

# 急性髓系白血病 NK 细胞疗法的策略新进展

薛 涵 彭晓欢 李晓婉 李莉娟 张连生

**摘 要** 急性髓系白血病 (acute myeloid leukemia, AML) 是一种成人多发的高度侵袭性血液系统恶性肿瘤,化疗是 AML 的主要治疗手段,但因其毒性和耐药性,患者生存率较低,寻找新的治疗方法至关重要。自然杀伤 (natural killer, NK) 细胞作为固有免疫系统的重要组成部分,具备杀伤癌细胞的能力。近年来,NK 细胞疗法作为一种新兴的治疗手段,展示出显著的抗肿瘤潜力。NK 细胞疗法可控制肿瘤的侵袭和转移,同时毒性不良反应较低,治疗并发症较少。然而 NK 细胞治疗在临床应用中仍面临如何提高 NK 细胞的存活率和杀伤效率,以及减少患者的排斥反应等挑战。总而言之,NK 细胞疗法在 AML 治疗中应用前景广阔,未来通过进一步研究和优化,有望提高 AML 患者的生存率和生活质量。

**关键词** 急性髓系白血病 NK 细胞疗法 免疫细胞 肿瘤免疫治疗

**中图分类号** R730.5

**文献标识码** A

**DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2025.09.026

急性髓系白血病 (acute myeloid leukemia, AML) 是一种骨髓造血干细胞异常增殖分化的恶性肿瘤,可导致造血功能紊乱和免疫系统受损,进而削弱机体对白血病细胞的免疫监视和杀伤能力。全球范围内,AML 的发生率逐年上升,以中老年患者居多<sup>[1]</sup>。当前,AML 的主要治疗手段包括化疗、放疗和造血干细胞移植等,但这些治疗存在不良反应大、耐药和复发率高等局限性<sup>[2]</sup>。因此,亟需开发更加有效创新的治疗策略来应对 AML 治疗。

NK 细胞是固有免疫中的关键效应细胞,能够通过识别靶细胞表面表达的异常分子直接介导细胞毒性反应,在抗感染和肿瘤免疫监视中发挥关键作用<sup>[3]</sup>。因此,恢复或增强 NK 细胞的活性在 AML 治疗中具有重要的潜力。本综述旨在总结 NK 细胞在 AML 中的研究进展,包括其作用机制、对肿瘤免疫微环境的影响以及基于 NK 细胞的创新治疗策略。同时,将重点讨论 NK 细胞免疫疗法的最新进展及未来研究方向,为进一步优化 AML 的免疫治疗提供思路。

## 一、NK 细胞在 AML 中的作用机制

### 1. 直接杀伤作用: NK 细胞能够通过其表面激活

性受体直接识别并杀伤 AML 细胞,这一过程依赖于激活性受体与 AML 细胞表面配体的相互作用。当 AML 细胞表达较低水平的主要组织相容性复合体 (major histocompatibility complex, MHC) I 类分子时, NK 细胞的抑制性受体无法充分结合,使激活性受体,如活化型自然杀伤 2 组成员 D (natural killer group 2 member D, NKG2D)、NKp30、NKp44 和 NKp46 等发挥主导作用,进而激活 NK 细胞的细胞毒性功能<sup>[4]</sup>。有研究证明, NK 细胞的细胞毒性很大程度上依赖于 IgG Fc 受体 CD16a。NK 细胞通过释放穿孔素和颗粒酶来破坏 AML 细胞的膜结构,启动凋亡信号通路,最终导致 AML 细胞的死亡<sup>[5]</sup>。此外, NK 细胞还可通过 Fas/FasL 途径诱导靶细胞凋亡,即 NK 细胞表面的 Fas 配体与 AML 细胞表面的 Fas 受体结合,激活靶细胞内的凋亡信号级联反应,进一步促进 AML 细胞的凋亡<sup>[6]</sup>。

