

NK 细胞疗法在脑胶质瘤免疫治疗中的研究进展

610500 成都 电子科技大学医学院附属绵阳中心医院神经科

陈永琼, 左安学¹, 苏牟满²

【摘要】 脑胶质瘤是恶性程度较高的脑肿瘤之一, 尽管手术、放/化疗等传统手段延长了患者的生存期, 但疗效依然有限。近年来, 随着免疫疗法的迅速发展, 特别是自然杀伤(NK)细胞疗法在胶质瘤治疗中的应用, 为胶质瘤治疗提供了新的解决思路。NK 细胞是先天性免疫细胞, 具有直接杀伤肿瘤细胞的能力, 是胶质瘤免疫治疗的潜力靶细胞。因此, 本文就 NK 细胞疗法在胶质瘤免疫治疗中的研究进展进行综述, 包括 NK 细胞的基本特性、抗肿瘤机制、NK 细胞在脑胶质瘤中的免疫调节作用以及 NK 细胞疗法在脑胶质瘤中的应用等。

【关键词】 胶质瘤; 自然杀伤细胞; 免疫疗法; 回输

中图分类号: R739.41 文献标识码: 文章编号: 1009-0460(2025)03-0302-05

Research progress of NK cell therapy in brain glioma immunotherapy

CHEN Yongqiong, ZUO Anxiu, SU Mouxiao. Department of Neurology, Mianyang Central Hospital, School of Medicine, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu 610500, China

Corresponding author: SU Mouxiao, E-mail: cyq8360@feishu.uestc.cn

【Abstract】 Objective Glioma is one of the highly malignant brain tumors. Although traditional methods such as surgery, radiotherapy/chemotherapy can prolong the survival of patients, the curative effect is still limited. In recent years, with the rapid development of immunotherapy, especially the application of natural killer (NK) therapy in the treatment of glioma, it provides a new solution for the treatment of glioma. NK cells are innate immune cells with the ability to directly kill tumor cells and are potential target cells for glioma immunotherapy. Therefore, this article reviews the research progress of NK cell therapy in brain glioma immunotherapy, including the basic characteristics of NK cells, anti-tumor mechanism, the immunomodulatory role of NK cells in brain glioma, and the application of NK cell therapy in brain glioma.

【Key Words】 Glioblastoma; Natural killer cells; Immunotherapy; Transfusion

脑胶质瘤是恶性程度较高的脑肿瘤之一, 具有高复发率和高死亡率的特点。2022 年我国脑肿瘤新发病例约 8.75 万, 死亡病例约 5.66 万^[1]。由于胶质瘤的异质性和血脑屏障的阻挡, 传统的放、化疗虽然可以提高胶质瘤患者的生存率, 但存在复发率高、毒副反应大等问题^[2-3]。近年来, 随着免疫疗法的快速发展, 特别是自然杀伤(NK)细胞疗法在脑胶质瘤治疗中的应用。NK 细胞具有直接杀伤肿瘤细胞的能力, 是脑胶质瘤免疫治疗的潜力靶细胞^[4-5]。本文介绍了 NK 细胞的基本特性、抗肿瘤机制、NK 细胞在脑胶质瘤中的免疫调节作用以及 NK 细胞疗法在脑胶质瘤中的应用, 旨在为脑胶质瘤的免疫治疗提供新的思路。

1 NK 细胞的表型特征

NK 细胞来源于骨髓淋巴样干细胞, 其分化、发育和成熟过程受核因子白细胞介素-3 调节蛋白(NFIL3)和 T 盒转录

因子(T-bet)等因子调控, 最终分化为具有杀伤活性的成熟 NK 细胞。成熟 NK 细胞属于大颗粒淋巴细胞, 体积较大, 直径约为 10~15 μm 。根据 CD56 表达的差异可以分为 CD56^{bright} 和 CD56^{dim} 两个亚群, 其中 CD56^{bright} 亚群为 CD56 高表达, CD56^{dim} 亚群为 CD56 低表达^[4]。研究表明, CD56^{dim} 亚群主要分布于外周血、肝脏、脾脏和肺部等组织器官中。在外周血中 CD56^{dim} 亚群是 NK 细胞的主要亚群, 占 NK 细胞总数的 90% 以上。CD56^{dim} 亚群以高细胞毒性为主要特征, 能够直接杀伤肿瘤细胞和被病毒感染的细胞, 这种杀伤活性不受主要组织相容性复合物(MHC)限制, 无需预先致敏, 且不依赖抗体^[5-6]。CD56^{bright} 亚群具有强大的分泌能力, 受到刺激后可以迅速合成和分泌多种细胞因子, 如干扰素(IFN)- γ 、肿瘤坏死因子(TNF)- α 和白细胞介素(IL)-12 等, 发挥促炎症、抑制肿瘤细胞增殖等作用^[7]。与 CD56^{dim} 亚群相比, CD56^{bright} 亚群的细胞毒性相对较低, 这可能与它们主要发挥

