

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2026.03.012

· 综述 ·

## 基于NK细胞功能耗竭的肿瘤治疗新策略

### Therapeutic strategies to overcome NK cell functional exhaustion in cancer

张曜豪<sup>1,2</sup>, 任伟宏<sup>1</sup>, 沙雨<sup>2</sup> (1. 河南中医药大学 第一附属医院 检验科, 河南 郑州 450000; 2. 河南中医药大学 第一临床医学院, 河南 郑州 450000)

**[摘要]** NK细胞功能耗竭是导致肿瘤免疫逃逸的重要因素,其中肿瘤微环境(TME)中的转化生长因子(TGF)- $\beta$ 是诱导NK细胞耗竭的关键因子。为逆转TGF- $\beta$ 的抑制作用,目前研究主要聚焦于两大方向:在细胞工程方面,通过受体阻断及下游信号重定向等手段增强NK细胞对抑制信号的抵抗能力;在药物干预方面,用直接中和TGF- $\beta$ 、重编程TME,以及阻断其上游活化通路等策略,以恢复NK细胞的抗肿瘤功能。本文综述基于NK细胞的工程化策略及靶向TGF- $\beta$ 通路的相关药物研究进展,对未来治疗方向的优化进行展望,以期为推进NK细胞的肿瘤免疫治疗提供参考。

**[关键词]** NK细胞;功能耗竭;TGF- $\beta$ ;CAR-NK细胞;Smad信号通路

**[中图分类号]** R730.54 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2026) 03-0329-06

NK细胞作为固有免疫系统的主要效应细胞,能快速识别并清除病毒感染及恶性转化的细胞,其效应依赖于活化与抑制受体的平衡[如自然杀伤细胞家族2成员D(natural killer group 2 member D, NKG2D)、DNAX辅助分子-1(DNAX accessory molecule-1, DNAM-1)、自然细胞毒性受体30/46(natural cytotoxicity receptor 30/46, NKp30/46)等],以及穿孔素/颗粒酶介导的细胞溶解与干扰素- $\gamma$ (IFN- $\gamma$ )分泌等效应机制<sup>[1-2]</sup>。近年来,将嵌合抗原受体(CAR)引入NK细胞(CAR-NK细胞)成为细胞免疫治疗的重要方向之一。与CAR-T细胞相比,CAR-NK细胞在临床安全性方面表现出相对较低的细胞因子释放综合征(cytokine release syndrome, CRS)和移植物抗宿主病(graft-versus-host disease, GVHD)风险,并具备作为异体、可规模化供给的潜力,因此在实体瘤治疗转化中备受关注<sup>[3-5]</sup>。然而,肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)中由肿瘤细胞、肿瘤相关成纤维细胞、调节性T细胞和髓源性抑制细胞等产生或激活的多种抑制因子,显著限制了NK细胞的浸润与杀伤活性<sup>[6-7]</sup>。其中,转化生长因子- $\beta$ (TGF- $\beta$ )因其来源广泛、在肿瘤局部高表达且能通过多条途径抑制效应免疫细胞,被认为是TME中的关键抑制因子,并与免疫检查点阻断疗法耐药相关<sup>[8-9]</sup>。因此,解析TGF- $\beta$ 介导的NK细胞功能抑制机制并据此设计可转化的干预策略,是提升NK及CAR-NK细胞在实体瘤疗效的核心问题。

#### 1 NK细胞功能耗竭与肿瘤免疫逃逸

NK细胞通过死亡受体介导的凋亡及释放细胞毒性颗粒清除肿瘤或异常细胞,在抑制肿瘤发生发

展过程中起着重要作用<sup>[10]</sup>。在实体瘤的免疫微环境中,NK细胞常表现出功能耗竭或受抑状态,其主要表型包括:活化受体(如NKG2D、NKp30)表达下调、细胞因子(IFN- $\gamma$ 、TNF等)分泌减少、效应分子(穿孔素/颗粒酶)减少、增殖/生存能力下降,以及细胞毒性受损,伴随可能的抑制性免疫检查点分子上调,最终削弱对肿瘤细胞的免疫监视并促进免疫逃逸<sup>[7]</sup>。

NK细胞功能耗竭是多因素协同作用的结果。一方面,NK细胞内的信号通路失衡(活化信号受抑、抑制信号增强)直接削弱其效应功能;另一方面,肿瘤细胞及肿瘤相关基质通过分泌抑制性因子、诱导免疫抑制细胞[如调节性T细胞(Treg细胞)<sup>[11]</sup>、髓源性抑制细胞(MDSC)<sup>[12]</sup>、肿瘤相关巨噬细胞(TAM)<sup>[13]</sup>],以及重塑细胞外基质,限制NK细胞的浸润与扩增<sup>[6-7,10,14]</sup>;此外,代谢压力(低葡萄糖、低氧和高乳酸等)与营养匮乏通过抑制哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)/糖酵解途径等代谢通路进一步削弱NK细胞的增殖与细胞毒活性<sup>[15-16]</sup>。