2. AML 免疫微环境: NK 细胞在 AML 的免疫微环境中发挥重要的抗肿瘤作用,但其功能受 AML 肿瘤微环境中的抑制性细胞、细胞因子和代谢改变的的共同抑制导致活性减低。髓源性抑制细胞通过分泌免疫抑制因子,如转化生长因子  $\beta$  (transforming growth factor  $\beta$ , TGF- $\beta$ )、白细胞介素-10 (interleukin-10, IL-10) 和一氧化氮,抑制 NK 细胞的增殖和细胞毒性<sup>[7]</sup>。有研究证实调节性 T 细胞 (regulatory T cells, Tregs) 可以通过分泌 AML 微环境中关键的免疫抑制因子 TGF- $\beta$  直接抑制 NK 细胞杀伤作用,诱导肿瘤内的免疫抑制环境<sup>[8]</sup>。TGF- $\beta$  还能下调 NK 细胞表面的激活性受体 (如 NKG2D), 进一步降低 NK

基金项目:国家自然科学基金资助项目 (82360029); 甘肃省科技计划项目 (21JR7RA394, 21JR11RA104); 甘肃省科技计划项目临床研究项目 (21JR7RA435)

作者单位: 730030 兰州大学第二医院血液科 (薛涵、彭晓欢、李晓婉、李莉娟、张连生); 730030 兰州, 甘肃省血液病临床医学研究中心国家分中心 (李莉娟、张连生)

通信作者: 李莉娟, 主任医师, 教授, 博士生导师, 电子信箱: doctorjuan@sina.com; 张连生, 主任医师, 教授, 博士生导师, 电子信箱: zhanglsh@lzu.edu.cn

细胞对 AML 细胞的识别能力,以上结果表明抗 TGF- $\beta$  抗体治疗可能会恢复患者的 NK 细胞活性<sup>[9]</sup>。另外,Tregs 分泌的 IL-10 同样会减弱 NK 细胞活性,但另有研究表示 IL-10 和 IL-15 联合使用时可增强 NK 细胞的细胞毒性<sup>[10]</sup>。AML 微环境中积累的代谢产物如乳酸和腺苷,也会抑制 NK 细胞的代谢活性,削弱抗肿瘤效应,并导致 NK 细胞的功能耗竭<sup>[11]</sup>。AML 微环境通常伴随缺氧和营养不足,这些代谢改变进一步影响 NK 细胞的代谢需求,降低其抗肿瘤活性<sup>[7]</sup>。

免疫检查点如程序性细胞死亡-1(programmed cell death-1,PD-1)、T 淋巴细胞免疫球蛋白黏蛋白 3(T cell immunoglobulin and mucin domain 3,TIM-3)和 T 细胞免疫球蛋白和 ITIM 结构域蛋白(T cell immunoreceptor with Ig and ITIM domains,TIGIT)也可以调节 NK 细胞活性。Goltz 团队<sup>[12]</sup>研究发现,AML 细胞中 PD-1 的配体细胞程序性死亡-配体 1(programmed cell death 1 ligand 1,PD-L1)表达的降低与较好的预后相关,可降低复发风险、延长总生存期。TIGIT 的配体包括 CD112、CD113 和 CD155,这些配体可与 NK 细胞激活性受体 DNAM-1 相结合。有研究表明,AML 患者中 DNAM-1 的表达水平较低,这促使 TIGIT 更容易与其配体结合,发出抑制信号,导致肿瘤细胞的免疫逃逸,而阻断 TIGIT 的信号则可以增强 NK 细胞的杀伤作用<sup>[10]</sup>。

## 二、基于 NK 细胞的治疗策略

1. NK 细胞过继免疫疗法:NK 细胞过继免疫疗法包括自体回输和异体回输,NK 细胞来源主要有外源性扩增的 NK-92 细胞系、外周血来源的 NK 细胞、人胚胎干细胞或诱导多能干细胞来源的 NK 细胞及脐带血 NK 细胞。对于 AML 患者,NK-92 细胞系在体外扩增后已显示出一定的疗效,但其临床效果仍然不稳定。脐带血来源的 NK 细胞显示了较好的临床疗效,尤其是在联合 IL-2 的情况下。并且研究表明,大部分患者在接受 NK 细胞输注后未出现严重不良反应,如移植物抗宿主病或细胞因子释放综合征<sup>[13]</sup>。近年来,利用诱导多能干细胞(induced pluripotent stem cells,iPSC)生成 NK 细胞(iPSC-NK)的研究取得了显著进展。这些细胞具备克服供体短缺以及增强安全性的优势。有研究表明,iPSC-NK 细胞在体外和体内对 AML 显示出良好的抗肿瘤活性,尤其在细胞毒性和耐受性方面优于自然获得的 NK 细胞<sup>[14]</sup>。有研究人员利用一种来自脐带血的诱导多能