1 642350 安岳县人民医院肿瘤科

2 通讯作者, E-mail: cyq8360@feishu.uestc.cn

免疫调节功能而非直接杀伤靶细胞的功能定位有关。然而,在某些特定条件下,如受到强烈刺激或与其他免疫细胞协同作用时,CD56^{bright} 亚群也能表现出一定的细胞毒性。

NK 细胞的活化和抑制是一个复杂的过程,涉及多种膜表面分子和细胞因子的相互作用,这些受体/配体共同决定了 NK 细胞对靶细胞的反应。其中,活化性受体包括 NK 细胞受体 2D (NKG2D)、NK 细胞活化性受体 30 (NKp30) 和 CD16 等,这些受体能够识别肿瘤细胞表面的非正常分子,如应激诱导的配体或 MHC I 类分子的缺失^[9]。当这些配体与活化性受体结合时,会触发 NK 细胞内的信号转导通路,导致 NK 细胞活化并产生杀伤效应^[5]。此外,包括 IL-2、IL-12、IL-15、IL-18 和 IFN- γ 等促炎因子也可以诱导 NK 细胞的活化,这些细胞因子能够与 NK 细胞表面的相应受体结合,触发信号转导通路,导致 NK 细胞增殖、分化和活化。最新的研究表明,树突状细胞 (DCs) 能够呈递抗原并分泌细胞因子,从而激活 NK 细胞并增强其杀伤活性。抑制性受体包括 NKG2A、NK 细胞抑制性受体 (KIRs) 和免疫球蛋白样转导物 2 (ILT2) 等,这些受体能够识别正常细胞表面的 MHC I 类分子,从而抑制 NK 细胞的活性^[11-12]。此外,转化生长因子 (TGF)- β 、IL-10 和前列腺素 E2 (PGE2) 等细胞因子也可以抑制 NK 细胞活性,其通过与 NK 细胞表面的相应受体结合,触发信号转导通路,导致 NK 细胞功能受到抑制^[13]。NK 细胞的活性还受细胞间相互作用的影响。调节性 T 细胞 (Tregs) 能够分泌 IL-10 和 TGF- β 等抗炎因子,从而促进 NK 细胞失活^[10-11]。研究表明,肿瘤细胞也可以通过表达抑制性配体或分泌抑制性细胞因子来抑制 NK 细胞活性,诱导免疫逃逸^[14]。

2 NK 细胞的抗肿瘤机制

NK 细胞通过多种机制发挥抗肿瘤作用。(1) 直接杀伤作用: NK 细胞可以释放穿孔素、颗粒酶等细胞毒性蛋白,能够穿透细胞膜来杀伤肿瘤细胞^[15]。此外, NK 细胞还可以识别和调控凋亡诱导配体 (TRAIL) 和凋亡相关因子 L (FasL) 死亡配体,诱导 TRAILR 和 Fas 介导的细胞凋亡,从而清除肿瘤细胞^[16-17]。最新的研究表明, NK 细胞表面的 CD16 分子能够与特定抗体的 Fc 部分结合,进而通过抗体依赖的细胞毒性作用 (ADCC),杀伤被抗体标记的肿瘤细胞^[18]。(2) 监视和识别肿瘤细胞: NK 细胞能够监视人体内的肿瘤细胞,通过识别肿瘤细胞表面特殊的分子标记,如 MHC I 类分子缺失、NKG2D 配体高表达等,对肿瘤细胞进行特异性识别^[19]。一旦识别到肿瘤细胞, NK 细胞会迅速发起攻击,直接杀伤肿瘤细胞,并抑制其迁移和转移,从而阻止肿瘤的进展和扩散。(3) 分泌细胞因子: NK 细胞能够合成和分泌 IFN- γ 、TNF- α 、IL-2 和 IL-15 等多种细胞因子,在抗肿瘤过程中发挥着重要作用^[20-22]。IFN- γ 能够抑制细胞周期相关基因的表达,通过激活凋亡信号机制,发挥促肿瘤细胞凋亡作用; TNF- α 则能够上调细胞 MHC 分子表达,抑制肿瘤细胞增殖,阻断肿瘤血管生成,进而诱导肿瘤细胞死亡^[20]; IL-2 可以激活 T 细胞、B 细胞及巨噬细胞,调控促炎介质的释放,增强机体的抗肿瘤能力^[21]; IL-15 对 NK 细胞和 T 细胞具有显著的激活和增殖

