

DOI:10.16096/J.cnki.nmgxzz.2024.56.03.009

# 自然杀伤细胞在实体瘤中的生物学作用及治疗的探索

冯德懋<sup>1▲</sup>, 高维实<sup>2△</sup>

(1. 内蒙古医科大学, 呼和浩特 010110;

2. 内蒙古自治区人民医院腹部肿瘤外科, 呼和浩特 010017)

**[摘要]** 自然杀伤细胞(natural killer cell, NK)是先天免疫系统中的重要淋巴细胞,在抑制恶性肿瘤起始、进展、转移中发挥重要作用,作为重要的先天性细胞毒性效应物,是专门用于抵抗入侵病原体和肿瘤的第一道防线,无需预先致敏。目前,NK细胞在实体瘤中的应用越来越广泛,但NK细胞在肿瘤环境中的迁移效率低和功能活性低下是值得关注的问題。因此,各种组合治疗、基因工程方法、获取NK细胞的替代来源和其他技术都旨在开发更有效的NK细胞抗肿瘤疗法。本文综述了NK细胞在实体瘤中的生物学作用,讨论了以NK细胞为基础的实体瘤治疗的现状及前景。

**[关键词]** NK细胞;NK细胞免疫治疗;生物学作用

**[中图分类号]** R392.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1004-0951(2024)03-0303-04

自然杀伤细胞(natural killer cell, NK)是先天免疫系统中的淋巴细胞,来源于骨髓的CD34<sup>+</sup>造血干细胞和造血祖细胞,对肿瘤细胞和病毒感染细胞具有较高的细胞毒潜能。对肿瘤细胞的杀伤体现在NK细胞表面的抑制性受体与激活受体的协同作用,活化并识别靶细胞后,与靶细胞之间建立突触,用于传递颗粒酶与穿孔素,穿孔素插入靶细胞的质膜并形成孔洞,颗粒酶可通过穿孔素形成的孔转移并激活胱天蛋白酶,导致靶细胞凋亡<sup>[1]</sup>;通过抗体依赖性细胞毒性(ADCC)效应杀伤肿瘤细胞<sup>[2]</sup>;通过Fas配体和肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体(TRAIL)来实现。但肿瘤细胞有多种逃避NK细胞免疫监测的策略,包括肿瘤细胞水平的改变(如激活和抑制受体配体的异常表达)和肿瘤微环境的改变(如免疫抑制细胞因子),因此克服肿瘤免疫逃逸是NK细胞治疗的一个关键点<sup>[3,4]</sup>。

## 1 NK细胞的表型特征和功能活性

NK细胞分为两个主要亚组:CD56<sup>+</sup>和CD56<sup>-</sup>NK细胞。NK细胞通过白介素(IL-s)及相关配体等诱导淋巴祖细胞分化为前NK细胞,随后分化成高表达CD56的未成熟CD56<sup>+</sup>NK细胞,CD56<sup>+</sup>NK细胞的细胞毒性弱而增殖能力强。当获

得CD16和杀伤细胞抑制性受体(killer inhibitory receptor, KIR)的表达而失去CD25和CD117时,分化为CD56表达较低、细胞毒性较强的成熟CD56<sup>-</sup>NK细胞<sup>[5]</sup>。因此,CD56<sup>+</sup>NK细胞通常被称为具有低细胞毒性的细胞因子产生细胞,有研究表明,CD56<sup>+</sup>NK细胞的浸润与肾细胞癌(RCC)中的存活率改善相关<sup>[6]</sup>。而CD56<sup>-</sup>NK细胞被发现具有潜在的细胞毒性<sup>[7]</sup>,目前尚无更多研究。

