

NK 细胞免疫疗法在卵巢癌中的应用进展

200135 上海 上海市第六人民医院肿瘤内科

陈庆宇, 张 洁, 周梅香, 闵大六¹

【摘 要】 自然杀伤(NK)细胞是固有免疫细胞的重要组成部分,在肿瘤治疗领域具有重大潜力。NK 细胞不仅可以直接识别卵巢癌细胞、利用强烈的细胞毒性作用杀灭卵巢癌细胞,还可以激活抗肿瘤免疫反应,间接发挥抗癌效应。目前,随着 NK 细胞过继回输和嵌合抗原受体(CAR)-NK 细胞的研究快速发展,NK 细胞免疫疗法已成为卵巢癌靶向治疗的重要策略。本文详细介绍了 NK 细胞的表型、免疫学特征和抗肿瘤机制。同时,从 NK 细胞过继回输、CAR-NK 细胞疗法、抗体依赖细胞毒性(ADCC)途径和 NK 细胞活性调节等多方面综述了 NK 细胞免疫疗法在卵巢癌治疗中的最新进展,以期 NK 细胞免疫疗法的临床应用提供理论依据。

【关键词】 卵巢癌; 自然杀伤细胞; 免疫细胞; 免疫治疗

中图分类号:R737.32 文献标识码:A 文章编号:1009-0460(2024)11-1121-05

Progress in the application of NK cell immunotherapy in ovarian cancer

CHEN Qingyu, ZHANG Jie, ZHOU Meixiang, MIN Daliu. Department of Oncology, Shanghai Sixth People's Hospital, Shanghai 200135, China

Corresponding author: MIN Daliu, E-mail: mindaliu1969@163.com

【Abstract】 Objective Natural killer (NK) cells are an important component of innate immune cells and have significant potential in the field of tumor therapy. NK cells can not only directly recognize ovarian cancer cells and use their strong cytotoxic effects to kill them, but also activate anti-tumor immune responses, indirectly exerting anti-cancer effects. Currently, with the rapid development of NK cell adoptive reinfusion and chimeric antigen receptor (CAR) -NK cells, NK cell immunotherapy has become an important strategy for targeted treatment of ovarian cancer. Therefore, this article provides a detailed introduction to the phenotype, immunological characteristics, and anti-tumor mechanisms of NK cells. At the same time, the latest progress of NK cell immunotherapy in the treatment of ovarian cancer was reviewed from multiple aspects, including NK cell adoptive infusion, CAR-NK cell therapy, antibody dependent cytotoxicity (ADCC) pathway, and NK cell activity regulation, in order to provide theoretical basis for the clinical application of NK cell immunotherapy.

【Key Words】 Ovarian cancer; Natural killer cells; Immune cells; Immunotherapy

卵巢癌是临床上最常见的妇科恶性肿瘤之一,《中国肿瘤登记年报》的数据显示,2022 年我国卵巢癌发病数高达 6.11 万例/年,死亡人数超过 3.26 万例/年,是导致我国女性死亡的第二大癌症^[1]。由于早期无典型的症状和体征,多数卵巢癌患者确诊时已处于中晚期,生存率较低。随着医疗技术的发展,免疫细胞疗法已成为肿瘤治疗中不可或缺的治疗方案。自然杀伤(NK)细胞是固有免疫细胞的重要组成部分,具有强烈的细胞毒性作用。不同于 T 淋巴细胞,NK 细胞无需预先致敏,即可直接杀灭肿瘤细胞^[2]。此外,NK 细胞还可以激活抗肿瘤免疫反应,间接发挥抗癌效应。目前,随着 NK 细胞过继回输和嵌合抗原受体(CAR)-NK 细胞的快速发展,NK 细胞免疫疗法已成为卵巢癌靶向治疗的重要策略^[3]。因此,本文综述了 NK 细胞免疫疗法在卵巢癌治疗中的最新进

