

· 临床研究 ·

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2025.06.009

PD-1 抑制剂联合脐血 NK 细胞治疗晚期恶性实体瘤的安全性与疗效分析

樊云霞¹, 高军^{1,2}, 韩之海³, 黄炳俏⁴, 齐冰¹, 陈寅嘉澍⁵, 奚凤¹, 王丹⁶, 念沛沛⁵, 樊伟军⁷(1. 西安医学院第二附属医院 中心实验室, 陕西 西安 710038; 2. 陕西中医药大学第二附属医院 肿瘤医院肿瘤三科, 陕西 咸阳 712046; 3. 江西汉氏联合干细胞科技有限公司, 江西 上饶 334500; 4. 西安医学院第二附属医院 肿瘤内二科, 陕西 西安 710038; 5. 陕西森凯组织工程与再生医学科技有限公司, 陕西 渭南 711799; 6. 西安医学院第二附属医院 临床试验机构办公室, 陕西 西安 710038; 7. 西安医学院第二附属医院 肿瘤内科, 陕西 西安 710038)

[摘要] **目的:**探索性临床试验初步观察PD-1抑制剂联合脐血NK细胞治疗晚期恶性实体瘤的安全性与疗效。**方法:**研究对象为2019年12月至2021年12月西安医学院第二附属医院收治的3例晚期实体瘤患者,依据肿瘤类型、参照CSCO指南,采用标准化疗、靶向治疗或贝伐珠单抗联合PD-1抑制剂进行21 d为一疗程的多疗程治疗,期间适时进行脐血NK细胞输注治疗(8×10^7 个/次)。每个治疗周期均检测患者靶病灶大小、肿瘤标志物水平、外周血中12种细胞因子水平及淋巴细胞亚群情况,同时评估患者不良反应发生情况。**结果:**3例患者经PD-1抑制剂联合脐血NK细胞治疗后,2例患者达到疾病稳定(SD;依照RECIST 1.1),其中1例患者持续118 d,另1例患者持续92 d。在NK细胞输注治疗后,患者1肿瘤标志物CA199显著下降到正常值范围内并维持3个随访期,患者2肿瘤标志物CA199、CA242和CA724均出现显著下降。**结论:**NK细胞与化疗和PD-1抑制剂联合治疗实体瘤具有一定的疗效,本研究中3例患者未出现严重免疫相关不良反应。

[关键词] 程序性死亡蛋白-1(PD-1);自然杀伤细胞(NK细胞);实体瘤;免疫治疗;安全性

[中图分类号] R730.51;R730.54 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2025)06-0628-08

[临床试验注册号] ChiCTR2000030060

Analysis of the safety and efficacy of PD-1 inhibitor combined with cord blood-derived NK cells in the treatment of advanced malignant solid tumors

FAN Yunxia¹, GAO Jun^{1,2}, HAN Zhihai³, HUANG Bingqiao⁴, QI Bing¹, CHEN Yinjiashu⁵, XI Feng¹, WANG Dan⁶, NIAN Peipei⁵, FAN Weijun⁷(1. Central Laboratory, the Second Affiliated Hospital of Xi'an Medical University, Xi'an 710038, Shaanxi, China; 2. Department of Oncology III, Cancer Hospital, the Second Affiliated Hospital of Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712046, Shaanxi, China; 3. Jiangxi Han's United Stem Cell Technology Co., LTD., Shangrao 334500, Jiangxi, China; 4. Department of Oncology II, the Second Affiliated Hospital of Xi'an Medical University, Xi'an 710038, Shaanxi, China; 5. Shaanxi Senkai Tissue Engineering and Regenerative Medicine Technology Co., Ltd., Weinan 711799, Shaanxi, China; 6. Office of Clinical Trial Institution, the Second Affiliated Hospital of Xi'an Medical University, Xi'an 710038, Shaanxi, China; 7. Department of Oncology, the Second Affiliated Hospital of Xi'an Medical University, Xi'an 710038, Shaanxi, China)

[Abstract] Objective: To preliminarily investigate the safety and efficacy of programmed death-1 (PD-1) inhibitor combined with cord blood-derived natural killer cells (NK cells) in the treatment of advanced malignant solid tumors in an exploratory clinical trial. **Methods:** Three patients with advanced solid tumors treated at the Second Affiliated Hospital of Xi'an Medical University from December 2019 to December 2021 were enrolled. According to tumor type and CSCO guidelines, patients received multiple treatment cycles (21 days per cycle) consisting of standard chemotherapy, targeted therapy, or bevacizumab combined with PD-1 inhibitor. Umbilical cord blood-derived NK cells (8×10^7 cells per infusion) were infused at appropriate intervals during the treatment course. Target lesion size, tumor markers, levels of 12 peripheral blood cytokines, and lymphocyte subsets were assessed in each treatment cycle. Adverse events were also monitored throughout the treatment. **Results:** Following the treatment with PD-1 inhibitor combined with cord blood NK cells, 2 patients achieved stable disease (SD, per RECIST 1.1 criteria), with durations of 118 days and 92 days, respectively. After NK cell infusion, patient #1 exhibited a marked decrease in the tumor marker CA199 to normal range and sustained

[基金项目] 陕西省教育厅一般专项科研项目(No. 21JK0881);陕西省科学技术厅自然科学基金基础研究计划(No. 2022JQ-889)

[作者简介] 樊云霞(1995—),女,硕士,研究实习员,主要从事肿瘤免疫治疗的机制和治疗研究

[通信作者] 高军(扫码获取作者联系方式)



for three follow-up periods; patient #2 showed significant reductions in tumor markers CA199, CA242, and CA724. **Conclusion:** The combination of NK cells with chemotherapy and PD-1 inhibitor demonstrates potential therapeutic efficacy for solid tumors. No severe immune-related adverse reactions were observed in the three patients enrolled in this study.