## 2 NK细胞的抑制和激活作用

由于NK细胞缺乏大量的受体来特异性地识别体内无法计算的抗原,常常依赖于“缺失自我”和“诱导自我”模式,通过激活共刺激和共抑制信号之间保持精确的平衡来识别靶细胞。激活性NK细胞受体可以与靶细胞表面的相应配体结合,激活NK细胞的杀伤作用;抑制性NK细胞受体阻止NK细胞杀死正常细胞,两者都能识别正常细胞表面表达的经典或非经典主要组织相容性复合体(MHC)I类分子<sup>[8,9]</sup>。而细胞表面的MHC-I类分子丢失或下调,是由激活NK细胞受体起主导作用。

例如,HLA-E是人类肿瘤中出现的抑制配体之一,其表达与肿瘤患者的总生存期呈负相关。NKG2A不仅在NK细胞上表达,而且在浸润不同

▲在读硕士研究生

△[通信作者]医学博士。E-mail:gaoweishi@sina.com

类型实体瘤的 T 细胞上也有表达<sup>[10]</sup>。NKG2A/HLA-E 相互作用可直接抑制肿瘤微环境中细胞毒性淋巴细胞的功能。在结直肠癌、妇科癌症中,不良预后与 HLA-E 上调相关。因此,用抗体阻断 CD94/NKG2A 受体可作为治疗策略。由于 NK 细胞在实体瘤治疗中的局限性,需要通过互补的治疗策略以优化 NK 细胞对肿瘤细胞的反应性,包括用于 NK 细胞的检查点阻断疗法,以及使用细胞因子来增强免疫抑制性肿瘤微环境中的 NK 细胞增殖和功能。

**2.1 基于免疫检查点阻断的治疗** 免疫检查点(IC)是能够向免疫系统提供激活或抑制信号的分子,负责维持免疫反应的稳态。免疫检查点封锁疗法,代表了癌症治疗的重要一步<sup>[11]</sup>。免疫检查点负责维持免疫反应的稳态,也可以对恶性肿瘤的抗肿瘤反应产生影响。NK 细胞表面存在多种免疫检查点分子,如 PD-1、TIGIT、CD96、TIM-3、LAG-3 等<sup>[12]</sup>,抑制 CTLA-4 或 PD-1 信号可显著提高转移性实体瘤患者的生存率<sup>[13]</sup>。最近被鉴定为基于 NK 细胞的免疫检查点抑制靶标的是 Siglec 家族受体,即 Siglec-7 和 Siglec-9、CD200 和 CD47。

HLA-G 表达保护靶细胞免受外周血和 NK 细胞系中的 NK 细胞细胞毒性。ILT2 识别 HLA-G 作为它们的配体,在胃癌中,HLA-G/ILT2 相互作用导致浸润性 NK 细胞增殖和细胞毒性的抑制<sup>[14]</sup>。这些发现表明 HLA-G 和 ILT2 发挥双重作用,因此,用抗体阻断该检查点被认为是实体瘤中可能的潜在靶标。

IgG4 抗 nkg2a 抗体 monalizumab 目前正在临床开发中,用于治疗各种实体肿瘤,或作为单药或与其他药物联合。monalizumab 与抗上皮生长因子受体(EGFR)抗体西妥昔单抗联合应用于头颈部鳞状细胞癌。anti-NKG2A 联合 PD-1/PD-L1 干扰剂,monalizumab 和 durvalumab 联合在转移性微卫星稳定型结直肠癌患者中首次在人体内剂量递增或剂量扩展 I 期试验中进行了评估,在对 PD-1/PD-L1 抗体反应较差的患者人群中发现了抗 PD-L1 抗体。

在抗 PD-1 免疫疗法耐药的肿瘤中,已经观察到包括 TIM-3 在内的其他免疫检查点上调。在这种情况下,结合使用抗 TIM-3 和抗 PD-1 抗体的治疗方法表明可以克服对 PD-1 封锁的适应性抵抗。TIM-3 是一种检查点受体,可在凋亡细胞上结合相关细胞黏附分子等多种配体,在不同类型的