干细胞(induced pluripotent stem cells,iPSC)作为起始细胞,成功制备了抗 TIM3 CAR-NK 细胞,这些细胞对 TIM3 阳性的 AML 细胞表现出增强的抗肿瘤活性<sup>[15]</sup>。

2. CAR-NK 细胞:CAR-NK 细胞通过基因工程技术,将特异性识别 AML 细胞抗原的受体嵌合到 NK 细胞表面,增强其对肿瘤细胞的识别和杀伤能力,对比 CAR-T 疗法,CAR-NK 通常不会引发移植物抗宿主病。另外,自体 CAR-T 细胞治疗在移植后长期存活,同种异体 NK 细胞存活时间较短,这一特性为制定更精确的给药策略及多次联合用药提供了可能,并有助于减少 CAR-T 细胞治疗中长期累积毒性<sup>[16]</sup>。在 AML 治疗方面,CD33、NKG2D 作为 CAR-NK 的靶点已进入临床试验阶段<sup>[17]</sup>。其他研究靶点 CD123、FLT3、CLL-1、CD38、CD4、CD276、CD7、NPM1 等在临床前研究中显示出有效抗 AML 活性<sup>[18]</sup>。研究人员采用靶向 AML 特异性核磷蛋白-1(nucleophosmin,NPM1)基因突变体新表位的 CAR 修饰的细胞因子诱导的记忆样天然杀伤细胞(cytokine-induced memory-like NK cell,CIML NK),可实现更精确和稳定的杀伤作用<sup>[19]</sup>。在 CAR 设计方面,需要精准靶向肿瘤,并最大限度地减少对表达靶抗原的正常组织造成“靶上、靶外”毒性的风险。双特异性抗体(bi-specific killer engagers,BiKEs)与三特异性抗体(tri-specific killer engagers,TriKEs)是针对 AML 的创新型抗体疗法,它们通过同时结合 AML 细胞和 NK 细胞,增强 NK 细胞的靶向性和杀伤能力。BiKEs 可以连接 AML 表面的抗原(如 CD33)与 NK 细胞受体(如 CD16)从而增强 NK 细胞对 AML 的杀伤作用<sup>[20]</sup>。而 TriKEs 由人源化抗 CD16 骆驼重链单域抗体、IL-15 以及针对人 CLEC12A 的单链可变片段组成,能够将刺激性因子(如 IL-15)引入,增加 NK 细胞的激活<sup>[21]</sup>。BiKEs 和 TriKEs 在临床前研究中显示出良好的抗 AML 活性,这些多特异性抗体在临床前研究中显示出良好的抗 AML 活性,未来有望成为增强 NK 细胞疗效的有效工具,特别适用于复发难治性 AML 患者,探索更多靶点将有助于实现对 AML 细胞的精准打击。

3. NK 细胞激活剂:NK 细胞在体内存活时间较短,这就需要多种细胞因子(如 IL-2、IL-12、IL-18、IL-15、IL-21)增强 NK 细胞的功能,促进其增殖和活性,进而提高抗 AML 能力<sup>[7]</sup>。有研究探讨了 IL-2 与 NK 细胞输注联合使用的效果,结果表明

IL-2能够刺激输注的NK细胞活性,增加激活受体NKG2D的表达<sup>[22]</sup>。然而,高剂量IL-2会引发毒性反应。作为IL-2的替代治疗,IL-15进入临床实验,将重组人IL-15通过静脉或皮下注射给复发难治的AML患者,显示出更好的NK细胞的体内扩增效果,但皮下注射重组人IL-15可能会导致细胞因子释放综合征<sup>[23]</sup>。在一项I期临床试验中,12例难治性AML患者接受了半相合供体来源的扩增NK细胞输注,58.3%患者达到完全缓解,且供体来源NK细胞在患者体内持久扩增<sup>[24]</sup>。Sofia等<sup>[25]</sup>研究发现在体外培养条件下,通过IL-12/15/18诱导NK细胞产生记忆样表型,具有更长的寿命和更强的细胞毒性。Oyer等<sup>[26]</sup>研究发现,K562-41BBL-mbIL21细胞衍生的PM21颗粒与IL-12/15/18的组合,生成的细胞因子和颗粒(cytokine and particle, CAP),显著增强了NK细胞扩增,这种方法生产出的CAP-NK细胞展现出更强的代谢适应性、持久性及抗肿瘤功能。

