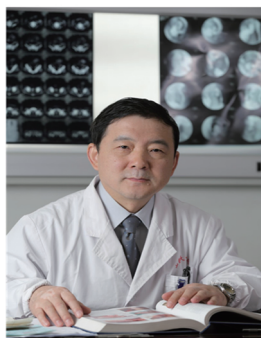


doi: 10.3969/j.issn.1006-5709.2021.11.004

肝癌的 NK 细胞免疫治疗研究

贾宇, 陈彦, 刘建生

山西医科大学第一医院肝胆胰外科, 山西 太原 030001



通讯作者简介: 刘建生, 医学博士, 教授, 主任医师, 博士生导师, 曾任山西医科大学第一医院大外科教研室主任、肝胆胰外科主任。研究方向: 肝胆胰外科疾病的诊断与治疗。兼任山西省医学会外科学专业委员会主任委员, 中国医师协会外科医师分会委员、中国医师协会外科医师分会胆道外科医师委员会委员, 山西省医师协会外科分会副会长, 山西省医学会创伤外科专业委员会副主任委员, 山西省肝胆外科疾病治疗技术专家等。

【摘要】 免疫治疗是近年来肿瘤治疗的研究热点, 有望改善肝癌患者的预后和生存。自然杀伤(natural killer, NK) 细胞是固有免疫系统中重要的效应细胞, 具有强大的抗肿瘤能力。NK 细胞在肝癌发生、发展中起到了重要作用, 且患者体内 NK 细胞数量异常、功能障碍。基于 NK 细胞的免疫治疗显示出巨大的潜力。本文将概述近年来 NK 细胞在肝癌免疫治疗中的研究现状和进展。

【关键词】 肝癌; 免疫治疗; 自然杀伤细胞; 过继免疫

中图分类号: R735.7

文献标识码: A

文章编号: 1006-5709(2021) 11-1219-05

收稿日期: 2020-12-21

Research of natural killer cell in immunotherapy of liver cancer

JIA Yu, CHEN Yan, LIU Jiansheng

Department of Hepatopancreatobiliary Surgery, First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China

【Abstract】 Immunotherapy has been a hot spot in tumor therapy in recent years, and it is expected to improve the prognosis and survival of liver cancer patients. Natural killer (NK) cells are important effector cells in the innate immune system and have powerful anti-tumor capabilities. NK cells play an important role in the occurrence and development of liver cancer, and the number of NK cells in patients is abnormal and dysfunction. NK cell-based immunotherapy has shown great potential. This article reviewed the research status and progress of NK cells in immunotherapy of liver cancer in recent years.

【Key words】 Liver cancer; Immunotherapy; Natural killer cells; Adoptive immunity

肝癌是一种恶性程度高、转移复发率高、预后较差的恶性肿瘤。据统计, 目前在世界范围内肝癌是第五大常见恶性肿瘤, 也是癌症相关死亡的第二大原因, 而我国肝癌发病率和病死率占全球的 50% 以上, 且近年来呈逐渐上升趋势^[1]。早期肝癌可通过手术切除、肝移植、射频消融等进行治疗, 而很多患者诊断时已到晚期, 只能行姑息治疗, 因此寻求改善预后、延长生存期的治疗手段显得尤为重要。近年来, 免疫治疗发展迅速, 被认为是癌症治疗的一个新里程碑, 不同于传统治疗方法, 免疫治疗通过激活机体免疫系统来杀伤肿瘤细胞。自然杀伤(natural killer, NK) 细胞是机体固有免疫系统的一个效应细胞, 除了可以直接杀伤病变细

