

- homeobox gene HOXA9/t(7;11) in adult acute myeloid leukemia[J]. *Genes Chromosomes Cancer*, 1999, 25(1):70-74.
- [8] Kwong YL, Chan TK. Translocation (7;11)(p15;p15) in acute myeloid leukemia M2: association with trilineage myelodysplasia and giant dysplastic myeloid cells[J]. *Am J Hematol*, 1994, 47(1):62-64. DOI: 10.1002/ajh.2830470117.
- [9] Fujimura T, Ohyashiki K, Ohyashiki JH, et al. Two additional cases of acute myeloid leukemia with t(7;11)(p15;p15) having low neutrophil alkaline phosphatase scores[J]. *Cancer Genet Cytogenet*, 1993, 68(2):143-146. DOI: 10.1016/0165-4608(93)90012-b.
- [10] Mayotte N, Roy DC, Yao J, et al. Oncogenic interaction between BCR-ABL and NUP98-HOXA9 demonstrated by the use of an in vitro purging culture system[J]. *Blood*, 2002, 100(12):4177-4184. DOI: 10.1182/blood-2002-04-1244.
- [11] Dash AB, Williams IR, Kutok JL, et al. A murine model of CML blast crisis induced by cooperation between BCR/ABL and NUP98/HOXA9[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2002, 99(11):7622-7627. DOI: 10.1073/pnas.102583199.
- [12] Hou HA, Huang TC, Lin LI, et al. WT1 mutation in 470 adult patients with acute myeloid leukemia: stability during disease evolution and implication of its incorporation into a survival scoring system[J]. *Blood*, 2010, 115(25):5222-5231. DOI: 10.1182/blood-2009-12-259390.
- [13] Takeda A, Goolsby C, Yaseen NR. NUP98-HOXA9 induces long-term proliferation and blocks differentiation of primary human CD34+ hematopoietic cells[J]. *Cancer Res*, 2006, 66(13):6628-6637. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-06-0458.
- [14] Yang J, Lyu X, Zhu X, et al. Chromosome t(7;11)(p15;p15) translocation in acute myeloid leukemia coexisting with multilineage dyspoiesis and mutations in NRAS and WT1: A case report and literature review[J]. *Oncol Lett*, 2017, 13(5):3066-3070. DOI: 10.3892/ol.2017.5823.
- [15] 伦燕, 黄菁草, 龙丹, 等. 成人 NUP98 融合基因阳性 AML 患者的临床特点和生物学特征[J]. *四川大学学报(医学版)*, 2018, 49(4):575-581.
- [16] Rio-Machin A, Gómez-López G, Muñoz J, et al. The molecular pathogenesis of the NUP98-HOXA9 fusion protein in acute myeloid leukemia[J]. *Leukemia*, 2017, 31(9):2000-2005. DOI: 10.1038/leu.2017.194.
- [17] Wang L, Luo J, Chen G, et al. Chidamide, decitabine, cytarabine, aclarubicin, and granulocyte colony-stimulating factor (CD-CAG) in patients with relapsed/refractory acute myeloid leukemia: a single-arm, phase 1/2 study[J]. *Clin Epigenetics*, 2020, 12(1):132. DOI: 10.1186/s13148-020-00923-4.
- [18] Schmoellerl J, IAM B, Eder T, et al. CDK6 is an essential direct target of NUP98 fusion proteins in acute myeloid leukemia[J]. *Blood*, 2020, 136(4):387-400. DOI: 10.1182/blood.2019003267.
- [19] 卢柠, 丁一, 武前莉, 等. 伴 NUP98 基因重排的成人急性髓系白血病的临床特点及预后分析[J]. *中国实验血液学杂志*, 2021, 29(5):1450-1455. DOI: 10.19746/j.cnki.issn.1009-2137.2021.05.012.

