体的适应性免疫应答 [11-12]。II 类区域内还存在 *HLA-DM* 和 *HLA-DO* 基因，多态性程度低，编码的分子作为伴侣蛋白发挥作用[13]。（3）III 类区域，位于 I 类和 II 类区域之间，包含的基因功能较为多样，主要编码与免疫和炎症反应密切相关的非 HLA 抗原呈递分子[14]。健康状态下，细胞表面 HLA 分子所呈递的肽段主要源自细胞内自身蛋白的降解产物[15]，胸腺内的阴性选择过程确保 T 细胞能耐受自身肽-HLA 复合物。感染病原体时，I 类和 II 类分子分别呈递胞内外病原体肽段以启动免疫应答。

HLA 多态性与 HCV 感染结局显著相关，见图 1。特定的 *HLA* I/II 类等位基因或其组合（单倍型），与个体对 CHC 的易感性或急性感染后的病毒自发清除密切相关。这种关联效应具有种族依赖性，即在不同族群中发挥保护或风险作用的等位基因可能不同，且可能受所感染 HCV 基因型差异的影响。

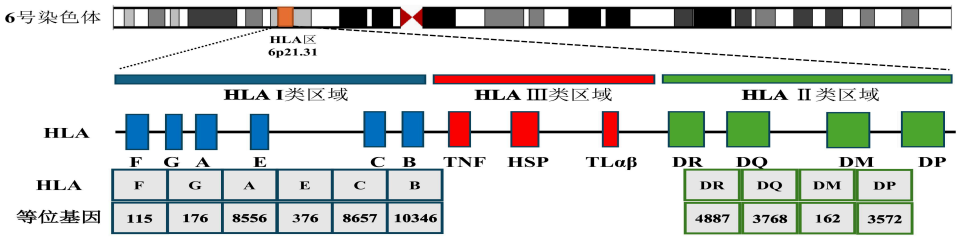


图 1　人类 6 号染色体上 *HLA* 基因多态性（截至 2025 年 1 月 15 日）[16]

2　*HLA* 与 HCV 感染

HLA 基因多态性通过调控抗原呈递与免疫应答，影响 HCV 感染结局的个体差异。中国汉族人群研究揭示 HLA-C08:01 为 CHC 危险因子，而 C08:04 和 B13:01 具保护效应；单倍型 A11:01-C08:01 增加易感性，B13:01-C03:04 则发挥保护作用，但未发现 *HLA/KIR* 组合与 CHC 的关联[17]。Tao 等[18]发现特定抗原加工相关转运蛋白（transporters associated with antigen processing，TAP）与 *HLA* 基因的组合与 CHC 相关，C*03:04、C*01:02 与特定的 TAP 组合为危险因素，B*35:01 与特定的 TAP 组合为保护因素。

然而，人群特异性显著制约了结论普适性。摩洛哥研究发现 HLA-A*02:01 有潜在的保护作用，而 HLA-A*68:02、A*66:01、B*15:03、B*41:02、B*44:03 和 B*50: 01 为 CHC 诱发因素[19]。罗马尼亚人群研究提示，HLA-A*23:01、B*44:02、C*04:02 与 HCV 感染易感性增加相关。中国人群中确认的 C*08:01 致病效应、B*13:01 保护效应在罗马尼亚研究中未能复现，中国人群中未显示出显著性的 C*03: 04 在罗马尼亚人群对照组中更常见，提示可能为保护因素，A*11:01 在这两项研究中均未显示出相关性，且未纳入行单倍型分析[20]。上述差异表明 *HLA* 对 HCV 感染的影响受人群遗传背景与环境因素的复杂调制。

在重型地中海贫血患者中，HLA-E*01:03 等位基因增加 HCV 感染的易感性和抗病毒治疗的耐药性[21]；Zhou 等[22]发现 HLA-G3’UTR 的两个单倍型与易感性相关。均提示非经典 HLA I 类分子对 HCV 易感性及疾病转归亦有调控作用。

