

·综述·

纳米材料在增强自然杀伤细胞靶向治疗中的应用研究进展

骆鑫源¹ 王元昕² 周远畅¹ 陈可蕙¹ 李泽歆¹ 张基旺¹ 张磊升² 郑朝晖¹

【摘要】 自然杀伤(NK)细胞是一类先天性淋巴细胞,它们无需预先致敏即可快速激活多种信号通路,直接杀伤病毒感染的细胞或肿瘤细胞。由于T淋巴细胞的局限性及NK细胞的独特属性,基于NK细胞的免疫疗法在一定程度上优于T细胞免疫疗法,但仍存在一些局限。例如,NK细胞在肿瘤微环境(TME)中的功能沉默、治疗效果有限以及治疗成本高昂。纳米材料是一类粒径在1~100nm范围内的材料,通过改变其形状、尺寸、疏水性、表面修饰物等,可以实现药物、细胞因子、RNA等的靶向递送,进而定向改造靶组织的微环境或者靶细胞的生物特性,增强免疫治疗的效果。纳米技术的最新进展,为基于NK细胞的免疫疗法优化提供了新的应用方向。本文系统地概述了NK细胞的免疫治疗、增强免疫治疗的纳米技术,以及利用纳米颗粒改善NK细胞靶向治疗的最新进展。

【关键词】 NK细胞; 免疫治疗; 纳米技术; 靶向治疗

Progress in nanoparticle application for improving natural killer cell-based targeted therapy

Luo Xinyuan¹, Wang Yuanxin², Zhou Yuanchang¹, Chen Kehui¹, Li Zexin¹, Zhang Jiwang¹, Zhang Leisheng², Zheng Chaohui¹. ¹Department of Otolaryngology, The Second Affiliated Hospital, Fujian Medical University, Quanzhou 362000, China; ²Science and Technology Innovation Center, Shandong Provincial Key Medical and Health Laboratory of Blood Ecology and Biointelligence, Jinan Key Laboratory of Medical Cell Bioengineering, The Fourth People's Hospital of Jinan Affiliated to Shandong Second Medical University, Jinan 250031, China

Corresponding authors: Zheng Chaohui, Email: zchfydfsey@163.com; Zhang Leisheng, Email: kczxzl@jn.shandong.cn

【Abstract】 Natural killer (NK) cells, a subset of innate lymphocytes, rapidly activate multiple signaling pathways without prior sensitization to directly eliminate virus-infected cells or tumor cells. Due to the limitations of T lymphocytes and the unique traits of NK cells, NK cell-based immunotherapies reveal multifaceted advantages over T cell-based ones to some extent. However, they still have certain limitations, such as NK cell silence in tumor microenvironment (TME), limited therapeutic effect, and high treatment costs. Nanomaterials are materials with a diameter ranging from 1 nm to 100 nm. By precisely manipulating the physical and chemical properties (e.g., shape, size, hydrophobicity, and surface modifications), nanomaterials can be engineered to achieve targeted delivery of therapeutic agents (e.g., drugs, cytokines, and RNAs). This capability enables precise manipulation of the microenvironment in target tissues or specific modulation of cellular behaviors, thereby enhancing the efficacy of immunotherapy strategies. The state-of-the-art progress in nanoparticles has supplied new applications for NK cell-based immunotherapies. Herein, we outline the immunotherapy of NK cells, nanotechnology that enhances immunotherapy, and recent advances in nanoparticles for facilitating the targeted therapy by NK cells.

【Key words】 NK cells; Immunotherapy; Nanotechnology; Targeted therapy

DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-1221.2025.05.008

基金项目: 国家自然科学基金(82460027); 福建省自然科学基金(2023J01722); 福建省卫健委科技基金(2023CXA033); 泉州市科技局高层次人才基金(2022C033R); 山东省医药卫生科技项目面上项目(202402050122); 济南市卫生健康委员会科技发展计划项目(2024301008、2025202005); 济南市科技计划临床医学科技创新项目(202430055); 山东省自然科学基金面上项目(ZR2025MS1382); 山东省政府非教育系统公派出国留学项目(202403001)

作者单位: 362000 泉州, 福建医科大学附属第二医院耳鼻咽喉科¹; 250031 济南, 山东第二医科大学附属济南市第四人民医院科创中心(山东省医药卫生血液生态与生物智造重点实验室 & 济南市医学细胞组织工程重点实验室)²

通信作者: 郑朝晖, Email: zchfydfsev@163.com; 张磊升, Email: kczxzl@in.shandong.cn

目前,癌症已被证实具有免疫原性,这为肿瘤治疗提供了新的方向与可能^[1]。免疫疗法通过逆转肿瘤介导的免疫抑制并增强机体抗肿瘤免疫应答,这彻底改变了癌症治疗的策略与模式^[2]。免疫疗法已被应用于多种癌症的治疗,并在限制肿瘤转移与复发方面发挥着重要作用^[3-4]。嵌合抗原受体T细胞(chimeric antigen receptor-transduced T cells, CAR-T)免疫疗法已在多种实体瘤和恶性血液肿瘤治疗中展现出显著成效^[5-7]。然而,该疗法在实体瘤中的应用仍面临挑战,主要障碍包括致密的细胞外基质(extracellular matrix, ECM)和免疫抑制性肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME),限制了CAR-T细胞的浸润与功能发挥^[7-8]。并且长期使用可能增加感染风险以及各种不良反应^[9-12]。

自然杀伤(NK)细胞源自骨髓及脾脏、淋巴结和扁桃体等次级淋巴组织^[13],占循环淋巴细胞的5%~15%,属于第三类淋巴细胞谱系^[14-15],无需与人白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)完全匹配^[13]。NK细胞表达的主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC) I类受体,对其维持自身耐受及行使正常免疫功能具有重要作用^[16]。NK细胞能够识别MHC I类分子缺陷的造血细胞,并与靶细胞形成免疫突触和激活内部的溶酶体,从而递送颗粒酶和穿孔素等细胞毒活性内容物^[17-18]。与T细胞和B细胞不同,NK细胞不表达抗原特异性受体,并广泛参与固有免疫应答和适应性免疫应答。已有研究表明,NK细胞种系基因编码的活化性受体和抑制性受体,可被不同靶细胞表面的特定配体所识别并激活^[19],无需预先致敏即可通过穿孔素和颗粒酶杀伤靶细胞^[20-21]。

近年来,NK细胞和CAR-NK细胞疗法受到了广泛关注。治疗用NK细胞具有多种来源,包括外周血^[22]、脐带血^[22-23]、胎盘血^[24]、骨髓血^[23-25]、造血干细胞和多能干细胞^[26]。研究表明,TME中NK细胞的数量和细胞毒活性均逐渐下降,这提示NK细胞降低可能与肿瘤逃逸相关^[27]。肿瘤通过形成免疫抑制性的TME,从而促进癌细胞的生长与转移^[28]。例如,非小细胞肺癌(non-small-cell lung cancer, NSCLC)患者TME中的NK细胞比例低于非癌肺组织^[29],且NK细胞杀伤靶细胞和产生干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ)的功能均显著减弱^[30]。NK细胞功能失调的机制包括细胞受体的表达及活化能力丧失、抑制性受体过度表达或过度激活、胞外信号对NK细胞的抑制作用和免疫抑制细胞对NK细胞的抑制效应四个方面^[31]。

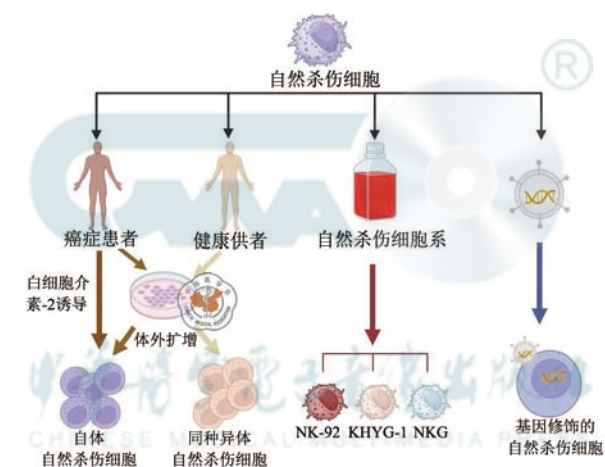
纳米材料制备技术的快速发展催生了新型多功能纳米颗粒,这些颗粒有望引领癌症治疗的新领域^[32]。因此,本综述展示了纳米颗粒在NK细胞免疫治疗中的免疫调节潜力,并进一步探讨当前关于纳米颗粒提升NK细胞靶向治疗能力的相关研究进展。