(收稿日期:2021-08-25)

(本文编辑:王叶青)

CD19-TANK 细胞治疗复发/难治 B 细胞淋巴瘤 15 例临床观察

张旭东 付晓瑞 孙振昌 张蕾 李鑫 李玲 吴晶晶 王新华 南飞飞 常宇
于慧 李兆明 张明智

郑州大学第一附属医院肿瘤科, 郑州 450052

通信作者: 张明智, Email: mingzhi_zhangl@163.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2022.02.012

Clinical observation of CD19-TANK cells in the treatment of relapsed/refractory B-cell lymphoma

Zhang Xudong, Fu Xiaorui, Sun Zhenchang, Zhang Lei, Li Xin, Li Ling, Wu Jingjing, Wang Xinhua, Nan Feifei, Chang Yu, Yu Hui, Li Zhaoming, Zhang Mingzhi

Department of Oncology, The First Affiliated Hospital, Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China

Corresponding author: Zhang Mingzhi, Email: mingzhi_zhangl@163.com

B 细胞淋巴瘤是淋巴瘤中最常见的类型, 其中发病率最高的为弥漫大 B 细胞淋巴瘤 (DLBCL), 其次为套细胞淋巴瘤 (MCL)^[1-2]。近二十年来利妥昔单抗显著改善 B 细胞淋巴

瘤患者预后, 但仍有近 30% 患者因复发、难治无法获益^[3]。过继性细胞免疫治疗尤其是 CD19 嵌合抗原受体 (CAR) T 细胞 (CAR-T 细胞) 在复发/难治 B 细胞淋巴瘤中取得了显著疗

效,但制备复杂、存在脱靶效应、治疗费用高及严重的并发症等原因限制了 CAR-T 细胞在临床广泛应用^[4-5]。NK 细胞目前认为是除 T 细胞外另一种重要的工程细胞。CAR-NK 细胞治疗由于不良反应少、生产高效^[6],近年来在免疫治疗中越来越受到重视。

CD19 靶向活化自然杀伤细胞(CD19-TANK 细胞)主要应用于 CD19 阳性 B 细胞淋巴瘤的治疗。CD19 抗原在不同阶段的 B 细胞淋巴瘤中均有表达,且表达率高达 95%,因此 CD19-TANK 细胞可以靶向绝大多数 B 细胞淋巴瘤^[7]。本研究中,我们初步观察和分析了 CD19-TANK 细胞治疗复发/难治 B 细胞淋巴瘤的疗效与安全性,总结如下。

病例与方法

1. 病例资料:分析 2016 年 5 月至 2018 年 10 月在郑州大学第一附属医院肿瘤科接受 CD19-TANK 细胞治疗的 15 例复发/难治 B 细胞淋巴瘤患者,男 13 例,女 2 例,中位年龄 55 (25~81)岁。其中 DLBCL 12 例,MCL 3 例。6 例为复发病例,9 例为难治病例。将患者分为两组,其中例 1~7 接受 CD19-TANK 细胞单药治疗,例 8~15 接受 CD19-TANK 细胞联合化疗/免疫药物治疗,治疗前临床资料见表 1。入组标准:①病理学明确诊断为 B 细胞淋巴瘤;②前期均经过多线或多周期化疗及免疫治疗方案;③ 25~85 岁;④ CD19 阳性;⑤充分了解本研究且签署知情同意书,依从性较好,可随访。出组标准:① CD19-TANK 细胞治疗过程中出现危及生命的不良事件;②未能定期复查。本研究获得我院临床试验伦理委员会批准(批件号:2021-KY-0725-003),所有病