埃及人群研究发现，HLA-DQrs3920AG 和 HLA-DPrs3077AA 与 HCV 感染及直接抗病毒药物（direct-acting antiviral drugs，DAAs）治疗反应相关[23]，欧洲与非洲人群的研究提示，位于 HLA-DQβ1 链第 26 位密码子编码的亮氨酸（β1Leu26）多态性与自发清除率呈负相关；而位于同一分子关键肽结合区的第 55 位密码子编码的脯氨酸（β1Pro55）多态性与自发清除率呈正相关[24]。上述研究均提示 *HLA* II 类分子可能在 HCV 自发清除中起到重要作用。

3　*KIR* 基因多态性

KIR 基因簇定位于人类第 19 号染色体（19q13.4）上，包含 15 个功能基因和 2 个假基因（*KIR2DP1* 及 *KIR3DP1*），其中功能基因有 8 个为抑制性基因（*KIR2DL1*、*2DL2*、*2DL3*、*2DL5A*、*2DL5B*、*3DL1*、*3DL2* 及 *3DL3*），6 个为激活基因（*KIR2DS1*、*2DS2*、*2DS3*、*2DS4*、*2DS5* 及 *3DS1*），而 *2DL4* 兼具激活与抑制功能。KIR 单倍型主要分为 A、B 两类，A 组单倍型主要为抑制性 KIR，而 B 单倍型含更多激活性基因[25]。*KIR* 等位基因频率在不同种族间存在显著差异。

KIR 的激活或抑制状态由其结合的 HLA 配体决定。激活型 *KIR* 具有高度的肽段选择性，仅在特定 *HLA* I-肽段复合物存在时才能有效结合。这种选择性使其在感染或肿瘤中肽段库扰动时（如病毒肽段取代自身肽段），更易因配体丢失而无法启动抑制信号，从而触发 NK 细胞活化[26]。而抑制性 *KIR* 与 *HLA* 的相互作用通常表现出较强的结合能力，其高结合能力源于对 *HLA* 结合肽段的低选择性而非高亲和力。这种低选择性确保能在不同组织免疫肽组中保持稳定的 NK 细胞抑制。Sim 等[27]的研究证实抑制性 KIR2DL1 表现出较广泛的 HLA 结合能力，能结合约 60%的测试 HLA-肽段复合物，对肽段序列相对不敏感。另有研究报道显示[28]，抑制性 *KIR3DL1* 与 HLA-B*57: 01 的结合能力较强，大多数 HLA-B*57:01 呈递的肽段都能促进 *KIR3DL1* 结合。人类 19 号染色体上 *KIR* 基因多态性见图 2。

4　*KIR* 与 HCV 感染

KIR 多态性与 HCV 易感性相关。多项针对中国高危人群（有偿献血者与吸毒者）的大样本研究表明，特定 *KIR* 与 *HLA* 基因多态性与 HCV 感染易感性显著相关。Feng 等[32]的研究显示，*KIR2DL4 rs660773 G* 和 *HLA-G rs9380142 G* 等位基因与 HCV 易感性显著相关，携带 *rs660773 G* 等位基因（*AG/GG* 基因型）或 *rs9380142 AG* 基因型的个体感染 HCV 风险更高，且风险等位基因存在剂量效应。Li 等[33]发现，*KIR3DL2 rs11672983 AA* 基因型和 *rs3745902 TT* 基因型单独或联合均显著增加 HCV 易感性，在 Bonferroni 校正后仍显著相关。Shen 等[34]发现 *KIR2DS4/KIR2DS1/KIR2DL1 rs35440472 A* 等位基因和 *HLA-C rs1130838 AA* 基因型与 HCV 易感性增加显著相关。这些结果共同说明，中国人群 *KIR* 基因多态性可能共同参与调节 NK 细胞功能，进而影响对 HCV 的免疫应答强度，但上述研究仍停留在关联分析层面，相关机制解释有待进一步明确。此外在西非喀麦隆人群中，携带 *KIR3DS1* 等位基因的个体对 HCV 表现出更高的易感倾向[35]，提示不同人群的种族背景或环境暴露差异可能导致 KIR 存在不同调节路径。

宿主细胞的模式识别受体可识别 HCV RNA 并诱导较强干扰素及干扰素刺激基因表达，但这种天然免疫应答通常不足以完全清除病毒。HCV 感染可改变患者 NK 细胞表面特定的激活性和抑制性受体表达，这或许是病毒清除的另一个机制。有研究发现，HCV 非结构蛋白 3 解旋酶能够激活 NK 细胞的 KIR2DS2 受体，事实上所有黄病毒科成员的非结构蛋白 3 解旋酶区域均包含一个高度保守基序，可被 KIR2DS2 受体精确识别[36]，尽管其具体调控机制尚未完全阐明，该保守解旋酶区域及 KIR2DS2 受体有望成为开发基于 NK 细胞活化策略的新型疫苗设计靶点。