1 基于NK细胞的免疫治疗

传统的癌症治疗手段包括靶向药物治疗、细胞毒性化疗、放射治疗及外科手术干预。这些传统疗法均存在自身特

有的副作用,且由于缺乏靶向肿瘤细胞的能力,可能对健康细胞造成损伤^[33]。因此,癌症治疗已逐渐转向替代性免疫疗法,以期更有效地治疗癌症^[34]。与传统方法不同,癌症免疫疗法利用宿主免疫系统的先天能力,以清除癌细胞,并有效降低严重毒副作用^[35]。当前多种癌症替代疗法基于免疫调节策略,其核心在于利用宿主的天然防御机制,诱导免疫系统识别并选择性杀伤癌细胞^[36]。过继性T细胞免疫疗法在癌症治疗领域展现出巨大潜力,尤其在血液系统疾病方面表现显著^[37]。

尽管CAR-T细胞疗法备受关注,NK细胞仍具有多项潜在优势^[38]。CAR-T细胞在体内的长期存续^[7]及输注后治疗可能导致B细胞发育不全^[39]。相比之下,NK细胞通常需要细胞因子刺激以维持其在体内的存续,且应答时间极短^[40]。由于不会诱发移植物抗宿主病,NK细胞长期以来被视为一种具有吸引力的免疫治疗策略^[41]。目前用于过继性细胞治疗的NK细胞主要有四种来源^[42]。(图1)



注: NK-92细胞为人恶性非霍奇金淋巴瘤患者的自然杀伤细胞; KHYG-1细胞为人自然杀伤细胞淋巴瘤细胞。(此图使用Adobe illustrator 软件自制)

图1 NK细胞的四种主要来源

1.1 自体NK细胞

自体NK细胞的应用是最早期的策略,需利用白细胞介素-2(interleukin, IL-2)在体内诱导淋巴因子激活的杀伤(lymphokine-activated killer, LAK)细胞。其主要方法之一是系统性施用细胞因子。在细胞因子刺激下,NK细胞转化为LAK细胞,并通过对黏附分子、NKp44、穿孔素、颗粒酶、Fas配体(Fas ligand, FasL)及肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体(tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand, TRAIL)等效应分子的上调,表现出更强的肿瘤细胞毒性。然而,LAK细胞在患者体内的抗肿瘤活性仍较有限,且当LAK细胞与大剂量IL-2联用时,还可能引发血管渗漏综合征等不良临床后果。与此同时,高剂量IL-2也会导致调节性T细胞扩增,直接抑制NK细胞功能并诱导其死亡^[43]。另一种策略是将自体LAK细胞与每日低剂量IL-2给药联

合使用,但该方案的临床效益同样有限^[44]。由于全身性 IL-2 给药引发的毒性存在安全隐患,该策略目前已基本被弃用,仅个别特殊需求场景下仍予保留^[36]。

1.2 同种异体 NK 细胞

单倍体相合移植通过增加肿瘤对 NK 细胞介导的杀伤作用的敏感性,可有效治疗由杀伤细胞免疫球蛋白样受体 (killer-cell immunoglobulin-like receptor, KIR) 不匹配引发的造血系统恶性肿瘤^[45]。具有 KIR 不匹配特征的同种异体活性 NK 细胞表现出更强的肿瘤杀伤活性,并能更有效地控制急性髓系白血病的复发^[46]。此外,采用过继转移人源半相合(单倍体)同种异体 NK 细胞的策略在癌症免疫治疗中已取得更大成功,包括针对白血病和实体瘤的治疗,且被证实是一种安全性高、毒性极低的疗法。该策略在转移性黑色素瘤、肾细胞癌、霍奇金病以及预后不良的急性髓系白血病等其他恶性肿瘤患者中也显示出良好疗效。然而,此方法的缺点在于,利用 KIR 不匹配的同种异体 NK 细胞最终可能因 MHC 不匹配而引发免疫介导的排斥反应^[47]。

1.3 NK 细胞系

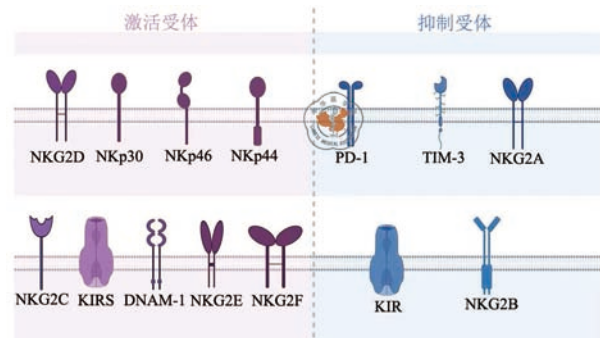
NK 细胞系具有稳定性和治疗性细胞数量充足的优势。其中, NK-92 是最具应用前景的细胞系,并已获得美国食品药品监督管理局批准用于多项临床试验。新建立的 NKG 细胞系展现出良好的抗肿瘤反应活性^[48]。此外, Suck^[49] 等研究表明, KHYG-1 细胞系在不同培养条件下均表现出高细胞毒性,并提供了该独特细胞系的分子特征。结果显示, KHYG-1 对白血病细胞系 EM-2 (慢性髓系白血病)、EM-3 (慢性髓系白血病) 和 HL60 (急性髓系白血病) 具有活性,且与 NK-92 类似,在血液系统恶性肿瘤治疗中展现出潜在的临床应用价值。

1.4 经过基因修饰的 NK 细胞

基因修饰 NK 细胞是最新代的 NK 细胞过继转移疗法,其通过对 NK 细胞进行遗传学操作,使其具备自分泌细胞因子能力及靶向组分,可激活受体的过表达并抑制受体的低表达^[50]。

NK 细胞能够立即杀伤靶细胞,且无需预先致敏,不受 MHC 分子限制^[51]。NK 细胞的活化取决于激活性与抑制性信号之间的平衡^[52]。激活性受体包括 NKp46、NKp30、NKp44、NKG2C、DNAM-1、NKG2D、NKG2E、NKG2F 以及 KIRS (KIR-2DS 与 KIR-3DS)^[12]。抑制性受体包括 NKG2A/B、PD-1、TIM-3 以及 KIR (KIR-2DL 与 KIR-3DL)^[31](图 2)。NKG2D 在 NK 细胞中发挥重要作用^[53]。研究表明,某些细胞因子(如 IFN- γ 、IL-12、IL-15 和 IL-18)能够促进 NKG2D 的表达,从而增强 NK 细胞的活化^[54]。活化的 NK 细胞通过分泌穿孔素和颗粒酶,并释放 IFN- γ 与 TNF- α 等细胞因子裂解肿瘤细胞。此外, NK 细胞还能上调 FasL 及 TRAIL 的表达^[55]。然而,研究观察到在大多数肿瘤中 NKG2D 配体的表达水平下降,从而导致 NK 细胞的细胞毒性功能减弱^[56]。TME 会损害 NK 细胞的表型与活化状态;与非肿瘤组织中的 NK 细胞相比,肿瘤组织内的 NK 细胞表

现出较弱的细胞毒性能力^[57]。TME 是一个复杂的调控网络,其抑制 NK 细胞的方式包括免疫抑制因子、免疫抑制细胞以及肿瘤细胞与 NK 细胞之间的相互作用^[58]。(图 3)