例或其家属均充分知情同意并签署知情同意书。

2. CD19-TANK 细胞来源:本项目所用 CD19-TANK 细胞为宜明昂科生物医药技术(上海)有限公司自主研发的细胞免疫治疗产品。

3. 疗效评价:单用 CD19-TANK 细胞治疗组每 7 d 治疗 1 次,每次输注 1×10^9 细胞量,28 d 为 1 个周期;化疗后序贯细胞治疗组患者化疗结束后 7 d 开始应用 CD19-TANK 细胞治疗,每次输注 1×10^9 细胞量,每 7 d 治疗 1 次,28 d 为 1 个周期。例 6 在输注 2 次后病情进展,停用 CD19-TANK 细胞治疗;例 9 共治疗 3 次,3 次后评价疗效,其余患者均在完成两个治疗周期后进行疗效评价。观察骨髓细胞形态学缓解情况,采用流式细胞术、增强 CT/MRI 或 PET-CT 检测残留病变。疗效评价参考 2016 年 NCCN 推荐的 Lugano 淋巴瘤疗效标准。

4. 不良反应:输注 CD19-TANK 细胞期间监测血压、呼吸、心率等生命体征,每次输注细胞结束后 3 d 复查血常规、生化等指标,参照 WHO 化疗药物毒性反应分度标准进行不良事件分级,主要记录骨髓抑制、过敏反应等不良反应发生情况。

结果

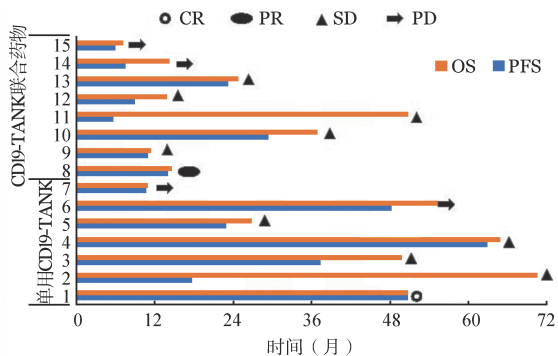
单用 CD19-TANK 治疗组 7 例患者中,完全缓解(CR) 1 例,疾病稳定(SD)4 例,疾病进展(PD)2 例。除例 5 在输注 CD19-TANK 期间有轻度低热,余未观察到明显的不良反应。8 例化疗序贯 CD19-TANK 细胞组患者,部分缓解(PR) 1 例,SD 5 例,PD 2 例。观察到骨髓抑制等不良反应,多为化

表 1 15 例复发/难治 B 细胞淋巴瘤患者 CD19 靶向活化自然杀伤细胞(CD19 TANK 细胞)治疗前临床资料

序号	性别	年龄(岁)	疾病	分期	IPI 评分	前期治疗[方案(疗程数)]
1	女	27	DLBCL	Ⅳ期	1	R-CHOP(4)
2	男	30	DLBCL	Ⅳ期	3	R-CHOP(6)+EPOCH(2)+放疗+ESHAP(2)
3	男	38	DLBCL	Ⅳ期	3	CHOP(2)+CVP(2)+GDP(1)+放疗+R-ESHAP(4)+EPOCH(4)
4	男	62	MCL	Ⅳ期	2	CHOP(2)+EPOCH(6)
5	男	57	DLBCL	Ⅳ期	1	CHOP(5)+ESHAP(2)+EPOCH(2)+放疗
6	男	64	MCL	Ⅳ期	3	R-CHOP(3)+R-DHAP(3)+R-DICE(1)+GEMOX(1)+DHAP(2)+CHOP(1)+R-FC(1)
7	男	81	DLBCL	Ⅳ期	3	R-CVP(6)
8	男	45	DLBCL	ⅣB 期	2	R-EPOCH(2)+R-CHOP(2)+EPOCH(2)
9	男	32	DLBCL	Ⅳ期	4	CHOP(6)+MA(1)+(R+DXM+PEM+FTM)(1)
10	男	40	DLBCL	Ⅳ期	2	EPOCH(17)
11	男	59	MCL	Ⅳ期	2	CHOP(2)+DHAP(4)+FC(2)
12	男	55	DLBCL	ⅡE 期	1	CHOP(6)+ESHAP(2)
13	男	60	DLBCL	Ⅲ期	2	R-CODOX-M(2)+R-IVAC(1)+R-EPOCH(3)+GDPT(2)
14	女	25	DLBCL	ⅣB 期	3	CHOP(2)+EPOCH(5)+DICE(1)+MINE(1)+GDPT(1)
15	男	65	DLBCL	Ⅲ期	4	CHOP(8)+ESHAP(7)+GDP(1)+GEMOX(1)+放疗