[Key words] programmed death-1 (PD-1); natural killer cell (NK cell); solid tumor; immunotherapy; safety

[Chin J Cancer Biother, 2025, 32(6): 628-635. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2025.06.009]

恶性肿瘤免疫治疗已成为临床实践中的新疗法,可用于晚期肺癌、食管癌和肝癌的标准治疗。针对PD-1或PD-L1的免疫治疗性单克隆抗体的应用为肿瘤学带来了革命性的进展。然而,仅有少数患者出现持久的肿瘤消退。目前,PD-1抑制剂在晚期恶性实体瘤中应用的新方向为与其他治疗方案联合应用如联合放化疗、靶向治疗和细胞治疗等^[1-4],可以显示出较好的效果。目前,临床常用的免疫治疗+化疗联合疗法的不良反应发生率高达86.8%,其中3级以上的不良反应率为35.9%^[5],导致许多患者因恐惧化疗的不良反应而拒绝化疗,使肿瘤治疗失败。因此将靶向免疫检查点抑制受体与其他免疫疗法相结合有望成为一种增强抗肿瘤反应和提高反应率的方法。研究^[6]表明,NK细胞表达PD-1,且肿瘤组织中浸润的NK细胞过表达PD-1,导致其杀瘤能力受损。NK细胞输注较其他免疫细胞治疗,如CAR-T细胞疗法,不良反应发生率低^[7]。诱导多能干细胞衍生的NK细胞可在体外和体内招募并激活T细胞,增强其对PD-1阻断的应答,从而增强炎症细胞因子的产生并进一步消除肿瘤^[8],表明两者联合具有协同增强作用机制,但尚少见两种联合的临床试验的安全性和有效性报道。因此,本研究拟通过探索性临床试验观察PD-1抑制剂联合脐血NK细胞治疗晚期恶性实体瘤的安全性及疗效,为其进一步大规模临床试验提供基础。

1 材料与方法

1.1 患者一般资料

本试验为研究者发起的单中心探索性临床试验,选择2019年12月17日至2021年12月31日就诊于西安医学院第二附属医院肿瘤内二科患有晚期实体瘤进行PD-1抑制剂治疗的3名患者作为研究对象。入组标准:(1)临床病理确诊为中晚期恶性实体瘤(包括肺癌、结肠癌、食管癌、胃癌、肝癌、喉癌、乳腺癌、尿路上皮癌等)患者,经外科多学科诊疗(multi-disciplinary treatment, MDT)小组评估认为已失去手术切除机会,患者及家属充分了解目前病情下中国临床肿瘤学会(CSCO)及美国国立综合癌症网网络(NCCN)推荐的治疗方法自愿入组;(2)年龄18~80岁(包括18岁和80岁);(3)心肺肝肾功能和骨髓储备功能良好;(4)无并发症感染;(5)整个试验期间,

能够定期到入组的研究机构进行相关的检测、评价以及管理;(6)患者及直系亲属必须了解、理解、自愿参加本研究,签署知情同意书;(7)预期寿命>3个月。本临床试验由西安医学院第二附属医院伦理委员会审批同意(批准号:2020LP03),已在国家临床研究中心备案,并在临床试验注册中心注册(ChiCTR2000030060)。全部参与患者均签署了“脐血NK细胞回输联合PD-1抑制剂治疗多种实体瘤的临床试验研究知情同意书”。脐血NK细胞制剂(PNK-E)由江西汉氏联合干细胞科技有限公司和陕西富平综合细胞库(陕西富平区域细胞制备中心)提供,细胞制剂产品符合细胞产品国家工程研究中心的出库检测标准。

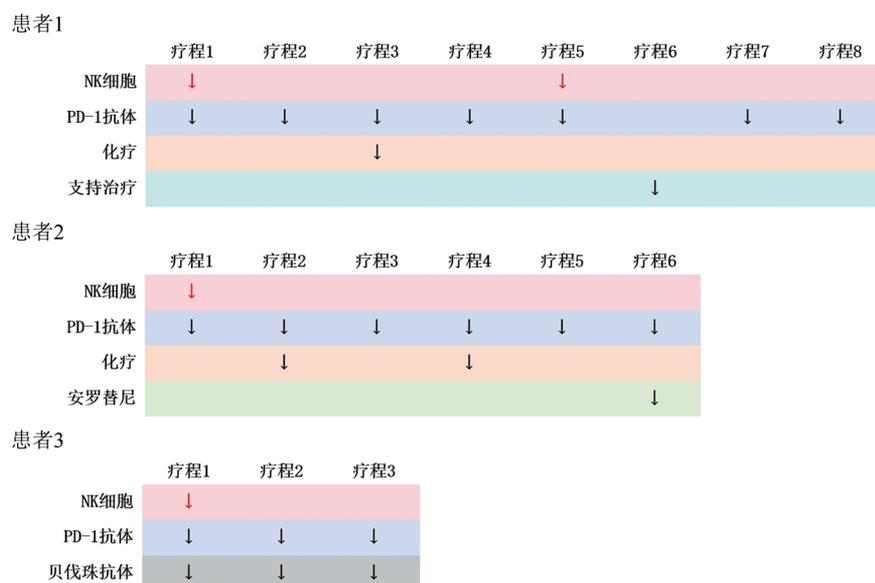
1.2 治疗疗程

本研究目前入组3例患者接受了脐血NK细胞回输联合PD-1抑制剂治疗,分别是左肺鳞状细胞癌1例(患者1)、食管高分化鳞状细胞癌1例(患者2)和混合型肝细胞-胆管细胞癌1例(患者3),均未发生远处转移的晚期肿瘤。左肺鳞状细胞癌为初发初治,食管高分化鳞状细胞癌和混合型肝细胞-胆管细胞癌均已在前期进行了多线和多疗程治疗,现为后线治疗。