注: 此图使用 Adobe illustrator 软件自制

图 2 NK 细胞的代表性活化性与抑制性受体

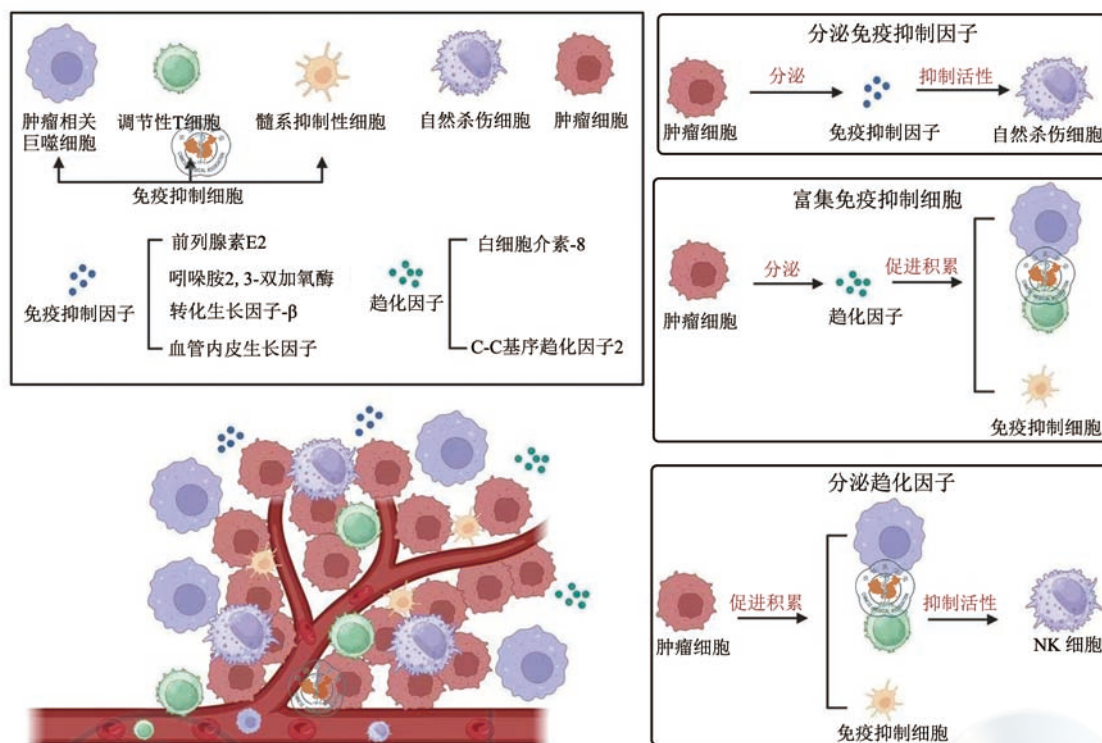
肿瘤细胞通过分泌前列腺素 E2、吲哚胺 2,3- 双加氧酶 (indoleamine 2,3-dioxygenase, IDO)、转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β) 以及血管内皮生长因子等免疫抑制因子,从而抑制 NK 细胞的活性^[59]。肿瘤细胞可直接促进免疫抑制细胞的聚集,或通过分泌 C-X-C 模式趋化因子配体 8 (c-x-c motif chemokine ligand 8, CXCL8) 及 C-C 模式趋化因子配体 2 (c-c motif chemokine ligand 2, CCL2) 等趋化因子以间接促进该过程^[60]。免疫抑制细胞包括肿瘤相关巨噬细胞 (tumor-associated macrophages, TAMs)、髓源性抑制细胞 (myeloid-derived suppressor cells, MDSCs) 及调节性 T 细胞 (regulatory T cells, Tregs) ——可抑制肿瘤内 NK 细胞的细胞毒性功能^[61]。尽管在治疗血液系统癌症方面取得了初步成功,但针对实体瘤的临床疗效仍不尽如人意^[62]。

同时,异体 NK 细胞在患者体内存活时间较短,利用 NK 细胞进行免疫治疗,需要不断供应细胞,这可能显著增加治疗成本^[63]。并且,基于 NK 细胞的临床试验通常需要大量细胞(通常为每公斤体重 5×10^6 至 5×10^7 个细胞)。自体 NK 细胞的疗效在很大程度上依赖于患者自身的健康状况^[64]。对于易于在实验室条件下扩增的 NK-92 细胞,其致瘤性转化风险较高,可能对治疗方案构成威胁^[65]。并且 NK 细胞无法长时间维持,而过继转移和基因修饰的特异性也存在局限性^[66]。因此,基于 NK 细胞的免疫疗法仍有待进一步优化与提升,而纳米技术的发展为基于 NK 细胞的免疫治疗提供了新的方向与策略。

2 用于增强免疫疗法的纳米技术

纳米材料被定义为一类粒径在 1 ~ 100 nm 范围内的材料^[67]。纳米材料可被制备成多种形状、尺寸,并具备多功能表面特性^[68]。纳米颗粒对免疫疗法的影响已成为纳米生物技术研究的一个活跃领域。

纳米技术为开发具有高特异性、高稳定性及持久抗肿瘤



注：肿瘤微环境通过以下机制抑制 NK 细胞活性：（1）分泌免疫抑制因子；（2）富集免疫抑制细胞；（3）分泌趋化因子。肿瘤细胞通过分泌免疫抑制因子（如吲哚胺 2,3- 双加氧酶、转化生长因子- β 等）直接抑制 NK 细胞功能；同时通过分泌趋化因子促进免疫抑制细胞（如肿瘤相关巨噬细胞、髓源性抑制细胞、调节性 T 细胞等）在肿瘤部位的聚集；此外，肿瘤还可直接诱导免疫抑制细胞的富集，进而抑制 NK 细胞活性。（此图使用 Adobe illustrator 软件自制）

图3 肿瘤微环境

效果的癌症免疫疗法带来了巨大前景^[69]。近年来,多种多功能纳米颗粒已被提出用于增强 NK 细胞疗法在癌症治疗中的应用效果^[70]。纳米材料具有多样的载药递送能力、细胞配体反应活性及成像对比功能,这些特性有助于实现细胞的高效化学或生物学修饰,并推动癌症治疗应用的发展^[71]。纳米材料与纳米加工技术在生物医学研究中的应用吸引力,主要源于其能够在小于 10 nm 的分辨率下构建和操控生物物质,而这一尺度恰好相当于单个生物分子的大小^[72]。纳米颗粒的尺寸对其在人体内的摄取、转运、迁移及药代动力学行为具有关键影响^[73]。此外,纳米颗粒的形状会影响其靶向区域、生物分布以及血管运输特性^[74]。纳米颗粒的物理形状也会影响巨噬细胞在吞噬过程中的参与程度,纳米颗粒由球形转变为椭球盘状结构,可以最大程度减少巨噬细胞对纳米颗粒的吞噬^[75]。因此,通过调控纳米颗粒的尺寸与形状以克服免疫疗法的局限性,从而获得更佳疗效。脂质体阿霉素获准临床应用,标志着纳米医学的正式开端^[76]。为深入研究 NK 细胞中激活性受体的功能,Delcassian 等^[77]采用了纳米点阵列技术。每个经配体功能化的纳米点上的锚定受体数量取决于纳米点自身的尺寸,而非每个纳米点上可用的连接空位数。根据既往综述,纳米技术可在以下四大领域提升基于 NK 细胞的免疫治疗效果：（1）基于纳米颗粒的免疫调节策略增强 NK 细胞活性；（2）工程化纳米颗粒促进 NK 细胞向肿瘤微环境归巢；（3）纳米载体介导 RNA 干扰技术