胞, 还被认为与肿瘤的发生发展有着密切关系, NK 细胞在肿瘤免疫治疗中受到越来越多的关注。

1 NK 细胞概述

NK 细胞是固有免疫系统的重要组成部分, 是机体抵御入侵的病原体和肿瘤细胞的第一道防线。NK 细胞杀伤靶细胞不需要预先致敏, 不受主要组织相容性复合体(MHC) 的限制, 可以直接快速杀伤病变细胞, 执行免疫清除和免疫监视功能。NK 细胞占外周血淋巴细胞的 10%~20%, 其免疫表型根据 CD56 和 CD16 的表达强度又可分为两个亚群: (1) CD56^{dim}CD16^{bright} 亚型, 约占 90%, 是完全成熟的 NK 细胞, 表达 Fcγ 受体 CD16, 通过抗体依赖性的细胞介导的细胞毒作用(ADCC) 发挥细胞杀伤功能; (2) CD56^{bright}CD16^{dim} 亚型, 约占外周血 NK 细胞总数的 10%, 是未

第一作者简介: 贾宇, 在读硕士研究生, 研究方向: 肝胆胰疾病。E-mail: jiayudr@163.com

完全成熟的 NK 细胞,细胞毒性弱,主要分泌细胞因子、发挥免疫调控功能^[2]。

NK 细胞发挥效应功能受到其表面的抑制受体和激活受体的调控。NK 细胞的激活受体有 NKG2C、NKG2D、CD244、CD226,以及自然毒性受体 NCR(包括 Nkp30、Nkp44、Nkp46 和 Nkp80)等,受体与靶细胞表面相应配体结合,为 NK 细胞杀伤靶细胞提供激活信号。抑制受体有 CD94/NKG2A、杀伤免疫球蛋白受体(KIR)等,识别细胞表面的 MHC-I 类分子,传递抑制信号阻止 NK 细胞活化,识别“自我”保护正常细胞免受损伤^[3]。当肿瘤细胞表面的 MHC-I 类分子表达下调或缺失,或表面特异性配体与 NK 细胞的激活受体结合时,激活 NK 细胞发挥杀伤功能,由此 NK 细胞可在肿瘤免疫监视中发挥重要的作用。

活化后的 NK 细胞通过多种机制杀伤靶细胞:(1)释放溶细胞颗粒,包括穿孔素和颗粒酶,致使靶细胞裂解;(2)NK 细胞上表达的死亡受体(如 FasL、TRAIL)与靶细胞上的配体相互作用诱导靶细胞的凋亡;(3)通过 ADCC 发挥细胞杀伤功能,抗体的 Fab 部分与靶细胞表面的抗原结合,Fc 部分与 NK 细胞表面的 Fc γ 受体 CD16 结合,形成免疫突触从而杀伤靶细胞^[4]。另外,NK 细胞还通过多种细胞因子调节其他免疫细胞(如树突状细胞、CD8⁺T 细胞等),实现间接细胞毒作用^[5]。

NK 细胞在肝脏内高度富集,占肝内淋巴细胞的 30%~50%,是外周血中占比的 2~5 倍。肝脏内 NK 细胞的细胞毒性和产生细胞因子的能力均高于外周血 NK 细胞^[6],而且部分具有独特的免疫表型和功能特征。有报道称,约 80%的肝内 NK 细胞是肝脏驻留 NK 细胞,长期存留在肝窦内^[7]。肝脏驻留 NK 细胞可以产生大量 IFN- γ 、TNF 和 GM-CSF,且细胞表面表达 TRAIL 上调^[8-9]。这类肝脏驻留 NK 细胞可能在肝脏免疫监视中发挥重要作用,有望成为肝炎和肝癌治疗的新研究方向。近来有研究表明,免疫表型为 CD49a⁺DX5⁻的肝脏驻留 NK 细胞表现出免疫记忆特性,虽不如适应性免疫细胞灵敏性、特异性强,但在反复刺激下,具有记忆特性的细胞可以更快应答,迅速产生大量的 IFN- γ ^[10]。

2 肝癌中 NK 细胞异常

肝脏中富含 NK 细胞,执行免疫清除和免疫监视功能,是抵御肿瘤的第一道防线。NK 细胞异常是肿瘤细胞免疫逃避的重要机制,而肝癌患者的外周血和肿瘤组织中 NK 细胞数量和功能异常,这与肝癌的发生、进展和转移高度相关。