NK细胞的耗竭不仅是其功能丧失的表现,亦是肿瘤实现免疫逃逸的重要机制。处于耗竭状态的NK细胞产生细胞因子和分泌穿孔素/颗粒酶的能力显著下降,激活受体表达下调且抑制性受体表达上调,从而减少对肿瘤细胞的识别与直接杀伤,降低抗体依赖细胞介导的细胞毒作用(ADCC)效能,最终促成肿瘤细胞在免疫监视下存活与扩增<sup>[17-19]</sup>。同时,耗

**[基金项目]** 国家自然科学基金(82174146);中国博士后科学基金(HN2024099);河南省自然科学基金青年科学基金(252300420617)

**[作者简介]** 张曜豪,硕士生

**[通信作者]** 任伟宏(扫码获取作者通信方式)



竭伴随的代谢劣势和趋化受限使NK细胞难以有效浸润肿瘤实质,进一步在空间上助长肿瘤“免疫豁口”的形成<sup>[16,20]</sup>。因此,NK细胞功能耗竭既是肿瘤微环境压制的结果,也是肿瘤免疫逃逸的驱动因子——它与肿瘤进展、转移及对免疫疗法抵抗性增加相关,这提示恢复或增强NK细胞功能在阻断免疫逃逸策略中具有重要意义。

## 2 NK细胞功能耗竭的细胞与分子机制

在NK细胞耗竭中,TGF- $\beta$ 占据核心地位,其前体以潜在复合物形式沉积于细胞外基质中,并可被整合素与蛋白酶激活释放为活性配体<sup>[21]</sup>。活性TGF- $\beta$ 来源于肿瘤细胞及多种免疫抑制细胞(Treg细胞、MDSC、TAM等),并通过双重机制抑制NK细胞功能:一方面经Sma和Mad相关蛋白(small mothers against decapentaplegic, SMAD)依赖途径介导转录抑制,降低活化受体与效应基因表达;另一方面经非SMAD路径(例如抑制mTOR、激活TAK1-p38/JNK等)扰乱细胞代谢与应激反应,促使NK细胞进入短期的功能抑制或长期的耗竭/表型转换(如向ILC1样表型的偏移)<sup>[22-24]</sup>。这些相互作用不仅限制了单次细胞疗法的即刻效应,也阻碍了持续的肿瘤免疫控制与免疫记忆的建立<sup>[5]</sup>。

### 2.1 经典SMAD通路

TGF- $\beta$ 通过与其受体TGF $\beta$ R II/I结合,诱导SMAD2/3磷酸化并与SMAD4形成复合体进入细胞核,从而调控广泛的基因表达,重塑受体谱、代谢状态及分泌程序(图1)。近期研究进一步凸显了SMAD轴在NK细胞抑制中的核心作用。REA等<sup>[25]</sup>利用CRISPR-Cas9敲除人源NK细胞中的SMAD4,发现其在TGF- $\beta$ 与激活素A(activin A)的存在下仍能维持细胞毒性、细胞因子分泌及IL-2/IL-15介导的增殖;更重要的是,SMAD4缺失在多种NK细胞平台(包括CD19-CAR NK细胞与干细胞来源NK细胞)及移植瘤模型中显著增强了抗肿瘤效应,提示SMAD4敲除是抵抗TGF- $\beta$ 抑制的有效策略。与此同时,LI等<sup>[26]</sup>发现,SMAD4可通过m<sup>6</sup>A结合蛋白YTHDF2调控NKG2D依赖的激活,提示SMAD4还可能在微环境中参与复杂的转录后与翻译后网络调节。值得注意的是,不同SMAD成员可能具有功能差异:靶向SMAD3的研究<sup>[27]</sup>显示,抑制SMAD3能促进NK细胞分泌粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF)并增强其对肺癌的免疫刺激作用;而在急性髓系白血病中,TGF- $\beta$ 1则通过SMAD3信号上调NK细胞表面的CD96分子,从而抑制IFN- $\gamma$ 的产生<sup>[28]</sup>。总之,

