

## 嵌合抗原受体自然杀伤细胞联合治疗前列腺癌的研究进展

李鑫,莫仁,贾剑超综述 迟宁审校



基金项目: 内蒙古自治区自然科学基金项目(2025LHMS08008)

作者单位: 010010 呼和浩特,内蒙古医科大学内蒙古临床医学院(李鑫、迟宁);内蒙古自治区人民医院泌尿外科

(莫仁、迟宁);内蒙古自治区人民医院临床研究中心(贾剑超)

通信作者: 迟宁, E-mail: chining53@126.com

**【摘要】** 嵌合抗原受体自然杀伤(CAR-NK)细胞是前列腺癌免疫治疗的新策略,以前列腺特异性膜抗原(PSMA)、前列腺干细胞抗原(PSCA)为关键靶点构建CAR-NK细胞,在临床前研究中取得显著抗肿瘤效应。通过优化CAR结构、联合免疫检查点抑制剂、分子靶向药物策略可提升疗效与安全性。尽管在临床转化上面临挑战,但CAR-NK细胞疗法有望为前列腺癌患者提供新的治疗选择。文章就CAR-NK细胞技术在前列腺癌治疗中的研究进展作一综述。

**【关键词】** 前列腺癌;嵌合抗原受体自然杀伤细胞;免疫疗法;靶向治疗;联合治疗

**【中图分类号】** R737.25 **【文献标识码】** A

**Research progress and prospect of CAR-NK cell combined therapy for prostate cancer** Li Xin\*, Mo Ren, Jia Jianchao, Chi Ning.\* Inner Mongolia Medical University, Inner Mongolia Clinical Medical College, Inner Mongolia Autonomous Region, Hohhot 010010, China

**Funding program:** Natural Science Foundation of Inner Mongolia Autonomous Region (2025LHMS08008)

**Corresponding author:** Chi Ning, E-mail: chining53@126.com

**【Abstract】** Chimeric Antigen Receptor Natural Killer (CAR-NK) cells as a new strategy for immunotherapy of prostate cancer. This article reviews the construction of CAR-NK cells with prostate-specific Membrane Antigen (PSMA) and Prostate Stem Cell Antigen (PSCA) as key targets. Significant anti-tumor effects achieved in preclinical studies. At the same time, strategies such as optimizing the CAR structure, combining immune checkpoint inhibitors, and molecular targeted drugs were explored to enhance efficacy and safety. Despite the challenges in clinical translation, CAR-NK cell therapy is expected to offer a new treatment option for patients with prostate cancer. This article provides a comprehensive review of the research progress of CAR-NK cell technology in the treatment of prostate cancer.

**【Key words】** Prostate cancer; Chimeric antigen receptor natural killer cells; Immunotherapy; Targeted therapy; Combined therapy

前列腺癌是全球男性最常见的恶性肿瘤之一,其晚期阶段的治疗仍是临床重大挑战。对于转移性去势抵抗性前列腺癌(mCRPC)患者,现有化疗、新型内分泌治疗及靶向药物等系统疗法疗效有限,且常伴随不良反应与耐药问题<sup>[1]</sup>。近年来,以嵌合抗原受体(chimeric antigen receptor, CAR)技术为代表的免疫疗法为肿瘤治疗带来了革命性突破。其中,嵌合抗原受体自然杀伤(chimeric antigen receptor natural killer, CAR-NK)细胞疗法在继承嵌合抗原受体T(CAR-T)细胞靶向性优势的同时,凭借其更好的安全性及独特的杀伤机制,在前列腺癌治疗领域展现出广阔前景。前列腺癌细胞特异性高表达前列腺特异性膜抗原(prostate-specific membrane antigen, PSMA)、前列腺干细胞抗原(prostate stem cell antigen, PSCA)等靶点,为CAR-NK疗法提供了理想的攻击窗口<sup>[2]</sup>。文章旨在系统综述以PSMA、PSCA

等为靶点的CAR-NK细胞技术在前列腺癌中的最新研究进展,以为该领域的发展提供参考。

### 1 CAR-NK细胞的生物学特性及作用方式

**1.1 CAR技术的基本原理** CAR是一种人工合成的融合蛋白,其能够通过基因工程技术在体外被转导至免疫细胞(如T细胞、NK细胞)中,使其获得特异性识别并杀伤肿瘤细胞的能力,是一项革命性的癌症免疫治疗技术<sup>[3]</sup>。典型的CAR分子由4个关键功能域构成:位于胞外的抗原识别域[通常为单链可变片段(single-chain variable fragment, scFv)]、跨膜结构域、一个或多个胞内共刺激信号域,如CD28(cluster of differentiation 28)、4-1BB(TNF receptor superfamily member 9, TNFRSF9)以及负责活化功能的细胞内信号转导域,主要是CD3ζ(CD3 Zeta chain),这一结构使CAR能够以非主要组织相容性复合体

