

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2025.05.011

· 综述 ·

记忆性NK细胞在肿瘤免疫治疗研究和应用进展

Research on memory natural killer cells and their application progress in cancer immunotherapy

罗欣怡 综述; 刘宝瑞 审阅(南京大学医学院附属鼓楼医院肿瘤中心暨南京大学临床肿瘤研究所, 南京 210008)

[摘要] 近年来,免疫治疗在肿瘤治疗领域发挥着不可或缺的作用。进一步研究发现,在固有免疫中发挥重要作用的NK细胞也存在类似适应性免疫细胞的免疫记忆,相较于原始NK细胞,记忆性NK细胞的寿命更长,抗肿瘤作用也更加显著。现已有多项临床试验和临床前试验证明记忆性NK细胞抗肿瘤治疗有效。本文详述记忆性NK细胞提出的相关研究及存在问题,阐述记忆性NK细胞杀伤机制,并介绍其在肿瘤治疗方面的应用,涵盖CIML-NK细胞过继免疫疗法、CAR-NK细胞免疫疗法、联合单克隆抗体治疗、CAR样NK细胞技术等,并列举各疗法的临床试验情况。记忆性NK细胞优势独特,虽目前尚未完全应用于临床,但在肿瘤免疫治疗中前景广阔,未来通过对记忆性NK细胞优化扩增、降低成本等方面的深入探索,有望在临床中实现更好的肿瘤免疫治疗。

[关键词] 记忆性NK细胞;肿瘤;免疫治疗

[中图分类号] R730.51;R392.12 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2025)05-0531-07

在肿瘤免疫治疗领域,NK细胞占据着极为关键的地位。作为机体固有免疫的一类重要的细胞^[1],NK细胞最早提出于1975年^[2],起源于骨髓中的共同淋巴样祖细胞,成熟后主要分布于外周血、肝脏和脾中^[3]。NK细胞在肿瘤免疫治疗中具有无可比拟的优势,相较于其他固有免疫细胞,它不需要抗原致敏,也不依赖于主要组织相容性复合物(MHC),便能直接识别并迅速杀死外来异物,这使得NK细胞广泛应用于过继免疫疗法、联合免疫检查点抑制剂、CAR-NK细胞免疫疗法等临床肿瘤免疫治疗之中。此外,NK细胞还能直接或间接调节抗体和T细胞介导的反应^[4],在某些情况下也参与了机体超敏反应和自身免疫疾病的发生。

1 记忆性NK细胞的提出

免疫记忆指免疫细胞在接受某种特定抗原刺激后,下一次同样的抗原刺激时,表现出更强烈的免疫反应。作为机体抗肿瘤免疫的第一道防线,NK细胞特有的表面标志物和杀伤机制使其在控制肿瘤发生、发展中起着不可或缺的作用,异常细胞和衰老细胞在NK细胞精准的“巡视”下无所遁形。而新的研究发现表明,属于固有免疫细胞一类的NK细胞也存在免疫记忆^[5],其表型和功能持久改变的机制可能与某些特定的转录因子如STAT4和表观遗传修饰有关^[6-7]。

1.1 半抗原诱导的NK细胞免疫记忆

NK细胞的免疫记忆功能最早于2006年提出,Von ADRIAN等人在Rag2缺陷(缺乏T、B细胞)小鼠模型中引出了半抗原诱导的接触性超敏反应,而这种反应却不能在缺乏Rag2和Il2rg(缺乏T、B、NK细

胞)小鼠模型中诱导;此外,将实验中Rag2缺陷小鼠已致敏的纯化NK细胞转移到正常的非致敏小鼠中后,后者也自动获得了免疫相同特异抗原的能力。以上实验证实了在不依赖T细胞和B细胞的情况下,NK细胞对预先接触过的特异性抗原具有记忆性过敏反应,在该实验中这种免疫记忆存在时间可达4周以上^[8]。

但是在半抗原介导的迟发性超敏反应中,仍然有很多问题值得思考:该研究主要针对的是小鼠肝脏中的NK细胞,但是并未在富含更多NK细胞的外周血和脾脏中证实;除此之外,NK细胞之所以在发现以来被划分为固有免疫细胞一类,是因为NK细胞表面不表达可基因重排的受体,那么它是依靠何种抗原特异性受体识别并储存记忆?这些都需要进一步研究。

1.2 病毒特异性NK细胞免疫记忆

在另一个典型模型中,用巨细胞病毒感染携带病毒特异性Ly49H受体的小鼠NK细胞,发现NK细胞在小鼠肝脏、脾脏中大量增殖。待疾病转归后,Ly49H⁺ NK细胞仍在小鼠体内保存数月。将这些细胞转移到野生宿主体内,再用巨细胞病毒刺激,致敏的Ly49H⁺ NK细胞迅速脱颗粒并产生大量细胞因子,表现为不同于初次感染的迅速二次扩增和保护性免疫^[9]。