在肝癌组织内部,NK 细胞浸润率明显低于癌旁

组织,分泌杀伤细胞因子的 CD56^{dim}NK 亚群减少,且表面的抑制受体表达上调,激活受体下调,导致 NK 细胞毒性弱,常表现为功能衰竭状态,对肿瘤杀伤、清除能力大大降低。有研究报道,肝癌组织内浸润 NK 细胞表面活化受体 NKG2D、Nkp30 和 Nkp44 的表达与肝癌临床分期呈负相关,随着肿瘤的生长、进展而逐渐降低^[11]。肝癌患者外周血主要亚群 CD56^{dim}CD16^{bright} NK 细胞数量减少,细胞毒性和活化受体 NKG2D 的表达也显著降低,与肿瘤侵袭转移密切相关^[12]。

目前,部分研究提出了几种机制来解释肝癌中 NK 细胞数量和功能缺陷。肿瘤微环境(TME)是限制 NK 细胞无法杀伤肿瘤细胞的重要机制之一,TME 为肿瘤细胞创造了一个促进其生长和迁移的环境,并协助逃避免疫监视、抵抗免疫治疗。TME 对 NK 细胞的影响来自几个方面:(1)肝癌细胞表面下调了 NKG2D、Nkp30 的配体 MHC-I 相关链分子 A/B(MICA/B)、BAG6 的表达,上调 KIR、NKG2A 的配体 HLA-G、HLA-E 的表达,影响 NK 细胞功能发挥^[13];(2)TME 中的单核巨噬细胞通过 CD48/2B4 相互作用诱导 NK 细胞的快速活化,加速 NK 细胞“疲惫”并最终衰竭^[14];(3)TME 中存在的多种免疫抑制细胞,包括调节性 T 细胞(Treg)、肿瘤相关成纤维细胞(CAF)、MDSC、DC 等,能产生和分泌大量抑制性的细胞因子,如: TGF- β 、前列腺素 E2(PGE2)、吲哚胺 2,3-双加氧酶(IDO)等,介导 NK 细胞表面的激活受体下调^[15]。肿瘤细胞代谢重编程是影响 NK 细胞功能的另一重要机制。肿瘤细胞的异质性赋予了它复杂多变的代谢模式,主要通过有氧糖酵解途径来快速获取生长所需能量,产生大量乳酸等代谢产物并转运到 TME 中。除了竞争氧气和营养物质外,高浓度的乳酸和酸化的微环境会限制 NK 细胞代谢速率,并诱导产生功能缺陷的不成熟细胞亚群,最终促进细胞凋亡,由此导致 NK 细胞数量和功能缺陷^[16]。

3 基于 NK 细胞的肝癌免疫治疗

NK 细胞在肝癌发生、进展、侵袭、转移过程中发挥了重要作用,而肝癌中 NK 细胞处于数量缺陷和功能障碍状态。因此,通过提高 NK 细胞数量、改善抗肿瘤功能、解除免疫抑制,将有望成为改善肝癌患者生存和预后的新策略。

3.1 过继免疫疗法 NK 细胞过继免疫疗法是将经过体外培养扩增、活化的 NK 细胞回输到肿瘤患者体内,使其在体内发挥杀伤肿瘤细胞作用。NK 细胞在过继免疫中有很大的潜力是因为 NK 细胞识别病变细胞不受 MHC 限制,能够快速发挥细胞毒性和杀伤反应,而且安全性良好,引发移植物抗宿主反应(GVHD)的可

能性低,在体内的寿命有限,降低了在体内长期存在引发不良反应的发生几率。过继免疫的 NK 细胞来源广泛,除了自体或异体外周血来源外,还有脐带血(UCB)、诱导多能干细胞(iPCS)、细胞系(如 NK-92)等^[17]。