患者入组后,治疗方案依据肿瘤类型、参照CSCO指南,采用标准化疗或靶向治疗或贝伐珠单抗联合PD-1抑制剂进行21d为一疗程的多疗程治疗(图1)。在上述疗程治疗中,适时进行脐血NK细胞制剂(8×10^7 个/次)输注治疗。在化疗与PD-1抑制剂联合应用时,在化疗前30~60min先进行PD-1抑制剂输注,而后进行化疗;在联合应用NK细胞输注时,在PD-1抑制剂输注后1~3d内进行NK细胞输注。经过检测,脐血NK细胞制剂细胞存活率为99%,CD34、CD45、CD31、CD13、CD29和CD44分子表达符合NK细胞表型特征,细菌、支原体和特殊外源性病毒均为阴性,细菌内毒素 < 2 EU/mL,符合细胞制剂质控要求。

1.3 疗效及安全性评估

疗效评估采用实体肿瘤相关疗效评价标准(RECIST 1.1),靶病灶和非靶病灶测量由CT或超声造影完成,肿瘤标志物由检验科完成,外周血12项细胞因子和淋巴细胞亚群检测由中心实验室完成。不良反应评估依据CTCAE5.0标准。



疗程:以PD-1抑制剂治疗要求21 d为一个疗程,当疗程中有NK细胞联合时,NK细胞输注后第1~3 d内输注PD-1抑制剂1次;当无NK细胞联合时,第1天输注PD-1抑制剂1次;当有贝伐珠单抗时,贝伐珠单抗在PD-1抑制剂输注后当日输注1次;当有化疗时,化疗在PD-1抑制剂输注后当日开始。NK细胞输注:1次输注剂量为 8×10^7 个细胞。PD-1抑制剂:1次剂量为信迪利单抗注射液或注射用卡瑞利珠单抗。化疗:患者1化疗1次,使用吉西他滨+顺铂方案;患者2化疗2次,在疗程2使用顺铂+氟尿嘧啶d1~d5方案,在疗程4使用顺铂+紫杉醇方案。安罗替尼:12 mg,po,qd,1个疗程连用2周,停药1周。贝伐珠单抗:1次剂量为安维汀®15 mg/kg。支持治疗:营养支持+对症处理。

图1 入组患者治疗历程

2 结果

2.1 患者一般资料分析

3例入组患者中,患者1进行了两次NK细胞输注治疗,患者2和3均进行一次NK细胞输注治疗。入组患者的基线评估及既往治疗情况见表1。

表1 入组患者基线评估及既往治疗

临床特征	患者1	患者2	患者3
性别	男	女	女
年龄/岁	70	66	54
病理类型	左肺鳞状细胞癌	食管高分化鳞状细胞癌	混合型肝细胞-胆管细胞癌
TNM分期	cT3N2aM1b(IVA)	rTxN0M1	ycT4N1M1(IVB)
PS评分	0	1	1
既往治疗	无	顺铂+氟尿嘧啶+PD-1抑制剂2个疗程;顺铂+卡培他滨+PD-1抑制剂1个疗程;单纯PD-1抑制剂2个疗程	放疗2个疗程;卡瑞利珠+阿帕替尼5个疗程;索拉非尼+PD-1抑制剂1个疗程;PD-1抑制剂+贝伐珠单抗2个疗程
此次治疗方案	NK+PD-1+化疗+支持	NK+PD-1+化疗+安罗替尼+支持	NK+PD-1+贝伐珠单抗+支持

2.2 疗效分析

截至2021年12月7日,中位随访时间为146 d(101~257 d)。3例患者经PD-1抑制剂联合脐血NK细胞输注治疗后,2例患者疾病稳定(stable disease, SD),其中患者1持续118 d,患者3持续92 d;患者2在第一次随访时(27 d)发现疾病进展(progressive disease, PD)(图2)。同时,肿瘤靶病灶直径总和的变化趋势与上述疗效一致(图3)。最佳总体缓解率(best overall response,

BO)为66.67%(2/3)。

2.3 治疗中肿瘤标志物检测

3例患者的基线(C1)和随访期(C2、C3、C4、C5、C6、C7和C8)的外周血肿瘤标志物CA199、CA242、CEA、CF211、NSE、SCC、CA724、AFP和CA50进行了随访检测。

患者1:分别于C1和C4期分别进行NK细胞输注,CA199基线期(C1)异常,在NK细胞输注治疗后

第1个随访期(C2)显著下降到正常值范围内,在随后的随访期(C3、C4、C5)缓慢上升,但仍保持在正常范围内,同时肿瘤疗效表现为SD,而后随肿瘤PD进展而异常上升。SCC基线期(C1)异常,在NK细胞输注治疗后多个随访期(C2、C3、C4、C5、C6)与基线水平