类似的免疫记忆在人源巨细胞病毒试验中也被

[基金项目] 江苏省医学重点学科(No. ZDXK202233);“十四五”江苏省医学重点学科(No. ZDK202233);南京市肿瘤医学重点实验室项目

[作者简介] 罗欣怡(2003—),女,本科生

[通信作者] 刘宝瑞(扫码获取作者联系方式)



证实^[9]。对这类模型中NK细胞的数量进行监测,发现NK细胞的数目变化与适应性免疫中CD8⁺T细胞增殖、收缩、记忆和再反应四个阶段有相似之处。而模型中对应记忆性T细胞的“记忆性”NK细胞比之原始NK细胞也确实表现出更成熟的细胞结构、更长的寿命和更强大的杀伤作用,表明其确实有快速介导免疫反应的能力。

但是该研究仍存在缺陷。前文提到,NK细胞表面编码的识别配体的受体基因无法重排,在非特异性免疫的过程中,肿瘤为逃避CD8⁺细胞杀伤作用而下调MHC I类分子的表达,NK细胞正是靠此区分“自我”与“非我”从而实现先天免疫防御^[4,10]。但若把NK细胞代入特异性免疫的角色,它是如何塑造出免疫记忆也值得进一步的研究。

1.3 细胞因子诱导的NK细胞免疫记忆

针对记忆性NK细胞表面特异性识别抗体的问题,另一个实验提出了新的看法。COOPER等^[11]用细胞因子IL-12、IL-15和IL-18等诱导激活NK细胞并验证了NK细胞保留记忆的能力,当再次刺激时,这些保留记忆的细胞能产生更多IFN- γ ,这种增强不依赖于细胞的增殖,目前机制还不明晰,但能在细胞间传递。此外,该研究发现细胞因子再刺激后亲代和子代中产生IFN- γ 的NK细胞的百分比相似,提出了记忆性NK细胞的分化并不需要增殖本身的可能性。这项研究说明了记忆性NK细胞的识别可能不依赖于受体的特异性,而是依赖于相同或相似的炎症因子的环境。在后来细胞因子诱导人源NK细胞免疫记忆的实验中也证明了两种人源NK细胞亚群都表现出细胞因子诱导的记忆样特性^[5]。

除此之外,细胞因子诱导的记忆性NK细胞(cytokine-induced memory-like NK cell, CIML-NK细胞)的产生和体内快速增殖依赖于CD4⁺T细胞产生的IL-2,IL-2缺乏可能造成体内NK细胞的增殖缺陷^[12]。从现有的研究看来,这条途径产生的记忆性NK细胞或许有更强的抗肿瘤效应和更高的治疗价值^[13]。

2 记忆性NK细胞的杀伤机制

2.1 细胞毒性作用

人体内的NK细胞主要表达CD3⁺CD56⁺,根据CD56⁺在细胞表面表达量的差异可以将NK细胞主要分为CD56^{dim}和CD56^{bright}两个亚型(最新的命名为NK1和NK2)^[14],前者所占比例达90%以上。NK1亚群主要分布在血液循环中,大量表达CD16(Fc受体)或低亲和力的Fc γ 受体^[3],固定于细胞表面,在体液中能识别并与特异性抗体的恒定区(Fc)结合。这种受体-配体间的结合可作为特定的激活信号,活化的NK细胞释放出穿孔素和颗粒酶等,这两类物质具有很

强的溶细胞作用,能轻易使靶细胞穿孔裂解,这种杀伤机制称为抗体依赖的细胞介导的细胞毒(ADCC)作用^[15]。

与T细胞相似,利用临床有效的人源化治疗剂曲妥珠单抗和利妥昔单抗调节NK细胞上的激活(Fc γ RIII)和抑制(Fc γ RIIB)抗体受体,通过激活或抑制NK细胞来调节NK细胞毒性潜力。Fc γ RIIB缺陷型小鼠表现出更强的ADCC作用。与之相反,缺乏激活Fc受体以及工程化破坏Fc与Fc受体结合的抗体的小鼠无法在体内抑制肿瘤生长^[16]。这些结果很好地证明了以NK细胞为主的免疫细胞介导的细胞毒作用对肿瘤细胞的免疫抑制功能。

2.2 细胞因子介导的杀伤作用

除前文所述的以NK1亚群为主的抗体依赖的细胞介导的细胞毒作用以外,NK2亚群也发挥着举足轻重的作用。这类细胞主要位于淋巴器官和淋巴组织中^[17],可产生和分泌大量细胞因子和趋化因子,如IFN- γ 、TNF- α 、粒-巨噬细胞集落刺激因子(granulo-cyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF)等,直接作用于靶细胞或通过调节其他免疫细胞间接作用于靶细胞,影响宿主免疫反应。