SMAD3/4在NK细胞功能调控中呈现亚型及背景依赖性,其作用模式可能因组织与病理环境而异。

### 2.2 非经典通路与代谢失调

TGF- $\beta$ 对NK细胞的抑制并不限于SMAD依赖的转录抑制,还通过扰动细胞代谢程序与信号转导网络,快速并多靶点地耗竭NK细胞的效应功能<sup>[29]</sup>。多项研究<sup>[30-33]</sup>表明,TGF- $\beta$ 能够抑制PI3K-AKT-TOR信号轴的活性,进而抑制以糖酵解和氧化磷酸化为基础的能量供应与生物合成通路,导致细胞代谢适应性下降、蛋白质合成受限,从而减少穿孔素/颗粒酶的生成并降低IFN- $\gamma$ 等促炎细胞因子的分泌,直接削弱细胞的快速杀伤能力与应急反应。单细胞转录组学在膀胱癌浸润NK细胞中的研究发现,与TGF- $\beta$ 信号相关基因表达的整体上调,同时观察到FcyRIIIa/CD16表达降低,并伴随向组织驻留或ILC1样表型的偏移;这些表型改变降低了NK细胞的ADCC能力,而阻断TGF- $\beta$ 通路可部分恢复CD16表达并提高抗体依赖的细胞毒作用,说明TGF- $\beta$ 在调控抗体介导效应中具有关键作用<sup>[34]</sup>。在转录与表型层面,TGF- $\beta$ 还可通过下调关键转录因子(如Eomes)间接降低IL-15受体亚基(IL-15R $\beta$ / $\gamma$ c)的表达,因而削弱肿瘤浸润NK细胞对IL-15的感受性与增殖响应,限制其体内扩增与持久性<sup>[35]</sup>;此外,非经典信号通路(例如TAK1-p38/JNK)被提示在驱动NK $\rightarrow$ ILC1样转分化过程中发挥作用,这一转分化既伴随表面受体谱的重塑,也常伴随代谢程序的改变,进一步放大功能缺失的维度并可能导致长期耗竭表型的形成<sup>[36]</sup>。上述分子与代谢改变在表型上协同导致NK细胞在实体瘤中的识别、动员与杀伤能力显著下降,并与免疫治疗耐受相关。

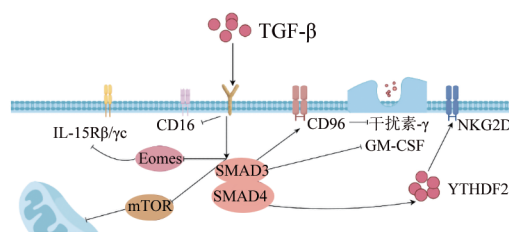


图1 TGF- $\beta$ 参与NK细胞功能耗竭的分子机制

## 3 逆转NK细胞功能耗竭的工程化策略

基于对上述机制的理解,研究者已在NK细胞工程化改造设计中开发出多类策略以恢复抗肿瘤功能,包括从受体层面到下游转录水平的信号阻断、信号反转、促存活/代谢支持等。在TME中阻断TGF- $\beta$ 信号可以在不同层面实现:一类策略直接切断受体-配体的感知(例如敲除或功能性抑制TGF- $\beta$ R II);另

一类则通过靶向破坏下游 SMAD 介导的转录程序以阻断抑制性转录反应。两种方法在原理上各有利弊,但在临床前研究中均展现出恢复 NK/CAR-NK 细胞功能的可行性。

### 3.1 受体层面干预

在受体层面,CHEN 等<sup>[37]</sup>通过在诱导多能干细胞 (induced pluripotent stem cell, iPSC) 来源 NK 细胞上采用 TALEN 技术同时实现稳定的 TGF- $\beta$  II 基因敲除与 IL-15 表达 (IL-15<sup>+/+</sup>/TGF- $\beta$  II<sup>-/-</sup>), 直接表明可以将受体缺失策略与促存活因子整合入“可扩展来源”细胞治疗产品的生产工艺,从而兼顾抗抑制信号阻断与细胞体外扩增/存活的需要;此外,THANGARAJ 等<sup>[38]</sup>在 iPSC 来源 NK 细胞的肿瘤模型研究中证实,破坏 TGF- $\beta$  信号通路对于实现对实体瘤(如肝细胞癌)的有效细胞毒性至关重要,实验证据支持将受体阻断作为针对实体瘤的优先干预策略(图2)。