(major histocompatibility complex, MHC)限制性的方式直接识别肿瘤表面抗原,进而激活免疫细胞,发挥强大的抗肿瘤效应<sup>[4]</sup>。CAR 技术本身历经了数代演进以优化其功能:第一代 CAR 仅将 scFv、跨膜区和 CD3 $\zeta$  信号域相融合,其体内持久性及疗效有限<sup>[5]</sup>;第二代 CAR 在 CD3 $\zeta$  基础上引入了一个共刺激分子(如 CD28 或 4-1BB),显著增强了细胞的增殖能力与存活时间<sup>[6]</sup>;第三代 CAR 则进一步整合了两个不同的共刺激信号,旨在产生更强的协同激活效应;第四代 CAR(又称“装甲型 CAR”或 TRUCK)在第三代的基础上,通过引入可诱导的细胞因子,如白介素-12(interleukin-12, IL-12)或免疫调节分子如程序性死亡蛋白-1(programmed death protein-1, PD-1)的编码序列,能够主动改造肿瘤微环境,从而更有效地克服免疫抑制<sup>[7]</sup>。此外,在 CAR-NK 细胞的设计中,也常借鉴 NK 细胞自身的激活机制。当 NK 细胞的活化性杀伤细胞免疫球蛋白样受体(killer-cell immunoglobulin-like receptor, KIR)被激活时,其接头蛋白(DNAX-activating protein of 12kDa, DAP12)可通过 Src 激酶使免疫受体酪氨酸激活基序(immunoreceptor tyrosine-based activation motif, ITAM)上的酪氨酸残基磷酸化,进而招募并激活  $\zeta$  链相关蛋白激酶-70(zeta-chain-associated protein kinase 70, Zap-70)或脾酪氨酸激酶(spleen tyrosine kinase, Syk),最终触发强大的细胞杀伤作用。这一天然信号通路也被巧妙地整合到新型 CAR 的设计中,以增强其疗效<sup>[8]</sup>。

**1.2 NK 细胞的特点以及应用潜力** 自然杀伤(NK)细胞是固有免疫中的核心效应细胞,其在肿瘤免疫监视中起着重要作用。与 T 细胞不同,NK 细胞的活化不依赖于人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)系统,而是通过其表面激活性受体与抑制性受体信号的动态平衡,平衡被打破则直接识别并杀伤肿瘤细胞。这一特性使其在对抗常发生 HLA 下调的实体瘤(如前列腺癌)时具有独特优势。从临床转化角度看,NK 细胞是极具潜力的免疫细胞来源,占外周血单核细胞的 5%~10%,便于通过外周静脉血采集获取;有研究证实,NK 细胞在体外培养中平均可实现约 16 次的群体倍增,展现出良好的扩增能力,为规模化制备奠定了基础<sup>[9]</sup>。NK 细胞还可通过协同铁氧化物纳米颗粒来诱导肿瘤细胞表面相关应激配体的表达,从而增强其对肿瘤细胞的杀伤作用<sup>[10]</sup>。自然杀伤细胞外囊泡(natural killer cell-derived extracellular vesicles, NKEVs)作为 NK 细胞分泌的纳米级囊泡,天然携带穿孔素、颗粒酶等细胞毒性物质及干扰素- $\gamma$ (interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ )、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )等免疫调节因子,通过实际渗透实体瘤作用杀伤肿瘤细胞。相较于完整的细胞疗法,NKEVs 具有更佳的肿瘤组织穿透性且不易被肿瘤微环境破坏,展现出作为新型“无细胞”免疫治疗载体的“潜力股”<sup>[11]</sup>。在肿瘤免疫调控中,NK 细胞的功能受到 Janus 激酶/信号转导与转录激活子(Janus kinase/signal transducer and activator of transcription, JAK/STAT)信号通路的精细调控。近些年相关机制研究表明,微环境中的 IL-6 及低氧条件可共同作用,通过持续激活 JAK/STAT 信号通路来上调程序性死亡配体-1(programmed death-ligand 1, PD-L1)等免疫检查点分子,从而抑制 NK 细胞的细胞

毒性,因此在去势抵抗性前列腺癌(castration-resistant prostate cancer, CRPC)的肿瘤微环境中,NK 细胞功能常受到显著抑制。不过,在此过程中负反馈调节因子细胞因子信号转导抑制蛋白 3(suppressor of cytokine signaling 3, SOCS3)扮演了复杂的双重角色:它在抑制 JAK/STAT 过度活化的同时,也被发现能通过特定机制延长 NK 细胞寿命来增强杀伤效应。联合应用 JAK/STAT 通路抑制剂与 PD-L1 阻断抗体,被视为逆转 CRPC 中 NK 细胞功能耗竭的合理策略<sup>[12]</sup>。与 CAR-T 细胞相比,未修饰的 NK 细胞以及最近的 CAR-NK 细胞免疫疗法在多种临床环境中安全性更优。由于 CAR-NK 细胞在循环中的寿命有限,对正常组织的靶向/肿瘤外毒性风险相对较低,降低了细胞因子释放综合征和神经毒性以及同种异体环境中的移植物抗宿主病的发生,具备激活细胞毒性活性的多种机制,以及“现成”制造的高可行性。即使异体 NK 细胞也降低了异位活性风险,凭借移植物抗宿主病(graft versus host disease, GVHD)风险低的优势,使 CAR-NK 细胞能够从多种来源产生,包括 NK92 细胞系、外周血单核细胞(PBMCs)、脐带血(UCB)和诱导多能干细胞(iPSCs)等<sup>[13]</sup>。