以IFN- γ 为例,往正常小鼠腹腔内注射细菌内毒素(脂多糖)后检测到小鼠体内产生大量IFN- γ ,并在7h内达到峰值水平。相比之下,NK细胞存在缺陷的转基因小鼠在暴露于脂多糖之后,血清中的IFN- γ 仍处于较低水平。这项结果说明当急性感染时,是宿主体内的NK细胞立刻冲锋陷阵,迅速分泌出大量IFN- γ 以保护机体健康^[18]。

需要注意的是,NK细胞产生细胞因子的活动受到促炎细胞因子的调控。如IL-12、IL-15、IL-18等细胞因子可以诱导NK细胞增殖并产生免疫记忆,进而促进NK细胞释放IFN- γ 等细胞因子的能力^[19]。

2.3 通过释放穿孔素/颗粒酶

NK细胞的细胞毒性颗粒包括多种能快速发挥杀伤作用的递质,如细胞质颗粒毒素(主要为穿孔素)和结构相关的丝氨酸蛋白酶(颗粒酶)。穿孔素和颗粒酶可通过胞吐作用分泌进入细胞间隙,前者可在靶细胞膜上形成孔洞,打破其胞膜的完整性;而颗粒酶可在穿孔素的协助下,通过受体介导的内吞作用进入靶细胞,而后直接激活凋亡半胱氨酸蛋白酶(caspase)触发细胞凋亡机制^[20]。两者强强联合,造成的杀伤作用能在NK细胞识别病原体后快速发生,从而在极大程度上迅速杀死病原体,并限制其复制和传播,将疾病消灭在萌芽阶段。

噬血细胞性淋巴组织细胞增多症(hemophagocytic

lymphohistiocytosis, HLH)是一类致命的侵袭性免疫过度活化综合征,在正常个体中,活化的巨噬细胞主要通过NK细胞和细胞毒性T淋巴细胞(CTL)通过以穿孔素为主的细胞毒颗粒进行清除,而在HLH患者体内,由于编码穿孔素的基因异常或免疫缺陷^[21],活化的巨噬细胞不能被及时清除,体液内高水平的IFN- γ 、IL-10和其他细胞因子引起细胞因子风暴而导致患者脏器损伤。这种疾病在一定程度上表明了穿孔素对于NK细胞的细胞毒性存在不可或缺的作用。在记忆性NK细胞中,这

种直接的细胞毒作用被增强,使得NK细胞对肿瘤细胞的直接杀伤作用更加显著。

2.4 Fas/TRAIL介导的死亡受体通路

活化的NK细胞表达死亡受体FasL和TNF家族II型跨膜蛋白TRAIL(Apo2配体),它们分别与位于靶细胞上的同源递质相识别形成受体-配体结合物^[13],其内相聚成簇的死亡结构域能激活Caspase依赖性细胞凋亡(caspase-dependent target cell apoptosis)途径,通过内源酶的级联反应诱导靶细胞凋亡。