相当,无明显升高,同时肿瘤疗效表现为稳定SD,而后随肿瘤PD进展而异常上升。其他标志物CA242、CF211、NSE和CEA在基线及各随访期均保持在正常值范围内,无明显变化(图4A)。

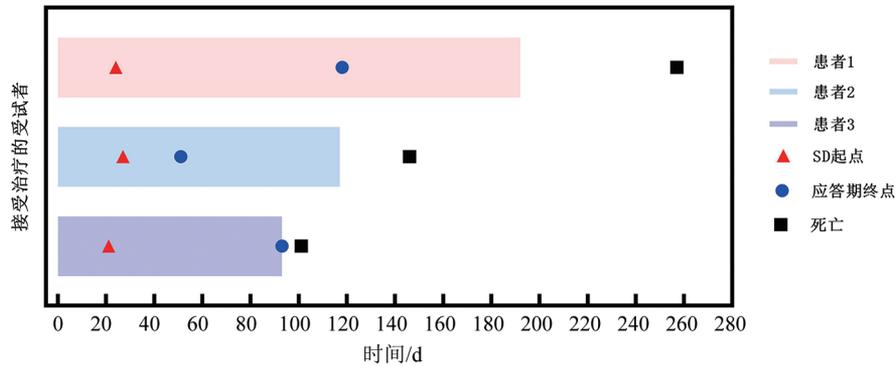


图2 患者治疗过程泳道图

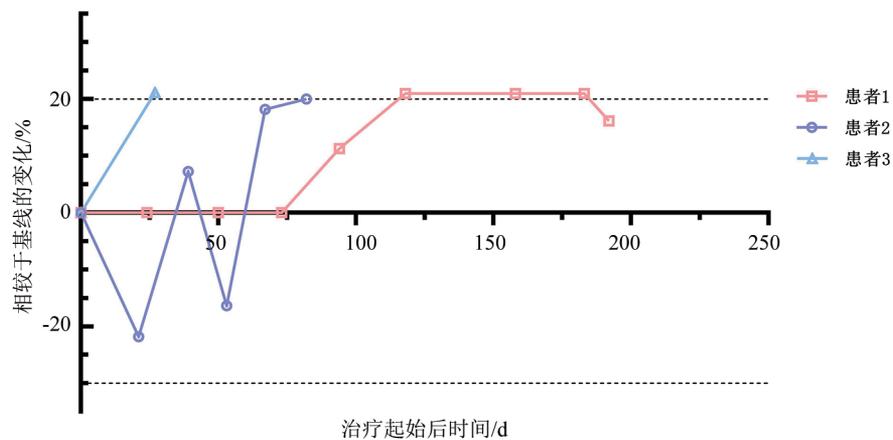


图3 肿瘤最大靶病灶直径总和大小变化

患者2:于C1期进行了1次NK细胞输注,CA199和CA242基线均在正常值范围内且第1个随访期(C2)出现显著下降,第2个随访期出现上升但仍在正常范围内并维持至第4个随访期(C4)。CA724在治疗后两个随访期(C1、C2)连续下降并维持至第3个随访期。CEA在NK细胞治疗后的第1个随访期(C1)出现显著下降,之后随访期出现明显上下波动,但肿瘤疗效在整个随访周期内保持SD(图4B)。

患者3:于C1期进行了1次NK细胞输注,AFP、CA50、CA199和CEA在治疗后的整个随访期均出现上升,肿瘤疗效表现为PD,但治疗后的2个随访期上升速度较第3个随访期明显缓慢。CA242在治疗后的2个随访期保持SD,第3个随访期出现轻微上升(图4C)。

2.4 治疗中免疫功能检测

患者1:第1次NK细胞输注后,外周血内NK细

胞比例显著上升(图5A),而T细胞和B细胞无显著变化;NK细胞在第2次NK细胞输注后的每个随访周期中逐渐上升。

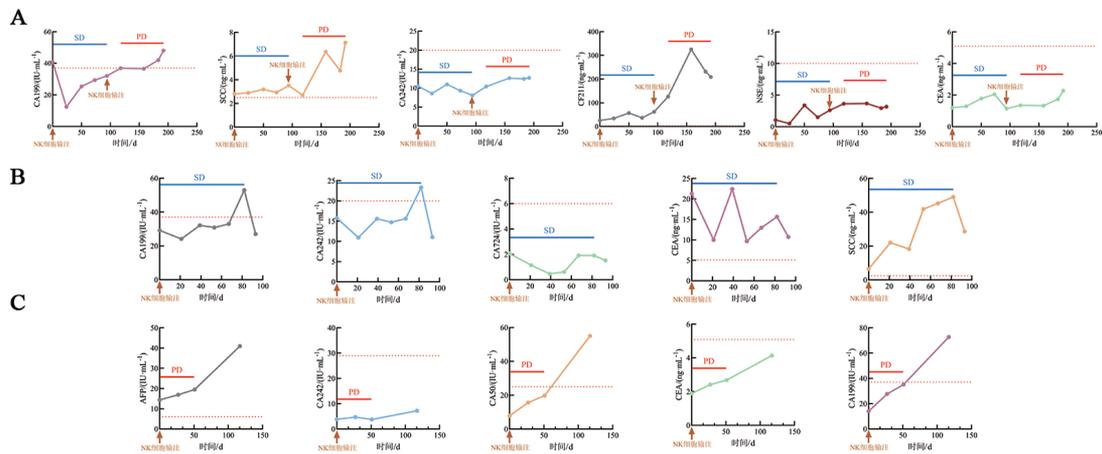
患者2:进行NK细胞输注后,NK细胞比例显著上升,T细胞和B细胞无显著变化(图5B)。