作用,进而逆转免疫耐受^[22]。此外, NK 细胞能够分泌抗血管生成因子来抑制肿瘤血管的生成,抑制肿瘤的发展和转移^[23]。(4) 调节肿瘤免疫微环境: NK 细胞在塑造和调控肿瘤免疫微环境方面扮演着重要角色。肿瘤免疫微环境中存在多种免疫抑制细胞,如 Tregs 和髓源性抑制细胞 (MDSCs)^[21]。研究表明, NK 细胞通过分泌细胞因子和直接杀伤作用来调节 Tregs、MDSCs 和 TAMs 的数量和功能,从而解除免疫抑制状态,促进抗肿瘤免疫应答。此外, NK 细胞还可以激活 T 细胞、巨噬细胞和 DCs 等免疫细胞,增强 DCs 的免疫活性,这种激活作用有助于形成协同抗肿瘤效应^[24-25]。

3 NK 细胞在脑胶质瘤中的表达

脑胶质瘤被认为是免疫细胞低浸润的“冷肿瘤”。研究表明,胶质瘤组织中 NK 细胞的浸润程度与肿瘤的恶性程度及预后密切相关^[26-28]。与低级别胶质瘤患者比较,胶质母细胞瘤等高级别胶质瘤中 NK 细胞的浸润数量明显减少,这可能是因为高级别胶质瘤具有更强的免疫逃逸能力,能够抑制 NK 细胞的浸润和活性^[27]。Kmieciak 等^[28]也证实,与健康对照人群比较,胶质瘤患者外周血中 NK 细胞比例明显降低。在某些特定条件下,如放疗或化疗后,胶质瘤组织中 NK 细胞数量可能会增加,这与治疗引起的肿瘤微环境变化有关^[29]。Holl 等^[30]分析了胶质瘤、黑色素瘤和乳腺癌患者肿瘤组织和外周血的细胞免疫组学特征。结果发现,胶质瘤患者中 NK 细胞的浸润强度明显高于黑色素瘤和乳腺癌患者,表明 NK 细胞可能是胶质瘤免疫治疗的重要靶细胞。NK 细胞表面受体的富集程度也与胶质瘤患者的预后有关。例如, NK 细胞表面的 NKG2D 受体表达水平与胶质瘤患者的生存期呈正相关,这可能与 NKG2D 受体能够识别并结合胶质瘤细胞表面的配体 (如 MICA/B 和 ULBPs 等),从而触发 NK 细胞的杀伤活性^[31]。此外,某些抑制性受体 (如 KIRs) 在 NK 细胞表面高表达可能与胶质瘤患者的不良预后相关,因为它们可以抑制 NK 细胞的活化和杀伤功能^[32]。异柠檬酸脱氢酶 (IDH) 1 是细胞内参与三羧酸循环的关键酶,在氧化磷酸化、DNA 甲基化和组蛋白修饰等过程中发挥重要的调控作用^[33]。在 IDH1 野生型胶质瘤中, CD56^{bright} 亚群占主导地位,而 IDH1 缺失的胶质瘤以 CD56^{dim} 亚群为主^[26],但目前尚不清楚特定的 NK 细胞亚群与脑胶质瘤进展及预后的联系。

4 NK 细胞免疫疗法在脑胶质瘤中的应用

4.1 NK 细胞回输 NK 细胞回输是一种将体外扩增的自体或异体 NK 细胞重新输入患者体内以增强其抗肿瘤能力的治疗方法。这种方法不仅能够提供直接的细胞毒性效应,还可以形成协同抗肿瘤效果^[34]。根据来源和制备方式,可以将其分为自体 and 异体 NK 细胞回输。其中,自体 NK 细胞回输是指从患者自身外周血、脐带血或骨髓等组织中分离出 NK 细胞,经过体外扩增、激活和纯化后,再通过静脉输注的方式回输到患者体内。这种方法最大优点在于其安全性和生物相容性^[35-36]。由于 NK 细胞来源于患者自身,因此回输后不会引起免疫排斥反应,避免了异体细胞移植可能引发的