阻断 NK 细胞免疫抑制通路；（4）纳米载体实现 NK 细胞基因工程化改造及 CAR-NK 细胞开发。

2.1 纳米颗粒辅助的免疫调节技术以增强 NK 细胞活性

脂质纳米颗粒能够封装抗癌药物、细胞因子及趋化因子,并将其精准高效地递送至肿瘤细胞^[78]。脂质双分子层可将其内容物与血流隔离。这种双层结构能保护被包裹的颗粒免遭血液中免疫细胞和酶的降解^[79]。据报道,将 IL-2 和抗 CD137 抗体锚定于脂质体,可使这些免疫激动剂在肿瘤部位快速聚集,同时减少全身性暴露并避免免疫毒性。IL-2 能够刺激细胞毒性 T 淋巴细胞和 NK 细胞的增殖及效应功能,而 CD137 则是一种 T 细胞共刺激受体,表达于活化的 T 细胞、NK 细胞及树突状细胞群体中^[80]。在许多研究模型中,当 CD137 配体与 CD137 受体结合并诱导 T 细胞共刺激时,可观察到显著的抗肿瘤效应^[81]。与此同时,经表面工程改造的纳米颗粒可将肿瘤抗原或抗体附着于其表面,从而提升免疫靶向的精准性^[82]。附着特定配体的纳米颗粒能够敏化 NKG2D 配体,从而增强 NK 细胞的溶细胞能力^[83]。NKG2D 是一种表达于 NK 细胞、NKT 细胞及细胞毒性 T 细胞上的 C 型凝集素样激活受体。在大多数正常组织中通常不表达 NKG2D 配体,但其表达可在病毒感染或肿瘤细胞中被诱导激活。UL16 结合蛋白 (UL 16 binding protein, ULBP) 是 NKG2D 的一种配体,能够激活 NKG2D 信号通路,并促进活化的 NK 细胞释放 TNF- α 与 IFN- γ 。因此,该配体常被用作

免疫治疗中的肿瘤靶向抗原^[84]。例如,经 Zn-CoFe₂O₄@Zn-MnFe₂O₄ 超顺磁性纳米颗粒联合温和磁热疗法处理的肝癌细胞,可显著上调 UL16 结合蛋白 (ULBP) 的表达,从而激活 NKG2D 信号通路以此增强 NK 细胞活性^[85]。

2.2 纳米颗粒增强 NK 细胞的归巢能力

归巢是一种信号传导模式,其中免疫细胞通过其自身的归巢受体与组织或肿瘤分泌分子上的归巢受体配体相互作用^[84]。TME 的此类相互作用中,癌细胞可分泌 TNF- α 和活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 等细胞因子与趋化因子,从而招募更多效应免疫细胞并增强免疫细胞浸润^[86]。当 NK 细胞浸润至 TME 时,在配体-受体相互作用下会触发多种信号通路,并释放穿孔素、颗粒酶及凋亡诱导因子,从而杀伤肿瘤细胞^[87]。因此,诱导 NK 细胞归巢至 TME 对抑制肿瘤生长具有重要作用。磁性纳米颗粒可在外加磁场作用下提高免疫治疗的精准性,并增强 NK 细胞的归巢能力,从而实现更高效的肿瘤浸润效果^[88]。例如,在原代 NK 细胞表面修饰纳米颗粒的案例中,氧化铁纳米颗粒与原代 NK 细胞表面的耦合增强了肿瘤微环境 TME 中颗粒酶和穿孔素的表达,并在磁场作用下进一步提升了 NK 细胞的归巢能力^[89]。同样,标记归巢肽的 IL-12 结合金纳米粒子,通过 IL-12 激活 NK 细胞,从而促使免疫细胞浸润,增强 NK 细胞归巢能力^[90]。

2.3 纳米颗粒可递送 RNAi 以增强 NK 细胞活性

负载特定 RNA 效应分子 (如 siRNA、miRNA 和 shRNA) 的纳米颗粒可通过降低 TGFBR2 受体 (已知可抑制 NK 细胞功能) 的表达并增加 IFN- γ 的表达,从而增强 NK 细胞的抗肿瘤功能^[91]。例如, Biber 等^[92] 开发了一种基于非

病毒脂质纳米颗粒的递送系统,该系统通过封装 siRNA 以沉默 NK 细胞内在关键抑制分子 SHP-1、Cbl-b 和 c-Cbl。该纳米颗粒 (nanoparticles, NPs) 可靶向体内 NK 细胞,沉默抑制性检查点信号分子,并释放 NK 细胞活性以清除肿瘤。

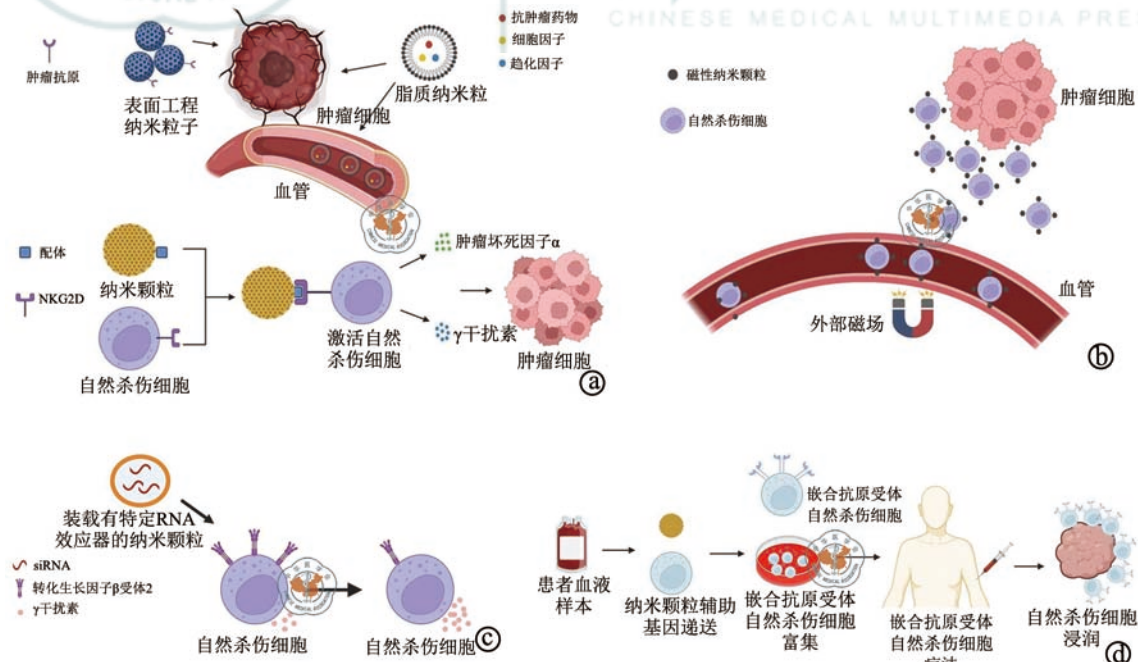
2.4 用于 NK 细胞基因修饰的纳米颗粒

TME 中存在多种 NK 细胞免疫抑制因子^[93]。实体瘤内源性 NK 细胞的密度极低,数量通常不超过 100 个/mm²^[94]。与此同时,TME 中的缺氧、酸性 pH、腺苷含量及细胞间相互作用等因素会影响 NK 细胞的正常功能^[87, 95]。因此,了解 NK 细胞与 TME 之间的相互作用,可以通过对 NK 细胞或微环境中的其他细胞进行基因修饰从而进行相关的 NK 细胞免疫治疗^[96]。多功能纳米颗粒具有核壳结构,能够更高效地实现基因转染、检测及运输^[97],推动了 NK 细胞基因修饰疗法的发展。负载 IL-21 和 NKG2D 基因的壳聚糖纳米颗粒能在体外有效激发 NK 细胞的抗肿瘤效应,其机制归因于纳米颗粒通过有效的递送 IL-21 和 NKG2D 基因,并在 TME 中通过强渗透滞留效应使得材料可以在肿瘤处聚集,从而更好引发淋巴细胞聚集,展现出强大的免疫增强功能^[84]。(图 4)

3 纳米颗粒能够增强 NK 细胞的靶向治疗效果

除了提升基于 NK 细胞的免疫治疗效果外,增强其靶向性已成为新的研究趋势。基于纳米颗粒的递送系统可促进药物在肿瘤部位的积累,增强纳米颗粒的渗透性与滞留效应,从而有助于免疫调节剂在肿瘤中的保留,同时最大限度降低脱靶系统性毒性^[98]。为降低 NK 细胞的脱靶率,研究人员采用了以下纳米颗粒策略。(表 1)