患者3:于第0天进行1次NK细胞输注。NK细胞比例在NK细胞输注后的第1个随访周期的第27天出现短暂上升后下降,T细胞和B细胞无显著变化(图5C)。

患者1外周血12项细胞因子中,IL-5、IL-6、IL-10、IL-4、IL-12P70在第1次NK细胞输注后显著上升,在第2次细胞输注后无显著变化(图6A)。患者2外周血12项细胞因子中IL-5、IFN- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-10、IFN- γ 、IL-4在NK细胞输注后的第1个随访期显著上升(图6B)。患者3外周血12项细胞因子IL-5、IFN- α 、IL-2、IL-1 β 、IL-10在NK细胞输注后的第1个随访期第27天显著上

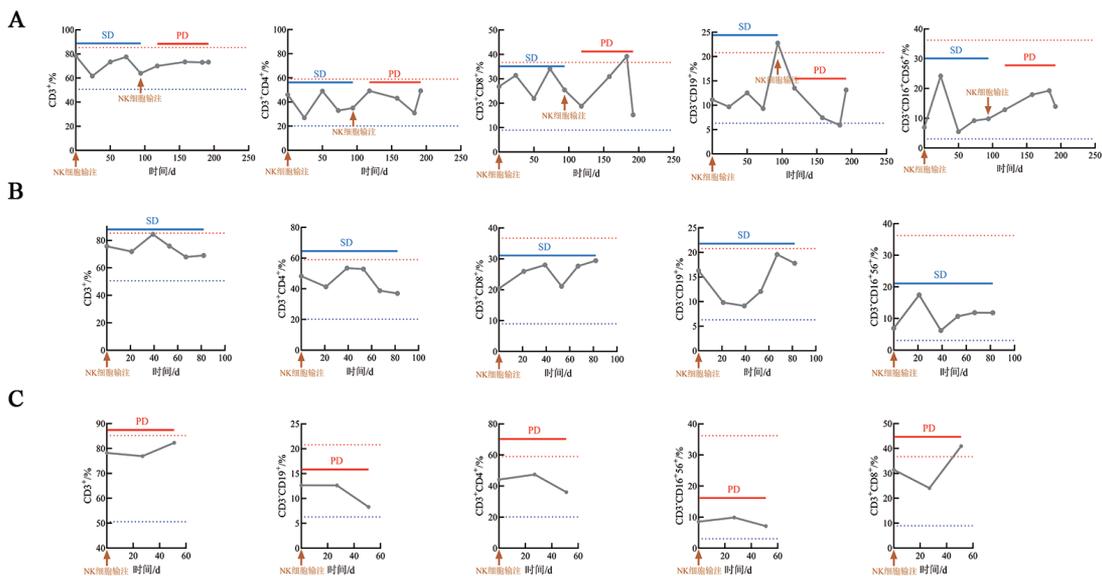
升,IL-6、IFN- γ 在第1个随访期的第27天下降并维持至第51天,IL-8、IL-17、IL-4、IL-12P70和TNF- α 在第27天