4. NK细胞外泌体:在NK细胞的研究中,NK细胞衍生的外泌体被认为是肿瘤免疫治疗的潜在工具。外泌体不仅能够直接杀死肿瘤细胞,还能参与肿瘤微环境中免疫细胞的相互作用<sup>[27]</sup>。通过对外泌体的特性和生理功能的研究,研究者们发现它们在肿瘤免疫治疗中具有广泛的应用前景。NK细胞外泌体是NK细胞释放的包含活性分子的囊泡,能够在肿瘤微环境中传递杀伤信号。有研究证实在体外实验中NK细胞来源的外泌体对AML有抗肿瘤活性,且呈剂量和时间依赖性<sup>[28]</sup>。有研究发现,NK细胞分泌的外泌体含有miRNA和免疫调节因子,能够抑制AML细胞增殖、迁移和侵袭。特别是miR-21通过调控PI<sub>3</sub>K-Akt信号通路,促进AML细胞的生长,靶向这些外泌体中的免疫抑制分子可能提高AML免疫治疗的疗效<sup>[29]</sup>。此外,它们还可以作为AML治疗反应或疾病进展的潜在生物学标志物,用于指导个性化治疗。

5. 基因修饰与工程化NK细胞:基因编辑可以增强NK细胞的持久性、细胞毒性和肿瘤靶向能力,从而提高免疫治疗疗效。近年来,已经开发出多种用于编辑NK细胞的工程化方法包括非病毒方法(如电穿孔、脂质纳米颗粒、脂质转染和DNA转座子),病毒方法(如慢病毒、 $\gamma$ 反转录病毒和腺相关病毒),以及利用成簇规律间隔短回文重复序列(clustered regularly interspaced short palindromic repeats, CRISPR)/Cas9等基因编辑技术对NK细胞进行修饰,增强其靶向性、增殖能力和克服免疫逃逸的能力<sup>[30]</sup>。Naeimi

等<sup>[31]</sup>研究发现,Cas9/核糖核蛋白复合物(ribonucleoprotein complex, RNP)电穿孔能够有效敲除NK细胞基因。结合腺相关病毒载体转导技术,可以实现基因编辑,从而生成高效的工程化NK细胞,适用于癌症免疫治疗。研究表明,CAR-NK细胞在体内对AML具有抗白血病活性,但人类白细胞抗原E与抑制性受体NKG2A的相互作用通常会削弱其杀伤效果<sup>[32]</sup>。通过CRISPR/Cas9技术敲除编码NKG2A的C型凝集素样受体家族成员1(killer cell lectin-like receptor subfamily C member 1, KLRC1)基因,并生成靶向AML的CD33特异性CAR-NK细胞,能够克服这一抑制机制。单细胞多组学分析显示,这些经过基因编辑的CAR-NK细胞在体外和体内均表现出显著的抗AML杀伤活性。因此,NKG2A缺失的CAR-NK细胞有望突破AML中的免疫抑制。这些技术不仅有助于提高NK细胞的抗AML效力,还可以定制个性化的NK细胞疗法。通过基因修饰提高NK细胞的抗肿瘤效力,是未来免疫治疗的重要方向之一。