### 3.2 下游信号通路层面干预

在靶向策略的下游切入点方面,研究<sup>[25]</sup>表明,直接干预转录/信号传导组件能够有效对抗 TGF- $\beta$  介导的免疫抑制。利用 CRISPR-Cas9 敲除 SMAD4 的研究在体外与体内肿瘤模型中均表明:破坏 SMAD 信号轴能够使人源 NK 细胞在 TGF- $\beta$ /activin A 存在下仍保持颗粒酶释放和促炎细胞因子产生,并显著提升其体内抗肿瘤活性,提示下游通路阻断可作为受体层面阻断的有益补充方案。从机制上讲,下游靶向可绕开配体-受体网络中的冗余与配体谱复杂性,从而实现更直接的信号阻断;但与此同时,这类策略需要额外关注 SMAD 家族在胚胎发育、组织稳态及其他生理过程中的广泛功能,评估系统性脱靶效应与安全性风险是临床转化前的关键步骤。

另外,研究者也在探索将抑制性信号“反向利用”或“重定向”为激活信号的工程化策略,以在高 TGF- $\beta$  的微环境中维持或提高细胞治疗效能。REN 等<sup>[39]</sup>报道的 TGF- $\beta$  II/IL-21R 嵌合细胞因子受体能够把 TGF- $\beta$  刺激转换为 IL-21 型促增殖/促效应信号,从而在胃癌等高 TGF- $\beta$  微环境中改善 CAR-NK 细胞的扩增与抗肿瘤功能;SHIN 等<sup>[40]</sup>提出的自身激活的 CAR-NK 细胞通过内部激活回路在 TGF- $\beta$ 1 富集条件下维持或自激化效应功能。总之,这些下游重定向与自激活策略为在抑制性肿瘤微环境中实现持久、可控的细胞效应提供了可行路径,但其长期安全性与可控性仍需进一步系统性评估。

综上,受体阻断、下游靶向与信号重定向是互补而非互斥的。受体或下游的永久性改造可提供持续的抗抑制能力,而将信号重定向策略与 IL-15 等促存活因子联合应用则有助于提升体内存活率与效应功

能;与此同时,这类增强策略也增加了对安全性监测、可控性设计与风险缓解措施的需求。

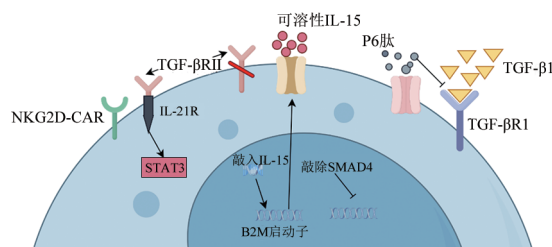


图2 NK细胞工程改造

## 4 靶向NK细胞功能耗竭的治疗新策略

近年来,针对 TME 中 TGF- $\beta$  的药物学干预已从单一的抗体或小分子抑制演进为多模态、精确递送与微环境重编程并举的策略,可为 NK 或 CAR-NK 细胞疗法提供重要的支援(图3)。

第一类工程策略通过分子生物学手段直接中和或“陷阱化”TME 中的抑制性 TGF- $\beta$  信号,并将此功能与免疫检查点分子阻断耦合,从而实现协同免疫激活。典型实例如 bintrafusp alfa (一种 anti-PD-L1 与 TGF- $\beta$  trap 的融合分子),其在多种前临床模型中均可增强 T 细胞及 NK 细胞的效应活性;以及近期报道的三功能双特异抗体 BPB-101,能够同时靶向糖蛋白 A 重复优势蛋白 (glycoprotein A repetitions predominant, GARP)-TGF- $\beta$  复合体(或潜在活化形式)、游离 TGF- $\beta$  与 PD-L1,从而在单一生物制剂内实现对多重抑制环路的联合调控,证明了复合免疫调节分子在概念和可行性上的优势<sup>[41-42]</sup>。尽管此类分子在放大局部免疫效应方面具有明显优势,但 TGF- $\beta$  在胚胎发育、组织稳态、纤维化及免疫耐受等生理过程中承担重要功能,因此全身性抑制可能导致器官毒性与免疫相关不良反应。总体而言,该类分子在增强肿瘤局部免疫方面具有策略性优势,但同时伴随生物学风险<sup>[43]</sup>。

第二类策略侧重于通过微环境层面的重编程或间接协同作用来降低肿瘤内免疫抑制阈值。具体而言,改造肿瘤血管或基质以改善免疫细胞浸润,或通过小分子/生物制剂激活先天免疫受体,可在不直接靶向 TGF- $\beta$  信号的前提下放大抗肿瘤免疫。例如 Fc-VEGF 融合蛋白——该类分子可促进肿瘤内免疫重编程并增强效应细胞浸润,伴随肿瘤微环境中 TGF- $\beta$  表达的下降,从而间接增强 PD-1/PD-L1 阻断与细胞治疗的疗效<sup>[44]</sup>;此外,将 TLR9 激动剂与针对 TGF- $\beta$ 2 的抑制剂联合应用能够协同激活肿瘤浸润的淋巴细