出现下降后在第51天出现上升(图6C)。



虚线所示为正常值上限,箭头所指为NK细胞输注时间。

图4 患者1(A)、2(B)、3(C)肿瘤标志物变化



虚线所示为正常值上、下限;箭头所指为NK细胞输注时间。

图5 患者1(A)、2(B)、3(C)外周血T、B、NK细胞比例变化

2.5 安全性评估

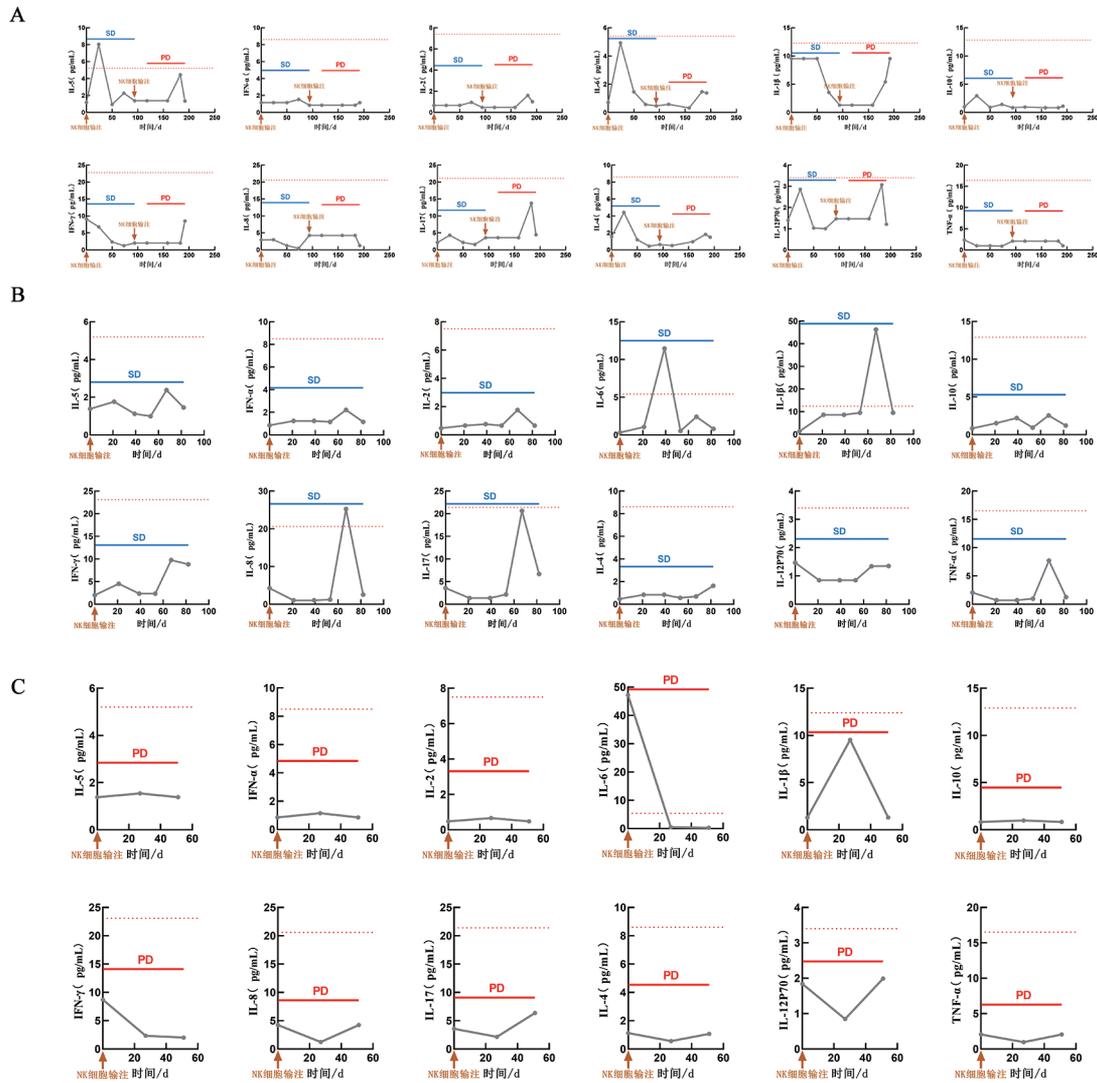
3例患者均发生不良反应,主要为乏力、贫血、尿隐血、甲状腺功能减退、白细胞减低和血小板减低,且不良反应均为1~2级,未发生3~4级不良反应。

3 讨论

肿瘤免疫治疗可通过调节机体的免疫系统,重启自身内在的抗肿瘤免疫反应,从而达到控制与清除肿瘤的目的,包括单克隆抗体类免疫检查点抑制剂、治疗性抗体、癌症疫苗、细胞治疗和小分子抑制剂等,其中NK细胞治疗显现出巨大的潜质。NK细胞有可能增强检查点抑制疗法,如PD-L1/PD-1阻断,

因为NK细胞介导肿瘤直接溶解和T细胞的激活和募集,而且NK细胞无需前期活化即可发挥其杀死肿瘤细胞的细胞毒作用^[9]。当机体自身NK细胞不足或功能障碍时,可过继健康者的NK细胞进行补充。据此提出了“NK细胞银行”方法用于肿瘤患者的治疗策略。用于输注的NK细胞既可以来自患者自身,也可以来自捐赠者。临床级的纯化/扩增NK细胞可以通过外周血、脐血和胚胎干细胞产生^[10-11]。脐血是胎儿出生时脐带内及胎盘内近胎儿侧血管内的血液,其中的NK细胞具有含量大、低分化、易获得、作用强、增殖强、骨髓归巢能力强、分泌IFN- γ 和表达CD69水平高等优点^[12],这些脐血NK细胞的特点表

明其用于过继免疫治疗具有显著的优越性。



虚线所示为正常值上限,箭头所指为NK 细胞输注时间。

图6 患者外周血12项细胞因子变化

表2 脐血NK 细胞组不良反应发生情况[n(%)]

不良反应	患者(N=3)			1~2级	3~4级
	1	2	3		
疲乏			1	1(33.3%)	0(0.0%)
贫血	1	1	1	3(100.0%)	0(0.0%)
尿隐血			1	1(33.3%)	0(0.0%)
甲状腺功能减退		1	1	2(66.6%)	0(0.0%)
白细胞减低		1	1	2(66.6%)	0(0.0%)
血小板减低		1		1(33.3%)	0(0.0%)

同种异体NK 细胞可替代T 细胞免疫疗法,是一种具有潜力的治疗方法。NK 细胞不仅可以直接靶向杀伤患者体内的肿瘤细胞,还具有产移植抗宿主病风险低、出现细胞因子释放综合征风险低的优势^[13]。与T 细胞相比,NK 细胞是同种异体细胞免疫

疗法的更优候选者,因为NK 细胞不受HLA 限制。从供体肝移植灌注液中获得NK 细胞在体外使用IL-2 刺激后,显示出更明显的抗肿瘤效应,提示NK 细胞可以作为过继性免疫治疗的来源^[14]。研究^[15]表明,NK 细胞治疗联合化疗可预防局部晚期结肠癌

复发,延长患者生存期。表达CD19 CAR-NK细胞的同种免疫防御受体抵抗免疫同种异体反应,具有增强的功能持久性,并且在同种异体反应性T细胞存在的情况下消除肿瘤^[16]。晚期肝细胞癌患者局部区域高剂量自体NK细胞输注联合肝动脉输注化疗被证明是一种安全有效的治疗策略,其治疗潜力值得进一步研究^[17]。