抗体功能化是指将特异性抗体与纳米颗粒偶联,以实现



注: (a) 纳米颗粒辅助免疫调节以增强自然杀伤细胞活性; (b) 纳米颗粒增强自然杀伤细胞的归巢能力; (c) 纳米颗粒递送 RNA 干扰 (RNAi) 以增强自然杀伤细胞活性; (d) 纳米颗粒用于自然杀伤细胞的基因修饰。(此图使用 Adobe illustrator 软件自制)

图 4 纳米颗粒增强 NK 细胞功能的策略

表 1 关于增强 NK 细胞靶向治疗效果的纳米颗粒的综合信息详述

纳米材料	辅助方式	机制	特点	优势	缺陷
抗 GD2 抗体偶联金纳米颗粒 ^[99]	无	刺激 NK 细胞以杀伤 GD2 阳性肿瘤,并特异性增强计算机断层扫描成像的对比度	该策略适用于神经母细胞瘤、黑色素瘤及其他潜在的 GD2 阳性恶性肿瘤	良好的生物相容性、可功能化修饰能力及放射性标记潜力	不可生物降解性及潜在毒性
磁性纳米颗粒 ^[103-104]	无	磁性纳米颗粒可在外部磁场引导下定向至体内特定部位	该物质易在肝脏、脾脏及淋巴结中积累	可生物降解性、良好的生物相容性、可功能化修饰性及放射性标记潜力	神经毒性
纳米氧化石墨烯 ^[106]	无	无细胞可溶性试剂,其利用受体纳米簇激活免疫细胞	增强 NK 细胞的脱颗粒能力及细胞因子(如 IFN- γ)的分泌水平	在不与靶表面结合的前提下分离活化 NK 细胞	制备工艺复杂
靶向性 NK-92 细胞 ^[109]	MRI 引导的聚焦超声联合微泡超声造影剂	MRI 引导的聚焦超声联合微泡超声造影剂技术,可实现靶向性 NK-92 细胞向脑肿瘤细胞的递送	穿透血脑屏障	生物安全性与特异性细胞毒性	细胞需求量大且成本高昂
氧化铁纳米颗粒 ^[110]	MRI 引导导管	采用 MRI 引导导管灌注氧化铁纳米颗粒,用以标记 NK 细胞并靶向肝肿瘤	该技术可增强 NK 细胞的归巢效应,并有望作为一种无创工具用于预测治疗反应	可实时可视化、归巢效应显著且具有重要早期生物标志物特征	铁毒性

注: NK 为自然杀伤; MRI 为核磁共振成像; IFN- γ 为干扰素 - γ

精准攻击肿瘤细胞的目的。与正常组织中的表达水平相比,神经节苷脂 GD2 在神经外胚层来源的肿瘤及肉瘤中呈现高表达^[99]。同时, GD2 的表达仅限于脑组织,且循环抗体无法进入特定的外周神经纤维。因此, GD2 成为治疗 GD2 阳性肿瘤的理想靶点^[100]。抗 GD2 抗体偶联的金纳米颗粒利用这一特性,可增强对表达 GD2 的肿瘤细胞的裂解作用^[101]。此外,金纳米颗粒(Au nanoparticles, AuNPs)具有高 X 射线吸收系数,这一特性进一步提升了其应用开发潜力^[102]。

磁性纳米颗粒在生物医学应用中展现出巨大潜力。外部磁场可引导磁性物质定向移动,从而实现治疗或成像剂的精准定位与操控^[103]。磁性纳米颗粒利用这一特性,可在外部磁场引导下定向至体内特定部位^[104]。Wu 等^[105]采用多巴胺功能化的氧化铁纳米颗粒进行标记,增强了 NK 细胞在体外和体内的抗肿瘤活性,而磁性纳米颗粒则间接促进了 NK 细胞向肿瘤部位的募集。Loftus 等^[106]开发了一种无细胞可溶性试剂,该试剂利用受体纳米簇激活免疫细胞。具体而言,他们将配体分子固定在功能化纳米氧化石墨烯支架上。聚乙二醇(polyethylene glycol, PEG)被广泛用于保护生物材料免于絮凝及与非特异性蛋白质发生相互作用。该材料具有低毒性和有效的长期清除特性,已被证实适用于体内应用。因此,研究人员对纳米氧化石墨烯进行了稳定的 PEG 涂层功能化修饰^[107]。

4 辅助策略

鉴于血脑屏障的存在使多数化疗药物难以渗透(仅少数脂溶性小分子可通过)^[108]。Alkins 等^[109]开发了磁共振引导的聚焦超声联合微泡超声造影技术,成功实现 NK-92 细胞向脑肿瘤的靶向递送。该策略若与功能化纳米颗粒联用,可进一步提升靶向效率。类似的,研究证实采用磁共振引导导管灌注氧化铁纳米颗粒标记 NK 细胞,可显著增强其对肝肿瘤的抗癌效果^[110-111]。常规静脉输注 NK 细胞易因靶向性

不足而限制其抵达肿瘤及周边肝组织的剂量^[111]。而 NK 细胞本身对正常肝组织无毒性且无免疫原性,经局部递送后不仅能促进其向肿瘤迁移,还可增强其对肿瘤细胞的识别与裂解能力^[112]。此类方法通过改善 NK 细胞的归巢效应,为突破当前无创预测手段的研究瓶颈提供了新思路。

尽管纳米材料在生物医学中的应用进展迅速,其毒性等副作用仍需系统评估^[113]。纳米颗粒可通过诱导线粒体呼吸链损伤、与生物分子异常相互作用等途径促进 ROS 过度生成^[114-115]。纳米颗粒还可能通过过度激活免疫原性反应或抑制免疫应答,破坏暴露机体的免疫系统功能^[116]。在一项类似研究中,银纳米颗粒显著降低了病毒刺激下 NK 细胞的活力与细胞毒性,并上调抑制性受体 CD159a 的表达^[117]。类似的,纳米颗粒中铁积累引发的氧化应激和铁死亡也可能影响免疫细胞功能及治疗效果^[118]。与化疗药物主要在肾脏清除不同,纳米颗粒的降解主要发生在肝脏^[119]。大量纳米颗粒在肝脏附近组织中积累,可能干扰肝脏的其他代谢过程^[120]。因此需谨慎评估其潜在肝毒性^[121]。有必要建立统一和标准化的流程,以进一步明确纳米颗粒在研究和临床阶段中的生物安全性,从而减少人体试验中的不良反应,并推动更多基于纳米颗粒的疗法成功实现临床转化^[122]。

5 未来展望

由于 T 细胞免疫疗法存在局限性,而 NK 细胞凭借其无需预先致敏、无移植抗宿主病风险等独特优势,已成为肿瘤免疫治疗的研究热点,因此基于 NK 细胞的免疫治疗研究持续受到广泛关注,但其临床应用仍面临实体瘤浸润不足、免疫抑制微环境及体内持久性差等瓶颈。纳米技术日益广泛应用于生物医学领域,以克服 NK 细胞疗法目前的限制。此外,利用纳米颗粒提升治疗靶向性的方法也日趋精密化。尽管关于 NK 细胞与纳米颗粒的研究仍存在诸多需要探索的问题,包括生物相容性、高成本以及临床转化标准化等

挑战,未来通过发展智能响应型纳米载体(如 pH/酶双敏感材料)、结合多模态成像与实时活性监测技术,有望构建“精准递送—微环境调控—功能强化”的一体化治疗平台,推动 NK 细胞疗法从基础研究向临床应用的实质跨越。