自体外周血来源的 NK 细胞(PB-NK)最早应用,因为其取材方便、安全性高、成本相对较低,分离后用细胞因子(如:IL-2、IL-12、IL-15、IL-21 等^[18])激活,再输入体内。但也逐渐发现了一些问题,患者来源的 NK 细胞本身存在活性受损、杀伤能力弱,而且部分肿瘤细胞表面残余表达的 MHC 分子会与自体 NK 细胞表面的 KIR 匹配导致其活性受抑制,治疗效果不尽人意。而同种异体来源的 NK 细胞则由于 KIR/MHC 错配,减少了抑制信号,有助于 NK 细胞发挥肿瘤杀伤作用。在部分研究中,同种异体 NK 细胞的疗效得到了肯定:Lin 等^[19]报道同种异体 NK 细胞应用于晚期肝癌患者将有助于改善预后,与经皮穿刺冷冻消融联用明显延长了患者的无进展生存期(PFS)。在全球最大的临床试验网站(<https://clinicaltrials.gov/>)中,检索到两项临床试验(编号: NCT02399735、NCT02008929)研究了根治性切除术或肝移植术后输注同种异体 NK 细胞,观察预防肝癌复发的效果。细胞系中 NK-92 的应用最为广泛,是目前唯一被批准用于临床治疗的 NK 细胞系。NK-92 细胞系容易大量扩增,高表达激活受体,缺乏抑制受体 KIR,对肝癌等多种肿瘤杀伤能力强,已进入临床试验研究其疗效和安全性^[20]。

Su 等^[21]利用大鼠肝癌模型在磁共振成像(MRI)引导下经导管肝内动脉灌注 NK 细胞能够促进 NK 细胞向肝癌病灶迁徙,提高治疗效果。有研究表明,在体外培养时加入细胞因子 IL-12 和 IL-15 可刺激外周血 NK 细胞分化出表型和功能类似于肝脏驻留 NK 细胞的亚群,有望应用于过继免疫治疗增强对肝脏病灶的杀伤力^[22]。随着对 NK 细胞过继免疫疗法的研究深入,在大范围应用于临床前还面临很多问题:体外扩增技术、生产、保存、运输高纯度活细胞的方法、制定生产和质量控制的标准、降低生产、使用成本等,未来这些问题均会逐一解决。

3.2 基因修饰的 NK 细胞 近年来,使用基因修饰技术改造 NK 细胞取得重大突破,通过不同途径增强了 NK 细胞对肿瘤病灶的精准靶向性,提高了过继免疫治疗效率。

3.2.1 嵌合抗原受体(CAR)改造的 NK 细胞:将 CAR 技术应用于 NK 细胞,可以提高识别特异性和杀伤能力,CAR 通过细胞外特定区域识别靶细胞表面的抗原,激活细胞内信号传导域而活化细胞发挥功能。经 CAR 修饰的 T 细胞已成功应用于血液系统恶性肿瘤的治疗,但在治疗中也出现一些严重不良反应,如细胞

因子风暴(CRS)、神经毒性、脱靶效应等^[23]。与 CAR-T 相比,CAR-NK 的优势有: NK 细胞来源广泛,寿命短,在体内引发不良反应的几率相对较低;而且 CAR-NK 保留了表面的天然受体,在依赖 CAR 和不依赖 CAR 两种方式下均可识别和靶向肿瘤细胞^[24]。

在肝癌治疗中,CAR-NK 也表现出了很大的潜力。磷脂酰肌醇蛋白聚糖 3(GPC3)在肝癌组织中显著高表达,而正常组织中几乎不表达。靶向 GPC3 的 CAR-NK 对表达 GPC3 分子的肝癌细胞表现出较强的抗肿瘤活性^[25]。构建靶向 NKG2D 配体的 CAR-NK,可以识别肿瘤细胞表面的 NKG2D 配体,已有临床试验在多种转移性实体瘤患者中研究(NCT0345100)。研究^[26]表明,NKG2D 配体在免疫抑制细胞(如 MDSC、Treg)表面同样表达,因此表达 NKG2D 的 CAR-NK 细胞不仅可以杀伤肿瘤细胞,而且还可以部分缓解 TME 中的免疫抑制。CAR-NK 在过继免疫治疗中有很广阔的前景,但仍存在一些难点和挑战,如:基于 NK 细胞特性对 CAR 结构进行设计,提高 NK 细胞转染效率,探索新的转染方式、新的靶点等,有待进一步完善研究。