近年来研究发现,活化后的人NK细胞高表达PD-1和CTLA-4;而且外周血和肿瘤组织中NK细胞高表达PD-1与患者肿瘤恶性特征相关^[18];肿瘤细胞培养实验表明,抑制PD-1/PD-L1作用轴可显著提高自体NK细胞对多发性骨髓瘤的杀伤^[19];同时,在肿瘤动物实验模型上也证实PD-1抑制剂可显著增强NK细胞对肿瘤的治疗效果。这些研究表明,高表达PD-1的NK细胞参与了肿瘤的免疫逃逸。有研究者^[20]通过综述NK细胞的负调控作用机制,认为应用抗PD-1单体能够有效使NK重新得到活化,发挥抗肿瘤能力,尤其是针对那些HLA-I阴性的对T细胞杀伤具有抵抗的肿瘤细胞;其推测在肿瘤组织中丰富存在的PD-1高表达的NK细胞可在阻断PD-1/PD-L1作用轴后重新获得抗肿瘤的能力。越来越多的数据^[21-22]表明,NK细胞免疫疗法可能为抑制性受体检查点阻断提供了一种补充方法,但还需要更多的临床试验来评估NK细胞输注与标准治疗或免疫检查点抑制剂联用对于癌症患者来说疗效是否更优。相关的临床试验正在进行中。

本研究在既往研究报道的过继同种异体NK细胞治疗多种恶性肿瘤有确切疗效的基础上,入组多种实体肿瘤,临床探索性观察NK细胞输注联合PD-1抑制剂治疗多种实体瘤的安全性和有效性。首先通过肿瘤负荷大小和肿瘤标志物的变化评估整体治疗疗效,发现患者1和患者2出现SD,两例患者的SD状态均维持至第5个随访周期,提示PD-1联合NK细胞输注是有效的。输注NK细胞后,患者体内NK细胞均出现上升,但除患者1第2次输注后NK细胞持续上升外,另外2例患者体内NK细胞仅出现短暂上升后便下降,而患者1的疾病控制效果较另外2例患者更好,提示提升NK细胞输注后的存活率和存活时间有可能提高临床肿瘤治疗效果。

临床进行细胞免疫治疗的过程中,回输的细胞释放的细胞因子可能会引起严重的炎症反应,对心血管、肝、肾等器官造成损害,也可能引起血液系统异常^[23]。因此,随访过程中同时分析受试者外周血中12项细胞因子的变化以评估受试者炎症反应。结果发现,3例患者中有2例在NK细胞输注后出现IL-5、IL-6、IL-10、IL-4水平升高,其中IL-5和IL-10在

3例患者中均出现上升,但均未出现明显的细胞因子风暴。

免疫治疗中,除了观察客观疗效,还需评估是否出现严重不良反应。本研究详细记录了患者在进行NK细胞输注后出现的不良反应,3例患者均发生不良反应但主要为乏力、贫血、尿隐血、甲状腺功能减退、白细胞减低和血小板减低,且不良反应均为1~2级,未发生3~4级不良反应,说明NK细胞输注联合PD-1抑制剂治疗较安全。

综上所述,本研究脐血NK细胞输注的3例患者中,未出现严重不良反应,初步表明在PD-1抑制剂抗肿瘤治疗中加用NK细胞输注是安全的。NK细胞治疗肿瘤既往仅有国外的NK细胞孤儿药获批上市,中国目前没有NK细胞治疗肿瘤的临床应用,而且NK细胞联合PD-1抑制剂的临床应用尚少见报道。本研究临床探索性观察NK细胞输注的安全性和有效性,主要目的是观察安全性问题,次要目的是观察疗效问题,在临床试验中属于探索性临床研究,存在一定的局限性,入组人数较少,要获得更确切、证据链级别更高的临床试验结果需要进行大规模临床随机对照试验,以获得确切的阳性结果。

[参考文献]

- [1] WANG Z G, LI N, FENG K C, *et al.* Phase I study of CAR-T cells with PD-1 and TCR disruption in mesothelin-positive solid tumors [J]. *Cell Mol Immunol*, 2021, 18(9): 2188-2198. DOI: 10.1038/s41423-021-00749-x.
- [2] DAY D, PARK J J, COWARD J, *et al.* A first-in-human phase 1 study of nofazinlimab, an anti-PD-1 antibody, in advanced solid tumors and in combination with regorafenib in metastatic colorectal cancer[J]. *Br J Cancer*, 2023, 129(10): 1608-1618. DOI: 10.1038/s41416-023-02431-7.
- [3] FANG Q, XU P F, CAO F, *et al.* PD-1 Inhibitors combined with paclitaxel (Albumin-bound) and cisplatin for larynx preservation in locally advanced laryngeal and hypopharyngeal squamous cell carcinoma: a retrospective study[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2023, 72(12): 4161-4168. DOI:10.1007/s00262-023-03550-z.
- [4] GENG Y C, ZHANG Q N, FENG S W, *et al.* Safety and Efficacy of PD-1/PD-L1 inhibitors combined with radiotherapy in patients with non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. *Cancer Med*, 2021, 10(4): 1222-1239. DOI:10.1002/cam4.3718.
- [5] PARKHURST M R, RILEY J P, DUDLEY M E, *et al.* Adoptive transfer of autologous natural killer cells leads to high levels of circulating natural killer cells but does not mediate tumor regression [J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(19): 6287-6297. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-11-1347.
- [6] HONG G D, XIE S L, GUO Z K, *et al.* Progression-free survival of a patient with advanced hepatocellular carcinoma treated with adoptive cell therapy using natural killer cells: a case report[J]. *Onco Targets Ther*, 2022, 15: 255-266. DOI:10.2147/OTT.S344707.