严重并发症,如移植物抗宿主病(GVHD)等。此外,自体 NK 细胞与患者自身的免疫系统高度兼容,能够在体内更好地发挥作用,提高治疗效果。异体 NK 细胞回输则是从健康供者体内分离出 NK 细胞,经过体外扩增、激活和纯化后,再输注给患者。这种方法最大优点在于其能够提供大量的免疫细胞,可以满足临床需求^[37-38]。此外,异体 NK 细胞经过体外扩增和激活后,具有强大的抗肿瘤活性,能够识别并清除各种肿瘤细胞,为患者提供更强的治疗效果。在胶质瘤小鼠模型中,自体 NK 细胞回输可以抑制胶质母细胞瘤的增殖,延长荷瘤小鼠的生存期,而 NK 细胞抑制剂抗唾液酸 GM1 可以逆转 NK 细胞回输介导的抗肿瘤效应^[39]。进一步研究表明,蛋白酶抑制剂硼替佐米可以上调 IFN- γ 、穿孔素和颗粒酶的释放,增强 NK 细胞的杀伤作用^[39]。Lim 等^[40]开展了一项 I/II a 期临床试验(KCTO003815),旨在评估自体 NK 细胞回输在复发性脑胶质瘤患者中的安全性和临床疗效。结果显示,患者的中位无进展生存期(PFS)为 10 个月,中位总生存期(mOS)为 22.5 个月,未观察到严重的不良事件,提示自体 NK 细胞回输疗法对于胶质瘤患者安全和有效。目前,自体 NK 细胞回输疗法也存在一些缺点。首先,自体 NK 细胞的数量有限,难以满足临床需求。在某些情况下,可能需要多次采集和扩增才能达到足够的细胞数量,这增加了治疗的复杂性和成本。其次,自体 NK 细胞的活性可能受到肿瘤微环境的影响。在肿瘤微环境中,存在多种免疫抑制因素,如肿瘤相关抗原、细胞因子等,这些因素可能抑制 NK 细胞的活性和功能,导致疗效不佳。

4.2 CAR-NK CAR-NK 疗法是一种利用基因工程技术改造 NK 细胞,使其能够特异性地识别和杀死肿瘤细胞的治疗方法。该方法的核心在于将特定的抗原受体导入 NK 细胞中,这些受体能够识别肿瘤细胞表面的特定抗原,从而激活 NK 细胞并增强其靶向性和杀伤能力^[41-42]。与传统的 NK 细胞相比,CAR-NK 细胞具有更强的抗肿瘤活性,且扩增能力得到提升,能够在治疗过程中快速增殖,形成强大的免疫反应。与 CAR-T 细胞相比,CAR-NK 细胞提供了一个更安全、更有利的 CAR 工程平台,且不受个体化制备的限制^[33-34]。此外,与传统的化疗和放疗相比,CAR-NK 细胞疗法具有更高的安全性。CAR-NK 细胞可以分泌高水平的 IFN- γ 、巨噬细胞炎症蛋白(MIP)-1 和粒细胞集落刺激因子(GM-CSF),避免了细胞因子释放综合征的产生^[43]。Genssler 等^[44]制备了可以识别表皮生长因子受体(EGFR)及其突变体 EGFRvIII 的双特异性 CAR-NK 细胞(NK-92/R1.28.z 和 NK-92/225.28.z)。结果表明,与单特异性 CAR-NK 细胞相比,双特异性 CAR-NK 细胞具有更高的细胞毒性和更好的抗肿瘤效应,并且降低了免疫逃逸的风险。最近,德国法兰克福大学的 Burger 教授^[45]开展了一项 I/II 期临床研究(NCT03383978),该试验通过颅内注射第二代 CAR NK-92(NK-92/5.28.z),并评估其对复发性 HER-2 阳性胶质瘤患者的疗效。结果表明,55.6% 的患者病情稳定,患者的中位 PFS 为 7 周,mOS 为 31 周,且所有患者均未出现细胞因子释放综合征。尽管 CAR-NK 细胞在胶质瘤治疗中展现出了诸多优势,但其仍存在一些局限性。首先,由于 NK 细胞的寿命相对较短,难以在体