6. 联合疗法:在AML的治疗中,联合疗法逐渐成为一种重要的策略,尤其是将NK细胞疗法与单克隆抗体、小分子靶向药物、T细胞、树突状细胞联合使用。在AML的发展和免疫逃逸过程中,有研究表明AML来源的外泌体可以直接抑制NK细胞的激活,并抑制NK细胞的细胞毒性,这一途径可能是通过PD-1/PD-L1通路<sup>[33]</sup>。PD-L1抑制剂可缓解外泌体对NK细胞的抑制作用。小分子靶向药物如维奈克拉被发现能够增强NK细胞对AML细胞的杀伤敏感度,这一过程通过激活NKG2D/NKG2DL通路实现<sup>[34]</sup>。同时,树突状细胞和巨噬细胞在肿瘤微环境中也扮演着重要角色,它们不仅能够促进抗肿瘤免疫反应,还能通过与NK细胞和T细胞的相互作用,增强整体的免疫治疗效果<sup>[35]</sup>。研究发现,使用粒细胞-吞噬细胞集落刺激因子和前列腺素E1预处理AML患者的全血样本生成白血病衍生树突状细胞(leukemia derived dendritic cells, DCleu),具有更强的抗原递呈能力、体外抗白血病免疫反应和共刺激分子表达,有效提高T细胞及NK细胞的功能,增强对白血病细胞的杀伤能力。综上所述,NK细胞疗法与小分子靶向药物、T细胞、树突状细胞的组合疗法为AML的治疗提供了新的思路,未来的研究可以探索多细胞协同作用,通过同时激活多个免疫靶点,可以更有效地对抗AML细胞的免疫逃逸机制,增强治疗效果(图1)。



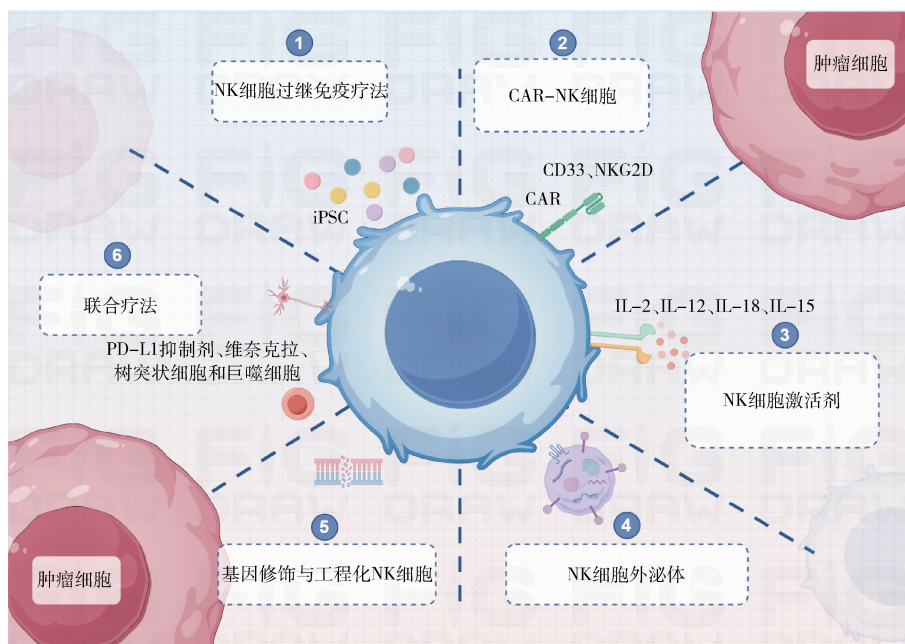


图 1 基于 NK 细胞的治疗策略(本图由 Figdraw 绘制)

### 三、展 望

NK 细胞作为 AML 治疗的重要免疫效应细胞,已经显示其在直接杀伤 AML 细胞和调节肿瘤免疫微环境中具有关键作用<sup>[36]</sup>。相比于通过靶向特定肿瘤抗原来实现抗肿瘤效果的 CAR-T 细胞和树突状细胞疫苗等特异性免疫疗法,NK 细胞在应对 AML 复杂的免疫抑制微环境时具有更大的优势。NK 细胞不依赖特定抗原,能够在抗原逃逸的情况下有效杀伤肿瘤细胞,同时调节肿瘤微环境,增强其他免疫细胞的活性。基于 CAR 的 NK 细胞疗法、NK 细胞激活剂、基因修饰与工程化 NK 细胞等已成为 AML 免疫治疗的前沿策略,这些方法通过增强 NK 细胞功能、克服免疫逃逸机制,为复发性或难治性 AML 的治疗提供了新的可能性。尽管如此,NK 细胞疗法仍面临挑战。AML 微环境中的免疫抑制因子限制了 NK 细胞的功能,患者 NK 细胞活性和数量的个体差异也使得个性化治疗变得困难。此外,治疗耐受性和疾病复发问题依然存在,如何维持 NK 细胞的长效抗肿瘤能力是未来研究的重点。未来需要继续优化 CAR-NK 细胞的设计和基因修饰,以提高其安全性和抗肿瘤效能。总之,NK 细胞在 AML 中的应用前景广阔,未来的研究和临床试验将进一步推动其在治疗中的发展。