恶性肿瘤中均发现循环和(或)肿瘤浸润的 TIM-3+NK 细胞频率较高,TIM-3 的阻断则导致体外和体内 NK 细胞毒性的增加。由此可见,TIM-3 在肺腺癌、胃癌、膀胱癌和食管癌等多种肿瘤类型中起着潜在预后标志物的作用。

淋巴细胞活化基因 3 蛋白(LAG-3)也是免疫检查点受体,在白细胞群体中广泛表达,包括 NK 细胞、活化的 T 细胞、B 细胞和浆细胞样树突细胞,并且已知在结合 MHC-II 类分子时诱导抑制性信号传导<sup>[15]</sup>。临床前证据表明 LAG-3 协同调节与 PD-1 的肿瘤免疫逃逸,并且 LAG-3 抑制增强 T 细胞介导的抗肿瘤免疫<sup>[16]</sup>。然而,LAG-3 在调节 NK 细胞介导的抗肿瘤免疫中的作用尚不清楚,该领域需要进一步研究。

在结肠癌患者中 TIGIT 在肿瘤浸润的 NK 细胞上高表达,并与 NK 细胞衰竭相关。抗 TIGIT 抗体、抗 PD-1 抗体或抗 TIGIT 抗体联合抗 PD-1 抗体的治疗效果取决于 NK 细胞的存在,说明 NK 细胞在检查点靶向免疫治疗中的重要性。NK 细胞和 CD8<sup>+</sup> T 细胞功能被 TIGIT 表达抑制,从而有助于肿瘤(结直肠)体内生长<sup>[17]</sup>。

组织肉瘤(STS)是胚胎来源于间充质的结缔组织中发生的一组罕见恶性肿瘤。PD-1 和 PD-L1 在 STS 中的表达与不良预后相关。ICI 已被广泛用于阻断该途径。联合治疗仍然是提高免疫应答和减缓 STS 疾病进展的重要策略之一。由于抗 iKIR(I-irilumab)和抗 NKG2A(monalizumab)是特异性 NK 细胞受体的靶点,因此评估这些药物在 STS 中的使用的研究将具有很大的价值。尽管其他受体如 TIGIT、LAG-3 和 TIM-3 等已被鉴定为 NK 细胞表达的 ICI,但在 STS 中对这些受体的研究仍然很少。

因此,NK 细胞联合免疫检查点抑制剂治疗作为一种新的思路,不仅可以精准、快速、高效地靶向肿瘤,又可以克服肿瘤的免疫逃逸,还可以提高 NK 细胞的功能<sup>[18]</sup>。

**2.2 基于细胞因子的治疗** NK 细胞的活化导致细胞因子释放,细胞因子影响免疫应答以及靶细胞。NK 细胞产生的促炎细胞因子(包括 IFN $\gamma$  和 TNF)对癌细胞具有抗增殖、抗血管生成和促凋亡的作用,其影响初始 CD4<sup>+</sup> T 细胞、刺激抗原呈递细胞(APC)和上调几乎所有细胞上的 MHC-I 类分子。在肿瘤组织内,髓源性抑制细胞(MDSC)、调节性 T 细胞(Treg 细胞)、肿瘤相关成纤维细胞和其他肿瘤

诱导的异常浸润物除了抑制 NK 细胞活化,还可以分泌代谢物和细胞因子,包括腺苷、转化生长因子- $\beta$ (TGF- $\beta$ )、前列腺素 E2 和吲哚胺 2,3-双加氧酶,细胞表面蛋白表达的变化与肿瘤进展相关,并导致肿瘤侵袭增加和 NK 细胞活性降低<sup>[19]</sup>。