胞并增强其效应功能,支持免疫激动剂与TGF- $\beta$ 抑制剂联合用于克服局部免疫抑制的策略可行性<sup>[45]</sup>。

第三类策略集中于通过局部递送或短期预激活来临时提升细胞耐受性并放大即刻抗肿瘤活性,以避免永久性基因改造可能带来的系统性风险。纳米/化学预激活策略已被证明能够在输注前或局部肿瘤灶实现对NK细胞代谢与抗凋亡通路的短时增强,从而提高其在TGF- $\beta$ 富集微环境中的存活与效应分子表达,改善首剂植入后的早期功能发挥<sup>[46]</sup>。

此外,针对TGF- $\beta$ 活化上游的靶点(如GARP)可通过降低活性TGF- $\beta$ 的生成来减少微环境抑制负荷,为传统配体中和策略提供精细化补充<sup>[47]</sup>。实验证据<sup>[48]</sup>亦显示,在若干肿瘤模型中将抗TGF- $\beta$ 药物与化疗或PD-1阻断联合使用可有效重塑肿瘤免疫景观,促进T/NK细胞浸润与活化,因而为将药物中和作为细胞疗法的短期辅助手段提供了功能学依据。

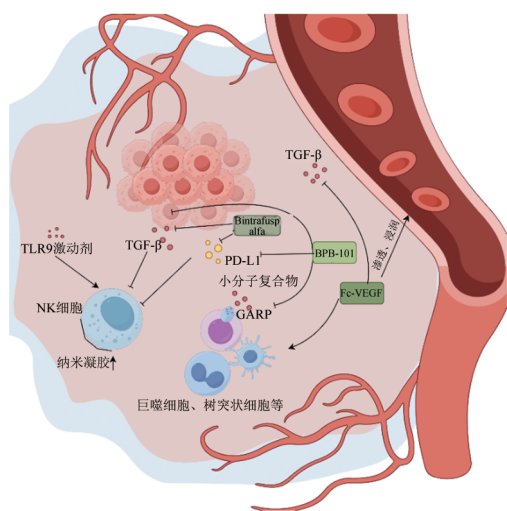


图3 药物治疗

总体而言,上述策略对CAR-NK细胞的最大价值在于作为局部支援,药物或融合蛋白可在细胞输注前后短期解除代谢与信号抑制,而长期抗肿瘤控制仍宜依赖工程化细胞以降低系统抑制的安全风险。目前多数证据仍为临床前研究,双/三功能分子与局部递送策略尽管前景可期,但其长期安全性与在人体中的疗效需通过系统化临床试验来验证。

## 5 结语

NK细胞主要通过死亡受体介导的凋亡及穿孔素/颗粒酶介导的细胞毒作用在肿瘤免疫监视中发挥关键作用。然而,TME中富集的TGF- $\beta$ 可同时经SMAD依赖与SMAD非依赖通路诱导下游转录与代谢重编程,抑制效应基因表达并改变NK细胞的代谢与分化状态,从而削弱其增殖、能量适应与即时细胞

毒性。鉴于不同NK细胞亚群对信号抑制的响应存在异质性,解析这种分子互作及亚群特异性的响应谱对设计有针对性的干预措施尤为重要。

当前用于克服TGF- $\beta$ 介导抑制的策略可大致分为两类:一类在肿瘤或微环境水平降低或局部中和活性TGF- $\beta$ ,包括肿瘤局部释放的配体陷阱、双功能融合蛋白或基于纳米载体的定向给药;另一类通过细胞工程化赋予NK/CAR-NK细胞对TGF- $\beta$ 的耐受性或改写其信号输出,例如敲除受体、干预SMAD轴或代谢通路,以及构建将抑制配体结合转化为激活信号的嵌合开关受体。前者在短期恢复局部免疫功能并在若干临床前/早期临床研究中显示协同潜力,但因TGF- $\beta$ 在胚胎发育、伤口愈合、组织稳态与纤维化中的生理作用,全身性或长期中和可能导致创伤愈合受损、纤维化或免疫稳态紊乱,强调了肿瘤定位递送的重要性<sup>[49]</sup>;后者则可为细胞治疗提供更持久的抗抑制能力并增强肿瘤靶向效能,但其临床转化受制于多重挑战——包括高效且可重复的非致病性基因改造与放大生产流程、严格的质量控制与放行标准、基因编辑脱靶与长期毒性风险,以及伦理与监管要求。