**利益冲突声明:**本文所有作者均声明不存在利益冲突。

### 参考文献

- 1 候雪婷,王圣勇,顾培馨,等.老年急性髓系白血病发病机制的研究进展[J].河北医学,2024,30(3):522-525
- 2 刘汝玉,余长林,乔建辉,等.NK 细胞在异基因造血干细胞移植治疗急性髓系白血病中的作用研究[J].中国实验血液学杂志,2024,32(2):546-555
- 3 Qu Y, Zeng A, Cheng Y, *et al.* Natural killer cell memory: challenges and opportunities for cancer immunotherapy[J]. *Cancer Biol Ther*, 2024, 25(1): 2376410
- 4 Wang D, Dou L, Sui L, *et al.* Natural killer cells in cancer immunotherapy[J]. *MedComm*, 2024, 5(7): e626
- 5 崔刚,孙权,朱金玲,等.肿瘤免疫微环境中免疫细胞影响肿瘤进程和抗肿瘤免疫治疗研究进展[J].中国老年学杂志,2024,44(19):4860-4863
- 6 常娟娟,杨志琴,聂尊珍,等.自然杀伤细胞相关的 CRC 免疫微环境[J].生命科学,2024,36(4):448-455
- 7 D'Silva SZ, Singh M, Pinto AS. NK cell defects: implication in acute myeloid leukemia[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1112059
- 8 Jiang P, Jing S, Sheng G, *et al.* The basic biology of NK cells and its application in tumor immunotherapy[J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1420205
- 9 Wilton KM, Overlee BL, Billadeau DD. NKG2D-DAP10 signaling recruits EVL to the cytotoxic synapse to generate F-actin and promote NK cell cytotoxicity[J]. *J Cell Sci*, 2019, 133(5): 230508
- 10 Kaito Y, Imai Y. Evolution of natural killer cell-targeted therapy for acute myeloid leukemia[J]. *Int J Hematol*, 2024, 120(1): 34-43
- 11 于雅婷,张建. NK 细胞代谢途径及其功能[J].中国免疫学杂志,2024,40(1):21-30
- 12 Goltz D, Gevensleben H, Grünen S, *et al.* PD-L1 (CD274) promoter methylation predicts survival in patients with acute myeloid leu-