NK 细胞的存活、增殖和功能受到局部细胞因子环境的调节,细胞因子可用于控制 NK 细胞生物学的多个方面。IL-2 已被 FDA 批准用于肾细胞癌和黑色素瘤,并且已显示增加外周 NK 细胞数量、NK 细胞细胞毒性和总存活率<sup>[20]</sup>。IL-15 被认为是 NK 细胞发育和存活的必需细胞因子,IL-15 同样激活 CD56<sup>-</sup> 和 CD56<sup>+</sup> NK 细胞,并导致两者的扩增。IL-15 比 IL-2 剂量更能增强 NK 细胞的增殖和杀伤能力,但不促进 Treg 细胞扩增<sup>[21]</sup>。在膀胱恶性肿瘤中,将 IL-2/IL-15 活化的 NK 细胞从健康供体过继转移到携带原位化学抗性膀胱肿瘤的免疫缺陷小鼠中可以导致肿瘤消退。

基于 NK 细胞的单一细胞因子疗法的疗效有限,未来的研究可以集中在联合治疗上,以获得更好的临床结果。

**2.3 CAR-NK 细胞的特点及应用** 过继性细胞免疫治疗通过向肿瘤患者回输经体外诱导培养的 NK 细胞,使其在机体中发挥直接或间接杀伤肿瘤细胞的作用,从而达到治疗肿瘤的目的,目前最值得关注的是,CAR-NK 细胞疗法和遗传修饰的 NK 细胞治疗<sup>[22]</sup>。CAR-NK 细胞的来源可分为自体 NK 细胞来源和异体 NK 细胞来源。自体 NK 细胞没有表现出良好的临床反应可能与自体 NK 细胞的功能障碍有关,如抑制性杀伤细胞免疫球蛋白样受体识别 MHC-I 类分子导致 NK 细胞功能受抑制,IL-2 的应用使外周血中抑制性的调节 T 细胞数量增加等<sup>[23]</sup>。相较之下,异体 NK 细胞的应用则更为广泛。异体 NK 细胞有多种来源,如脐血、外周血、胚胎干细胞、诱导多能干细胞和 NK 细胞系(如 NK-92)等<sup>[24]</sup>。

具有嵌合抗原受体的 NK 细胞(CAR-NK)被广泛用于晚期实体肿瘤的研究<sup>[25]</sup>。有研究在 3 例转移性结直肠癌患者腹腔内低剂量输注 CAR-NK 细胞后 2 例患者腹水量和腹水相关肿瘤数量显著减少。此外,在接受超声引导经皮注射治疗后在腹腔内输注 CAR-NK 细胞的另 1 例患者中观察到肝脏区域的肿瘤快速消退。在 3 例患者中均未观察到严重不良反应<sup>[26]</sup>。在肺癌动物模型中,XIAO et al 发现抑制 CD73 增加了 NKG2D-CAR-NK 细胞的

归巢,这些细胞靶向表达 NKG2D 配体的肿瘤细胞,提高了抗肿瘤反应<sup>[27]</sup>;CAR-NK 细胞在肝细胞癌(HCC)中也被研究过,SHI et al 发现抗 glypican-3 (GPC3)-CAR-NK 细胞对肝癌细胞具有明显的体外细胞毒性和细胞因子释放,在肝癌异种移植模型中具有明显的体内抗肿瘤作用且接受异体 NK 细胞免疫治疗的肝癌患者总体生存率得到了明显提高<sup>[28]</sup>。前列腺特异性抗原(PSA)、前列腺酸性磷酸酶(PAP)、PSCA 和 PSMA 是前列腺癌中恶性细胞优先表达的潜在靶点,抗 PSMA CAR-NK-92 细胞分泌大量 IFN- $\gamma$ ,对 PCa 细胞具有显著的溶解活性<sup>[29]</sup>。