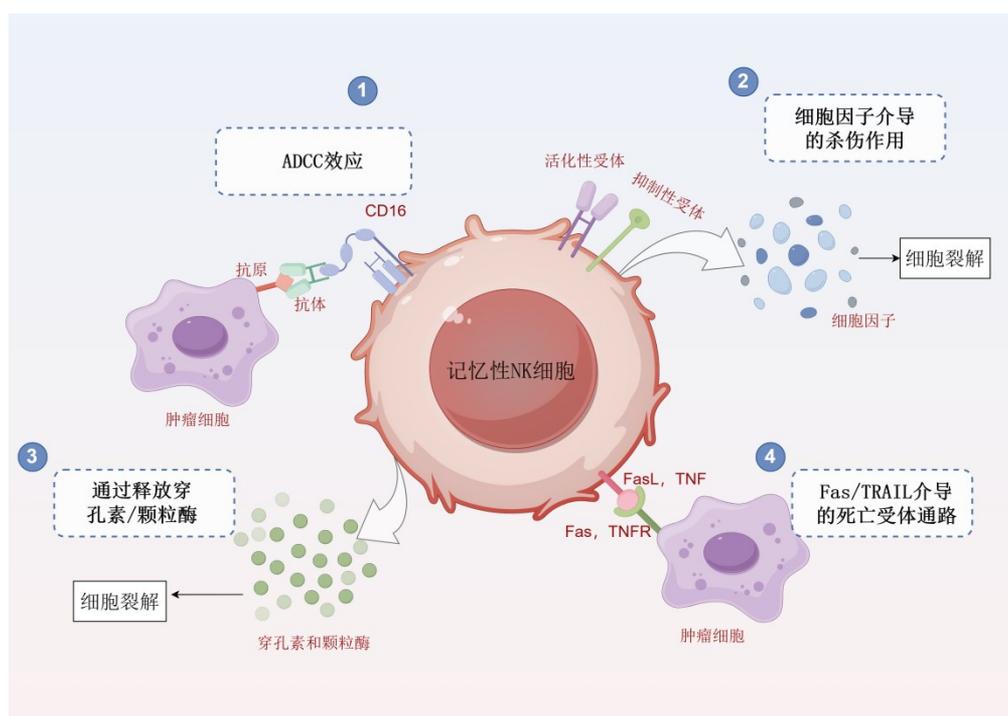


图1 记忆性NK细胞的杀伤机制(本图由Figdraw绘制)

3 记忆性NK细胞在肿瘤免疫治疗中的应用

对于记忆性NK细胞的研究打破了以往天然免疫与适应性免疫泾渭分明的固有认知,虽然对NK细胞记忆机制仍有很多问题不甚明晰,但是对NK细胞免疫记忆的研究给疾病治疗,尤其是肿瘤免疫治疗,带来了更多的可能性^[22]。截至2025年5月,临床试验注册库(<https://clinicaltrials.gov/>)中已有9项关于记忆性NK细胞应用于肿瘤免疫治疗的研究,且部分研究已经有了不错的成果。(检索条件:“memory-like natural killer cell”and“cancer”)

现有研究的NK细胞用于肿瘤免疫治疗主要在以下几个方面:过继免疫疗法、NK细胞联合免疫检查点抑制剂、CAR-NK细胞免疫疗法等^[23]。随着对记忆性NK细胞的研究不断深入,利用NK细胞的免疫记忆增强其抗肿瘤效应也有了持续的创新进展,包括CIML-NK细胞过继免疫疗法、CAR-NK细胞免疫

疗法、记忆性NK细胞联合单克隆抗体治疗、CAR样NK细胞技术等。

3.1 CIML-NK细胞过继免疫疗法

通过细胞因子诱导的免疫记忆增强对肿瘤的杀伤作用在不同类型的肿瘤,尤其是血液肿瘤中有很好的治疗前景。ROMEE等^[24]研究发现,在急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)中,无论杀伤细胞免疫球蛋白样受体(KIR)与KIR配体的相互作用如何,细胞因子激活的NK细胞针对原发性AML母细胞都会触发类似记忆的功能反应。证明了在AML中,IL-12、IL-15和IL-18诱导激活的人源记忆性NK细胞不仅增强了IFN- γ 的产生,也增强了针对白血病细胞系的细胞毒性。在华盛顿大学医学院启动的使用IL-12、IL-15和IL-18预激活NK细胞治疗AML患者的I期临床试验中发现,过继转移的记忆性NK细胞在AML患者中增殖扩增,并表现出明显的抗白血病反应。在9例可评估患者中,4例患者实

现完全缓解^[25],证明了细胞因子诱导的记忆性NK细胞在AML治疗中发挥着持续的高效的作用。

表1 记忆性NK细胞治疗恶性肿瘤的临床试验汇总

NCT编号	状态	肿瘤类型	干预措施	开始日期	(预计)完成时间	临床试验
NCT04290546	未招募	头颈部鳞状细胞癌	CIML-NK、IL-15、伊匹木单抗、西妥昔单抗	2020/7/20	2024/12/1	I期
NCT04634435	未招募	多发性骨髓瘤	CIML-NK、IL-2、BHV-1100(双功能多肽偶联物)	2021/10/21	2024/12/1	I期
NCT05580601	招募中	急性髓细胞性白血病	CIML-NK	2023/5/5	2026/7/1	I期/II期
NCT06138587	招募中	急性髓细胞性白血病	CIML-NK、IL-2	2024/1/24	2026/11/30	I期
NCT06152809	招募中	急性髓细胞性白血病	CIML-NK、IL-2、维奈托克	2024/2/20	2027/11/30	I期
NCT06158828	招募中	急性髓细胞性白血病	ML-NK、IL-2、G-CSF	2024/5/15	2030/5/31	I期/II期
NCT06318871	招募中	肾癌 尿路上皮癌	CIML-NK、IL-2	2024/8/28	2030/5/28	临床前
NCT06321484	招募中	卵巢癌	CIML-NK、IL-15	2024/9/1	2031/10/31	I期
NCT05629546	招募中	黑色素瘤	CIML-NK、瑞拉利单抗、纳武利尤单抗	2024/10/31	2030/10/31	I期