展,以期 NK 细胞免疫疗法的临床应用提供理论依据。

1 NK 细胞的表型和抗肿瘤作用

1.1 NK 细胞的免疫特征 NK 细胞主要衍生于骨髓淋巴样干细胞,成熟和分化过程依赖于所处的免疫微环境。研究表明,NK 细胞广泛分布于骨髓、血液、淋巴组织以及脾脏、肝脏和肺脏等实体脏器中,是机体免疫系统的重要执行者^[4]。目前,常用的 NK 细胞检测标记有 CD16、CD56、CD69、CD94、CD103 和 CD160 等。而根据 NK 细胞的活性和功能,通常将其分为两大亚群:CD56^{bright}CD16⁻和 CD56^{dim}CD16⁺,简化为 CD56^{bright}和 CD56^{dim}^[5]。CD56^{bright}亚群为未成熟的 NK 细胞,具有较高的增殖能力,可表达多种关键蛋白,包括 CXC 趋化因子受体 3(CXCR3)、趋化因子 C-C-基元受体 7(CCR7)、白

1 通讯作者,E-mail:mindaliu1969@163.com

介素 2 受体 β (IL2R β)、自然杀伤细胞家族 2 成员 D (NKG2D) 和杀伤细胞凝集素样受体亚家族 C (KLRC)。研究表明, CD56^{bright} 从骨髓转移至淋巴结后, 在白细胞介素 (IL)-2、IL-12 和 IL-15 的刺激下, 可发育为成熟的 CD56^{dim} [5]。CD56^{dim} 是外周血 NK 细胞的主要亚群, 约占 NK 细胞总数的 90%。CD56^{dim} 具有强烈的细胞毒活性, 并且与 CX3C 趋化因子受体 1 (CX3CR1)、CXCR1、整合素 β 2 (ITGB2) 和杀伤细胞凝集素样受体亚家族 G 成员 1 (KLRG1) 的表达有关 [5]。

近年来亦有学者提出, 根据 NK 细胞的功能特征, 可以将其分为三个亚群: 细胞毒性 NK 细胞、调节性 NK 细胞和记忆性 NK 细胞 [6-8]。其中, 细胞毒性 NK 细胞是 NK 细胞发挥免疫应答最主要的效应细胞, 具有直接杀伤靶细胞的能力。调节性 NK 细胞不仅参与直接杀伤靶细胞, 还可以释放 IL-2、IL-4 和干扰素- γ (IFN- γ), 通过控制固有免疫的持续时间、强度和烈度, 影响 NK 细胞免疫的整体进程。此外, 根据 NK 细胞驻留的区域不同, 可以将其分为常规 NK 细胞和组织驻留 NK 细胞。与血液中循环的常规 NK 细胞相比, 组织驻留 NK 细胞具有一定的异质性, 细胞毒性也较低。例如, 子宫 NK 细胞富含杀伤细胞免疫球蛋白样受体 (KIR), 在胚胎植入和维持母胎界面方面发挥重要作用 [9]。目前, 关于卵巢固有 NK 细胞的报道较少, 但有研究表明, 卵巢 NK 细胞以 CD56^{bright} 亚群为主, 且 CXCR3 和 CD69 的表达较高, 在卵巢稳态和衰老过程中具有重要作用 [3]。此外, 肿瘤微环境 (TME) 中亦可出现 NK 细胞浸润, 统称为肿瘤浸润性 NK 细胞, 其数量为 TME 中免疫细胞的 1%~5%。