NK 细胞系中的 NK-92 细胞在临床前研究中显示出针对肿瘤细胞的细胞毒性作用。目前,临床研究已表明,输注 NK-92 细胞在癌症患者中是安全的。例如,NK-92 细胞通过逆转 PD-1 在肺癌异种移植模型中的免疫抑制作用而表现出显著的肿瘤生长抑制,对 PD-L1<sup>+</sup> 实体瘤表现出高水平的细胞毒性,并在异种移植模型中抑制乳腺癌、肺癌和膀胱癌的生长<sup>[25]</sup>。但由于 NK-92 细胞株来源于淋巴瘤细胞,所以其回输安全性问题无法回避。同时,NK-92 细胞缺乏多种可以促发细胞毒性的天然受体,导致其在监视抗原丢失的肿瘤细胞时,也无法像原代 NK 细胞那样利用自身抗体来发挥抗肿瘤作用<sup>[30]</sup>。此外,脐带血被认为是一种具有明显优势的现成 NK 细胞来源。LIU et al 研究发现,来源于脐带血的 NK 细胞比外周血的 NK 细胞增殖能力更强,且不良反应更少。此外,冷冻的脐带血不仅容易获得高增殖能力的 NK 细胞,而且具有回输通用性(无需筛选合适的个体供体)<sup>[31]</sup>。

总的来说,NK 细胞的治疗反应被认为是抑制信号和活化信号的综合结果,而不同 NK 来源的 CAR-NK 细胞在增殖能力、细胞毒性等功能和安全性上存在着差异,这意味着今后仍需不断地筛选并改善 NK 细胞的功能,以增强 CAR-NK 的抗癌效果<sup>[32]</sup>。

### 3 新方向

目前 NK 细胞在实体瘤治疗中面临的主要问题包括肿瘤异质性、向肿瘤部位的运输和浸润差、体内存活率和持久性低以及免疫抑制性肿瘤微环境等。因此,实施 NK 细胞治疗需要更好地定义特定的 NK 细胞群,并确定各自的标志物,以及每个亚组中的功能和调节途径,从而使用不同的策略来治疗被不同 NK 细胞浸润的肿瘤。CAR-NK 细胞由于其

增强的反应性和重定向的特异性而被作为针对难治性恶性肿瘤的新型治疗方法受到越来越多的关注,但CAR-NK细胞的构建仍需进一步探索,未来需要证实通过上调肿瘤细胞上的活化配体来增加肿瘤细胞对NK细胞攻击的敏感性、诱导NK细胞针对肿瘤细胞的ADCC或抑制肿瘤微环境中的免疫抑制分子的方法是可行的,或者更加谨慎地选择联合治疗方案,比如CAR-NK细胞与CAR-T细胞联合是有前景的,特别是在血液系统恶性肿瘤患者中,NK细胞的细胞毒性迅速降低肿瘤负荷,降低CAR-T细胞相关毒性作用的风险,而T细胞的高增殖潜力和持久性更有前景。除了免疫治疗,最近的数据表明,诱导肿瘤细胞衰老的分子靶向药物可以激发NK细胞介导的抗肿瘤活性,使得NK细胞可能在未来多模式治疗肿瘤的策略中发挥关键作用。