此外,单一靶向策略易受通路冗余、非经典旁路及细胞外基质中前体TGF- $\beta$ 储备的影响,工程化细胞在实体瘤中仍面临迁移、定植及长期功能维持的瓶颈;同时,现有动物模型与体外体系对人类TME的模拟能力有限,且缺乏可用于患者分层与疗效预测的成熟生物标志物体系,这些因素均制约了从临床前证据到临床验证的可复现性。为应对上述局限,未来可以推进多模块、多靶点的工程化设计与可控、局部化的药物学中和相结合,同时在产品层面嵌入安全开关与剂量可调控机制,最终通过分阶段、渐进式的临床试验加以验证。通过多模态协同与严密的安全与生物标志物驱动的临床路径,工程化NK/CAR-NK疗法有望在实体瘤中实现安全且持久的临床效益。

## [参考文献]

- [1] WANG D R, DOU L Y, SUI L H, et al. Natural killer cells in cancer immunotherapy[J]. MedComm, 2024, 5(7): e626. DOI: 10.1002/mco2.626.
- [2] CIGALOTTO L, MARTINVALET D. Granzymes in health and diseases: the good, the bad and the ugly[J]. Front Immunol, 2024, 15: 1371743. DOI:10.3389/fimmu.2024.1371743.
- [3] LASKOWSKI T J, BIEDERSTÄDT A, REZVANI K. Natural killer cells in antitumour adoptive cell immunotherapy[J]. Nat Rev Cancer, 2022, 22(10): 557-575. DOI:10.1038/s41568-022-00491-0.
- [4] JØRGENSEN L V, CHRISTENSEN E B, BARNKOB M B, et al. The clinical landscape of CAR NK cells[J]. Exp Hematol Oncol, 2025, 14(1): 46. DOI:10.1186/s40164-025-00633-8.