此外,记忆性NK细胞除了在造血细胞移植后表现出高效的抗白血病反应外,还有别的令人惊喜的发现:相较于T细胞治疗AML,记忆性NK细胞不会引起移植物抗宿主病(GVHD),减少了白血病复发和移植排斥的可能性^[26],给患者带来了更好的预后。因此,CIML-NK细胞为AML血液肿瘤患者提供了新的转化免疫治疗可能。

3.2 CAR-NK细胞免疫疗法

近年来,CAR-T细胞免疫疗法的重大突破,让我们看到了基因工程技术在肿瘤免疫治疗中的价值。随着CAR-T疗法在临床中的进一步实践,许多副作用也接踵而出,其中最常见的是细胞因子释放综合征(cytokine release syndrome, CRS)和神经毒性可能导致严重的不良事件,甚至死亡^[27]。但是NK细胞的进一步研究以及记忆性NK细胞的提出提供了新的治疗思路。NK细胞能很好的规避GVHD,且CRS发生风险也低^[26]。用CAR基因修饰NK细胞,赋予其靶向识别肿瘤细胞的能力,利用其自发的细胞毒作用,能很好地针对性地杀伤肿瘤细胞。近年来,CAR-NK细胞疗法针对多种肿瘤尤其是B细胞淋巴瘤^[28]的临床试验发展得如火如荼。

在CAR-NK细胞疗法中,体外利用IL-2、IL-12等细胞因子诱导记忆性NK细胞并使其大量增殖,再使用CAR基因修饰,得到的记忆性CAR-NK细胞具有更长的寿命和更强的抗肿瘤作用。在一组针对复发性HER2阳性胶质母细胞瘤的I期临床试验($n=9$)中,超过半数的患者在持续7~37周的CAR-NK治疗后达到病情稳定(SD),所有患者中位生存期为31

周,最高可达到135周^[29]。但不可忽略的是,CAR-NK细胞疗法仍面临着基因转导效率低、体外扩增难度高的技术困境,且在体外扩增时,需要大量额外的细胞因子实现最大化扩增,耗时且昂贵。

由于肿瘤微环境等种种限制^[30],CAR-T和CAR-NK细胞疗法的研究大多都针对于血液肿瘤。但尽管如此,CAR-NK细胞免疫疗法由于其独特的应用优势其未来发展也不容小觑^[31-32]。CAR-T细胞免疫疗法的成功实践和CAR-NK疗法的蓬勃发展,也彰显了未来CAR工程用于其他免疫细胞抗肿瘤的可能。

3.3 联合单克隆抗体

单克隆抗体是一种高度特异性的抗体,通过靶向肿瘤表面的特异性抗原发挥作用。免疫细胞联合单克隆抗体治疗肿瘤是一种创新的治疗策略,它结合了免疫细胞的直接杀伤力和单克隆抗体的靶向作用,相当于为免疫细胞装上了“导航”,直达病所。NK细胞联合的单抗药物主要包括两类,一是利用单克隆抗体通过增强NK细胞诱导的ADCC作用杀死肿瘤细胞,如靶向肿瘤的西妥昔单抗和利妥昔单抗;二是采用靶向NK细胞抑制受体的抗体,如靶向PD-1的纳武利尤单抗,通过解除抑制活化NK细胞杀死肿瘤。

在1例非小细胞肺癌病例中,患者初始单独使用化疗药物后治疗效果不佳,改变治疗策略后利用自体NK细胞回输、吉西他滨、贝伐珠单抗联合治疗,发现疾病进展得到明显控制,不良反应与传统的化疗和放疗相比也更少^[33]。而在淋巴瘤,尤其是非霍奇金淋巴瘤的治疗中,利妥昔单抗的疗效已被证明^[34]。利妥昔单抗靶向B细胞表面的CD20抗原,其持久的保

护需要单抗表面的Fc部分的存在,通过诱导细胞免疫反应来实现^[35]。Fc抗体结合NK细胞表面的CD16,强化NK细胞介导的抗肿瘤机制,两者联合使用实现长久的抗肿瘤效应。除利妥昔单抗以外,西妥昔单抗的联合治疗作用也被证明。联合西妥昔单抗的CAR-NK细胞能进一步增强IFN- γ 的释放和细胞毒作用,两者的联合为头颈鳞状细胞癌患者实现了较好的治疗效果^[36]。

与T细胞、B细胞相似,NK细胞也表达程序性细胞死亡蛋白-1(PD-1),但肿瘤细胞“狡猾”地上调PD-L1的表达,两者结合抑制免疫细胞的活化以及免疫功能的发挥,从而实现免疫逃逸,所以阻断PD-1/PD-L1轴,能很好地增强免疫细胞对肿瘤细胞的清除。既往的研究发现,抗PD-1和PD-L1单克隆抗体可提高NK细胞的抗肿瘤活性,但这种提高是通过解除原有抑制而实现的,现有的研究很少有此类途径通过激活NK细胞免疫记忆来实现更好的疗效的案例。在未来研究中,通过已知的记忆性NK细胞的特性优化此类治疗方法,说不定能实现更好的临床治疗。