### [参 考 文 献]

- [1] PRAGER I, LIESCHE C, VAN OOIJEN H, et al. NK Cells Switch From granzyme B To death Receptor-mediated Cytotoxicity During Serial Killing[J]. J Exp Med, 2019, 216:2113—2127.
- [2] BOURNAZOS S, WANG T T, DAHAN R, et al. Signaling by Antibodies: Recent Progress[J]. Annu Rev Immunol, 2017, 35: 285—311.
- [3] DI VITO C, MIKULAK J, ZAGHI E, et al. Cells To Cure Cancer[J]. Semin Immunol, 2019, 41:101—127.
- [4] CHIOSSONE L, VIENNE M, KERDILES Y M, et al. Natural Killer Cell Immunotherapies Against Cancer: Checkpoint Inhibitors and More[J]. Semin Immunol, 2017, 31:55—63.
- [5] SHIMASAKI N, JAIN A, CAMPANA D. NK Cells for Cancer Immunotherapy[J]. Nat Rev Drug Discov, 2020, 19:200—218.
- [6] AUDENET F, FARKAS A M, ANASTOS H, et al. Immune Phenotype of Peripheral Blood Mononuclear Cells in Patients with High-risk Non-muscle Invasive Bladder Cancer[J]. World J Urol, 2018, 36(11):1741—1748.
- [7] BJORKSTROM N K, LJUNGGREN H G, MICHAELSSON J. Emerging Insights Into Natural Killer Cells in Human Peripheral Tissues[J]. Nat Rev Immunol, 2016, 16(5):310—320.
- [8] XIA P, XU X Y. DKK3 Attenuates the Cytotoxic Effect of Natural Killer Cells on CD133+ Gastric Cancer Cells[J]. Mol Carcinog, 2017, 56(7):1712—1721.
- [9] DU Y, WEI Y. Therapeutic Potential of Natural Killer Cells in Gastric Cancer[J]. Front Immunol, 2019, 21(9):3095.
- [10] ANDRE P, DENIS C, SOULAS C, et al. Anti-NKG2A mAb is a Checkpoint Inhibitor That Promotes Anti-tumor Immunity by Unleashing Both T and NK cells[J]. Cell, 2018, 175(7):1731—1743.
- [11] JUNE C H, SADELAIN M. Chimeric Antigen Receptor Therapy[J]. N Engl J Med, 2018, 379:64—73.
- [12] CHIOSSONE L, VIENNE M, KERDILES Y M, et al. Natural Killer cell Immunotherapies Against Cancer: Checkpoint Inhibitors and More[J]. Semin Immunol, 2017, 31:55—63.
- [13] MINETTO P, GUOLO F, PESCE S, et al. Harnessing NK Cells for Cancer Treatment[J]. Front Immunol, 2019, 10:2836.
- [14] WAN R, WANG Z W, LI H, et al. Human Leukocyte Antigen-G Inhibits the Anti-tumor Effect of Natural Killer Cells via Immunoglobulin-like Transcript 2 in Gastric Cancer[J]. Cell Physiol Biochem, 2017, 44:1828—1841.
- [15] KHAN M, AROOJ S, WANG H. NK Cell-Based Immune Checkpoint Inhibition[J]. Front Immunol, 2020, 11:167.
- [16] WOO S R, TURNIS M E, GOLDBERG M V, et al. Immune Inhibitory Molecules LAG-3 and PD-1 Synergistically Regulate T-cell Function to Promote Tumoral Immune Escape[J]. Cancer Res, 2012, 72(4):917—927.
- [17] ZHANG Q, BI J, ZHENG X, et al. Blockade of the Checkpoint Receptor TIGIT prevents NK Cell Exhaustion and Elicits Potent Anti-tumor Immunity[J]. Nat Immunol, 2018, 19:723—732.
- [18] 刘思远, 陈琳, 夏安亮, 等. 嵌合抗原受体NK细胞治疗肝细胞癌的研究进展[J]. 南京医科大学学报:自然科学版, 2023, 43(5):595—603, 647.
- [19] EISINGER S, SARHAN D, BOURA V F, et al. Targeting a Scavenger Receptor on Tumor-associated Macrophages Activates Tumor cell Killing by Natural Killer Cells[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2020, 117(50):32005—32016.
- [20] SUTLU T, ALICI E. Natural Killer Cell-based Immunotherapy in Cancer: Current Insights and Future Prospects[J]. J Intern Med, 2009, 266(2):154—181.
- [21] M M BERRIEN - ELLIOTT, M BECKER - HAPAK, A F CASHEN, et al. Systemic IL-15 Promotes Allogeneic cell Rejection in Patients Treated with Natural Killer cell Adoptive Therapy, Blood, 2022, 139(8):1177—1183.
- [22] VALIPOUR B, VELAEI K, ABDELRAHI A, et al. NK cells: An Attractive Candidate for Cancer Therapy[J]. J Cell Physiol, 2019, 234:19352—19365.
- [23] LEE J Y, LEE E, HONG S W, et al. TCB2, a new Anti-human Interleukin-2 Antibody, Facilitates Heterodimeric IL-2 Receptor Signaling and Improves Anti-tumor Immunity[J]. Oncoimmunology, 2020, 9(1):1681869.
- [24] GROTE S, URENA - BAILEN G, CHAN K C, et al. In Vitro Evaluation of CD276-CAR NK-92 Functionality, Migration and Invasion Potential in the Presence of Immune Inhibitory Factors of the Tumor Microenvironment[J]. Cells, 2021, 10(5):1020.
- [25] FABIAN K P, PADGET M R, DONAHUE R N, et al. PD-L1 Targeting High-affinity NK (t-haNK) Cells Induce Direct Antitumor Effects and Target Suppressive MDSC Populations[J]. J Immunother Cancer, 2020, 8:e000450.
- [26] KHORASANI A B S, SANAEI M J, POURBAGHERI - SIGAROODI A, et al. CAR T cell Therapy in Solid Tumors; With an Extensive Focus on Obstacles and Strategies to Overcome the Challenges[J]. Int Immunopharmacol, 2021, 101(Pt B):108260.