1.2 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) 分泌细胞毒性颗粒: 穿孔素和颗粒酶是 NK 细胞分泌的主要细胞毒性颗粒, 前者直接破坏肿瘤细胞膜的渗透性, 为颗粒酶 B 进入肿瘤细胞内创造有利条件, 而颗粒酶 B 进入肿瘤细胞后, 通过破坏肿瘤细胞的 DNA 结构, 激活线粒体凋亡通路, 诱导肿瘤细胞的凋亡和坏死。(2) 分泌促炎因子: 研究表明, NK 细胞可以分泌包括 IFN- γ 和肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 在内的多种促炎因子 [10]。IFN- γ 是一种重要的细胞抗增殖剂, 通过增强半胱氨酸蛋白酶 (Caspase) 和凋亡相关因子 (FAS)/FASL 介导的细胞凋亡途径, 诱导肿瘤细胞凋亡。此外, IFN- γ 还可以破坏内皮细胞的结构和功能, 抑制肿瘤血管生成。然而, 亦有研究表明, IFN- γ 可以抑制免疫应答通路、促进骨髓来源的抑制性细胞 (MDSCs) 积累来诱导免疫耐受, 发挥促癌作用 [11]。TNF- α 是促炎反应的重要调节者, 与其受体 TNFR 结合后, 可以激活 JAK/STAT1 和 NF- κ B 促炎信号, 通过驱动 Caspase 介导的细胞凋亡途径, 诱导肿瘤细胞凋亡。(3) 激活肿瘤细胞凋亡信号: 研究表明, FAS 和死亡受体主要表达在肿瘤细胞表面, 而在正常细胞表面的表达较少 [12]。NK 细胞表面可大量表达 FASL 和死亡受体配体, 通过与肿瘤细胞表面的 FAS 和死亡受体结合, 激活外源性细胞凋亡途径, 直接诱导肿瘤细胞的坏死和凋亡。(4) 调控肿瘤微环境: 肿瘤微环境是免疫细胞发挥肿瘤作用的核心靶点, 为了逃避免疫细胞的杀灭作用, 肿瘤细胞会招募髓源性抑制细胞 (MDSC)、调节性 T 细胞 (Treg) 和调节性

B 细胞 (Breg) 等抑制性细胞进入肿瘤微环境, 从而抑制细胞毒性 T 细胞、细胞毒性 B 细胞和 NK 细胞的功能和活性 [13]。最新的研究表明, NK 细胞可以分泌 IL- β 、IL-2 和 IL-8 等细胞因子来调控肿瘤微环境 [14]。其中, IL-8 可以诱导中性粒细胞和巨噬细胞向肿瘤微环境聚集, 通过增强肿瘤局部炎症, 增强 NK 细胞对肿瘤细胞的杀灭作用, 而 IL-2 则可以抑制 Treg 细胞的功能和活性, 降低 Treg 细胞对 NK 细胞的免疫抑制。

2 NK 细胞在卵巢癌中的表达和作用

研究表明, 卵巢癌患者外周血 NK 细胞的数量和活性均显著低于健康女性 [(14.47 \pm 6.44)% vs. (28.97 \pm 7.56)%, $P<0.001$] 和卵巢良性肿瘤患者 [(14.47 \pm 6.44)% vs. (27.43 \pm 6.12)%, $P<0.001$], 且较低的 NK 细胞数量和活性与卵巢癌患者较高的临床分期和预后不良显著相关 [15]。与良性腹腔积液比较, 卵巢癌患者腹腔积液中的 NK 细胞含量也显著降低 [(17.4 \pm 2.7)% vs. (48.1 \pm 6.8)%, $P<0.001$], 且 NK 低含量与较短的无进展生存期和总生存期有关 [16]。与正常卵巢组织比较, 卵巢癌组织中 CD56^{bright} NK 细胞含量显著升高 [(10.1 \pm 4.36)% vs. (5.12 \pm 2.63)%, $P<0.001$], 而 CD56^{bright} NK 细胞和卵巢癌组织的微血管密度呈显著正相关 [17]。此外, 卵巢癌患者腹腔积液中的 NK 细胞以 CD56^{bright} 为主, 其增殖活性和细胞毒性均低于外周血 NK 细胞。研究表明, CD56^{bright} NK 细胞可以分泌 IL-8 和血管内皮生长因子, 通过促进肿瘤内血管生成, 加快卵巢癌的生长和转移 [18]。因此, 调控 NK 细胞的表型转化可能是发挥 NK 细胞免疫疗法的重要方向。与卵巢良性肿瘤比较, 卵巢癌组织中 CD3⁺、CD4⁺ 和 CD4⁺/CD8⁺ 淋巴细胞数量显著降低, 而 CD8⁺ 淋巴细胞含量明显升高, 且 CD8⁺ 淋巴细胞含量与患者的化疗耐药和不良预后呈正相关 [19]。由于肿瘤浸润性 NK 细胞数量较少, 细胞分型和功能仍存在争议, 其在卵巢癌组织中表达与患者预后关系仍不清楚。因此, 需要大量研究来证实肿瘤浸润性 NK 细胞在卵巢癌的发生、发展中的作用。