3.4 CAR样NK细胞技术

CAR样NK细胞技术与CAR-NK细胞免疫疗法有异曲同工之处,这是一种联用先天细胞接合剂(innate cell engager, ICE)和NK细胞,从而引导后者靶向特定的肿瘤细胞的创新性免疫疗法,其关键之处在于ICE和NK细胞以及表达特定抗原的肿瘤细胞的同时结合。AFM13是一种能同时靶向CD30和

CD16的双特异性抗体,能特异性地与肿瘤细胞上的CD30和NK细胞上的CD16相结合^[37],从而上调与NK细胞杀伤作用相关的信号通路。在AFM13的作用加持下,NK细胞对CD30阳性肿瘤细胞的选择性杀伤进一步增强。目前该疗法在淋巴瘤等血液肿瘤的研究中展现出了惊人的效果。

在MD安德森癌症中心进行的一项临床前研究发现,AFM13能与多种来源(包括霍奇金淋巴瘤患者和健康供者的外周血和脐带血)的NK细胞结合并诱导其对CD30⁺淋巴瘤细胞的多功能杀伤,但进一步的研究发现不同来源的NK细胞最终表现出的抗肿瘤作用也存在高低之分,其中健康供者脐带血来源的NK细胞表现出了最优的抗肿瘤效应,且这种抗肿瘤效应在IL12/15/18细胞因子体外预激活和扩增的记忆性NK细胞中得到了更好的实现^[38-39]。在多项针对霍奇金淋巴瘤甚至是难治性霍奇金淋巴瘤患者的临床试验中,AFM13联用NK细胞的治疗效果都令人鼓舞,也都表现出良好的安全性和耐受性^[40-42]。

ICE联合NK细胞技术提供了一种独特的不用基因编辑就可以将原始NK细胞转化为CAR样NK细胞的新型途径,现有的ICE针对的肿瘤靶点除CD30外还有EGFR和CD123等^[43]。随着对针对不同靶点ICE研究的深入和技术的完善,不断探索新型的双抗或多抗设计,优化和改进ICE和NK细胞的结合效率,继续监测其临床实际应用,未来这项技术有望在临床中真正造福广大癌症患者尤其是难治性肿瘤患者。

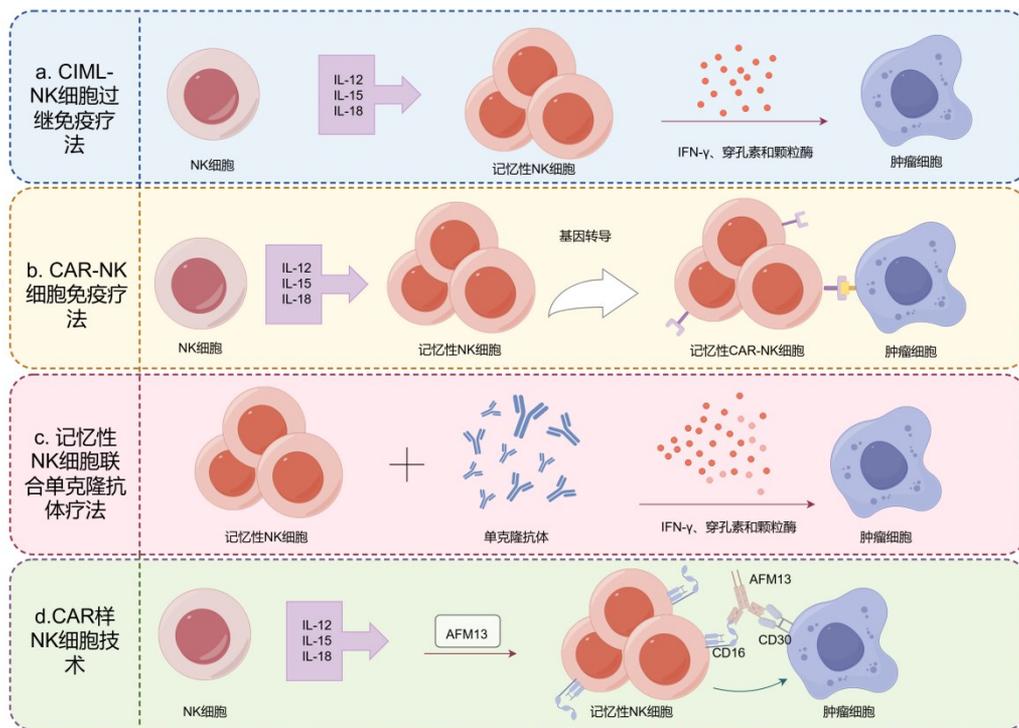


图2 记忆性NK细胞在肿瘤免疫治疗中的应用(本图由Figdraw绘制)