## 2 CAR-NK 疗法的作用靶点

**2.1 PSMA 靶点** PSMA 作为一种在前列腺癌细胞表面特异性高表达的跨膜蛋白,其在去势抵抗性前列腺癌中的表达水平显著升高,已成为极具价值的治疗靶点。基于这一特性,研究人员开发了多种靶向 PSMA 的 CAR-NK 细胞疗法。最新研究表明,这类 CAR-NK 细胞不仅能有效识别并清除 PSMA 阳性的前列腺癌细胞,还对 PSMA 低表达的肿瘤细胞保持杀伤活性,且未观察到明显的正常组织毒性,展现出良好的治疗前景<sup>[14]</sup>。研究者通过筛选不同的胞内信号结构域(如 CD244、NKG2D、CD3 $\zeta$ ),成功构建出具有基于多肽的抗原结合区、细胞内 CD244 和 NKG2D 共刺激结构域的新型 p-PSMA-CAR-NK92MI 细胞,该细胞在体外对 PSMA 阳性 C4-2 细胞表现出 73.19% 的高特异性裂解率,对 PSMA 阴性 PC3 细胞的裂解率仅为 33.04%,并伴随 IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$  和颗粒酶 B(granzyme B, GZMB)分泌水平的显著升高,显示出优异的选择性杀伤能力,由 IFN- $\gamma$  所触发的铁死亡是 CAR-NK92MI 细胞攻击癌细胞的潜在机制<sup>[15]</sup>。此外,通过基因编辑手段在靶向 PSMA 的 CAR-NK- $\gamma$ t 细胞中敲除 SHP-2 基因,能够增强其对天然耐药的 Du-145 前列腺癌细胞的细胞毒性,从而进一步提升抗肿瘤效应<sup>[16]</sup>。Montagner 等<sup>[17]</sup>通过建立前列腺癌小鼠模型,系统评估了 PSMA-CAR-NK-92 细胞的治疗效果。结果表明,与未治疗对照组或接受未修饰 NK-92 细胞组相比,PSMA-CAR-NK-92 治疗不仅能显著抑制肿瘤进展( $P < 0.001$ ),更使 66% 的治疗组小鼠在实验终点存活,中位生存期大幅延长。CRPC 研究中,PSMA CAR-NK-92 细胞与抗 PD-L1 单抗阿替利珠单抗的联合治疗方案展现出显著的协同抗肿瘤效应<sup>[18]</sup>。

**2.2 PSCA 靶点** 前列腺干细胞抗原是 Thy-1/Ly-6 家族的糖基磷脂酰肌醇锚定细胞表面抗原,其在高级别前列腺上皮内瘤变及雄激素依赖性和非依赖性前列腺癌组织中均呈现显著上调,PSCA 被作为 CAR-NK 细胞疗法中的一个重要靶点<sup>[19]</sup>。针对

PSCA 靶点的 CAR-NK 细胞治疗研究也相继开展, Montagner 等<sup>[17]</sup>、Töpfer 等<sup>[20]</sup>和 Teng 等<sup>[21]</sup>分别报道了细胞系来源、外周血来源、脐带血来源的 PSCA 靶向 CAR-NK 细胞, 靶向 PSCA 能有效杀伤肿瘤细胞, 这些一致性结果进一步提示 PSCA 可能是肿瘤免疫治疗的理想靶点。研究人员通过构建靶向 PSCA 的 CAR-NK 细胞, 证实其在体外能有效杀伤 PSCA 阳性的 BxPC-3 肿瘤细胞系, CD107a 脱颗粒实验显示 NK 细胞活化水平升高, 细胞毒性检测则直接证明了靶向 PSCA 的 CAR-NK 细胞对目标细胞的高效溶解作用<sup>[22]</sup>。在 NK 细胞的激活机制中, DAP12 (DNAX 激活蛋白 12kDa) 扮演着信号转换器的角色。当其 ITAM 基序磷酸化后, 能高效招募并激活 Syk 与 ZAP-70 激酶, 从而启动强有力的激活信号级联。这一天然的强效信号通路已被巧妙地整合到新一代 CAR-NK 的设计中, 旨在通过利用 DAP12 的内源性信号来增强 CAR 的特异性识别信号, 从而显著提升工程化 NK 细胞的抗肿瘤活性与持久性<sup>[23]</sup>。研究人员通过将 DAP12 的胞内信号结构域整合入 CAR 设计中以及增加 CD3 $\zeta$  后, DAP12 共刺激信号的靶向 PSCA 的 CAR-NK 细胞对前列腺肿瘤细胞展现出更强的溶解作用, 通过 ELISA 检测发现, 在杀伤 DU145 前列腺癌细胞时, 靶向 PSCA 的 CAR-NK 细胞会释放的 TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$  等促炎细胞因子, 以及 CD107 $\alpha$ 、颗粒酶 B 和穿孔素-1 等直接杀伤性介质的水平均显著高于对照 NK 细胞, 证实其具有更强的抗肿瘤免疫应答能力<sup>[4]</sup>。