5　*KIR/HLA* 基因多态性

KIR 与其 *HLA* 配体之间的相互作用，能够显著调节 $CD8^+$T 细胞的效应功能，从而促进机体清除异常或受感染细胞，是调控先天性和适应性免疫应答的关键机制。在长期应对不断变化的病原体暴露环境过程中，这种相互作用所呈现的极端多样性是由宿主固有的遗传因素所决定的。

HLA 分子与 KIR 特异性结合，通过向 NK 细胞传递抑制性或激活性信号调节其细胞毒活性，是已知 NK 细胞参与适应性免疫的重要途径。正常状态下，靶细胞表达完整 HLA I 类分子，NK 细胞表面的抑制性 KIR 识别占主导地位，NK 细胞杀伤活性受抑制，避免杀伤正常自身细胞。在病原体感染情况下，细胞表面 HLA 分子表达异常下调或缺失，激活型 KIR 识别占据优势，启动对异常细胞的杀伤清除程序。此外，抑制性 *KIR* 与 *HLA* 配体的结合不仅能调控 NK 细胞，还表达于分化晚期的记忆性 T 细胞，通过延长 $CD8^+$T 细胞寿命，增强保护性（如 HLA-B57）或危害性（如 HLA-B35Px）*HLA* 等位基因的临床效应[37]。*KIR* 与 *HLA* 受配体结合见表 1。

6　KIR/HLA 与 HCV 感染

特定 *KIR* 基因型与 *HLA* 配体的组合，显著影响 HCV 感染的临床结局，包括感染易感性、病毒自发清除及疾病进展风险。在西班牙一项针对男性酒精性肝硬化患者的研究中发现，携带 *KIR2DL2* 及 *HLA-C1C1* 基因型的个体，其合并多种病毒感染的比例显著升高，其中以 HCV 感染为主[39]。这一结果提示，特定抑制性 *KIR/HLA* 组合可能削弱宿主对病毒的免疫监视能力。在日本 HCV 相关肝硬化患者队列中，同时携带 *KIR3DL1* 基因与 *HLA-Bw4* 等位基因，尤其是 *HLA-Bw4-80I* 亚型，被确定为 HCC 发生的独立危险因素；然而，未观察到 *KIR3DS1* 或其他激活型 *KIR/HLA* 配对与 HCC 风险之间存在显著关联[40]。进一步支持该机制的是，一项以高加索裔为主的美国退伍军人队列研究显示，在接受第二代 DAAs 成功清除 HCV 后，携带强抑制性 *KIR-HLA*

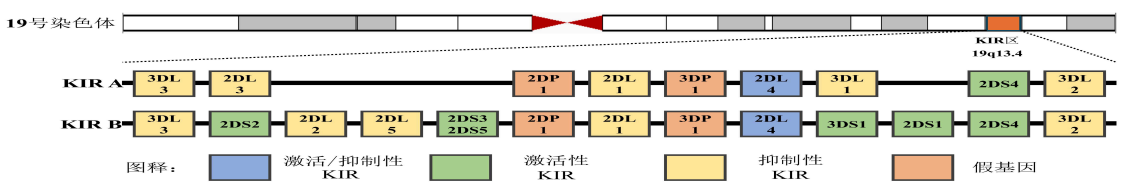


图 2　人类 19 号染色体上 *KIR* 基因多态性[29-31]

表 1　*KIR* 与 *HLA* 受配体结合[38]

KIR	*2DL1*	*2DL2*	*2DL3*	*3DL1*	*3DL2*	*2DL4*	*2DS1*	*2DS2*	*2DS4*	*2DS5*	*3DS1*
配体	C2+HLA-C	HLA-B*46:01 HLA-B*73:01 C1+HLA-C C2+HLA-C	HLA-B HLA-C	Bw4+HLA-A Bw4+HLA-B	HLA-A	HLA-G	HLA-C	HLA-A*11 C1+HLA-C	HLA-A*11 HLA-C	C2+HLA-C	Bw4+HLA-B HLA-F