尽管 NK 细胞在卵巢癌中的作用仍在争议, 但大量证据表明, 卵巢癌的发生、发展与 NK 细胞免疫耐受直接相关。卵巢癌患者腹腔积液中的 NK 细胞展现出更高的 pS6 和 p30 的磷酸化, 二者可导致细胞毒性颗粒和 IFN- γ 的分泌降低 [20]。NKG2D 主要表达于 CD56^{dim} 亚群, 具有抗肿瘤效应。研究表明, 卵巢癌患者腹腔积液中的 NKG2D 和可溶性 NKG2D 配体的表达均显著降低, 而促癌的 CD163⁺CD206⁺ 巨噬细胞含量则显著升高 [21]。此外, 卵巢癌外泌体还可以过表达 NKG2D 配体, 与外周血 NK 细胞上的 NKG2D 结合, 抑制 NK 细胞介导的细胞毒性作用 [22]。人类白细胞抗原 (HLA) 是重要的免疫抑制受体。研究表明, 卵巢癌组织和腹腔积液中的 HLA 表达显著升高, 而 HLA 可以激活 TGF- β /smad 和 Wnt/ β -catenin 信号通路, 促进卵巢癌细胞的迁移和扩散, 导致肿瘤转移 [23]。上述研究表明, NK 细胞的数量减少和功能缺陷与卵巢癌的发生、发展直接相关。

3 NK 细胞免疫疗法治疗卵巢癌的应用策略

3.1 NK 细胞过继回输 NK 细胞过继回输是指将体外培

养扩增的 NK 细胞回输至患者体内,以提高 NK 细胞的抗肿瘤功能。考虑到卵巢癌患者外周血和腹腔积液中 NK 细胞数量和活性均较低,因此研究者通过各种方法增强 NK 细胞活性。在动物模型中,IL-15 重组蛋白或 IL-15 激动剂 ALT-803 可以增强 NK 细胞对卵巢癌细胞的反应性,促进细胞毒性颗粒和 IFN- γ 的释放,继而降低卵巢癌荷瘤小鼠的腹腔种植肿瘤大小和直径^[24]。将 IL-2 和 IL-15 刺激的记忆性 NK 细胞回输至荷瘤小鼠腹腔,可显著降低腹腔积液的形成,而加入 GSK3 抑制剂可促进 NK 细胞的成熟,上调 IFN- γ 和 TNF- α 的合成,抑制卵巢癌的播散和转移^[25]。加拿大麦克马斯特大学的 Nham 教授利用人工抗原呈递细胞(APC)技术体外扩增卵巢癌患者体内的 NK 细胞,此方法的获得 NK 细胞具有更高的细胞毒性作用,可以产生大量的 IFN- γ 和 TNF- α ^[26]。美国 Dana-Farber 癌症研究所开展的一项临床研究(NCT00652899),利用体外扩增异基因 NK 细胞,然后将扩增的 NK 细胞回输至卵巢癌和输卵管癌患者的腹腔,评估 NK 细胞的活性和抗肿瘤能力。上述研究表明,NK 细胞过继回输可能是卵巢癌免疫治疗的重要途径。目前,用于过继回输的 NK 细胞来源较为多样。其中,自身来源的 NK 细胞主要采集自外周血和脐带血,具有安全性高的优点,但细胞纯度低、培养成本极大地限制了其临床应用。人胚胎干细胞(hESC)和诱导性多能干细胞(iPSC)是目前国内外临床试验中最主要的 NK 细胞来源。hESC 和 iPSC 可定向分化为 NK 细胞,在表型上更接近原代 NK 细胞,且此方法可获得大量的同质化 NK 细胞,更能满足临床需求。然而,亦有研究表明,hESC 和 iPSC 定向分化的 NK 细胞有一定的致癌潜能,但是可以通过基因修饰和表观遗传调控来降低致癌风险。