**2.3 PSMA/PSCA 双靶点 双特异性嵌合抗原受体 (bispecific chimeric antigen receptor, BiCAR)** 通过在单一 CAR 结构中整合 2 种不同的抗原识别域, 使其能够同时识别肿瘤细胞表面的 2 种不同抗原。这种“与门”逻辑设计提高了对肿瘤细胞识别的特异性, 只有当 2 种靶抗原同时存在于靶细胞上, 效应细胞才会被充分激活, 从而在增强靶向精准度的同时, 有效降低对正常组织的脱靶风险。此类研究已在 CAR-T 疗法中得到验证, Kloss 等<sup>[24]</sup>研究者构建了可同时识别前列腺癌相关抗原 PSMA 与 PSCA 的双特异性 CAR-T 细胞, 通过实验证实其能有效清除共表达这 2 种抗原的前列腺癌细胞, 验证了该靶向治疗策略的原理。在 CAR-NK 领域, 双特异性设计也展现出广阔前景。Li 等<sup>[25]</sup>开发了一种双特异性嵌合抗原受体结构, 该结构采用逆转录病毒载体构建, 可同时靶向 PD-L1 和 NKG2D 配体, 该 CAR 分子被命名为 PD1-DAP10/NKG2D, 其设计融合了源自 PD-1 的胞外域用于识别 PD-L1, 同时整合了 NKG2D 的配体结合区及与之偶联的 DAP10 胞内信号域, 从而实现了对 2 种不同肿瘤相关抗原的同步识别与协同信号激活, 该工程化细胞在体外及体内实验中均对 SGC-7901 胃癌细胞表现出显著的抗肿瘤活性, 并有效促进肿瘤细胞凋亡。展望未来, 通过以上创新技术, 双特异性 CAR-NK 技术在前列腺癌的靶向免疫治疗中也将有望显著提升。

### 3 CAR-NK 细胞疗法治疗前列腺癌的研究现状与联合治疗策略

CAR-NK 细胞疗法在前列腺癌领域的临床转化仍处于早期阶段。尽管其在复发/难治性血液肿瘤中已展现出卓越的有效性与安全性(例如靶向 CD19 的 CAR-NK 疗法未引发严重细胞

因子释放综合征或神经毒性)<sup>[26]</sup>, 但应用于前列腺癌等实体瘤仍面临独特挑战, 包括肿瘤免疫抑制微环境、靶抗原在正常组织中的低水平表达所导致的“靶向非肿瘤毒性”风险等<sup>[27-28]</sup>。为克服上述障碍, 提升 CAR-NK 疗法在前列腺癌中的疗效与安全性, 研究者正从优化 CAR 设计(如开发双/多特异性 CAR、整合自杀开关)和探索联合治疗两大方向进行攻关。根据 INmune Bio 公司发布的初步数据, 一项名为 CaRe PC 的 I/II 期临床试验正在评估 INmune™ NK 细胞疗法治疗 mCRPC 的潜力<sup>[29]</sup>。与此同时, 临床前研究广泛探索了 CAR-NK 细胞与放疗、化疗、免疫检查点抑制剂及靶向药物的联合策略, 旨在协同增强抗肿瘤效应。

#### 3.1 联合传统治疗

**3.1.1 放疗:** 放疗不仅作为一种常规的肿瘤治疗方法, 越来越多的证据表明它可以重塑肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)并增强免疫细胞的浸润<sup>[30]</sup>。CAR-T 细胞与放疗联合治疗乳腺癌、胶质母细胞瘤及胰腺癌等实体瘤的联合疗法使研究者们看到新希望<sup>[31]</sup>。放疗不仅能直接杀伤肿瘤细胞, 更能通过重塑肿瘤微环境来增强免疫治疗的疗效。研究表明, 分割放疗方案(每次 2 Gy, 每周 5 次, 总剂量 20 Gy, 分 10 次)可通过改善肿瘤血管的成熟度与灌注、缓解组织缺氧, 为免疫细胞创造一个更有利的微环境<sup>[32]</sup>。此外, 放射治疗还可增加肿瘤内皮细胞表面细胞间黏附分子-1 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1) 和血管细胞黏附分子-1 (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1) 等黏附分子的表达<sup>[33]</sup>。黏附分子促进 NK 细胞黏附在内皮细胞上, 并促进外渗到肿瘤中来增强 CAR-NK 细胞归巢和递送。放疗还可以通过诱导 DNA 损伤, 激活 cGAS-STING (cyclic GMP-AMP synthase-stimulator of interferon genes) 信号通路, 触发 I 型干扰素反应, 并促进某些细胞因子的产生, 如 C-X-C 基序趋化因子配体 9 (C-X-C motif chemokine ligand 9, CXCL9)、CXCL10 和 CXCL11<sup>[34]</sup>。这些细胞因子与 NK 细胞上的受体结合, 增强免疫细胞迁移和浸润到肿瘤部位<sup>[35]</sup>。放射治疗通过减少实体瘤的肿瘤负荷和异质性来为免疫细胞提供更有利的环境, 肿瘤负荷较低的患者对 CAR-T 细胞的治疗反应率和结果更好<sup>[36]</sup>。CAR-NK 细胞输注后应用低剂量放疗可能是增强 CAR-NK 细胞功能和耐用性的潜在策略。额外的研究和彻底的调查对于验证这种潜在治疗策略的有效性至关重要。虽然 CAR-NK 与放疗相结合治疗前列腺癌的临床试验尚未开始, 但对这种联合疗法的潜力持乐观态度。