注:DLBCL:弥漫大 B 细胞淋巴瘤;IPI:国际预后指数;R:利妥昔单抗;CHOP:环磷酰胺+长春新碱+表柔比星+泼尼松;EPOCH:依托泊苷+多柔比星+长春新碱+泼尼松+环磷酰胺;ESHAP:依托泊苷+甲泼尼龙+顺铂+阿糖胞苷;CVP:环磷酰胺+长春新碱+泼尼松;GDP:吉西他滨+顺铂+地塞米松;DHAP:顺铂+阿糖胞苷+地塞米松;DICE:地塞米松+异环磷酰胺+卡铂+依托泊苷;GEMOX:吉西他滨+奥沙利铂;FC:氟尿嘧啶+顺铂;MA:米托蒽醌+阿糖胞苷;DXM+PEM+FTM:地塞米松+培美曲塞+福莫司汀;CODOX-M:环磷酰胺+长春新碱+阿霉素+大剂量甲氨蝶呤;IVAC:异环磷酰胺+依托泊苷+阿糖胞苷;GDPT:吉西他滨+顺铂+波尼松+沙利度胺;MINE:异环磷酰胺+米托蒽醌+依托泊苷

疗所致,无证据表明细胞治疗增加化疗不良反应。各病例具体转归见图1。全部15例患者中,单用CD19-TANK治疗组中位无进展生存(PFS)与总生存(OS)时间分别为48(95% CI 14~76)个月、55(95% CI 6~67)个月,联合用药组中位PFS与OS时间分别为11(95% CI 3~16)个月、14(95% CI 0.5~15)个月,提示单用CD19-TANK组患者的生存预后明显优于联合用药组(P 值分别为0.009、0.042)。但由于患者2个周期疗效评估SD或PD可自行选择其他挽救治疗手段,因此生存获益不是完全因CD19-TANK细胞所致。



OS:总生存;PFS:无进展生存;CR:完全缓解;PR:部分缓解;SD:疾病稳定;PD:疾病进展

图1 15例复发/难治B细胞淋巴瘤患者CD19靶向活化自然杀伤细胞(CD19-TANK细胞)治疗后疗效与转归

讨论

NK细胞过继性免疫治疗是细胞生物治疗的重要手段,在抗肿瘤方面发挥重要的作用^[8]。CAR-NK细胞的抗肿瘤作用在实体瘤、血液系统恶性肿瘤中的临床前研究中得到了越来越多的验证^[9-11],具有更好安全性、更强天然抗肿瘤活性和更大“通用型”潜力等优势^[12]。目前已有十余个CD19-CAR-NK细胞治疗白血病/淋巴瘤的临床试验在进行中,初步结果提示安全性显著优于CAR-T治疗,靶点涵盖了CD19、CD22、BCMA、CD33等^[13]。目前CAR-NK虽显示了不同程度的抗肿瘤作用,但不同类型、来源和靶点的CAR-NK细胞疗效具有较明显异质性^[14],个体差异也较大^[15-16]。

本组15例复发/难治B细胞淋巴瘤患者单用或联合免疫化疗整体的有效率均未到15%,低于文献^[17]报道常见的二线挽救治疗效果。考虑可能和入组患者前期治疗和体力状态有关。大部分患者均经历了超过两种化疗方案、8个周期以上化疗,对化疗敏感性已严重降低,或本身即存在较强的多药耐药情况;另外,患者体力状态和化疗意愿较差,部分患者已不能耐受正常剂量的化疗,需要停药或减量治疗;更重要的是,很多患者具有较高肿瘤负荷,甚至大肿块情况,导致CD19-TANK细胞很难穿透肿瘤组织,有效分布肿瘤微环境。而两例获得CR和PR的患者,前期接受的化疗方案较少[分别为1种方案(CHOP)和2种方案(CHOP和EPOCH)],化疗周期较短(分别为4个周期和6个周期),且肿瘤负荷较小。其中例1是肠道起源的B细胞淋巴瘤,腹痛为主要症