外大量扩增,因此 CAR-NK 细胞在体内的数量可能不足以维持长期的治疗效果。此外,肿瘤微环境中存在大量的免疫抑制细胞和免疫抑制分子,如 Tregs、MDSCs 和 TGF- β 等,这些因素会抑制 NK 细胞的活性和功能,从而降低 CAR-NK 细胞的疗效^[46]。研究表明,脑胶质瘤细胞可以通过抗原变异或抗原丢失等方式逃避 CAR-NK 细胞的识别和杀伤,从而导致治疗失败或复发^[43]。目前,随着基因编辑技术和免疫疗法的不断进步,CAR-NK 细胞疗法有望进一步优化和改进,为脑胶质瘤患者提供更加有效、安全的治疗方案。

4.3 联合疗法 NK 细胞联合治疗是指将 NK 细胞与化疗、免疫疗法和靶向治疗等多种治疗手段有机结合,以全面、系统地消灭肿瘤细胞,延长患者生存^[47]。替莫唑胺(TMZ)是胶质瘤的传统化疗药物,但由于肿瘤细胞自我保护机制,极易出现耐药现象,从而限制其临床应用^[48]。Chen 等^[29]研究表明,黄体酮和阿比特龙联合用药可以增加 NK 细胞浸润,促进 TMZ 耐药性胶质母细胞瘤细胞凋亡,延长荷瘤小鼠的生存时间。临床前模型也证实,与单一疗法比较,NK 细胞回输联合 mAb9.2.27 单抗可进一步促进 IFN- γ 和 TNF- α 的释放,抑制胶质瘤细胞的增殖和生长,从而发挥抗肿瘤效应^[49]。以程序性死亡受体 1(PD-1)为代表的免疫检查点抑制剂是一种具有潜力的免疫治疗策略,通过恢复 T 细胞的免疫应答,增强免疫系统对肿瘤细胞的识别和攻击能力。Shevtsov 等^[50]将热休克蛋白(Hsp70)激活的 NK 细胞与 PD-1 抗体联合用于胶质瘤的治疗。结果发现,联合治疗可提高肿瘤微环境中 T 细胞和 NK 细胞的浸润,诱导胶质瘤细胞死亡,从而抑制肿瘤生长,表明 NK 细胞和抗 PD-1 疗法组成的联合方法可以实现长期的肿瘤控制。最新的研究表明,HER2 靶向 CAR-NK 细胞(NK-92/5.28.z)可以促进 IFN- γ 、IL-1 α 和 TNF- α 等促炎因子的释放,同时上调胶质瘤细胞 PD-L1 表达^[51]。此外,CAR-NK 和 PD-1 抗体联合应用不仅可以增强 PD-1 抗体的抗肿瘤疗效,还可以减少其副作用。溶瘤病毒(OV)是一类能够特异性感染并杀伤肿瘤细胞的病毒,通过在肿瘤细胞内大量复制,诱导肿瘤细胞的死亡,并保证健康细胞不受损^[52]。NK 细胞可以与 OV 联合使用,产生协同的抗肿瘤效果,当 OV 感染肿瘤细胞后,通过激活 NKG2D 的应激抗原,促进 NK 细胞释放细胞溶解分子,从而破坏线粒体功能,导致肿瘤细胞死亡。研究表明,溶瘤腺病毒(oAds)通过促进淋巴细胞和 NK 细胞的浸润,增强 B7H3 靶向 CAR-T 细胞的对胶质瘤的抑制作用^[53]。此外,NK 细胞、OV 和硼替佐米联合使用,可以产生协同的抗肿瘤作用^[54]。其中,OV 可以诱导 NK 细胞活化受体识别的应激抗原,促进 IFN- γ 和 TNF- α 的释放,硼替佐米可增加线粒体活性氧的产生,破坏线粒体功能,从而导致肿瘤细胞死亡。

5 讨论

作为人体先天性免疫系统中的重要组成部分,NK 细胞展现出对肿瘤细胞直接攻击的能力,特别是在对抗胶质瘤这一顽疾时,其潜力尤为显著。NK 细胞回输不仅能够直接杀伤胶质瘤细胞,还能激活 DCs、促进 T 细胞活化,加强抗肿瘤免疫反应,构建起一道坚实的免疫防线。近年来,CAR-NK