3.2.2 细胞因子或受体基因修饰的 NK 细胞:IL-15 可以刺激 NK 细胞促进增殖、分化、成熟、活化,提高抗肿瘤活性^[19]。Jiang 等^[27]的研究中将人 IL-15 基因对 NK 细胞系 NK-92 进行修饰,建立了 NK-92-IL-15 细胞。在鼠移植肝癌模型中证明,NK-92-IL-15 细胞表达高水平的 TNF- α 和 IFN- γ ,通过 TRAIL 途径对肝癌细胞的杀伤力增强,而且通过分泌 IL-15 增强了体内的抗肿瘤免疫反应。另外,该团队还构建了人 IFN- α 基因修饰的 NK 细胞,在肝癌中也有积极的结果^[28]。

TGF- β 是一种 TME 对免疫细胞起抑制作用的细胞因子,Wang 等^[29]用 TGF- β II 型受体和 NKG2D 的嵌合受体(TN 嵌合受体)对 NK-92 细胞进行修饰。NK-92-TN 细胞把 TGF- β 介导的抑制信号转化成激活信号,增强了杀伤能力,还可以促进内源性 T 细胞和 NK 细胞发挥效应功能。

3.2.3 T 细胞抗原受体(TCR)修饰的 NK 细胞:TCR 是 T 细胞表面的特异性受体,可以识别 MHC 提呈的细胞内和细胞表面的抗原肽,相比局限于识别膜抗原的 CAR,TCR 的识别范围更具有优势。Mensali 等^[30]在 NK-92 细胞中成功表达了 TCR 分子,并可以识别抗原肽-MHC 分子复合物(pMHC)触发细胞毒作用,在肿瘤免疫治疗研究中很有潜力。Walseng 等^[31]成功构建了 TCR-CAR-NK-92 细胞,其细胞因子释放能力增强,杀伤毒性增强。TCR 修饰的 NK 细胞对肿瘤相关抗原的识别能力大大增强,未来将在免疫治疗中潜力无限。

3.3 基于单克隆抗体的疗法

3.3.1 免疫检查点抑制剂: 免疫检查点对免疫细胞的过度抑制导致细胞功能障碍, 是肿瘤逃逸的原因之一。利用单克隆抗体阻断免疫检查点受体和配体结合, 可以恢复被抑制的免疫细胞, 有关 NK 细胞的免疫检查点疗法也受到越来越多的关注。在肝癌中, NKG2A⁺ 的 NK 细胞功能障碍, 且 NKG2A 的表达与肿瘤大小及预后不良高度相关。NKG2A 的配体 HLA-E 在肝癌细胞表面高表达, 阻断 NKG2A 可以恢复 NK 细胞的抗肿瘤功能^[12]。靶向 NKG2A 的单克隆抗体 Monalizumab (IPH2201) 正在多个恶性肿瘤的临床试验中评估其安全性和有效性^[32]。KIR 与配体 MHC-I 类分子相互作用抑制 NK 细胞功能, 单克隆抗体 Lirilumab (IPH2101) 靶向 KIR2DL1、KIR2DL2 和 KIR2DL3 可以阻断抑制性信号通路, 由此增强 NK 细胞的抗肿瘤功能, 在血液系统恶性肿瘤及实体瘤中可以有效阻止肿瘤的生长^[33]。使用检查点抑制剂来克服 TME 中的免疫抑制作用, 可以增加内源性、过继的 NK 细胞的抗肿瘤能力。