- [5] PENG L, SFERRUZZA G, YANG L J, et al. CAR-T and CAR-NK as cellular cancer immunotherapy for solid tumors[J]. *Cell Mol Immunol*, 2024, 21(10): 1089-1108. DOI: 10.1038/s41423-024-01207-0.
- [6] KUZNETSOVA A V, GLUKHOVA X A, BELETSKY I P, et al. NK cell activity in the tumor microenvironment[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2025, 13: 1609479. DOI:10.3389/fcell.2025.1609479.
- [7] JIA H, YANG H M, XIONG H X, et al. NK cell exhaustion in the tumor microenvironment[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1303605. DOI:10.3389/fimmu.2023.1303605.
- [8] BATLLE E, MASSAGUÉ J. Transforming growth factor- $\beta$  signaling in immunity and cancer[J]. *Immunity*, 2019, 50(4): 924-940. DOI: 10.1016/j.immuni.2019.03.024.
- [9] MARIATHASAN S, TURLEY S J, NICKLES D, et al. TGF $\beta$  attenuates tumour response to PD-L1 blockade by contributing to exclusion of T cells[J]. *Nature*, 2018, 554(7693): 544-548. DOI: 10.1038/nature25501.
- [10] CHEN S M, ZHU H T, JOUNAIDI Y. Comprehensive snapshots of natural killer cells functions, signaling, molecular mechanisms and clinical utilization[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, 9(1): 302. DOI:10.1038/s41392-024-02005-w.
- [11] WANG L L, LIANG Y, ZHAO C X, et al. Regulatory T cells in homeostasis and disease: molecular mechanisms and therapeutic potential[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2025, 10(1): 345. DOI: 10.1038/s41392-025-02326-4.
- [12] HU T Y, ZHAI J X, YANG Z D, et al. Myeloid-derived suppressor cells in cancer: mechanistic insights and targeted therapeutic innovations[J]. *MedComm*, 2025, 6(6): e70231. DOI: 10.1002/mco2.70231.
- [13] JI Z Z, CHAN M K, CHAN A S, et al. Tumour-associated macrophages: versatile players in the tumour microenvironment[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2023, 11: 1261749. DOI:10.3389/fcell.2023.1261749.
- [14] HU Q, ZHU Y F, MEI J, et al. Extracellular matrix dynamics in tumor immunoregulation: from tumor microenvironment to immunotherapy[J]. *J Hematol Oncol*, 2025, 18(1): 65. DOI:10.1186/s13045-025-01717-y.
- [15] KENNEDY P R, ARVINDAM U S, PHUNG S K, et al. Metabolic programs drive function of therapeutic NK cells in hypoxic tumor environments[J]. *Sci Adv*, 2024, 10(44): eadn1849. DOI: 10.1126/sciadv.adn1849.
- [16] MIAO L X, LU C L, ZHANG B, et al. Advances in metabolic reprogramming of NK cells in the tumor microenvironment on the impact of NK therapy[J]. *J Transl Med*, 2024, 22(1): 229. DOI: 10.1186/s12967-024-05033-w.
- [17] MELERO I, OCHOA M C, MOLINA C, et al. Intratumoral co-injection of NK cells and NKG2A-neutralizing monoclonal antibodies[J]. *EMBO Mol Med*, 2023, 15(11): e17804. DOI: 10.15252/emmm.202317804.
- [18] LI Y, LI Z, TANG Y S, et al. Unlocking the therapeutic potential of the NKG2A-HLA-E immune checkpoint pathway in T cells and NK cells for cancer immunotherapy[J]. *J Immunother Cancer*, 2024, 12(10): e009934. DOI:10.1136/jitc-2024-009934.
- [19] XIE J, LIU X F, ZHOU T, et al. Overexpressing natural killer group 2 member A drives natural killer cell exhaustion in relapsed acute myeloid leukemia[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2025, 10(1): 143. DOI:10.1038/s41392-025-02228-5.
- [20] AHN M, ALI A, SEO J H. Mitochondrial regulation in the tumor microenvironment: targeting mitochondria for immunotherapy[J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1453886. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1453886.
- [21] PENG D D, FU M Y, WANG M N, et al. Targeting TGF- $\beta$  signal transduction for fibrosis and cancer therapy[J]. *Mol Cancer*, 2022, 21(1): 104. DOI:10.1186/s12943-022-01569-x.
- [22] CHEN W J. TGF- $\beta$  regulation of T cells[J]. *Annu Rev Immunol*, 2023, 41: 483-512. DOI:10.1146/annurev-immunol-101921-045939.
- [23] HE S Y, ZHENG L, QI C J. Myeloid-derived suppressor cells (MDSCs) in the tumor microenvironment and their targeting in cancer therapy[J]. *Mol Cancer*, 2025, 24(1): 5. DOI: 10.1186/s12943-024-02208-3.
- [24] ZHANG Y E. Non-smad pathways in TGF- $\beta$  signaling[J]. *Cell Res*, 2009, 19(1): 128-139. DOI:10.1038/cr.2008.328.
- [25] REA A, SANTANA-HERNÁNDEZ S, VILLANUEVA J, et al. Enhancing human NK cell antitumor function by knocking out SMAD4 to counteract TGF $\beta$  and activin A suppression[J]. *Nat Immunol*, 2025, 26(4): 582-594. DOI:10.1038/s41590-025-02103-z.
- [26] LI X X, WANG Y L, CAI L, et al. SMAD4 enhances the cytotoxic efficacy of human NK cells against colorectal cancer cells *via* the m(6)a reader YTHDF2[J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1440308. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1440308.
- [27] LIAN G Y, WANG Q M, MAK T S, et al. Disrupting Smad3 potentiates immunostimulatory function of NK cells against lung carcinoma by promoting GM-CSF production[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2024, 81(1): 262. DOI:10.1007/s00018-024-05290-4.
- [28] ZHANG Q, HUANG T, LI X M, et al. Prognostic impact of enhanced CD96 expression on NK cells by TGF- $\beta$ 1 in AML[J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 141: 112958. DOI:10.1016/j.intimp.2024.112958.
- [29] SLATTERY K, GARDINER C M. NK cell metabolism and TGF $\beta$  - implications for immunotherapy[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 2915. DOI:10.3389/fimmu.2019.02915.
- [30] VIEL S, MARÇAIS A, GUIMARAES F S, et al. TGF- $\beta$  inhibits the activation and functions of NK cells by repressing the mTOR pathway[J]. *Sci Signal*, 2016, 9(415): ra19. DOI:10.1126/scisignal.aad1884.
- [31] VIEL S, BESSON L, MAROTEL M, et al. Regulation of mTOR, metabolic fitness, and effector functions by cytokines in natural killer cells[J]. *Cancers*, 2017, 9(10): 132. DOI: 10.3390/cancers9100132.
- [32] WANG D Y, SUN Z M, ZHU X Y, et al. GARP-mediated active TGF- $\beta$ 1 induces bone marrow NK cell dysfunction in AML patients with early relapse post-allo-HSCT[J]. *Blood*, 2022, 140(26): 2788-2804. DOI:10.1182/blood.2022015474.
- [33] HU A K, SUN L, LIN H, et al. Harnessing innate immune pathways for therapeutic advancement in cancer[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, 9(1): 68. DOI:10.1038/s41392-024-01765-9.
- [34] WONG J K M, MCCULLOCH T R, ALIM L, et al. TGF- $\beta$  signalling limits effector function capacity of NK cell anti-tumour immunity in human bladder cancer[J]. *EBioMedicine*, 2024, 104: 105176. DOI:10.1016/j.ebiom.2024.105176.
- [35] SHI Y J, ZHENG X D, PENG H, et al. The E3 ubiquitin ligase