组合（*KIR2DL1+/HLA-C2* 尤其是 C2S 亚型、*KIR3DL1+/HLA-Bw4-80I*）的患者，其后续发生 HCC 的风险显著升高[41]。*KIR3DL1+/HLA-Bw4-80I* 组合在该研究中的作用方向与前述日本人群的结果一致，共同指向一种潜在机制：抑制性 KIR 与其高亲和力 *HLA-I* 配体之间的强相互作用可能导致 NK 细胞功能过度抑制，从而削弱其对 HCV 感染肝细胞或早期恶性转化细胞的识别与清除能力，进而促进病毒持续感染及肿瘤免疫逃逸。

然而，抑制性 *KIR-HLA* 相互作用的影响并非单纯抑制。在欧洲 HIV-HCV 共感染人群中，研究发现，在 *HLA-C2C2* 纯合背景下，携带 *KIR2DL1* 的个体更易实现 HCV 的自发清除 [42]。作者指出，由于 *KIR2DL1* 的唯一高亲和力配体为 *HLA-C2*，*C2C2* 纯合状态可为表达 *KIR2DL1* 的 NK 细胞提供最强且持续的自我识别抑制信号。在 NK 细胞发育过程中，这种强抑制信号有助于“校准”其反应阈值，使其在遭遇 HCV 感染所致 *HLA-I* 类分子下调的靶细胞时，能够迅速解除抑制并有效介导细胞毒作用。该研究凸显了 *KIR/HLA* 在 HCV 感染免疫调控中的复杂性。

7　展望

作为天然免疫系统的关键调节分子，*KIR* 和 *HLA* 基因及其组合的多态性与遗传多样性，深刻影响着宿主对 HCV 施加的免疫选择压力。这种压力不仅驱动了 HCV 的逃逸突变及其进化路径，还显著调控病毒抗原的识别与呈递效率，最终决定 NK 细胞和 T 细胞介导的抗病毒免疫反应的强度与广度，塑造了宿主多样化的免疫应答格局。

深入解析 *KIR/HLA* 基因遗传变异、HCV 逃逸突变动态与宿主抗 HCV 免疫应答三者间的复杂互作关系及其分子机制，将为理解 HCV 感染慢性化或自发清除的核心规律提供至关重要的理论基础。更重要的是，这些研究成果有望为开发新型、高效的 HCV 预防性或治疗性疫苗奠定坚实的科学依据，指引更具突破性的疫苗设计策略。

利益冲突　所有作者声明无利益冲突

参　考　文　献

[1] Sarwar T, Almatroudi A, Almatroodi S A, et al. In silico analysis of bioactive compounds of *Nigella sativa* as potential inhibitors of NS5B RdRp protein involved in the pathogenesis of hepatitis C virus[J]. J Biomol Struct Dyn, 2026, 44(1): 427-446.

[2] Tang Q, Chen Z W, Li H, et al. Molecular epidemiology of hepatitis C virus genotypes in different geographical regions of Chinese mainland and a phylogenetic analysis[J]. Infect Dis Poverty, 2023, 12(1): 66.

[3] Cornberg M, Mischke J, Kraft A R, et al. Immunological scars after cure of hepatitis C virus infection: Long-HepC?[J]. Curr Opin Immunol, 2023, 82: 102324.

[4] Singh N, Ma M, Montano-Loza A J, et al. Learning from a rare phenomenon - spontaneous clearance of chronic hepatitis C virus post-liver transplant: A case report[J]. World J Hepatol, 2022, 14(2): 456-463.

[5] Martinez M A, Franco S. Discovery and development of antiviral therapies for chronic hepatitis C virus infection[M]//Antiviral Drug Discovery and Development. Singapore: Springer, 2021: 139-157.

[6] Vollmers S, Lobermeyer A, Niehrs A, et al. Host KIR/HLA-C genotypes determine HIV-mediated changes of the NK cell repertoire and are associated with vpu sequence variations impacting downmodulation of HLA-C[J]. Front Immunol, 2022, 13: 922252.

[7] Vargas L B, Dourado R M, Amorim L M, et al. Single nucleotide polymorphism in KIR2DL1 is associated with HLA-C expression in global populations[J]. Front Immunol, 2020, 11: 1881.