3.2 CAR-NK 细胞疗法 CAR-NK 是近年来兴起的 NK 细胞靶向治疗策略,其原理与 CAR-T 类似,利用基因工程技术将 CAR 装配至 NK 细胞,CAR 的胞内信号结构域(如 CD3 ζ 链)可以诱导 NK 细胞的活化,而胞外识别结构域(如 scFv)帮助 NK 细胞识别肿瘤细胞。粘附分子 CD24 和 CD28 是卵巢癌的主要先天免疫检查点,卵巢癌细胞通过高表达 CD24 和 CD28 来诱导免疫耐受。Klapdor 等^[27]设计了一款靶向 CD24 和 CD28 的双 CAR-NK 细胞,该 CAR-NK 细胞可以特异性分泌 IFN- γ ,不仅可以直接消除卵巢癌细胞,对卵巢癌干细胞也有较好的细胞毒性作用。Li 等^[28]利用慢病毒将靶向 CLDN6 的第三代嵌合抗原受体转录至 NK-92 细胞上,结果表明抗 CLDN6-CAR NK 细胞在体外实验中可以直接杀灭卵巢癌细胞,在皮下和腹膜内卵巢癌动物模型中也可以有效减少肿瘤的生长和转移。除了临床前研究,针对 CAR-NK 治疗淋巴瘤、卵巢癌、乳腺癌、胃癌和结直肠癌等实体瘤的临床研究正在陆续开展。2020 年,NEJM 杂志发布了一项来自美国德克萨斯大学的 I/II 临床试验(NCT03056339)。该试验利用 CAR-NK 治疗复发或难治性淋巴瘤,其中 63.4% 的淋巴瘤患者完全缓解,72.7% 的患者有效,且所有患者均未出现细胞因子风暴或者神经毒性反应^[29]。2021 年 11 月,国家药监局批准了我国首款自主研发的即用型 CAR-NK 的临床试验申请,该款 CAR-NK 注射液通过靶向间皮素来治疗晚期卵巢癌,尽管具体研究数据尚未公布,但这也标志着我国卵巢癌

免疫治疗研究进入新的阶段。

3.3 抗体依赖细胞毒性(ADCC)途径 ADCC 是近年来最为热门的抗肿瘤策略之一,该方法将抗体的 Fab 部分与肿瘤细胞表面的特定抗原结合,Fc 部分与 NK 细胞表面的 CD16 结合,通过激活 NK 细胞介导的杀伤作用,诱导肿瘤细胞死亡。Berdel 等^[30]利用双抗体形式将抗体片段 F16 融合至 IL-2 免疫球蛋白链 C 末端,构建全人重组融合蛋白 F16IL-2。结果表明,F16IL-2 不仅可以刺激 NK 细胞的扩增和活化,促进 CD16⁺ NK 细胞的表达,同时也抑制了移植后急性髓系白血病的发生。人表皮生长因子受体 2(HER-2)表达增高与卵巢癌和乳腺癌的发生和不良预后有关,而人源化抗 HER-2 单克隆抗体(如曲妥珠单抗或帕妥珠单抗)可通过 ADCC 效应发挥抗肿瘤活性。Collins 等^[31]测试了拉帕替尼、阿法替尼和奈拉替尼等酪氨酸激酶抑制剂对曲妥珠单抗介导的 ADCC 的影响。与阿法替尼和奈拉替尼比较,拉帕替尼可有效降低乳腺癌细胞中 HER-2 的表达,并激活 NK 细胞,增强曲妥珠单抗介导的 ADCC 效应。另一项研究将 2 个 HER-2 单链片段与 NK 细胞表面 CD16 的融合制备出[(HER-2)2xCD16],结果表明,与曲妥珠单抗比较,[(HER-2)2xCD16]可选择性激活肿瘤浸润性 NK 细胞,增强 NK 细胞的细胞毒性作用,具有更强的 HER-2 阳性细胞杀伤效应^[32]。近年来,亦有一些学者利用免疫细胞接合器来增强 NK 细胞的 ADCC 途径。Khoshtinat 等^[33]利用基因工程开发了一种双特异性 NK 细胞接合器 BiKE:E5C1,其对 NK 细胞上的 CD16a 受体和肿瘤细胞上的 HER-2 表现出高亲和力和特异性。结果表明,BiKE:E5C1 可以激活肿瘤浸润性 NK 细胞和外周血 NK 细胞的活性,通过诱导 ADCC 效应增强 NK 细胞对 HER-2 阳性肿瘤细胞的杀伤潜力^[33]。