参 考 文 献

- Murugan D, Murugesan V, Panchapakesan B, et al. Nanoparticle enhancement of natural killer (NK) cell-based immunotherapy[J]. *Cancers(Basel)*, 2022, 14(21):5438.
- Liu S, Galat V, Galat Y, et al. NK cell-based cancer immunotherapy: from basic biology to clinical development[J]. *J Hematol Oncol*, 2021, 14(1):7.
- Dai Z, Zhang J, Wu Q, et al. Intestinal microbiota: a new force in cancer immunotherapy[J]. *Cell Commun Signal*, 2020, 18(1):90.
- 陈琼, 吴卓龙, 黄吉炜. 免疫治疗在局部进展期肾癌围手术期治疗中的应用进展 [J/OL]. *中华腔镜泌尿外科杂志(电子版)*, 2025, 19(4): 418-422.
- June CH, Sadelain M. Chimeric antigen receptor therapy[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(1):64-73.
- Gun SY, Lee SWL, Sieow JL, et al. Targeting immune cells for cancer therapy[J]. *Redox Biol*, 2019, 25:101174.
- Mukhametshin SA, Gilyazova EM, Davletshin DR, et al. Allogeneic NKG2D CAR-T cell therapy: a promising approach for treating solid tumors[J]. *Biomedicine*, 2025, 13(9):2314.
- Shah NN, Fry TJ. Mechanisms of resistance to CAR T cell therapy[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2019, 16(6):372-385.
- Ershova A, Goldaeva A, Staliarova A, et al. Future perspectives on novel CAR-T therapeutics beyond CD19 and BCMA in onco-hematology[J]. *Front Immunol*, 2025, 16:1592377.
- Grefe M, Trujillo-Ocampo A, Clinton J, et al. Cord blood-derived iNK T cells as a platform for allogeneic CAR T cell therapy[J]. *Front Immunol*, 2025, 16:1621260.
- Neelapu SS, Tummala S, Kebriaei P, et al. Chimeric antigen receptor T-cell therapy—assessment and management of toxicities[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2017, 15(1):47-62.
- Molfetta R, Quatrini L, Santoni A, et al. Regulation of NKG2D-dependent NK cell functions: the yin and the yang of receptor endocytosis[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(8):1677.
- Rasle P, Woolley G, Jost S, et al. NK cell education: physiological and pathological influences[J]. *Front Immunol*, 2023, 14:1087155.
- Freud AG, Mundy-Bosse BL, Yu J, et al. The broad spectrum of human natural killer cell diversity[J]. *Immunity*, 2017, 47(5):820-833.
- Nath PR, Maclean M, Nagarajan V, et al. Single-cell profiling identifies a CD8bright CD244bright natural killer cell subset that reflects disease activity in HLA-A29-positive birdshot chorioretinopathy[J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1):6443.
- Luo N, Chen C, Zhou W, et al. Natural killer Cell-mediated antitumor immunity: molecular mechanisms and clinical applications[J]. *MedComm* (2020), 2025, 6(9):e70387.
- Chen Y, Lu D, Churov A, Fu R. Research progress on NK cell receptors and their signaling pathways[J]. *Mediators Inflamm*, 2020, 2020:6437057.
- Lindsay RS, Melssen MM, Stasiak K, et al. NK cells reduce anergic T cell development in early-stage tumors by promoting myeloid cell maturation[J]. *Front Oncol*, 2022, 12:1058894.
- Myers JA, Schirm D, Bendzick L, et al. Balanced engagement of activating and inhibitory receptors mitigates human NK cell exhaustion[J]. *JCI Insight*, 2022, 7(15):e150079.
- Liu E, Marin D, Banerjee P, et al. Use of CAR-transduced natural killer cells in CD19-positive lymphoid tumors[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(6):545-553.
- Arapović M, Brizić I, Popović B, et al. Intrinsic contribution of perforin to NK-cell homeostasis during mouse cytomegalovirus infection[J]. *Front Immunol*, 2016, 7:133.
- Khanal S, Baer A, Hossain MK, et al. Soluble factors released by peripheral blood-derived CAR-NK cells cause bystander myeloid cell activation[J]. *Front Immunol*, 2024, 15:1519415.
- Gao H, Liu M, Zhang Y, et al. Multifaceted characterization of the biological and transcriptomic signatures of natural killer cells derived from cord blood and placental blood[J]. *Cancer Cell Int*, 2022, 22(1):291.
- Xie B, Zhang L, Gao J, et al. Decoding the biological properties and transcriptomic landscapes of human natural killer cells derived from bone marrow and umbilical cord blood[J]. *Am J Cancer Res*, 2023, 13(5):2087-2103.
- McLaughlin Q, Sojka DK, Kennedy K, et al. Unleashing NK cells for cancer immunotherapy in lung cancer: biologic challenges and clinical advances[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2025, 44(1):251.
- Qin Y, Cui Q, Sun G, et al. Developing enhanced immunotherapy using NKG2A knockout human pluripotent stem cell-derived NK cells[J]. *Cell Rep*, 2024, 43(11):114867.
- Terrén I, Orrantia A, Vitallé J, et al. NK cell metabolism and tumor microenvironment[J]. *Front Immunol*, 2019, 10:2278.
- Jia H, Yang H, Xiong H, et al. NK cell exhaustion in the tumor microenvironment[J]. *Front Immunol*, 2023, 14:1303605.
- Stankovic B, Bjørhovde HAK, Skarshaug R, et al. Immune cell composition in human non-small cell lung cancer[J]. *Front Immunol*, 2019, 9:3101.
- Chen P, Gao J, Feng J, et al. The application of iPSCs in tumour immunotherapy[J]. *Expert Rev Mol Med*, 2025, 27:e26.
- Cheng M, Chen Y, Xiao W, et al. NK cell-based immunotherapy for malignant diseases[J]. *Cell Mol Immunol*, 2013, 10(3):230-252.
- Han B, Song Y, Park J, et al. Nanomaterials to improve cancer immunotherapy based on ex vivo engineered T cells and NK cells[J]. *J Control Release*, 2022, 343:379-391.
- Jeanbart L, Swartz MA. Engineering opportunities in cancer immunotherapy[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2015, 112(47):14467-14472.
- Davila ML, Kloss CC, Gunset G, et al. CD19 CAR-targeted T cells induce long-term remission and B cell Aplasia in an immunocompetent mouse model of B cell acute lymphoblastic leukemia[J]. *PLoS One*, 2013, 8(4):e61338.
- Miller JS, Rooney CM, Curtsinger J, et al. Expansion and homing of adoptively transferred human natural killer cells in immunodeficient mice varies with product preparation and in vivo cytokine administration: implications for clinical therapy[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2014, 20(8):1252-1257.
- Jaiswal SR, Zaman S, Nedunchezian M, et al. CD56-enriched donor cell infusion after post-transplantation cyclophosphamide for haploidentical transplantation of advanced myeloid malignancies is associated with prompt reconstitution of mature natural killer cells and regulatory T cells with reduced incidence of acute graft versus host disease: A pilot study[J]. *Cytotherapy*, 2017, 19(4):531-542.
- Ikedo H. T-cell adoptive immunotherapy using tumor-infiltrating T cells and genetically engineered TCR-T cells[J]. *Int Immunol*, 2016, 28(7):349-353.
- Bahramloo M, Shahabi SA, Kalarestaghi H, et al. CAR-NK cell therapy in AML: current treatment, challenges, and advantage[J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 177:117024.
- Kazemi T, Younesi V, Jadidi-Niaragh F, et al. Immunotherapeutic approaches for cancer therapy: an updated review[J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2016, 44(3):769-779.
- Restifo NP, Dudley ME, Rosenberg SA. Adoptive immunotherapy