在脑胶质瘤的治疗领域大放异彩。这一创新疗法凭借其对肿瘤细胞的精准靶向能力,有效克服了传统治疗的局限性,如免疫逃逸现象,同时展现出穿越血脑屏障的独特优势,确保了疗效。此外,CAR-NK 疗法的高安全性、广谱适用性以及多种肿瘤类型的响应性,使其成为胶质瘤免疫治疗的新宠。为了进一步提升治疗效果,研究人员探索了 NK 细胞与其他治疗手段的综合运用策略,如与化疗、放疗或免疫检查点抑制剂的结合。这些综合疗法不仅强化了 NK 细胞的抗肿瘤活性,还针对胶质瘤的异质性和免疫逃逸机制提出了有效应对策略,为患者提供了更多生存的可能。尽管 NK 细胞疗法在胶质瘤治疗中展现出巨大潜力,但仍需克服诸如持久性、穿透力提升及毒副反应控制等方面的挑战。随着基础研究与临床应用的不断深化,NK 细胞疗法正逐步揭开其神秘面纱,有望成为点亮胶质瘤患者生命之光的新希望,为这一难治性疾病的治疗开辟出全新的路径。

参考文献

- [1] 郑荣寿,陈茹,韩冰峰,等. 2022 年中国恶性肿瘤流行情况分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2024, 46(3): 221-231.
- [2] Read RD, Tapp ZM, Rajappa P, et al. Glioblastoma microenvironment-from biology to therapy[J]. Genes Dev, 2024, 38(9-10): 360-379.
- [3] 丁玉召,符静波,郑喜胜,等. 脑胶质瘤组织中环状 RNA circS-MAD2 的水平及临床意义[J]. 临床肿瘤学杂志, 2024, 29(4): 267-271.
- [4] Balatsoukas A, Rossignoli F, Shah K. NK cells in the brain: implications for brain tumor development and therapy[J]. Trends Mol Med, 2022, 28(3): 194-209.
- [5] Foltz JA, Tran J, Wong P, et al. Cytokines drive the formation of memory-like NK cell subsets via epigenetic rewiring and transcriptional regulation[J]. Sci Immunol, 2024, 9(96): k4893.
- [6] Guilz NC, Ahn YO, Fatima H, et al. Replication stress in activated human NK cells induces sensitivity to apoptosis[J]. J Immunol, 2024, 213(1): 40-51.
- [7] Lauener M, Azadpour S, Abdossamadi S, et al. CD56bright CD16-natural killer cells as an important regulatory mechanism in chronic graft-versus-host disease[J]. Haematologica, 2023, 108(3): 761-771.
- [8] Zheng X, Hou Z, Qian Y, et al. Tumors evade immune cytotoxicity by altering the surface topology of NK cells[J]. Nat Immunol, 2023, 24(5): 802-813.
- [9] Herault A, Mak J, de la Cruz-Chuh J, et al. NKG2D-bispecific enhances NK and CD8+ T cell antitumor immunity[J]. Cancer Immunol Immunother, 2024, 73(10): 209.
- [10] Zanon I, Granucci F, Foti M, et al. Self-tolerance, dendritic cell (DC)-mediated activation and tissue distribution of natural killer (NK) cells[J]. Immunol Lett, 2007, 110(1): 6-17.
- [11] Liu X, Song J, Zhang H, et al. Immune checkpoint HLA-E: CD94-NKG2A mediates evasion of circulating tumor cells from NK cell surveillance[J]. Cancer Cell, 2023, 41(2): 272-287.
- [12] Kyrysyuk O, Wucherpennig KW. Designing cancer immunotherapies that engage T cells and NK cells[J]. Annu Rev Immunol, 2023, 41: 17-38.
- [13] El SA, Abd ES, Diab F, et al. Assessment of the natural killer cell, IFN- and IL-10 blood levels in children with attention-deficit/hyperactivity disorder[J]. Egypt J Immunol, 2023, 30(3): 13-22.
- [14] Cozar B, Greppi M, Carpentier S, et al. Tumor-infiltrating natural killer cells[J]. Cancer Discov, 2021, 11(1): 34-44.