[8] Vollmers S, Lobermeyer A, Korner C. The new kid on the block: HLA-C, a key regulator of natural killer cells in viral immunity[J]. Cells, 2021, 10(11): 3108.

[9] Uchihara Y, Permata T B M, Sato H, et al. DNA damage promotes HLA class I presentation by stimulating a pioneer round of translation-associated antigen production[J]. Mol Cell, 2022, 82(14): 2557-2570.e7.

[10] Nguyen T B, Lane D P, Verma C S. Can glycosylation mask the detection of MHC expressing p53 peptides by T cell receptors?[J]. Biomolecules, 2021, 11(7): 1056.

[11] Abramson J, Dobes J, Lyu M Z, et al. The emerging family of RORγt$^+$ antigen-presenting cells[J]. Nat Rev Immunol, 2024, 24(1): 64-77.

[12] Baleeiro R B, Bouwens C J, Liu P, et al. MHC class II molecules on pancreatic cancer cells indicate a potential for neo-antigen-based immunotherapy[J]. Oncoimmunology, 2022, 11(1): 2080329.

[13] Olsson N, Jiang W, Adler L N, et al. Tuning DO: DM ratios modu-

lates MHC class II immunopeptidomes[J]. Mol Cell Proteom, 2022, 21(3): 100204.

[14] Hachicha H, Mahfoudh N, Fourati H, et al. HLA Class III: A susceptibility region to systemic lupus erythematosus in Tunisian population[J]. PLoS One, 2018, 13(6): e0198549.

[15] Kelly J J, Bloodworth N, Shao Q Q, et al. A chemical approach to assess the impact of post-translational modification on MHC peptide binding and effector cell engagement[J]. ACS Chem Biol, 2024, 19(9): 1991-2001.

[16] Barker D J, Maccari G, Georgiou X, et al. The IPD-IMGT/HLA database[J]. Nucleic Acids Res, 2023, 51(D1): D1053-D1060.

[17] Li Q F, Liu S Y, Zhang S Q, et al. Human leucocyte antigen but not KIR alleles and haplotypes associated with chronic HCV infection in a Chinese Han population[J]. Int J Immunogenetics, 2019, 46(4): 263-273.

[18] Tao Y F, Han X, Liu N N, et al. Association study of TAP and HLA-I gene combination with chronic hepatitis C virus infection in a Han population in China[J]. Int J Immunogenet, 2022, 49(3): 169-180.

[19] Machraoui S, Hakmaoui A, Errafii K, et al. HLA class I (A and B) allele polymorphism in a Moroccan population infected with hepatitis C virus[J]. Curr Issues Mol Biol, 2024, 46(12): 14080-14094.

[20] Ursu L, Calenic B, Diculescu M, et al. HLA alleles and KIR genes in Romanian patients with chronic hepatitis C[J]. J Gastrointestin Liver Dis, 2020, 29(4): 595-601.

[21] Hosseini E, Sarraf K E, Azarkeivan A, et al. HLA-E*01:01 allele is associated with better response to anti-HCV therapy while homozygous status for HLA-E*01: 03 allele increases the resistance to anti-HCV treatments in frequently transfused thalassemia patients[J]. Hum Immunol, 2022, 83(7): 556-563.

[22] Zhou S H, Liu M, Xia Y X, et al. Association of the 3' untranslated region polymorphisms of HLA-G with susceptibility to chronic hepatitis C virus infection in the Chinese population[J]. Hum Immunol, 2022, 83(1): 47-52.

[23] Ghazy A A, Haydara T, Farooq U D, et al. Relation between HLA-DP/DQ polymorphisms, serum IP-10 and response to direct acting antiviral therapy among HCV infected patients[J]. Egypt J Immunol, 2020, 27(1): 177-185.

[24] Valencia A, Vergara C, Thio C L, et al. Trans-ancestral fine-mapping of MHC reveals key amino acids associated with spontaneous clearance of hepatitis C in HLA-DQβ1[J]. Am J Hum Genet, 2022, 109(2): 299-310.

[25] Nino-Ramírez J E, Alcoceba M, Gutiérrez-Zufiaurre M N, et al. Killer-cell immunoglobulin-like receptor polymorphism is associated with COVID-19 outcome: Results of a pilot observational study[J]. HLA, 2024, 104(2): e15640.