- for cancer: harnessing the T cell response[J]. *Nat Rev Immunol*, 2012, 12(4):269-281.
- 41 Shimasaki N, Jain A, Campana D. NK cells for cancer immunotherapy [J]. *Nat Rev Drug Discov*. 2020, 19(3):200-218.
 - 42 Lee DA, Denman CJ, Rondon G, et al. Haploidentical natural killer cells infused before allogeneic stem cell transplantation for myeloid malignancies: a phase I trial[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2016, 22(7):1290-1298.
 - 43 Matosevic S. Viral and nonviral engineering of natural killer cells as emerging adoptive cancer immunotherapies[J]. *J Immunol Res*, 2018, 2018:4054815.
 - 44 Miller JS, Rooney CM, Curtsinger J, et al. Expansion and homing of adoptively transferred human natural killer cells in immunodeficient mice varies with product preparation and *in vivo* cytokine administration: implications for clinical therapy[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2014, 20(8):1252-1257.
 - 45 Li Y, Sun R. Tumor immunotherapy: new aspects of natural killer cells[J]. *Chin J Cancer Res*, 2018, 30(2):173-196.
 - 46 Blunt MD, Vallejo Pulido A, Fisher JG, et al. KIR2DS2 expression identifies NK cells with enhanced anticancer activity[J]. *J Immunol*, 2022, 209(2):379-390.
 - 47 Hiura S, Kuwasaki Y, Nishikawa Y, et al. Selective agonists of KIR and NKG2A to evade missing self response of natural killer cells[J]. *Sci Rep*, 2025, 15(1):33550.
 - 48 Peng P, Lou Y, Wang S, et al. Activated NK cells reprogram MDSCs via NKG2D-NKG2DL and IFN- γ to modulate antitumor T-cell response after cryo-thermal therapy[J]. *J Immunother Cancer*, 2022, 10(12):e005769.
 - 49 Suck G, Branch DR, Smyth MJ, et al. KHYG-1, a model for the study of enhanced natural killer cell cytotoxicity[J]. *Exp Hematol*, 2005, 33(10):1160-1171.
 - 50 Kim Y, Lee DY, Choi JU, et al. Optimized conditions for gene transduction into primary immune cells using viral vectors[J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1):12365.
 - 51 Caligiuri MA. Human natural killer cells[J]. *Blood*, 2008, 112(3):461-469.
 - 52 Tomaz D, Pereira PM, Guerra N, et al. Nanoscale colocalization of NK cell activating and inhibitory receptors controls signal integration[J]. *Front Immunol*, 2022, 13:868496.
 - 53 Dhar P, Wu JD. NKG2D and its ligands in cancer[J]. *Curr Opin Immunol*, 2018, 51:55-61.
 - 54 Wu L, Zhang C, Zhang J. HMBOX1 negatively regulates NK cell functions by suppressing the NKG2D/DAP10 signaling pathway[J]. *Cell Mol Immunol*, 2011, 8(5):433-440.
 - 55 Bjorkstrom NK, Ljunggren HG, Michaelsson J. Emerging insights into natural killer cells in human peripheral tissues[J]. *Nat Rev Immunol*, 2016, 16(5):310-320.
 - 56 Sun C, Sun H, Zhang C, et al. NK cell receptor imbalance and NK cell dysfunction in HBV infection and hepatocellular carcinoma[J]. *Cell Mol Immunol*, 2014, 12(3):292-302.
 - 57 Habif G, Crinier A, André P, et al. Targeting natural killer cells in solid tumors[J]. *Cell Mol Immunol*, 2019, 16(5):415-422.
 - 58 Zhang C, Hu Y, Shi C. Targeting natural killer cells for tumor immunotherapy[J]. *Front Immunol*, 2020, 11:60.
 - 59 Castriconi R, Cantoni C, Della Chiesa M, et al. Transforming growth factor beta 1 inhibits expression of Nkp30 and NKG2D receptors: consequences for the NK-mediated killing of dendritic cells[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003, 100(7):4120-4125.
 - 60 Cekic C, Day YJ, Sag D, et al. Myeloid expression of adenosine A2A receptor suppresses T and NK cell responses in the solid tumor microenvironment[J]. *Cancer Res*, 2014, 74(24):7250-7259.
 - 61 Li H, Han Y, Guo Q, et al. Cancer-expanded myeloid-derived suppressor cells induce anergy of NK cells through membrane-bound TGF- β 1[J]. *J Immunol*, 2009, 182(1):240-249.
 - 62 Nayyar G, Chu Y, Cairo MS. Overcoming resistance to natural killer cell based immunotherapies for solid tumors[J]. *Front Oncol*, 2019, 9:51.
 - 63 Kim KS, Kim DH, Kim DH. Recent advances to augment NK cell cancer immunotherapy using nanoparticles[J]. *Pharmaceutics*, 2021, 13(4):525.
 - 64 Shin MH, Kim J, Lim SA, et al. NK cell-based immunotherapies in cancer[J]. *Immune Netw*, 2020, 20(2):e14.
 - 65 Liu S, Galat V, Galat Y, et al. NK cell-based cancer immunotherapy: from basic biology to clinical development[J]. *J Hematol Oncol*, 2021, 14(1):7.
 - 66 Yamanaka S. Pluripotent stem cell-based cell therapy-promise and challenges[J]. *Cell Stem Cell*, 2020, 27(4):523-531.
 - 67 Bleeker EA, de Jong WH, Geertsma RE, et al. Considerations on the EU definition of a nanomaterial: science to support policy making[J]. *Regul Toxicol Pharmacol*, 2013, 65(1):119-125.
 - 68 Feng X, Xu W, Li Z, et al. Immunomodulatory nanosystems[J]. *Adv Sci*, 2019, 6(17):1900101.
 - 69 Shukla S, Steinmetz NF. Emerging nanotechnologies for cancer immunotherapy[J]. *Exp Biol Med*, 2016, 241(10):1116-1126.
 - 70 Wei P, Moodera JS. One compound with two distinct topological states[J]. *Nat Mater*, 2020, 19(5):481-482.
 - 71 Irvine DJ, Dane EL. Enhancing cancer immunotherapy with nanomedicine[J]. *Nat Rev Immunol*, 2020, 20(5):321-334.
 - 72 Le Saux G, Schvartzman M. Advanced materials and devices for the regulation and study of NK cells[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(3):646.
 - 73 Owensii D, Peppas N. Opsonization, biodistribution, and pharmacokinetics of polymeric nanoparticles[J]. *Int J Pharm*, 2006, 307(1):93-102.
 - 74 Toy R, Peiris PM, Ghaghada KB, et al. Shaping cancer nanomedicine: the effect of particle shape on the *in vivo* journey of nanoparticles[J]. *Nanomedicine (Lond)*, 2014, 9(1):121-134.
 - 75 Yoo JW, Mitragotri S. Polymer particles that switch shape in response to a stimulus[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107(25):11205-11210.
 - 76 Lasic DD, Papahadjopoulos D. Liposomes revisited[J]. *Science*, 1995, 267(5202):1275-1276.
 - 77 Delcassian D, Depoil D, Rudnicka D, et al. Nanoscale ligand spacing influences receptor triggering in T cells and NK cells[J]. *Nano Lett*, 2013, 13(1):5608-5614.
 - 78 Mikelez-Alonso I, Magadán S, González-Fernández Á, et al. Natural killer (NK) cell-based immunotherapies and the many faces of NK cell memory: a look into how nanoparticles enhance NK cell activity[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2021, 176:113860.
 - 79 Daka A, Peer D. RNAi-based nanomedicines for targeted personalized therapy[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2012, 64(13):1508-1521.
 - 80 Mittler RS, Foell J, McCausland M, et al. Anti-CD137 antibodies in the treatment of autoimmune disease and Cancer[J]. *Immunol Res*, 2004, 29(1-3):197-208.
 - 81 Cheuk ATC, Mufti GJ, Guinn B-a. Role of 4-1BB:4-1BB ligand in cancer immunotherapy[J]. *Cancer Gene Ther*, 2003, 11(3):215-226.
 - 82 Liu Z, Jiang W, Nam J, et al. Immunomodulating nanomedicine for cancer therapy[J]. *Nano Lett*, 2018, 18(11):6655-6659.
 - 83 Liu C, Lai H, Chen T. Boosting natural killer cell-B based cancer immunotherapy with selenocystine/transforming growth factor-beta inhibitor-encapsulated nanoemulsion[J]. *ACS Nano*, 2020, 14(9):11067-11082.
 - 84 Tan L, Han S, Ding S, et al. Chitosan nanoparticle-based delivery of fused NKG2D– IL-21 gene suppresses colon cancer growth in mice[J]. *Int J Nanomedicine*, 2017, 12:3095-3107.
 - 85 Pan J, Xu Y, Wu Q, et al. Mild magnetic hyperthermia-activated innate immunity for liver cancer therapy[J]. *J Am Chem Soc*, 2021,