**3.1.2 化疗:** 化疗通过提高 CAR-T 细胞的增殖和免疫活性被作为联合治疗前列腺癌的预处理办法。研究表明, 给予患者氟达拉滨和环磷酰胺等化疗药物预处理后, 增强了 CAR-T 细胞在卵巢癌中的疗效<sup>[37]</sup>。Junghans 等<sup>[38]</sup>使用氟达拉滨联合环磷酰胺来重塑 PSMA 靶向 CAR-T 细胞的微环境。结果显示, 40.0% (2/5) 的患者达到部分缓解且 PSA 水平下降了 50%~70%。一项小鼠前临床试验显示, 将 PSCA CAR-T 细胞与环磷酰胺联合输注以靶向 PSCA 阳性前列腺癌骨转移和胰腺转移, 可产生良好的抗肿瘤反应<sup>[39]</sup>。化疗联合 CAR-T 细胞疗法在前列腺癌中的实践, 为 CAR-NK 细胞疗法的转化研究提供了重要的临床前/

临床依据。

3.2 联合免疫检查点抑制剂 研究证实,抗 PSMA CAR-NK 细胞与 PD-L1 抑制剂的联合疗法是治疗 CRPC 的有效策略。此联合策略的构想并非空穴来风,其合理性建立在 CAR-T 领域相关研究的基础之上。例如,Cherkassky 等<sup>[40]</sup>研究表明,将靶向 PSMA 的 CAR-T 细胞与 PD-1 抗体联用,可增强抗肿瘤疗效。研究人员在 CAR-NK 体系中进一步验证了该联合策略的可行性。研究发现,将 C4-2 人前列腺癌细胞与 CAR-NK-92 细胞共培养 24 h 后,PSMA 阳性的肿瘤细胞及其自身的 PD-L1 表达均出现显著上调,其中 C4-2 细胞的 PD-L1 表达率升至 58.4%。机制研究表明,该上调现象由 NKG2D/PI3K-AKT-mTOR 信号通路介导,其中 PI3K/AKT 被证实为调控 PD-L1 表达的唯一关键通路。阿替佐利单抗通过阻断 PD-L1/PD-1 免疫抑制通路,有效增强了 CAR-NK-92 细胞的细胞毒性、持久性与活性。体内外实验证实,该联合方案较单药治疗能更有效地抑制肿瘤生长,且该协同作用不依赖于 CD8<sup>+</sup>T 细胞参与<sup>[18]</sup>。上述结果表明,通过靶向 PD-1/PD-L1 轴以逆转免疫抑制,是提升工程化免疫细胞疗效的通用策略之一,而 CAR-NK 联合免疫检查点抑制剂疗法有望成为治疗 CRPC 的潜在新方向。

### 3.3 联合分子靶向药物

3.3.1 PARP 抑制剂: PARP 抑制剂通过多重机制增强 NK 细胞对前列腺癌细胞的杀伤作用,为 CAR-NK 细胞疗法提供了理论依据。首先,PARP 抑制剂可增强前列腺癌细胞对 NK 细胞毒性的敏感性。Fenerty 等<sup>[41]</sup>研究发现,将前列腺癌细胞暴露于奥拉帕尼后,NK 细胞对其裂解作用显著增强。在使用抗体依赖性细胞介导的细胞毒性 (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC) 的单克隆抗体基础上,奥拉帕尼预处理还可进一步强化 NK 细胞的杀伤效果。无论乳腺癌易感基因 (breast cancer susceptibility gene, BRCA) 突变状态如何,联合使用 ADCC 介导抗体与奥拉帕尼均可增强该效应。其次,PARP 抑制剂可能超越了 DNA 损伤修复的范畴,涉及对死亡受体通路的重编程。PARP 抑制剂 AMXI-5001 已被证明还可以刺激死亡受体 4/5 (death receptor 4/5, DR4/5) 的表达,DR4/5 在 NK 细胞表达的肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体 (TNF-related apoptosis-inducing ligand, TRAIL) 在整个参与过程中均可选择性地诱导肿瘤细胞凋亡。临床前体外研究表明,AMXI-5001 在多种肿瘤细胞模型中与 TRAIL 发挥协同效应<sup>[42]</sup>,提示 PARP 抑制剂可能通过此路径“预激活”肿瘤细胞,改善其对 NK 细胞介导的凋亡易感性。更为重要的是,PARP 抑制剂在改造肿瘤微环境、促进免疫细胞浸润方面展现出潜力。一项在晚期卵巢癌模型中的研究显示,PARP 抑制剂联合安罗替尼作为桥接疗法促进了 CAR-T 细胞浸润,增强了晚期卵巢癌的多种临床前模型的抗肿瘤活性<sup>[43]</sup>,这一发现强烈提示,类似的联合策略或可应用于前列腺癌领域,用以改善 CAR-NK 细胞在免疫抑制性微环境中的归巢与功能。