状,复发两次,急诊入院手术。前期治疗过程中患者不能耐受免疫化疗。后采用CD19-TANK细胞单独输注1次后,腹痛症状即得到改善,2个周期后疗效评价达到CR,随后巩固输注1次,输注期间,除了轻微发热,无其他不适,期间也未接受任何形式的其他治疗,现无进展生存14个月。

另外,联合治疗患者也仅有1例达到PR,单用CD19-TANK患者显示了更好的生存获益,提示TANK细胞治疗和化疗可能无协同作用,对于经历多线多周期化疗复发难治B细胞患者,常规化疗作用有限,需要如免疫治疗、靶向治疗等低毒高效治疗手段,改善其预后和生活质量。本研究因病例数少,且前期治疗情况、个体耐受性、治疗意愿等差异性较大,两组患者的生存差异可能并不完全是TANK细胞作用,本文仅做描述性分析,后期仍需更多随机对照研究,以及药物动力学和代谢学证据。目前如何提高CAR-NK的疗效的研究,多集中于靶点、共刺激信号和协同靶点的选择,例如利用趋化因子受体CXCR4的进一步修饰、TGF- β 嵌合受体或联合靶向EGFR等加强CAR-NK细胞的活性和杀伤作用,以及克服肿瘤灌注不良、免疫抑制微环境等^[18]。另外,由于NK细胞本身极少表达或分泌PD-1,几乎不会诱导免疫抑制,理论上也不会影响PD-1抗体效价^[19]。因此,有研究提示CAR-NK和PD-1抗体联合治疗的潜力更好。

CAR-T细胞治疗常见的不良反应有细胞因子释放综合征(CRS)和脑病综合征,这两种并发症是严重甚至是致命的^[20]。本研究中,我们发现CD19-TANK除了轻微的输注反应、轻度发热外,未见其他短期或长期不良反应。这和目前已有研究结果一致,NCT02944162临床试验中一次注射剂量升至 5×10^9 仅引起少量患者的轻微发热和CRS^[21]。理论上讲,NK细胞几乎不分泌INF- γ 、TNF- α 、IL-1、IL-6等容易引起CRS的细胞因子,分泌的IL-3和GM-CSF等很少会引起CRS^[22]。自体CAR-T细胞由于其制作程序复杂,且花费时间较长,对一些病情进展迅速的患者来说是不适合的,异基因CAR-T细胞治疗发生移植物抗宿主病(GVHD)的可能性较高。NK细胞靶向肿瘤细胞不需要抗原提呈或HLA相合,异基因NK细胞几乎不会产生GVHD^[23]。

在所有患者中,有研究显示调节性T细胞和髓系来源细胞对CAR-NK的细胞活性有负面调控作用^[24]。和CAR-T细胞不同,TANK细胞的抗肿瘤活性特异性识别肿瘤抗原的CAR有关,还与NK细胞自身受体有关,特别是刺激信号和抑制信号之间的平衡,这些信号激活并释放了穿孔素和颗粒酶^[25],往往决定了NK细胞的活性^[26];抗体依赖细胞介导的细胞毒作用也是NK细胞的另外一个杀伤机制,TANK细胞对CD19阴性或丢失的淋巴瘤细胞仍有杀伤作用。因此,我们考虑该患者可能自身NK细胞受体在CAR-NK细胞刺激下,激活或释放了更多有助于提高NK细胞抗肿瘤活性的细胞因子。目前,研究人员也试图通过各种方法改善CAR-NK治疗疗效,以及筛选潜在的获益人群。例如,构建更理想的人源化动物(PDX)模型、免疫模型等。减少脱靶效应,寻找更适合NK细胞或NK-92细胞的CAR相关受体^[5],改良载体转