3.4 NK 细胞活性调节 NK 细胞对肿瘤细胞的识别由受体-配体级联反应调节,而肿瘤细胞通过释放抑制性受体,逃避 NK 细胞的抗肿瘤作用。免疫检查点抑制剂通过抑制免疫检查点的活性,重新激活 T 淋巴细胞介导的免疫应答效应,达到清除肿瘤细胞的目的。最新的研究表明,免疫检查点抑制剂,如程序性死亡受体 1(PD-1)及其配体 PD-L1、细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4(CTLA-4)单克隆抗体可以阻断 NK 细胞与抑制性受体结合,恢复 NK 细胞的活性和数量,降低肿瘤细胞的增殖和转移^[34]。在腹膜内卵巢癌动物模型,PD-L1 基因敲除可显著减少卵巢癌组织体积和腹腔积液含量。此外,PD-L1 基因敲除小鼠外周血中 NK 细胞和 T 淋巴细胞的含量明显升高,IFN- γ 、TNF- α 、IL-12、IL-15、CX3CR1 和 CXCR1 等促炎细胞因子的水平也显著上调^[35]。最新研究表明,促炎因子 IFN- γ 可以诱导肿瘤浸润性 NK 细胞表达 PD-L1,而抗 PD-L1 抗体通过促进 IFN- γ 和 TNF- α 的释放,增强 NK 细胞的抗肿瘤作用。此外,与单一疗法比较,抗 PD-L1 抗体和 NK 细胞活化细胞因子联合治疗可显著提高抗 PD-L1 抗体对卵巢癌的治疗效果,提示免疫检查点抑制剂可协同发挥 NK 细胞的抗肿瘤效应。

4 讨论

作为固有免疫细胞的重要组成部分,NK 细胞具有强烈

的细胞毒性作用,通过分泌细胞毒性颗粒和促炎因子、激活肿瘤细胞凋亡信号,促进卵巢癌细胞的坏死和凋亡。在卵巢癌发生发展过程中,伴随着 NK 细胞的数量减少和功能缺陷,而这与患者病情进展和不良预后直接相关。目前,基于 NK 细胞的免疫疗法已成为卵巢癌靶向治疗的重要策略。NK 细胞过继回输可以提高 NK 细胞的活性和细胞毒性作用,逆转 NK 细胞衰竭;CAR-NK 方法则突破了免疫抑制受体的限制,在激活 NK 细胞的同时精准、高效地杀伤卵巢癌细胞;此外,曲妥珠单抗、拉帕替尼等单克隆抗体则通过调控 ADCC 途径,选择性激活肿瘤浸润性 NK 细胞,增强 NK 细胞的细胞毒性作用;免疫检查点抑制剂不仅可以激活 T 淋巴细胞介导的免疫应答,还能协同发挥 NK 细胞的抗肿瘤效应。因此,期待未来将有更多的基于 NK 细胞免疫疗法的治疗策略和临床证据问世,这无疑将推动卵巢癌精准治疗进入新的发展阶段。