- Pseudopods of Monocytes to Regulate Cell Polarity in Vitro[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2015, 112(12):1461—1470.
- [28] MAN Y, KUCUKAL E, LIU S, et al. A Microfluidic Device for Assessment of E-selectin-mediated Neutrophil Recruitment to Inflamed Endothelium and Prediction of Therapeutic Response in Sickle Cell Disease[J]. Biosensors and Bioelectronics, 2023, 222: 114921.
- [29] LEDDEROSE C, HASHIGUCHI N, VALSAMI E A, et al. Optimized Flow Cytometry Assays to Monitor Neutrophil Activation in Human and Mouse Whole Blood Samples[J]. Journal of Immunological Methods, 2023, 512:113403.
- [30] MALINOWSKI D, ZAWADZKA M, SAFRANOW K, et al. SELL and Gucy1a1 Gene Polymorphisms in Patients with Unstable Angina[J]. Biomedicines, 2022, 10(10):2494.
- [31] HUISKAMP R, VAN EWIJK W. Repopulation of the Mouse Thymus After Sublethal Fission Neutron Irradiation. i. Sequential Appearance of Thymocyte Subpopulations[J]. The Journal of Immunology, 1985, 134(4):2161—2169.
- [32] CAO M, CABRERA R, XU Y, et al. Gamma Irradiation Alters the Phenotype and Function of Cd4 + cd25 + Regulatory t Cells[J]. Cell Biology International, 2009, 33(5):565—571.
- [33] KERN P M, KEILHOLZ L, FORSTER C, et al. Low-dose Radiotherapy Selectively Reduces Adhesion of Peripheral Blood Mononuclear Cells to Endothelium in Vitro[J]. Radiotherapy and Oncology, 2000, 54:273—282.
- [34] CHEN Y, WILLIAMS J, DING I, et al. Radiation Pneumonitis and Early Circulatory Cytokine Markers[J]. Seminars in Radiation Oncology, 2002, 12(1):26—33.
- [35] SINCLAIR L V, FINLAY D, FEIJOO C, et al. Phosphatidylinositol-3-OH Kinase and Nutrient-sensing Mtor Pathways Control t Lymphocyte Trafficking[J]. Nature Immunology, 2008, 9(5):513—521.
- [36] CHAO C C, JENSEN R, DAILEY M O. Mechanisms of L-selectin Regulation by Activated t Cells[J]. The Journal of Immunology, 1997, 159(4):1686—1694.
- [37] KLINGER A, GEBERT A, BIEBER K, et al. Cyclical Expression of L-selectin (cd62L) by Recirculating t Cells[J]. International Immunology, 2009, 21(4):443—455.
- [38] DIOS-ESPONERA A, MELIS N, SUBRAMANIAN B C, et al. Pak1 Kinase Promotes Activated t cell Trafficking by Regulating the Expression of L-selectin and Ccr7[J]. Frontiers in Immunology, 2019, 10:370.
- [39] ROUQUETTE-JAZDANIAN A K, KORTUM R L, LI W, et al. MiR-155 Controls Lymphoproliferation in lat Mutant mice by Restraining t-cell Apoptosis via Ship-1/mTOR and Pak1/FOXO3/bim Pathways[J]. PLOS ONE, 2015, 10(6):e0131823.
- [40] MOHAMMED R N, WEHENKEL S C, GALKINA E V, et al. ADAM17-dependent Proteolysis of L-selectin Promotes Early Clonal Expansion of Cytotoxic t Cells[J]. Scientific Reports, 2019, 9(1):5487.
- [41] FINLAY D, CANTRELL D. Phosphoinositide 3-kinase and the Mammalian Target of Rapamycin Pathways Control t cell Migration; Pi3k and Mtor Pathways Control t-cell Migration[J]. Annals of the New York Academy of Sciences, 2010, 1183(1):149—157.
- [42] AGER A. ADAMs and Ectodomain Proteolytic Shedding in Leucocyte Migration; Focus on L-selectin and Adam17[J]. Current Immunology Reviews, 2012, 8(2):103—117.
- [43] CAPPENBERG A, MARGRAF A, THOMAS K, et al. L-selectin Shedding Affects Bacterial Clearance in the Lung; A new Regulatory Pathway for Integrin Outside-in Signaling[J]. Blood, 2019, 134(17):1445—1457.
- [44] HEDRICK S M, MICHELINI R H, DOEDENS A L, et al. FOXO Transcription Factors Throughout t Cell Biology[J]. Nature Reviews Immunology, 2012, 12(9):649—661.
- [45] WEI Z, DU Q, LI P, et al. Death-associated Protein Kinase 1 (dapk1) Controls cd8 + t cell Activation, Trafficking, and Antitumor Activity[J]. The FASEB Journal, 2021, 35(1):1—12.
- [46] DEMARIA M C, YEUNG L, PEETERS R, et al. Tetraspanin cd53 Promotes Lymphocyte Recirculation by Stabilizing L-selectin Surface Expression[J]. iScience, 2020, 23(5):101104.