- [7] DAGHER O K, POSEY A D Jr. Forks in the road for CAR T and CAR NK cell cancer therapies[J]. *Nat Immunol*, 2023, 24(12): 1994-2007. DOI:10.1038/s41590-023-01659-y.
- [8] CICHOCKI F, BJORDAHL R, GAIDAROVA S, *et al.* iPSC-derived NK cells maintain high cytotoxicity and enhance *in vivo* tumor control in concert with T cells and anti-PD-1 therapy[J/OL]. *Sci Transl Med*, 2020, 12(568): eaaz5618[2025-01-09]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8861807/>. DOI:10.1126/scitranslmed.aaz5618.
- [9] VIVIER E, REBUFFET L, NARNI-MANCINELLI E, *et al.* Natural killer cell therapies[J]. *Nature*, 2024, 626(8000): 727-736. DOI: 10.1038/s41586-023-06945-1.
- [10] BROWNLIE D, SCHARENBERG M, MOLD J E, *et al.* Expansions of adaptive-like NK cells with a tissue-resident phenotype in human lung and blood[J/OL]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2021, 118(11): e2016580118[2025-01-09]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33836578/>. DOI:10.1073/pnas.2016580118.
- [11] SHAPIRO R M, BIRCH G C, HU G G, *et al.* Expansion, persistence, and efficacy of donor memory-like NK cells infused for posttransplant relapse[J/OL]. *J Clin Invest*, 2022, 132(11): e154334 [2025-01-09]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35349491/>. DOI: 10.1172/JCI154334.
- [12] YANG Y, LIM O, KIM T M, *et al.* Phase I study of random healthy donor-derived allogeneic natural killer cell therapy in patients with malignant lymphoma or advanced solid tumors[J]. *Cancer Immunol Res*, 2016, 4(3): 215-224. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-15-0118.
- [13] MERINO A, MAAKARON J, BACHANOVA V. Advances in NK cell therapy for hematologic malignancies: NK source, persistence and tumor targeting[J/OL]. *Blood Rev*, 2023, 60: 101073[2025-01-09]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36959057/>. DOI: 10.1016/j.blre.2023.101073.
- [14] ISHIYAMA K, OHDAN H, OHIRA M, *et al.* Difference in cytotoxicity against hepatocellular carcinoma between liver and periphery natural killer cells in humans[J]. *Hepatology*, 2006, 43(2): 362-372. DOI: 10.1002/hep.21035.
- [15] LI L Y, LI W, WANG C, *et al.* Adoptive transfer of natural killer cells in combination with chemotherapy improves outcomes of patients with locally advanced colon carcinoma[J]. *Cytotherapy*, 2018, 20(1): 134-148. DOI:10.1016/j.jcyt.2017.09.009.
- [16] MO F Y, WATANABE N, MCKENNA M K, *et al.* Engineered off-the-shelf therapeutic T cells resist host immune rejection[J]. *Nat Biotechnol*, 2021, 39(1): 56-63. DOI:10.1038/s41587-020-0601-5.
- [17] BAE W K, LEE B C, KIM H J, *et al.* A phase I study of locoregional high-dose autologous natural killer cell therapy with hepatic arterial infusion chemotherapy in patients with locally advanced hepatocellular carcinoma[J/OL]. *Front Immunol*, 2022, 13: 879452[2025-01-09]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35720374/>. DOI:10.3389/fimmu.2022.879452.
- [18] LIU Y, CHENG Y, XU Y, *et al.* Increased expression of programmed cell death protein 1 on NK cells inhibits NK-cell-mediated anti-tumor function and indicates poor prognosis in digestive cancers[J]. *Oncogene*, 2017, 36(44): 6143-6153. DOI:10.1038/onc.2017.209.
- [19] BENSON D M Jr, BAKAN C E, MISHRA A, *et al.* The PD-1/PD-L1 axis modulates the natural killer cell versus multiple myeloma effect: a therapeutic target for CT-011, a novel monoclonal anti-PD-1 antibody [J]. *Blood*, 2010, 116(13): 2286-2294. DOI:10.1182/blood-2010-02-271874.
- [20] PESCE S, GREPPI M, GROSSI F, *et al.* PD-1/PD-L1s checkpoint: insight on the potential role of NK cells[J/OL]. *Front Immunol*, 2019, 10: 1242[2025-01-09]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31214193/>. DOI:10.3389/fimmu.2019.01242.
- [21] SOUZA-FONSECA-GUIMARAES F, CURSONS J, HUNTINGTON N D. The emergence of natural killer cells as a major target in cancer immunotherapy[J]. *Trends Immunol*, 2019, 40(2): 142-158. DOI: 10.1016/j.it.2018.12.003.
- [22] OHIRA M, KOBAYASHI T, TANAKA Y, *et al.* Adoptive immunotherapy with natural killer cells from peripheral blood CD34⁺ stem cells to prevent hepatocellular carcinoma recurrence after curative hepatectomy: a study protocol for an open-label, single-arm phase I study[J]. *BMJ Open*, 2022, 12(11): e064526[2025-01-09]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36410831/>. DOI:10.1136/bmjopen-2022-064526.
- [23] ZHANG Y G, QIN D Y, SHOU A C, *et al.* Exploring CAR-T cell therapy side effects: mechanisms and management strategies[J/OL]. *J Clin Med*, 2023, 12(19): 6124[2025-01-09]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37834768/>. DOI:10.3390/jcm12196124.

[收稿日期] 2025-02-24

[修回日期] 2025-06-16

[本文编辑] 黄静怡