[26] Sim M J W, Long E O. The peptide selectivity model: Interpreting NK cell KIR-HLA-I binding interactions and their associations to human diseases[J]. Trends Immunol, 2024, 45(12): 959-970.

[27] Sim M J W, Brennan P, Wahl K L, et al. Innate receptors with high specificity for HLA class I-peptide complexes[J]. Sci Immunol, 2023, 8(87): eadh1781.

[28] Saunders P M, Illing P T, Coin L, et al. Peptide selectivity of killer cell immunoglobulin-like receptors differs with allotypic variation in HLA class I[J]. J Immunol, 2025, 214(4): 747-761.

[29] Medhasi S, Chantratita N. Human leukocyte antigen (HLA) system: Genetics and association with bacterial and viral infections[J]. J Immunol Res, 2022, 2022: 9710376.

[30] Santiago-Lamelas L, Castro-Santos P, Carracedo á, et al. Unveiling the significance of HLA and KIR diversity in underrepresented populations[J]. Biomedicines, 2024, 12(6): 1333.

[31] Crux N B, Elahi S. Human leukocyte antigen (HLA) and immune regulation: How do classical and non-classical HLA alleles modulate immune response to human immunodeficiency virus and hepatitis C virus infections?[J]. Front Immunol, 2017, 8: 832.

[32] Feng Z P, Huang P, Zhang J W, et al. KIR2DL4/HLA-G polymorphisms were associated with HCV infection susceptibility among Chinese high-risk population[J]. J Med Virol, 2023, 95(3): e28645.

[33] Li Y W, Zeng T, Huang P, et al. Investigating the role of killer cell immunoglobulin-like receptors and human leukocyte antigen genetic variants in hepatitis C virus infection[J]. J Med Virol, 2024, 96 (7): e29776.

[34] Shen C, Ge Z J, Dong C, et al. Genetic variants in KIR/HLA-C genes are associated with the susceptibility to HCV infection in a high-risk Chinese population[J]. Front Immunol, 2021, 12: 632353.

[35] Torimiro J, Yengo C K, Bimela J S, et al. Killer cell immunoglobulin-like receptor genotypes and haplotypes contribute to susceptibility to hepatitis B virus and hepatitis C virus infection in Cameroon[J]. OMICS A J Integr Biol, 2020, 24(2): 110-115.

[36] Yang Y, Bai H, Wu Y K, et al. Activating receptor KIR2DS2 bound to HLA-C1 reveals the novel recognition features of activating receptor[J]. Immunology, 2022, 165(3): 341-354.

[37] Boelen L, Debebe B, Silveira M, et al. Inhibitory killer cell immunoglobulin-like receptors strengthen CD8+ T cell-mediated control of HIV-1, HCV, and HTLV-1[J]. Sci Immunol, 2018, 3(29): eaao2892.

[38] Gonzalez-Galarza F F, McCabe A, Santos E J M D, et al. Allele frequency net database (AFND) 2020 update: Gold-standard data classification, open access genotype data and new query tools[J]. Nucleic Acids Res, 2020, 48(D1): D783-D788.

[39] Legaz I, Navarro-Noguera E, Collados-Ros A, et al. Biomarkers of innate immunity and immunological susceptibility to viral infection in patients with alcoholic cirrhosis[J]. Biomedicines, 2024, 12(2):336.

[40] Umemura T, Joshita S, Saito H, et al. Investigation of the effect of KIR-HLA pairs on hepatocellular carcinoma in hepatitis C virus cirrhotic patients[J]. Cancers, 2021, 13(13): 3267.

[41] Ryan J C, Haight C, Niemi E C, et al. Hepatocellular carcinoma after direct-acting antivirals for hepatitis C is associated with KIR-HLA types predicting weak NK cell-mediated immunity[J]. Eur J Immunol, 2024, 54(8): e2350678.

[42] Legrand N, David G, Rodallec A, et al. Influence of HLA-C environment on the spontaneous clearance of hepatitis C in European HIV-HCV co-infected individuals[J]. Clin Exp Immunol, 2021, 204 (1): 107-124.

收稿日期：2025-08-06

（本文编辑：钟美春）