3.3.2 多特异性抗体: 双特异性抗体是含有两个特异性抗原抗体结合位点的人工抗体, 一端能够识别结合肿瘤抗原(如: CD19、CD20、CD33), 而另一端则结合 NK 细胞的 CD16, 促进 NK 细胞连接肿瘤细胞形成免疫突触, 发挥杀伤功能, 克服免疫抑制, 使自身免疫细胞发挥作用^[34]。三特异性抗体可以靶向更多的肿瘤抗原, 或插入 IL-15 连接器, 促进免疫细胞增殖, 进一步增强杀伤效果^[35]。多特异性抗体利用患者自身 NK 细胞对抗肿瘤细胞, 避免了应用活细胞过继的不良反应, 其安全性和治疗效果还需通过临床试验来确定。

4 总结与展望

近年来, 免疫细胞疗法在治疗癌症中取得了令人瞩目的重大突破, 燃起了众多研究学者对治愈癌症的希望。NK 细胞强大的杀伤力和独特杀伤机制受到越来越多的关注, 而 NK 细胞免疫疗法已经成为免疫细胞疗法领域蓬勃发展的前沿技术之一, 有望在癌症治疗中发挥作用。现阶段 NK 细胞免疫治疗在实体瘤中的应用还处于研发和临床试验阶段, 还有很长的路要走, 其安全性和有效性也引发了一些争议和质疑。我们也应该清晰地认识到, NK 细胞免疫疗法极富前景, 但距离其真正应用于临床还任重道远, 生产制备的标准化、安全性的全面掌握、应用指征的监管、疗效的评估、联合疗法的运用等方面还有待深入探索。相信未来这些问题均会逐一解决, 将 NK 细胞免疫治疗应用于包括肝癌在内的实体瘤治疗中, 给患者带来福音。

参考文献

[1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics

2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424. DOI: 10.3322/caac.21492.

- [2] Chiossone L, Dumas PY, Vienne M, et al. Natural killer cells and other innate lymphoid cells in cancer [J]. Nat Rev Immunol, 2018, 18(11): 671-688. DOI: 10.1038/s41577-018-0061-z.
- [3] Sivori S, Della Chiesa M, Carlomagno S, et al. Inhibitory receptors and checkpoints in human NK cells, implications for the immunotherapy of cancer [J]. Front Immunol, 2020, 11: 2156. DOI: 10.3389/fimmu.2020.02156.
- [4] Jewett A, Kos J, Kaur K, et al. Natural killer cells: diverse functions in tumor immunity and defects in pre-neoplastic and neoplastic stages of tumorigenesis [J]. Mol Ther Oncolytics, 2019, 16: 41-52. DOI: 10.1016/j.omto.2019.11.002.
- [5] Böttcher JP, Bonavita E, Chakravarty P, et al. NK cells stimulate recruitment of cDC1 into the tumor microenvironment promoting cancer immune control [J]. Cell, 2018, 172(5): 1022-1037.e14. DOI: 10.1016/j.cell.2018.01.004.
- [6] Hu W, Wang G, Huang D, et al. Cancer immunotherapy based on natural killer cells: current progress and new opportunities [J]. Front Immunol, 2019, 10: 1205. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01205.
- [7] Male V, Stegmann KA, Easom NJ, et al. Natural killer cells in liver disease [J]. Semin Liver Dis, 2017, 37(3): 198-209. DOI: 10.1055/s-0037-1603946.
- [8] Peng H, Sun R. Liver-resident NK cells and their potential functions [J]. Cell Mol Immunol, 2017, 14(11): 890-894. DOI: 10.1038/cmi.2017.72.
- [9] 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.
- [10] Marquardt N, Béziat V, Nyström S, et al. Cutting edge: identification and characterization of human intrahepatic CD49a⁺ NK cells [J]. J Immunol, 2015, 194(6): 2467-2471. DOI: 10.4049/jimmunol.1402756.
- [11] Zecca A, Barili V, Rizzo D, et al. Intratumor regulatory noncytotoxic NK cells in patients with hepatocellular carcinoma [J]. Cells, 2021, 10(3): 614. DOI: 10.3390/cells10030614.
- [12] Sun C, Xu J, Huang Q, et al. High NKG2A expression contributes to NK cell exhaustion and predicts a poor prognosis of patients with liver cancer [J]. Oncoimmunology, 2016, 6(1): e1264562. DOI: 10.1080/2162402X.2016.1264562.
- [13] Han C, Jiang Y, Wang Z, et al. Natural killer cells involved in tumour immune escape of hepatocellular carcinoma [J]. Int Immunopharmacol, 2019, 73: 10-16. DOI: 10.1016/j.intimp.2019.04.057.
- [14] Liu P, Chen L, Zhang H. Natural killer cells in liver disease and hepatocellular carcinoma and the NK cell-based immunotherapy [J]. J Immunol Res, 2018, 2018: 1206737. DOI: 10.1155/2018/1206737.
- [15] Konjević GM, Vuletić AM, Mirjajić Martinović KM, et al. The role of cytokines in the regulation of NK cells in the tumor environment [J]. Cytokine, 2019, 117: 30-40. DOI: 10.1016/j.cyt.2019.02.001.
- [16] Ferrarini A, Di Poto C, He S, et al. Metabolomic analysis of liver tissues for characterization of hepatocellular carcinoma [J]. J Proteome Res, 2019, 18(8): 3067-3076. DOI: 10.1021/acs.jproteome.9b00185.
- [17] Hu Y, Tian Z, Zhang C. Natural killer cell-based immunotherapy for