- FBXO38 maintains the antitumor function of natural killer cells by sustaining IL15R signaling[J]. *Cancer Immunol Res*, 2024, 12(10): 1438-1451. DOI:10.1158/2326-6066.CIR-23-1061.
- [36] HAWKE L G, MITCHELL B Z, ORMISTON M L. TGF- $\beta$  and IL-15 synergize through MAPK pathways to drive the conversion of human NK cells to an innate lymphoid cell 1-like phenotype[J]. *J Immunol*, 2020, 204(12): 3171-3181. DOI:10.4049/jimmunol.1900866.
- [37] CHEN A P, GAO P, LIN L, et al. An improved approach to generate IL-15(+/-)/TGF $\beta$ 2 (-/-) iPSC-derived natural killer cells using TALEN[J]. *Cell Rep Methods*, 2024, 4(9): 100857. DOI:10.1016/j.crmeth.2024.100857.
- [38] THANGARAJ J L, COFFEY M, LOPEZ E, et al. Disruption of TGF- $\beta$  signaling pathway is required to mediate effective killing of hepatocellular carcinoma by human iPSC-derived NK cells[J]. *Cell Stem Cell*, 2024, 31(9): 1327-1343.e5. DOI: 10.1016/j.stem.2024.06.009.
- [39] REN Y J, XUE M, HUI X H, et al. Chimeric cytokine receptor TGF- $\beta$  R II/IL-21R improves CAR-NK cell function by reversing the immunosuppressive tumor microenvironment of gastric cancer[J]. *Pharmacol Res*, 2025, 212: 107637. DOI:10.1016/j.phrs.2025.107637.
- [40] SHIN S H, LEE Y E, YOON H N, et al. An innovative strategy harnessing self-activating CAR-NK cells to mitigate TGF- $\beta$ 1-driven immune suppression[J]. *Biomaterials*, 2025, 314: 122888. DOI:10.1016/j.biomaterials.2024.122888.
- [41] XU W X, XU J Y, LI P C, et al. Discovery and preclinical evaluation of BPB-101: a novel triple functional bispecific antibody targeting GARP-TGF- $\beta$  complex/SLC, free TGF- $\beta$  and PD-L1[J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1479399. DOI:10.3389/fimmu.2024.1479399.
- [42] KMENT J, NEWSTED D, YOUNG S, et al. Blockade of TGF- $\beta$  and PD-L1 by bintrafusp alfa promotes survival in preclinical ovarian cancer models by promoting T effector and NK cell responses[J]. *Br J Cancer*, 2024, 130(12): 2003-2015. DOI:10.1038/s41416-024-02677-9.
- [43] DENG Z Q, FAN T, XIAO C, et al. TGF- $\beta$  signaling in health, disease, and therapeutics[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, 9(1): 61. DOI:10.1038/s41392-024-01764-w.
- [44] KUO C L, CHOU H Y, LIEN H W, et al. A Fc-VEGF chimeric fusion enhances PD-L1 immunotherapy *via* inducing immune reprogramming and infiltration in the immunosuppressive tumor microenvironment[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2023, 72(2): 351-369. DOI:10.1007/s00262-022-03255-9.
- [45] YAO Y P, LI J H, QU K, et al. Immunotherapy for lung cancer combining the oligodeoxynucleotides of TLR9 agonist and TGF- $\beta$ 2 inhibitor[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2023, 72(5): 1103-1120. DOI:10.1007/s00262-022-03315-0.
- [46] CHOI S H, CHO H B, CHOI J H, et al. Nano-chemical priming strategy to enhance TGF- $\beta$  resistance and anti-tumor activity of natural killer cells[J]. *J Control Release*, 2024, 367: 768-778. DOI: 10.1016/j.jconrel.2024.02.008.
- [47] JIANG A P, QIN Y, SPRINGER T A. Loss of LRRC33-dependent TGF $\beta$ 1 activation enhances antitumor immunity and checkpoint blockade therapy[J]. *Cancer Immunol Res*, 2022, 10(4): 453-467. DOI:10.1158/2326-6066.CIR-21-0593.
- [48] LUCARINI V, MELAIU O, D' AMICO S, et al. Combined mitoxantrone and anti-TGF $\beta$  treatment with PD-1 blockade enhances antitumor immunity by remodelling the tumor immune landscape in neuroblastoma[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2022, 41(1): 326. DOI:10.1186/s13046-022-02525-9.

[收稿日期] 2025-09-07

[修回日期] 2026-01-15

[本文编辑] 向正华