3.3.2 新型内分泌药物:雄激素受体抑制剂 (androgen receptor inhibitors, ARi) 与 NK 细胞疗法的最终疗效取决于两者之间的净平衡。一方面,ARi 能直接增强 NK 细胞的杀伤能力,Pinho-

Schwermann 等<sup>[44]</sup>研究发现,恩杂鲁胺与达罗他胺等 ARi 在与 NK-92 细胞共培养体系中,可显著提升 24 h 内由 IFN- $\gamma$  和 TRAIL 所介导的前列腺癌细胞杀伤作用,且该增强效应与肿瘤细胞的雄激素受体状态及对 ARi 的敏感性无关。进一步研究显示,莫那利珠单抗阻断 NK 细胞受体 NKG2A 可增强雄激素受体抑制剂诱导的前列腺癌细胞免疫介导的杀伤作用。另一方面,ARi 也可能诱发免疫抑制机制,恩杂鲁胺和达罗鲁胺可增加雄激素敏感的前列腺癌细胞系中人类白细胞抗原 E (human leukocyte antigen-E, HLA-E) 的表达,从而抑制 NK 细胞及先天免疫应答,并导致肿瘤微环境冷态化,拮抗了 ARi 的免疫增强效应<sup>[45]</sup>。综上所述,ARi 对 NK 细胞功能产生了方向相反的调控作用:既激活其杀伤活性,又可能通过 HLA-E/NKG2A 轴诱导免疫抑制。

## 4 总结与展望

总之,CAR-NK 细胞疗法凭借其不依赖 HLA、安全性高等独特优势,成为前列腺癌免疫治疗的前沿方向。当前研究已证实,靶向 PSMA、PSCA 等抗原的 CAR-NK 细胞在临床前模型中展现出显著疗效,并通过与免疫检查点抑制剂、靶向药物等联合策略克服肿瘤微环境抑制。展望未来,该领域的发展将投射于新一代智能 CAR 的设计 (如双特异性靶向、内置安全开关)、克服实体瘤浸润与耐药性难题的突破性技术,以及旨在提升细胞持久性与杀伤力的新型联合方案的临床探索,最终推动这一精准免疫策略在前列腺癌治疗中实现临床转化。

## 参考文献

- [1] Li G, Li Y, Wang J, et al. Guidelines for radiotherapy of prostate cancer (2020 edition) [J]. Precision Radiation Oncology, 2021, 5 (3): 160-182. DOI: 10.1002/pr06.1129.
- [2] 毛士玉, 张智锦, 刘济, 等. 转移性去势抵抗性前列腺癌免疫治疗联合内分泌治疗 1 例 [J]. 临床泌尿外科杂志, 2025, 40 (10): 937-942. DOI: 10.13201/j.issn.1001-1420.2025.10.018.
- [3] Abken H. Building on synthetic immunology and T cell engineering: A brief journey through the history of chimeric antigen receptors [J]. Human Gene Therapy, 2021, 32 (19-20): 1011-1028. DOI: 10.1089/hum.2021.165.
- [4] 苏凌宇, 邹金桃, 牛安娜, 等. 靶向前列腺癌 CAR-NK 细胞的抗肿瘤活性评价 [J]. 中国生物工程杂志, 2023, 43 (6): 1-11. DOI: 10.13523/j.cb.2302030.
- [5] Labanieh L, Mackall CL. CAR immune cells: Design principles, resistance and the next generation [J]. Nature, 2023, 614 (7949): 635-648. DOI: 10.1038/s41586-023-05707-3.
- [6] Cappell KM, Kochenderfer JN. A comparison of chimeric antigen receptors containing CD28 versus 4-1bb costimulatory domains [J]. Nature Reviews Clinical Oncology, 2021, 18 (11): 715-727. DOI: 10.1038/s41571-021-00530-z.
- [7] Alsaieedi AA, Zaher KA. Tracing the development of CAR-T cell design: From concept to next-generation platforms [J]. Frontiers in Immunology, 2025, 16: 1615212. DOI: 10.3389/fimmu.2025.1615212.
- [8] Leyfman Y. Chimeric antigen receptors: Unleashing a new age of anti-cancer therapy [J]. Cancer Cell International, 2018, 18 (1): 182. DOI: 10.1186/s12935-018-0685-x.
- [9] Shimasaki N, Jain A, Campana D. NK cells for cancer