参考文献

- [1] Zheng RS, Chen R, Han BF, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2022[J]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*, 2024,46(3):221-231.
- [2] Zhou Y, Cheng L, Liu L, et al. NK cells are never alone: crosstalk and communication in tumour microenvironments[J]. *Mol Cancer*,2023,22(1):34.
- [3] Fan Z, Han D, Fan X, et al. Ovarian cancer treatment and natural killer cell-based immunotherapy[J]. *Front Immunol*,2023,14:1308143.
- [4] Huang M, Liu Y, Yan Q, et al. NK cells as powerful therapeutic tool in cancer immunotherapy[J]. *Cell Oncol (Dordr)*,2024,47(3):733-757.
- [5] Seymour F, Cavenagh JD, Mathews J, et al. NK cells CD56bright and CD56dim subset cytokine loss and exhaustion is associated with impaired survival in myeloma[J]. *Blood Adv*, 2022,6(17):5152-5159.
- [6] Zurera-Egea C, Teniente-Serra A, Fuster D, et al. Cytotoxic NK cells phenotype and activated lymphocytes are the main characteristics of patients with alcohol-associated liver disease[J]. *Clin Exp Med*,2023,23(7):3539-3547.
- [7] Schuster IS, Andoniou CE, Degli-Esposti MA. Tissue-resident memory NK cells: Homing in on local effectors and regulators[J]. *Immunol Rev*,2024,323(1):54-60.
- [8] Zwirner NW, Domaica CI, Fuertes MB. Regulatory functions of NK cells during infections and cancer[J]. *J Leukoc Biol*,2021,109(1):185-194.
- [9] Shreeve N, Depierreux D, Hawkes D, et al. The CD94/NKG2A inhibitory receptor educates uterine NK cells to optimize pregnancy outcomes in humans and mice[J]. *Immunity*,2021,54(6):1231-1244.
- [10] Khetsuphan T, Chaisri U, Dechkhajorn W, et al. Effects of Gnathostoma spinigerum infective stage larva excretory-secretory products on NK cells in peripheral blood mononuclear cell culture: focused on expressions of IFN-gamma and killer cell lectin-like receptors[J]. *Parasitol Res*, 2020,119(3):1011-1021.
- [11] Lasser SA, Ozbay KF, Arkhypov I, et al. Myeloid-derived suppressor cells in cancer and cancer therapy[J]. *Nat Rev Clin Oncol*,2024,21(2):147-164.
- [12] Sharapova TN, Romanova EA, Sashchenko LP, et al. Tilorone activates NK cells and cytotoxic lymphocytes that kill HLA-negative tumor cells[J]. *IUBMB Life*,2019,71(3):376-384.
- [13] Guillerey C. NK cells in the tumor microenvironment[J]. *Adv Exp Med Biol*,2020,1273:69-90.
- [14] He C, Wang D, Shukla SK, et al. Vitamin B6 competition in the tumor microenvironment hampers antitumor functions of NK cells[J]. *Cancer Discov*, 2024,14(1):176-193.
- [15] Garzetti GG, Cignitti M, Ciavattini A, et al. Natural killer cell activity and progression-free survival in ovarian cancer[J]. *Gynecol Obstet Invest*,1993,35(2):118-120.
- [16] Hoogstad-Van EJ, Maas RJ, van der Meer J, et al. Peritoneal NK cells are responsive to IL-15 and percentages are correlated with outcome in advanced ovarian cancer patients[J]. *Oncotarget*, 2018,9(78):34810-34820.
- [17] Liu H, Zhou L, Cheng H, et al. Characterization of candidate factors associated with the metastasis and progression of high-grade serous ovarian cancer[J]. *Chin Med J (Engl)*,2023,136(24):2974-2982.
- [18] Michel T, Poli A, Cuapio A, et al. Human CD56bright NK cells: An update[J]. *J Immunol*,2016,196(7):2923-2931.
- [19] Pinto MP, Balmaceda C, Bravo ML, et al. Patient inflammatory status and CD4+/CD8+ intraepithelial tumor lymphocyte infiltration are predictors of outcomes in high-grade serous ovarian cancer[J]. *Gynecol Oncol*,2018,151(1):10-17.
- [20] Tonetti CR, de Souza-Araujo CN, Yoshida A, et al. Ovarian cancer-associated ascites have high proportions of cytokine-responsive CD56bright NK cells[J]. *Cells*,2021,10(7):1702.
- [21] Vyas M, Reinartz S, Hoffmann N, et al. Soluble NKG2D ligands in the ovarian cancer microenvironment are associated with an adverse clinical outcome and decreased memory effector T cells independent of NKG2D downregulation[J]. *Oncoimmunology*,2017,6(9):1339854.
- [22] Labani-Motlagh A, Israelsson P, Ottander U, et al. Differential expression of ligands for NKG2D and DNAM-1 receptors by epithelial ovarian cancer-derived exosomes and its influence on NK cell cytotoxicity[J]. *Tumour Biol*,2016,37(4):5455-5466.
- [23] Ullah M, Azazzen D, Kaci R, et al. High expression of HLA-G in ovarian carcinomatosis: The role of interleukin-1beta[J]. *Neoplasia*,2019,21(3):331-342.
- [24] Felices M, Chu S, Kodal B, et al. IL-15 super-agonist (ALT-803) enhances natural killer (NK) cell function against ovarian cancer[J]. *Gynecol Oncol*,2017,145(3):453-461.
- [25] Cichocki F, Valamehr B, Bjordahl R, et al. GSK3 inhibition drives maturation of NK cells and enhances their antitumor activity[J]. *Cancer Res*,2017,77(20):5664-5675.
- [26] Nham T, Poznanski SM, Fan IY, et al. Ex vivo-expanded NK cells from blood and ascites of ovarian cancer patients are cytotoxic against autologous primary ovarian cancer cells[J]. *Cancer Immunol Immunother*,2018,67(4):575-587.
- [27] Klapdor R, Wang S, Morgan M, et al. Characterization of a novel third-generation anti-CD24-CAR against ovarian cancer[J].