- kemia[J]. *Leukemia*, 2017, 31(3): 738 – 743
- 13 Rady M, Mostafa M, Dida G, *et al.* Adoptive NK cell therapy in AML: progress and challenges[J]. *Clin Exp Med*, 2025, 25(1): 41
- 14 Zhu H, Blum RH, Bernareggi D, *et al.* Metabolic reprogramming via deletion of CISH in human iPSC – Derived NK Cells promotes in vivo persistence and enhances anti – tumor activity[J]. *Cell Stem Cell*, 2020, 27(2): 224 – 237, e226
- 15 Klaihmon P, Luanpitpong S, Kang X, *et al.* Anti – TIM3 chimeric antigen receptor – natural killer cells from engineered induced pluripotent stem cells effectively target acute myeloid leukemia cells[J]. *Cancer Cell Int*, 2023, 23(1): 297
- 16 Meng F, Zhang S, Xie J, *et al.* Leveraging CD16 fusion receptors to remodel the immune response for enhancing anti – tumor immunotherapy in iPSC – derived NK cells[J]. *J Hematol Oncol*, 2023, 16(1): 62
- 17 Huang R, Wen Q, Wang X, *et al.* Off – the – Shelf CD33 CAR – NK cell therapy for relapse/refractory AML: first – in – Human, phase I trial[J]. *Blood*, 2022, 140: 7450 – 7451
- 18 彭惜茹, 成娟. 嵌合抗原受体修饰的 NK 细胞在急性髓系白血病治疗领域的研究进展[J]. *中国实验血液学杂志*, 2023, 31(6): 1905 – 1909
- 19 Dong H, Ham JD, Hu G, *et al.* Memory – like NK cells armed with a neoepitope – specific CAR exhibit potent activity against NPM1 mutated acute myeloid leukemia[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2022, 119(25): e2122379119
- 20 Reusing SB, Valleria DA, Manser AR, *et al.* CD16xCD33 bispecific killer cell engager (BiKE) as potential immunotherapeutic in pediatric patients with AML and biphenotypic ALL[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2021, 70(12): 3701 – 3708
- 21 Arvindam US, Van Hauten PMM, Schirm D, *et al.* A trispecific killer engager molecule against CLEC12A effectively induces NK – cell mediated killing of AML cells[J]. *Leukemia*, 2021, 35(6): 1586 – 1596
- 22 Allison M, Mathews J, Gilliland T, *et al.* Natural killer cell – mediated immunotherapy for leukemia[J]. *Cancers; Basel*, 2022, 14(3): 843
- 23 Cooley S, He F, Bachanova V, *et al.* First – in – human trial of rhIL – 15 and haploidentical natural killer cell therapy for advanced acute myeloid leukemia[J]. *Blood Adv*, 2019, 3(13): 1970 – 1980
- 24 Ciurea SO, Kongtim P, Srour S, *et al.* Results of a phase I trial with haploidentical mbIL – 21 ex vivo expanded NK cells for patients with multiply relapsed and refractory AML[J]. *Am J Hematol*, 2024, 99(5): 890 – 899
- 25 Carreira – Santos S, López – Sejas N, González – Sánchez M, *et al.* Enhanced expression of natural cytotoxicity receptors on cytokine – induced memory – like natural killer cells correlates with effector function. [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1256404
- 26 Oyer JL, Croom – Perez TJ, Hasan MF, *et al.* PM21 – particle stimulation augmented with cytokines enhances NK cell expansion and confers memory – like characteristics with enhanced survival[J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1383281
- 27 Qi Y, Zhao X, Dong Y, *et al.* Opportunities and challenges of natural killer cell – derived extracellular vesicles[J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2023, 11: 1122585
- 28 Kashani Khatib Z, Maleki A, Pourfatollah AA, *et al.* Antileukemia activity of human natural killer cell – derived nanomagic bullets against acute myeloid leukemia (AML)[J]. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res*, 2024, 18(2): 123 – 139
- 29 Mohseni A, Salehi F, Rostami S, *et al.* Harnessing the power of exosomes for diagnosis, prognosis, and treatment of hematological malignancies[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2025, 16(1): 6
- 30 Maia A, Tarannum M, Romee R. Genetic manipulation approaches to enhance the clinical application of NK cell – based immunotherapy [J]. *Stem Cells Transl Med*, 2024, 13(3): 230 – 242
- 31 Naeimi Kararoudi M, Likhite S, Elmas E, *et al.* Optimization and validation of CAR transduction into human primary NK cells using CRISPR and AAV[J]. *Cell Rep Methods*, 2022, 2(6): 100236
- 32 Bexte T, Albinger N, Al Ajami A, *et al.* CRISPR/Cas9 editing of NKG2A improves the efficacy of primary CD33 – directed chimeric antigen receptor natural killer cells[J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 8439
- 33 Wang D, Zhou F, He L, *et al.* AML cell – derived exosomes suppress the activation and cytotoxicity of NK cells in AML via PD – 1/PD – L1 pathway[J]. *Cell Biol Int*, 2024, 48(10): 1588 – 1598
- 34 Wu H – Y, Li K – X, Pan W – Y, *et al.* Venetoclax enhances NK cell killing sensitivity of AML cells through the NKG2D/NKG2DL activation pathway. [J]. *Int Immunopharmacol*, 2022, 104: 108497
- 35 Xue D, Lu S, Zhang H, *et al.* Induced pluripotent stem cell – derived engineered T cells, natural killer cells, macrophages, and dendritic cells in immunotherapy[J]. *Trends Biotechnol*, 2023, 41(7): 907 – 922
- 36 Palau A, Segerberg F, Lidschreiber M, *et al.* Perturbed epigenetic transcriptional regulation in AML with IDH mutations causes increased susceptibility to NK cells[J]. *Leukemia*, 2023, 37(9): 1830 – 1841

( 收稿日期: 2025 – 01 – 06 )

( 修回日期: 2025 – 01 – 20 )