- 143(21):8116-8128.
- 86 Zhang SC, Hu ZQ, Long JH, et al. Clinical implications of tumor-infiltrating immune cells in breast cancer[J]. *J Cancer*, 2019, 10(24): 6175-6184.
- 87 Ran Gh, Lin Yq, Tian L, et al. Natural killer cell homing and trafficking in tissues and tumors: from biology to application[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1):205.
- 88 Park W, Gordon AC, Cho S, et al. Immunomodulatory magnetic microspheres for augmenting tumor-specific infiltration of natural killer (NK) cells[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2017, 9(16):13819-13824.
- 89 Burga RA, Khan DH, Agrawal N, et al. Designing magnetically responsive biohybrids composed of cord blood-derived natural killer cells and iron oxide nanoparticles[J]. *Bioconjug Chem*, 2019, 30(30):552-560.
- 90 Gasparri AM, Sacchi A, Basso V, et al. Boosting interleukin-12 antitumor activity and synergism with immunotherapy by targeted delivery with isoDGR-Tagged nanogold[J]. *Small*. 2019, 15(45): e1903462
- 91 Monty MA, Islam MA, Nan X, et al. Emerging role of RNA interference in immune cells engineering and its therapeutic synergism in immunotherapy[J]. *Br J Pharmacol*, 2021, 178(8):1741-1755.
- 92 Biber G, Sabag B, Raiff A, et al. Modulation of intrinsic inhibitory checkpoints using nano-carriers to unleash NK cell activity[J]. *EMBO Mol Med*, 2022, 14(1):e14073.
- 93 Riggan L, Shah S, O'Sullivan TE. Arrested development: suppression of NK cell function in the tumor microenvironment[J]. *Clin Transl Immunology*, 2021, 10(1):e1238.
- 94 Melaiu O, Lucarini V, Cifaldi L, et al. Influence of the tumor microenvironment on NK cell function in solid tumors[J]. *Front Immunol*, 2020, 10:3038.
- 95 Hu Z, Xu X, Wei H. The adverse impact of tumor microenvironment on NK-cell[J]. *Front Immunol*, 2021, 12:633361.
- 96 Buabeid MA, Arafa EA, Murtaza G. Emerging prospects for nanoparticle-enabled cancer immunotherapy[J]. *J Immunol Res*, 2020, 2020:9624532.
- 97 Kim KS, Han JH, Park JH, et al. Multifunctional nanoparticles for genetic engineering and bioimaging of natural killer (NK) cell therapeutics[J]. *Biomaterials*, 2019, 221:119418.
- 98 Davis ME, Chen Z, Shin DM. Nanoparticle therapeutics: an emerging treatment modality for cancer[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2008, 7(9):771-782.
- 99 Baiu DC, Artz NS, McElreath MR, et al. High specificity targeting and detection of human neuroblastoma using multifunctional anti-GD2 iron-oxide nanoparticles[J]. *Nanomedicine*, 2015, 10(19):2973-2988.
- 100 Ahmed M, Cheung NK. Engineering anti-GD2 monoclonal antibodies for cancer immunotherapy[J]. *FEBS Letters*, 2014, 588(2):288-297.
- 101 Jiao P, Otto M, Geng Q, et al. Enhancing both CT imaging and natural killer cell-mediated cancer cell killing by a GD2-targeting nanoconstruct[J]. *J Mater Chem B*, 2016, 4(3):513-520.
- 102 Zheng K, Setyawati MI, Leong DT, et al. Antimicrobial Gold Nanoclusters[J]. *ACS Nano*, 2017, 11(7):6904-6910.
- 103 Foy SP, Manthe RL, Foy ST, et al. Optical imaging and magnetic field targeting of magnetic nanoparticles in tumors[J]. *ACS Nano*, 2010, 4(9):5217-5224.
- 104 Nowak-Jary J, Machnicka B. *In vivo* biodistribution and clearance of magnetic iron oxide nanoparticles for medical applications[J]. *Int J Nanomedicine*, 2023, 18:4067-4100.
- 105 Wu L, Zhang F, Wei Z, et al. Magnetic delivery of Fe₃O₄@polydopamine nanoparticle-loaded natural killer cells suggest a promising anticancer treatment[J]. *Biomater Sci*, 2018, 6(10):2714-2725.
- 106 Loftus C, Saeed M, Davis DM, et al. Activation of human natural killer cells by graphene oxide-templated antibody nanoclusters[J]. *Nano Lett*, 2018, 18(5):3282-3289.
- 107 Baek A, Baek YM, et al. Polyethylene glycol-engrafted graphene oxide as biocompatible materials for peptide nucleic acid delivery into cells[J]. *Bioconjug Chem*, 2018, 29(2):528-537.
- 108 Grasso G, Torregrossa F, Noto M, et al. MR-guided focused ultrasound-induced blood-brain barrier opening for brain metastasis: a review[J]. *Neurosurg Focus*, 2023, 55(2):E11.
- 109 Alkins R, Burgess A, Kerbel R, et al. Early treatment of HER2-amplified brain tumors with targeted NK-92 cells and focused ultrasound improves survival[J]. *Neuro Oncol*, 2016, 18(7):974-981.
- 110 Su Z, Wang X, Zheng L, et al. MRI-guided interventional natural killer cell delivery for liver tumor treatment[J]. *Cancer Med*, 2018, 7(5):1860-1869.
- 111 Sheu AY, Zhang Z, Omary RA, et al. MRI-monitored transcatheter intra-arterial delivery of SPIO-labeled natural killer cells to hepatocellular carcinoma[J]. *Invest Radiol*, 2013, 48(6):492-499.
- 112 Srivastava S, Lundqvist A, Childs RW. Natural killer cell immunotherapy for cancer: a new hope[J]. *Cytotherapy*, 2008, 10(8): 775-783.
- 113 Shah A, Dobrovolskaia MA. Immunological effects of iron oxide nanoparticles and iron-based complex drug formulations: therapeutic benefits, toxicity, mechanistic insights, and translational considerations[J]. *Nanomedicine*, 2018, 14(3):977-990.
- 114 Zhang X, Xu F, Hu X, et al. Zinc mitigates copper toxicity in *Crassostrea gigas* by regulating metal homeostasis, oxidative stress, and immune responses[J]. *Mar Environ Res*, 2025, 211:107393.
- 115 Lee AR, Lee SJ, Lee M, et al. Editor's Highlight: a genome-wide screening of target genes against silver nanoparticles in fission yeast[J]. *Toxicol Sci*, 2018, 161(1):171-185.
- 116 Pandey A, Mishra AK. Immunomodulation, toxicity, and therapeutic potential of nanoparticles[J]. *BioTech (Basel)*, 2022, 11(3):42.
- 117 Müller L, Steiner SK, Rodriguez-Lorenzo L, et al. Exposure to silver nanoparticles affects viability and function of natural killer cells, mostly via the release of ions[J]. *Cell Biol Toxicol*, 2018, 34(3):167-176.
- 118 Müller L, Steiner SK, Rodriguez-Lorenzo L, et al. Exposure to silver nanoparticles affects viability and function of natural killer cells, mostly via the release of ions[J]. *Cell Biol Toxicol*, 2018, 34(3):167-176.
- 119 Wang P, Lu YQ. Ferroptosis: a critical moderator in the life cycle of immune cells[J]. *Front Immunol*, 2022, 13:877634.
- 120 Tang H, Xu M, Luo J, et al. Liver toxicity assessments in rats following sub-chronic oral exposure to copper nanoparticles[J]. *Environ Sci Eur*, 2019, 31:30.
- 121 Yao Y, Zang Y, Qu J, et al. The toxicity of metallic nanoparticles on liver: the subcellular damages, mechanisms, and outcomes[J]. *Int J Nanomedicine*, 2019, 14:8787-8804.
- 122 Jindal A, Sarkar S, Alam A. Nanomaterials-mediated immunomodulation for cancer therapeutics[J]. *Front Chem*, 2021, 9: 629635.

(收稿日期: 2025-09-01)

(本文编辑: 李少婷)

骆鑫源, 王元昕, 周远畅, 等. 纳米材料在增强自然杀伤细胞靶向治疗中的应用研究进展 [J/OL]. 中华细胞与干细胞杂志 (电子版), 2025, 15 (5): 312-320.