- [15] Kundura L, Cezar R, Ballongue E, et al. Low percentage of perforin-expressing NK cells during severe SARS-CoV-2 infection: Consumption rather than primary deficiency[J]. J Immunol, 2024, 212(7): 1105-1112.
- [16] Steitz AM, Schroder C, Knuth I, et al. TRAIL-dependent apoptosis of peritoneal mesothelial cells by NK cells promotes ovarian cancer invasion[J]. iScience, 2023, 26(12): 108401.
- [17] Fan Z, Han D, Fan X, et al. Ovarian cancer treatment and natural killer cell-based immunotherapy[J]. Front Immunol, 2023, 14: 1308143.
- [18] Li F, Liu S. Focusing on NK cells and ADCC: A promising immunotherapy approach in targeted therapy for HER2-positive breast cancer[J]. Front Immunol, 2022, 13: 1083462.
- [19] Neo SY, Tong L, Chong J, et al. Tumor-associated NK cells drive MDSC-mediated tumor immune tolerance through the IL-6/STAT3 axis[J]. Sci Transl Med, 2024, 16(747): i2952.
- [20] Ait DS, McHeik S, Percier P, et al. The macrophage infectivity potentiator of trypanosoma cruzi induces innate IFN-gamma and TNF-alpha production by human neonatal and adult blood cells through TLR2/1 and TLR4[J]. Front Immunol, 2023, 14: 1180900.
- [21] Mcquaid SL, Loughran ST, Power PA, et al. Low-dose IL-2 induces CD56 (bright) NK regulation of T cells via NKp44 and NKp46[J]. Clin Exp Immunol, 2020, 200(3): 228-241.
- [22] Ma S, Caligiuri MA, Yu J. Harnessing IL-15 signaling to potentiate NK cell-mediated cancer immunotherapy[J]. Trends Immunol, 2022, 43(10): 833-847.
- [23] Zhu S, Wang A, Xu W, et al. The heterogeneity of fibrosis and angiogenesis in endometriosis revealed by single-cell RNA-sequencing[J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2023, 1869(2): 166602.
- [24] Sun Y, Hu H, Liu Z, et al. Macrophage STING signaling promotes NK cell to suppress colorectal cancer liver metastasis via 4-1BBL/4-1BB co-stimulation[J]. J Immunother Cancer, 2023, 11(3): 006481.
- [25] Jin WJ, Jagodinsky JC, Vera JM, et al. NK cells propagate T cell immunity following in situ tumor vaccination[J]. Cell Rep, 2023, 42(12): 113556.
- [26] Friebe E, Kopolou K, Unger S, et al. Single-cell mapping of human brain cancer reveals tumor-specific instruction of tissue-infiltrating leukocytes[J]. Cell, 2020, 181(7): 1626-1642.
- [27] Lu J, Li H, Chen Z, et al. Identification of 3 subpopulations of tumor-infiltrating immune cells for malignant transformation of low-grade glioma[J]. Cancer Cell Int, 2019, 19: 265.
- [28] Kmiecik J, Poli A, Brons NH, et al. Elevated CD3+ and CD8+ tumor-infiltrating immune cells correlate with prolonged survival in glioblastoma patients despite integrated immunosuppressive mechanisms in the tumor microenvironment and at the systemic level