- immunotherapy[J]. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2020, 19 ( 3 ) : 200-218. DOI: 10.1038/s41573-019-0052-1.
- [ 10 ] Kim KS, Choi B, Choi H, et al. Enhanced natural killer cell anti-tumor activity with nanoparticles mediated ferroptosis and potential therapeutic application in prostate cancer[J]. *Journal of Nanobiotechnology*, 2022, 20( 1 ) : 428. DOI: 10.1186/s12951-022-01635-y.
- [ 11 ] He S, Su L, Hu H, et al. Immunoregulatory functions and therapeutic potential of natural killer cell-derived extracellular vesicles in chronic diseases[J]. *Frontiers in Immunology*, 2024, 14: 1328094. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1328094.
- [ 12 ] 杨文博, 张斌, 吴佳慧, 等. 去势抵抗性前列腺癌免疫微环境的研究现状与治疗方向[J]. *中国癌症杂志*, 2023, 33( 10 ) : 945-953. DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2023.10.007.
- [ 13 ] Xie G, Dong H, Liang Y, et al. CAR-NK cells: A promising cellular immunotherapy for cancer[J]. *EBioMedicine*, 2020, 59: 102975. DOI: 10.1016/j.ebiom.2020.102975.
- [ 14 ] Song H, Guja KE, Iagaru A. PSMA theragnostics for metastatic castration resistant prostate cancer [ J ]. *Translational Oncology*, 2022, 22: 101438. DOI: 10.1016/j.tranon.2022.101438.
- [ 15 ] Wu L, Liu F, Yin L, et al. The establishment of polypeptide psma-targeted chimeric antigen receptor-engineered natural killer cells for castration-resistant prostate cancer and the induction of ferroptosis-related cell death [ J ]. *Cancer Communications*, 2022, 42( 8 ) : 768-783. DOI: 10.1002/cac2.12321.
- [ 16 ] Subrakova V, Kulemzin S, Belovezhets T, et al. Shp-2 gene knockout upregulates CAR-driven cytotoxicity of NK cells [ J ]. *Vavilov Journal of Genetics and Breeding*, 2020, 24 ( 1 ) : 80. DOI: 10.18699/VJ20.598.
- [ 17 ] Montagner IM, Penna A, Fracasso G, et al. Anti-PSMA CAR-engineered NK-92 cells: An off-the-shelf cell therapy for prostate cancer [ J ]. *Cells*, 2020, 9( 6 ) : 1382. DOI: 10.3390/cells9061382.
- [ 18 ] Wang F, Wu L, Yin L, et al. Combined treatment with anti-psma CAR NK-92 cell and anti-PD-1 monoclonal antibody enhances the antitumor efficacy against castration-resistant prostate cancer [ J ]. *Clinical and Translational Medicine*, 2022, 12 ( 6 ) : e901. DOI: 10.1002/ctm2.901.
- [ 19 ] 闫振宇. 前列腺干细胞抗原在前列腺上皮内瘤发生继发性癌变中的预测意义 [ J ]. *中国老年学杂志*, 2015, 35( 21 ) : 6133-6135. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2015.21.061.
- [ 20 ] Töpfer K, Cartellieri M, Michen S, et al. Dap12-based activating chimeric antigen receptor for NK cell tumor immunotherapy [ J ]. *The Journal of Immunology*, 2015, 194 ( 7 ) : 3201-3212. DOI: 10.4049/jimmunol.1400330.
- [ 21 ] Teng KY, Mansour AG, Zhu Z, et al. Off-the-shelf prostate stem cell antigen-directed chimeric antigen receptor natural killer cell therapy to treat pancreatic cancer [ J ]. *Gastroenterology*, 2022, 162( 4 ) : 1319-1333. DOI: 10.1016/s1525-0016(16)36803-4.
- [ 22 ] Velichinskii RA, Streltsova MA, Vavilova JD, et al. PSCA-CAR-NK cells exert cytotoxic activity against psca-expressing tumor cells and are characterized by a specific chemokine profile [ J ]. *Cytherapy*, 2025. DOI: 10.1016/j.jcyt.2025.08.001.
- [ 23 ] Aguilar OA, Fong LK, Lanier LL. ITAM-based receptors in natural killer cells [ J ]. *Immunological Reviews*, 2024, 323( 1 ) : 40-53. DOI: 10.1111/imr.13313.
- [ 24 ] Kloss CC, Condomines M, Cartellieri M, et al. Combinatorial antigen recognition with balanced signaling promotes selective tumor eradication by engineered T cells [ J ]. *Nature Biotechnology*, 2013, 31 ( 1 ) : 71-75. DOI: 10.1038/nbt.2459.
- [ 25 ] Li M, Zhi L, Yin M, et al. A novel bispecific chimeric PD1-dap10/ NKg2d receptor augments NK92-cell therapy efficacy for human gastric cancer SGC-7901 cell [ J ]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2020, 523 ( 3 ) : 745-752. DOI: 10.1016/j.bbrc.2020.01.005.
- [ 26 ] Liu E, Marin D, Banerjee P, et al. Use of CAR-transduced natural killer cells in CD19-positive lymphoid tumors [ J ]. *New England Journal of Medicine*, 2020, 382 ( 6 ) : 545-553. DOI: 10.3410/f.737317398.793570953.
- [ 27 ] Li S, Jing J, Chen Y, et al. Precision sniper for solid tumors: CAR-NK cell therapy [ J ]. *Cancer Immunology, Immunotherapy*, 2025, 74 ( 9 ) : 1-22. DOI: 10.1007/s00262-025-04106-z.
- [ 28 ] Peters DT, Savoldo B, Grover NS. Building safety into CAR-T therapy [ J ]. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 2023, 19 ( 3 ) : 2275457. DOI: 10.1080/21645515.2023.2275457.
- [ 29 ] INKmu<sup>TM</sup> demonstrates excellent safety and increased NK-cell activity in first dosing cohort [ EB/OL ]. ( 2024-09-26 ) [ 2025-03-03 ]. <https://immunbio.com/index.php/newsroom/2024-news/munee-monstrates-excellent-safety-and-increased-nk-cell-activity>.
- [ 30 ] Zhang Z, Liu X, Chen D, et al. Radiotherapy combined with immunotherapy: The dawn of cancer T treatment [ J ]. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2022, 7( 1 ) : 258. DOI: 10.1038/s41392-022-01102-y.
- [ 31 ] Zhou M, Chen M, Shi B, et al. Radiation enhances the efficacy of egfr-targeted CAR-T cells against triple-negative breast cancer by activating NF- $\kappa$ B/ICAM1 signaling [ J ]. *Molecular Therapy*, 2022, 30 ( 11 ) : 3379-3393. DOI: 10.1016/j.ymthe.2022.07.021.
- [ 32 ] Potiron VA, Abderrahmani R, Clément-Colmou K, et al. Improved functionality of the vasculature during conventionally fractionated radiation therapy of prostate cancer [ J ]. *PLoS one*, 2013, 8 ( 12 ) : e84076. DOI: 10.1371/journal.pone.0084076.
- [ 33 ] Wagner E, Niu LN, Kiljan M, et al. Impact of radiation therapy on vascular endothelial adhesion receptor expression [ J ]. *The FASEB Journal*, 2021, 35 ( S1 ) : 03429. DOI: 10.1096/fasebj.2021.35.s1.03429.
- [ 34 ] Yamazaki T, Kirchmair A, Sato A, et al. Mitochondrial DNA drives abscopal responses to radiation that are inhibited by autophagy [ J ]. *Nature Immunology*, 2020, 21 ( 10 ) : 1160-1171. DOI: 10.2139/ssrn.3479440.
- [ 35 ] Fitzgerald AA, Wang S, Agarwal V, et al. Dpp inhibition alters the CXCR3 axis and enhances nk and CD8<sup>+</sup> T cell infiltration to improve anti-PD1 efficacy in murine models of pancreatic ductal adenocarcinoma [ J ]. *Journal for Immunotherapy of Cancer*, 2021, 9 ( 11 ) : e002837. DOI: 10.1136/jitc-2021-002837.
- [ 36 ] Li M, Xue SL, Tang X, et al. The differential effects of tumor burdens on predicting the net benefits of SSCART-19 cell treatment on R/R B-all patients [ J ]. *Scientific Reports*, 2022, 12 ( 1 ) : 378. DOI: 10.1038/s41598-021-04296-3.