4 总结与展望

相较于传统NK细胞,记忆性NK细胞具有更强的抗肿瘤活性以及更持久的寿命。而与记忆性T细胞相比,记忆性NK细胞不需要抗原提呈过程,可泛特异性识别并快速发挥抗肿瘤效应;且记忆性NK细胞具有更广谱的抗肿瘤作用,可通过多种途径杀伤肿瘤细胞;此外,由于NK细胞亚群少,体内存活时间也相对较短,比之T细胞免疫治疗的不可控因素更少,治疗风险也更低。由于机体的免疫排斥机制,当前T细胞治疗多为自体移植,但就已报道的临床研究来说,异体来源的NK细胞肿瘤治疗并未发现有严重的移植物抗宿主反应,说明在T细胞免疫治疗存在局限的异体移植道路上,记忆性NK细胞有更大的优势。

虽然记忆性NK细胞应用于肿瘤免疫治疗的研究还未完全应用于临床治疗,但是它在肿瘤的免疫治疗中展现出了广阔的前景和潜力。在未来的研究中,优化其体外扩增、降低成本、激活免疫记忆并持久效应、研究肿瘤和肿瘤微环境针对记忆性NK细胞的免疫逃逸机制等方面仍存在挑战。随着基因编辑技术的不断发展和肿瘤治疗药物的不断研发,记忆性NK细胞的临床应用将会有进一步突破,给更多癌症患者带来希望和福祉。

[参考文献]

- [1] 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.
- [2] KIESSLING R, KLEIN E, WIGZELL H. "Natural" killer cells in the mouse. I. Cytotoxic cells with specificity for mouse Moloney leukemia cells. Specificity and distribution according to genotype [J]. *Eur J Immunol*, 1975, 5(2): 112-117. DOI: 10.1002/eji.1830050208.
- [3] MYERS J A, MILLER J S. Exploring the NK cell platform for cancer immunotherapy[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2021, 18(2): 85-100. DOI:10.1038/s41571-020-0426-7.
- [4] SHIMASAKI N, JAIN A, CAMPANA D. NK cells for cancer immunotherapy[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2020, 19(3): 200-218. DOI:10.1038/s41573-019-0052-1.
- [5] VON ANDRIAN U H. NK cell memory: discovery of a mystery[J]. *Nat Immunol*, 2021, 22(6): 669-671. DOI: 10.1038/s41590-021-00890-9.
- [6] BEAULIEU A M. Transcriptional and epigenetic regulation of memory NK cell responses[J]. *Immunol Rev*, 2021, 300(1): 125-133. DOI:10.1111/imr.12947.
- [7] FOLTZ J A, TRAN J, WONG P, *et al.* Cytokines drive the formation of memory-like NK cell subsets *via* epigenetic rewiring and transcriptional regulation[J/OL]. *Sci Immunol*, 2024, 9(96): eadk4893 [2024-12-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38941480/>. DOI: 10.1126/sciimmunol.adk4893.
- [8] O'LEARY J G, GOODARZI M, DRAYTON D L, *et al.* T cell- and B cell-independent adaptive immunity mediated by natural killer cells[J]. *Nat Immunol*, 2006, 7(5): 507-516. DOI:10.1038/ni1332.
- [9] MUJAL A M, DELCONTE R B, SUN J C. Natural killer cells: from innate to adaptive features[J]. *Annu Rev Immunol*, 2021, 39: 417-447. DOI:10.1146/annurev-immunol-101819-074948.
- [10] NEO S Y, JING X, TONG L, *et al.* Tumor MHC class I expression alters cancer-associated myelopoiesis driven by host NK cells[J/OL]. *J Immunother Cancer*, 2022, 10(10): e005308[2024-12-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36283735/>. DOI: 10.1136/jitc-2022-005308.
- [11] COOPER M A, ELLIOTT J M, KEYEL P A, *et al.* Cytokine-induced memory-like natural killer cells[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106(6): 1915-1919. DOI:10.1073/pnas.0813192106.
- [12] KYRYSYUK O, WUCHERPFENNIG K W. Designing cancer immunotherapies that engage T cells and NK cells[J]. *Annu Rev Immunol*, 2023, 41: 17-38. DOI:10.1146/annurev-immunol-101921-044122.
- [13] TERRÉN I, ORRANTIA A, ASTARLOA-PANDO G, *et al.* Cytokine-induced memory-like NK cells: from the basics to clinical applications[J/OL]. *Front Immunol*, 2022, 13: 884648[2024-12-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35603208/>. DOI: 10.3389/fimmu.2022.884648.
- [14] REBUFFET L, MELSEN J E, ESCALIÈRE B, *et al.* High-dimensional single-cell analysis of human natural killer cell heterogeneity[J]. *Nat Immunol*, 2024, 25(8): 1474-1488. DOI: 10.1038/s41590-024-01883-0.
- [15] ZHOU Y Q, CHENG L, LIU L, *et al.* NK cells are never alone: crosstalk and communication in tumour microenvironments[J/OL]. *Mol Cancer*, 2023, 22(1): 34[2024-12-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36797782/>. DOI:10.1186/s12943-023-01737-7.
- [16] MUSOLINO A, GRADISHAR W J, RUGO H S, *et al.* Role of Fcγ receptors in HER2-targeted breast cancer therapy[J/OL]. *J Immunother Cancer*, 2022, 10(1): e003171[2024-12-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34992090/>. DOI: 10.1136/jitc-2021-003171.
- [17] CRINIER A, NARNI-MANCINELLI E, UGOLINI S, *et al.* SnapShot: natural killer cells[J]. *Cell*, 2020, 180(6): 1280-1280. DOI:10.1016/j.cell.2020.02.029.
- [18] KIM S, IIZUKA K, AGUILA H L, *et al.* *In vivo* natural killer cell activities revealed by natural killer cell-deficient mice[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, 97(6): 2731-2736. DOI:10.1073/pnas.050588297.
- [19] GUEVARA LOPEZ M L, GEBO A, PARODI M, *et al.* CD56^{bright} cytokine-induced memory-like NK cells and NK-cell engagers synergize against non-small cell lung cancer cancer-stem cells [J/OL]. *J Immunother Cancer*, 2025, 13(2): e010205[2024-12-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39939140/>. DOI: 10.1136/jitc-2024-010205.
- [20] VOSKOBOINIK I, WHISSTOCK J C, TRAPANI J A. Perforin and granzymes: function, dysfunction and human pathology[J]. *Nat Rev Immunol*, 2015, 15(6): 388-400. DOI:10.1038/nri3839.
- [21] WU Y J, SUN X, KANG K, *et al.* Hemophagocytic lymphohistiocytosis: current treatment advances, emerging targeted therapy and underlying mechanisms[J/OL]. *J Hematol Oncol*, 2024, 17