导NK细胞效率^[27],增加NK细胞杀伤活性^[28]等。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 张旭东: 酝酿和设计实验、实施研究、采集数据、分析/解释数据、起草文章、统计分析、获取研究经费;付晓瑞、孙振昌、李鑫、李玲: 采集数据、分析/解释数据、统计分析;张蕾: 对文章的知识性内容批判性审阅、获取研究经费;吴晶晶、王新华、南飞飞、常宇、于慧、李兆明: 采集数据、统计分析;张明智: 对文章的知识性内容作批判性审阅、行政与技术支持、指导

参考文献

- [1] 中国临床肿瘤学会(CSCO)中国抗淋巴瘤联盟,中国医师学会血液科医师分会.中国淋巴瘤患者全程管理模式专家共识(2021年版)[J]. 中华血液学杂志, 2021, 42(5):364-368.
- [2] 中国抗癌协会淋巴瘤专业委员会,中国医师协会肿瘤医师分会,中国医疗保健国际交流促进会肿瘤内科分会.中国淋巴瘤治疗指南(2021年版)[J]. 中华肿瘤杂志, 2021, 43(7):707-735.
- [3] Kesavan M, Eyre TA, Collins GP. Front-Line Treatment of High Grade B Cell Non-Hodgkin Lymphoma[J]. Curr Hematol Malig Rep, 2019, 14(4):207-218. DOI: 10.1007/s11899-019-00518-8.
- [4] Atrash S, Bano K, Harrison B, et al. CAR-T treatment for hematological malignancies [J]. J Investig Med, 2020, 68 (5):956-964. DOI: 10.1136/jim-2020-001290.
- [5] Shah NN, Maatman T, Hari P, et al. Multi Targeted CAR-T Cell Therapies for B-Cell Malignancies [J]. Front Oncol, 2019, 9: 146. DOI: 10.3389/fonc.2019.00146.
- [6] Zhang C, Oberoi P, Oelsner S, et al. Chimeric Antigen Receptor-Engineered NK-92 Cells: An Off-the-Shelf Cellular Therapeutic for Targeted Elimination of Cancer Cells and Induction of Protective Antitumor Immunity [J]. Front Immunol, 2017, 8:533. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00533.
- [7] Li Y, Sun R. Tumor immunotherapy: New aspects of natural killer cells [J]. Chin J Cancer Res, 2018, 30 (2):173-196. DOI: 10.21147/j.issn.1000-9604.2018.02.02.
- [8] Hodgins JJ, Khan ST, Park MM, et al. Killers 2.0: NK cell therapies at the forefront of cancer control [J]. J Clin Invest, 2019, 129(9):3499-3510. DOI: 10.1172/JCI129338.
- [9] Wang J, Lupo KB, Chambers AM, et al. Purinergic targeting enhances immunotherapy of CD73 (+) solid tumors with piggy-Bac-engineered chimeric antigen receptor natural killer cells[J]. J Immunother Cancer, 2018, 6 (1):136. DOI: 10.1186/s40425-018-0441-8.
- [10] Liu E, Marin D, Banerjee P, et al. Use of CAR-Transduced Natural Killer Cells in CD19-Positive Lymphoid Tumors[J]. N Engl J Med, 2020, 382(6):545-553. DOI: 10.1056/NEJMoa1910607.
- [11] Siegler EL, Zhu Y, Wang P, et al. Off-the-Shelf CAR-NK Cells for Cancer Immunotherapy [J]. Cell Stem Cell, 2018, 23 (2): 160-161. DOI: 10.1016/j.stem.2018.07.007.
- [12] 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.
- [13] Marofi F, Al-Awad AS, Sulaiman Rahman H, et al. CAR-NK Cell: A New Paradigm in Tumor Immunotherapy [J]. Front Oncol, 2021, 11:673276. DOI: 10.3389/fonc.2021.673276.
- [14] Wang W, Jiang J, Wu C. CAR-NK for tumor immunotherapy: Clinical transformation and future prospects [J]. Cancer Lett, 2020, 472:175-180. DOI: 10.1016/j.canlet.2019.11.033.