- cancer: advances and prospects [J]. Engineering, 2019, 5(1): 106-114. DOI: 10.1016/j.eng.2018.11.015.
- [18] Dubois S, Conlon KC, Müller JR, et al. IL15 infusion of cancer patients expands the subpopulation of cytotoxic CD56^{bright} NK cells and increases NK-cell cytokine release capabilities [J]. Cancer Immunol Res, 2017, 5(10): 929-938. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-17-0279.
- [19] Lin M, Liang S, Wang X, et al. Cryoablation combined with allogeneic natural killer cell immunotherapy improves the curative effect in patients with advanced hepatocellular cancer [J]. Oncotarget, 2017, 8(47): 81967-81977. DOI: 10.18632/oncotarget.17804.
- [20] Suck G, Odendahl M, Nowakowska P, et al. NK-92: an 'off-the-shelf therapeutic' for adoptive natural killer cell-based cancer immunotherapy [J]. Cancer Immunol Immunother, 2016, 65(4): 485-492. DOI: 10.1007/s00262-015-1761-x.
- [21] Su Z, Wang X, Zheng L, et al. MRI-guided interventional natural killer cell delivery for liver tumor treatment [J]. Cancer Med, 2018, 7(5): 1860-1869. DOI: 10.1002/cam4.1459.
- [22] Hydes T, Noll A, Salinas-Riester G, et al. IL-12 and IL-15 induce the expression of CXCR6 and CD49a on peripheral natural killer cells [J]. Immun Inflamm Dis, 2018, 6(1): 34-46. DOI: 10.1002/iid3.190.
- [23] Bedoya F, Frigault MJ, Maus MV. The flipside of the power of engineered T cells: observed and potential toxicities of genetically modified T cells as therapy [J]. Mol Ther, 2017, 25(2): 314-320. DOI: 10.1016/j.ymthe.2016.11.011.
- [24] Hu Y, Tian ZG, Zhang C. Chimeric antigen receptor (CAR)-transduced natural killer cells in tumor immunotherapy [J]. Acta Pharmacol Sin, 2018, 39(2): 167-176. DOI: 10.1038/aps.2017.125.
- [25] Yu M, Luo H, Fan M, et al. Development of GPC3-specific chimeric antigen receptor-engineered natural killer cells for the treatment of hepatocellular carcinoma [J]. Mol Ther, 2018, 26(2): 366-378. DOI: 10.1016/j.ymthe.2017.12.012.
- [26] Parihar R, Rivas C, Huynh M, et al. NK cells expressing a chimeric activating receptor eliminate MDSCs and rescue impaired CAR-T cell activity against solid tumors [J]. Cancer Immunol Res, 2019, 7(3): 363-375. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-18-0572.
- [27] Jiang W, Zhang C, Tian Z, et al. hIL-15 gene-modified human natural killer cells (NK-IL15) augments the anti-human hepatocellular carcinoma effect in vivo [J]. Immunobiology, 2014, 219(7): 547-553. DOI: 10.1016/j.imbio.2014.03.007.