- [37] El-Serafi I, Micallef Nilsson I, Moter A, et al. Impact of fludarabine and treosulfan on ovarian tumor cells and mesothelin chimeric antigen receptor T cells [J]. *Cancer Immunology, Immunotherapy*, 2024, 73 (9) :163. DOI:10.1007/s00262-024-03740-3.
- [38] Junghans RP, Ma Q, Rathore R, et al. Phase I trial of anti-PSMA designer CAR-T cells in prostate cancer; Possible role for interacting interleukin 2-T cell pharmacodynamics as a determinant of clinical response [J]. *The Prostate*, 2016, 76(14) :1257-1270. DOI:10.1002/pros.23214.
- [39] Neelapu SS. CAR-T efficacy: Is conditioning the key? [J]. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 2019, 133(17) :1799-1800. DOI:10.1182/blood-2019-03-900928.
- [40] Cherkassky L, Morello A, Villena-Vargas J, et al. Human CAR-T cells with cell-intrinsic PD-1 checkpoint blockade resist tumor-mediated inhibition [J]. *The Journal of Clinical Investigation*, 2016, 126(8) :3130-3144. DOI:10.1172/jci83092.
- [41] Fenerty KE, Padgett M, Wolfson B, et al. Immunotherapy utilizing the combination of natural killer- and antibody dependent cellular cytotoxicity (ADCC)-mediating agents with poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibition [J]. *Journal for Immunotherapy of Cancer*, 2018, 6(1) :133. DOI:10.1186/s40425-018-0445-4.
- [42] Brand NR, Yang YW, Ding V, et al. Novel dual action PARP and microtubule polymerization inhibitor amxi-5001 powerfully inhibits growth of esophageal carcinoma both alone and in combination with radiotherapy [J]. *American Journal of Cancer Research*, 2024, 14(1) :378. DOI:10.62347/uhlu6598.
- [43] Li H, Xiang M, Liu J, et al. PARP inhibitors plus anlotinib as bridging therapy for TGFβ-insensitive CAR-T cell therapy targeting MSLN and CD19 in advanced ovarian cancer [J]. *Cancer Research*, 2024, 84(6\_Supplement) :3997-3997. DOI:10.1158/1538-7445.AM2024-3997.
- [44] Pinho-Schwermann M, Carneiro BA, Carlsen L, et al. Androgen receptor signaling blockade enhances NK cell-mediated killing of prostate cancer cells and sensitivity to NK cell checkpoint blockade [J]. *bioRxiv*, 2023. DOI:10.1101/2023.11.15.567201.
- [45] Schwermann M, Srinivasan P, Tajiknia V, et al. Androgen receptor blockade to activate NK cells and to upregulate the surface expression of HLA-E in prostate cancer cell lines [Z]. *American Society of Clinical Oncology*, 2024. DOI:10.1200/jco.2024.42.4\_suppl.190.

(收稿日期:2025-11-23)