- [J]. *J Neuroimmunol*, 2013, 264(1-2): 71-83.
- [29] Chen HC, Lin HY, Chiang YH, et al. Progesterone boosts abiraterone-driven target and NK cell therapies against glioblastoma [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2024, 43(1): 218.
- [30] Holl EK, Frazier VN, Landa K, et al. Examining peripheral and tumor cellular immunome in patients with cancer [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 1767.
- [31] Chitadze G, Kabelitz D. Immune surveillance in glioblastoma: Role of the NKG2D system and novel cell-based therapeutic approaches [J]. *Scand J Immunol*, 2022, 96(2): e13201.
- [32] Choi H, Baek I C, Park SA, et al. Polymorphisms of killer ig-like receptors and the risk of glioblastoma [J]. *J Clin Med*, 2023, 12(14): 4780.
- [33] Maraqa HH, Abu-Asab MS, Lee HS, et al. Astrocytoma and glioblastoma IDH1-wildtype cells colonize tumor vessels and deploy vascular mimicry [J]. *Ultrastruct Pathol*, 2023, 47(4): 253-260.
- [34] Banerjee A, Li D, Guo Y, et al. Retargeting IL-2 signaling to NKG2D-expressing tumor-infiltrating leukocytes improves adoptive transfer immunotherapy [J]. *J Immunol*, 2021, 207(1): 333-343.
- [35] Berrien-Elliott MM, Jacobs MT, Fehniger TA. Allogeneic natural killer cell therapy [J]. *Blood*, 2023, 141(8): 856-868.
- [36] Vivier E, Rebuffet L, Narni-Mancinelli E, et al. Natural killer cell therapies [J]. *Nature*, 2024, 626(8000): 727-736.
- [37] Martin KE, Hammer Q, Perica K, et al. Engineering immune-evasive allogeneic cellular immunotherapies [J]. *Nat Rev Immunol*, 2024, 24(9): 680-693.
- [38] Toffoli EC, van Vliet AA, Verheul H, et al. Allogeneic NK cells induce monocyte-to-dendritic cell conversion, control tumor growth, and trigger a pro-inflammatory shift in patient-derived cultures of primary and metastatic colorectal cancer [J]. *J Immunother Cancer*, 2023, 11(12): e007554.
- [39] Gras NA, Espedal H, Joseph JV, et al. Pretreatment of glioblastoma with bortezomib potentiates natural killer cell cytotoxicity through TRAIL/DR5 mediated apoptosis and prolongs animal survival [J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(7): 996.
- [40] Lim J, Park Y, Ahn J W, et al. Autologous adoptive immune-cell therapy elicited a durable response with enhanced immune reaction signatures in patients with recurrent glioblastoma: An open label, phase I/IIa trial [J/OL]. *PLoS One*, 2021, 16(3) [2024-12-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33690665/>.
- [41] Peng L, Sferruzza G, Yang L, et al. CAR-T and CAR-NK as cellular cancer immunotherapy for solid tumors [J]. *Cell Mol Immunol*, 2024, 21(10): 1089-1108.
- [42] Wang W, Liu Y, He Z, et al. Breakthrough of solid tumor treatment: CAR-NK immunotherapy [J]. *Cell Death Discov*, 2024, 10(1): 40.
- [43] Dagher OK, Posey AJ. Forks in the road for CAR T and CAR NK cell cancer therapies [J]. *Nat Immunol*, 2023, 24(12): 1994-2007.
- [44] Genssler S, Burger MC, Zhang C, et al. Dual targeting of glioblastoma with chimeric antigen receptor-engineered natural killer cells overcomes heterogeneity of target antigen expression and enhances antitumor activity and survival [J]. *Oncoimmunology*, 2016, 5(4): e1119354.
- [45] Burger MC, Forster MT, Romanski A, et al. Intracranial injection of natural killer cells engineered with a HER2-targeted chimeric antigen receptor in patients with recurrent glioblastoma [J]. *Neuro Oncol*, 2023, 25(11): 2058-2071.
- [46] Shin SH, Lee YE, Yoon HN, et al. An innovative strategy harnessing self-activating CAR-NK cells to mitigate TGF-beta1-driven immune suppression [J]. *Biomaterials*, 2025, 314: 122888.
- [47] Lamers-Kok N, Panella D, Georgoudaki AM, et al. Natural killer cells in clinical development as non-engineered, engineered, and combination therapies [J]. *J Hematol Oncol*, 2022, 15(1): 164.
- [48] Ye L, Lv W, He W, et al. Reduced malignant glioblastoma recurrence post-resection through the anti-CD47 antibody and Temozolomide co-embedded in-situ hydrogel system [J]. *J Control Release*, 2023, 359: 224-233.
- [49] Poli A, Wang J, Domingues O, et al. Targeting glioblastoma with NK cells and mAb against NG2/CSPG4 prolongs animal survival [J]. *Oncotarget*, 2013, 4(9): 1527-1546.
- [50] Shevtsov M, Pitkin E, Ischenko A, et al. Ex vivo Hsp70-activated NK cells in combination with PD-1 inhibition significantly increase overall survival in preclinical models of glioblastoma and lung cancer [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 454.
- [51] Strecker MI, Wlotzka K, Strassheimer F, et al. AAV-mediated gene transfer of a checkpoint inhibitor in combination with HER2-targeted CAR-NK cells as experimental therapy for glioblastoma [J]. *Oncoimmunology*, 2022, 11(1): 2127508.
- [52] Ma R, Li Z, Chiocca EA, et al. The emerging field of oncolytic virus-based cancer immunotherapy [J]. *Trends Cancer*, 2023, 9(2): 122-139.
- [5] Wang G, Zhang Z, Zhong K, et al. CXCL11-armed oncolytic adenoviruses enhance CAR-T cell therapeutic efficacy and reprogram tumor microenvironment in glioblastoma [J]. *Mol Ther*, 2023, 31(1): 134-153.
- [53] Nawrocki ST, Olea J, Villa CC, et al. Comprehensive single-cell immune profiling defines the patient multiple myeloma microenvironment following oncolytic virus therapy in a phase Ib trial [J]. *Clin Cancer Res*, 2023, 29(24): 5087-5103.

收稿日期: 2024-12-11