[收稿日期] 2023-11-16

(上接第 306 页)

- [27] XIAO L, CEN D, GAN H, et al. Adoptive Transfer of NKG2D CAR mRNA-engineered Natural Killer Cells in Colorectal Cancer Patients[J]. Mol Ther, 2019, 27:1114—1125.
- [28] SHI L, LIN H, LI G, et al. Cisplatin Enhances NK Cells Immunotherapy Efficacy to Suppress HCC Progression via Altering the Androgen Receptor (AR) ULBP2 Signals[J]. Cancer Lett, 2016, 373(1):45—56.
- [29] WANG J. Purinergic Targeting Enhances Immunotherapy of CD73 + solid Tumors with PiggyBac-engineered Chimeric Antigen Receptor Natural Killer Cells[J]. J Immunother Cancer, 2018, 6(1):1—14.
- [30] LIU M, HUANG W, GUO Y, et al. CAR NK-92 Cells Targeting DLL3 Kill Effectively Small cell lung Cancer Cells in Vitro and in Vivo[J]. J Leukoc Biol, 2022, 112(4):901—911.
- [31] LIU E, TONG Y, DOTTI G, et al. Cord Blood NK Cells Engineered to Express IL-15 and a CD19-targeted CAR show Long-term Persistence and Potent Antitumor Activity[J]. Leukemia, 2018, 32(2):520—531.
- [32] MASKALENKO N A, ZHIGAREV D, CAMPBELL K S. Harnessing Natural Killer Cells for Cancer Immunotherapy: Dispatching the First Responders[J]. Nat Rev Drug Discov, 2022, 21(8):559—577.

[收稿日期] 2023-08-17