- [28] Jiang W, Zhang C, Tian Z, et al. hIFN- α gene modification augments human natural killer cell line anti-human hepatocellular carcinoma function [J]. Gene therapy, 2013, 20(11): 1062-1069. DOI: 10.1038/gt.2013.31.
- [29] Wang Z, Guo L, Song Y, et al. Augmented anti-tumor activity of NK-92 cells expressing chimeric receptors of TGF- β R II and NKG2D [J]. Cancer Immunol Immunother, 2017, 66(4): 537-548. DOI: 10.1007/s00262-017-1959-1.
- [30] Mensali N, Dillard P, Hebeisen M, et al. NK cells specifically TCR-dressed to kill cancer cells [J]. EBioMedicine, 2019, 40: 106-117. DOI: 10.1016/j.ebiom.2019.01.031.
- [31] Walseng E, Köksal H, Sektioglu IM, et al. A TCR-based chimeric antigen receptor [J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 10713. DOI: 10.1038/s41598-017-11126-y.
- [32] Zaghi E, Calvi M, Marcenaro E, et al. Targeting NKG2A to elucidate natural killer cell ontogenesis and to develop novel immune-therapeutic strategies in cancer therapy [J]. J Leukoc Biol, 2019, 105(6): 1243-1251. DOI: 10.1002/JLB.MR0718-300R.
- [33] Vey N, Karlin L, Sadot-Lebouvier S, et al. A phase 1 study of lirinutimab (antibody against killer immunoglobulin-like receptor antibody KIR2D; IPH2102) in patients with solid tumors and hematologic malignancies [J]. Oncotarget, 2018, 9(25): 17675-17688. DOI: 10.18632/oncotarget.24832.
- [34] Davis ZB, Vallera DA, Miller JS, et al. Natural killer cells unleashed: checkpoint receptor blockade and BiKE/TriKE utilization in NK-mediated anti-tumor immunotherapy [J]. Semin Immunol, 2017, 31: 64-75. DOI: 10.1016/j.smim.2017.07.011.
- [35] Sarhan D, Brandt L, Felices M, et al. 161533 TriKE stimulates NK-cell function to overcome myeloid-derived suppressor cells in MDS [J]. Blood Adv, 2018, 2(12): 1459-1469. DOI: 10.1182/bloodadvances.2017012369.

郑重声明

近期,一些非法社会中介组织、代理机构和个人,以《胃肠病学和肝病学杂志》的名义,公开在一些网站和论坛发布消息,声称能够快速在《胃肠病学和肝病学杂志》刊发文章,并公开索要高额代理费、版面费或其他费用;有些以假冒《胃肠病学和肝病学杂志》网站的形式招揽作者投稿。上述行为严重损害了我刊的声誉,在社会上造成不良影响,也给不明真相的作者造成经济损失。

本刊再次郑重声明:(1)我刊从未委托任何社会机构或个人,以任何名义征集稿件。(2)我刊投稿途径:杂志官网 <http://webx.cbpt.cnki.net> 或编辑部邮箱 webx@chinajournal.net.cn。(3)我刊实施严格的审稿制度和程序。(4)我刊只接收邮局汇票,暂不接收账号汇款,不收取除版面费以外的其他费用。(5)编辑部地址:河南省郑州市二七区大学路40号,电话:0371-66912916。若有疑问,可拨打编辑部电话咨询确认。

在此,我刊提醒广大作者和读者,切勿相信虚假信息,谨防上当受骗。

《胃肠病学和肝病学杂志》编辑部