- [15] Romanski A, Uherek C, Bug G, et al. CD19-CAR engineered NK-92 cells are sufficient to overcome NK cell resistance in B-cell malignancies [J]. J Cell Mol Med, 2016, 20(7):1287-1294. DOI: 10.1111/jcmm.12810.
- [16] Oelsner S, Friede ME, Zhang C, et al. Continuously expanding CAR NK-92 cells display selective cytotoxicity against B-cell leukemia and lymphoma [J]. Cytotherapy, 2017, 19 (2):235-249. DOI: 10.1016/j.jcyt.2016.10.009.
- [17] 张慕晨, 钱樱, 郝杰, 等. 二线方案治疗98例复发难治弥漫大B细胞淋巴瘤的疗效及预后分析[J]. 中华血液学杂志, 2017, 38 (6):511-516. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.06.009.
- [18] Myers JA, Miller JS. Exploring the NK cell platform for cancer immunotherapy. Nat Rev Clin Oncol. 2021 Feb;18 (2):85-100. DOI: 10.1038/s41571-020-0426-7. Epub 2020 Sep 15.
- [19] Barry KC, Hsu J, Broz ML, et al. A natural killer-dendritic cell axis defines checkpoint therapy-responsive tumor microenvironments [J]. Nat Med, 2018, 24 (8):1178-1191. DOI: 10.1038/s41591-018-0085-8.
- [20] 郑晓, 蒋敬庭. CAR-T细胞治疗的现状与临床应用前景[J]. 临床肿瘤学杂志, 2018, 23(7):655-660. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0460.2018.07.016.
- [21] Tang X, Yang L, Li Z, et al. First-in-man clinical trial of CAR NK-92 cells: safety test of CD33-CAR NK-92 cells in patients with relapsed and refractory acute myeloid leukemia [J]. Am J Cancer Res, 2018, 8(6):1083-1089.
- [22] Zhao Y, Zhou X. Engineering chimeric antigen receptor-natural killer cells for cancer immunotherapy [J]. Immunotherapy, 2020, 12(9):653-664. DOI: 10.2217/imt-2019-0139.
- [23] 张玉娇, 瞿文, 刘惠, 等. 原发免疫性血小板减少症患者NK细胞相关免疫负调控的研究[J]. 中华血液学杂志, 2017, 38(5): 399-403. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.05.009.
- [24] Carlsten M, Childs RW. Genetic Manipulation of NK Cells for Cancer Immunotherapy: Techniques and Clinical Implications [J]. Front Immunol, 2015, 6: 266. DOI: 10.3389/fimmu.2015.00266.
- [25] Voskoboinik I, Smyth MJ, Trapani JA. Perforin-mediated target-cell death and immune homeostasis [J]. Nat Rev Immunol, 2006, 6(12):940-952. DOI: 10.1038/nri1983.
- [26] 陈蓉明, 龚福生, 应敏刚, 等. HSP70-TKD诱导NK细胞对胰腺癌细胞杀伤作用及其机制的探讨[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2013, 20(3):181-184.
- [27] 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.
- [28] Domogala A, Madrigal JA, Saudemont A. Cryopreservation has no effect on function of natural killer cells differentiated in vitro from umbilical cord blood CD34 (+) cells [J]. Cytotherapy, 2016, 18(6):754-759. DOI: 10.1016/j.jcyt.2016.02.008.

(收稿日期:2021-04-27)

(本文编辑:刘爽)