- Int J Mol Sci, 2019, 20(3):660.
- [28] Li J, Hu H, Lian H, et al. NK-92MI cells engineered with anti-claudin-6 chimeric antigen receptors in immunotherapy for ovarian cancer[J]. Int J Biol Sci, 2024, 20(5):1578–1601.
- [29] 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.
- [30] Berdel AF, Ruhnke L, Angenendt L, et al. Using stroma-anchoring cytokines to augment ADCC: a phase 1 trial of F16IL2 and BI 836858 for posttransplant AML relapse[J]. Blood Adv, 2022, 6(12):3684–3696.
- [31] Collins DM, Madden SF, Gaynor N, et al. Effects of her family-targeting tyrosine kinase inhibitors on antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity in her2-expressing breast cancer[J]. Clin Cancer Res, 2021, 27(3):807–818.
- [32] Oberg HH, Kellner C, Gonnermann D, et al. Tribody [(her2)(2)xcd16] is more effective than trastuzumab in enhancing gamma delta t cell and natural killer cell cytotoxicity against her2-expressing cancer cells[J]. Front Immunol, 2018, 9:814.
- [33] Khoshtinat NS, Yang G, Owji H, et al. Bispecific immune cell engager enhances the anticancer activity of CD16+ NK cells and macrophages in vitro, and eliminates cancer metastasis in NK humanized NOG mice[J]. J Immunother Cancer, 2024, 12(3):008295.
- [34] Dong W, Wu X, Ma S, et al. The mechanism of anti-pd-l1 antibody efficacy against pd-l1-negative tumors identifies nk cells expressing pd-l1 as a cytolytic effector[J]. Cancer Discov, 2019, 9(10):1422–1437.
- [35] Yahata T, Mizoguchi M, Kimura A, et al. Programmed cell death ligand 1 disruption by clustered regularly interspaced short palindromic repeats/Cas9-genome editing promotes antitumor immunity and suppresses ovarian cancer progression[J]. Cancer Sci, 2019, 110(4):1279–1292.

收稿日期:2023-12-07; 修回日期:2024-07-11