- (1): 106[2024-12-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39511607/>. DOI:10.1186/s13045-024-01621-x.
- [22] BAKHTIYARIDOVVOMBAYGI M, YAZDANPARAST S, MIKANIK F, *et al.* Cytokine-induced memory-like NK cells: emerging strategy for AML immunotherapy[J/OL]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 168: 115718 [2024-12-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37857247/>. DOI: 10.1016/j.biopha.2023.115718.
- [23] QU Y H, ZENG A H, CHENG Y L, *et al.* Natural killer cell memory: challenges and opportunities for cancer immunotherapy[J/OL]. *Cancer Biol Ther*, 2024, 25(1): 2376410[2024-12-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38987282/>. DOI:10.1080/15384047.2024.2376410.
- [24] ROMEE R, ROSARIO M, BERRIEN-ELLIOTT M M, *et al.* Cytokine-induced memory-like natural killer cells exhibit enhanced responses against myeloid leukemia[J]. *Sci Transl Med*, 2016, 8 (357): 357ra123. DOI:10.1126/scitranslmed.aaf2341.
- [25] BEDNARSKI J J, ZIMMERMAN C, BERRIEN-ELLIOTT M M, *et al.* Donor memory-like NK cells persist and induce remissions in pediatric patients with relapsed AML after transplant[J]. *Blood*, 2022, 139(11): 1670-1683. DOI:10.1182/blood.2021013972.
- [26] DONG H, HAM J D, HU G G, *et al.* Memory-like NK cells armed with a neoepitope-specific CAR exhibit potent activity against NPM1 mutated acute myeloid leukemia[J/OL]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2022, 119(25): e2122379119[2024-12-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35696582/>. DOI:10.1073/pnas.2122379119.
- [27] GUST J, TARASEVICIUTE A, TURTLE C J. Neurotoxicity associated with CD19-targeted CAR-T cell therapies[J]. *CNS Drugs*, 2018, 32(12): 1091-1101. DOI:10.1007/s40263-018-0582-9.
- [28] GANG M, MARIN N D, WONG P, *et al.* CAR-modified memory-like NK cells exhibit potent responses to NK-resistant lymphomas[J]. *Blood*, 2020, 136(20): 2308-2318. DOI:10.1182/blood.2020006619.
- [29] BURGER M C, FORSTER M T, ROMANSKI A, *et al.* Intracranial injection of natural killer cells engineered with a HER2-targeted chimeric antigen receptor in patients with recurrent glioblastoma[J]. *Neuro Oncol*, 2023, 25(11): 2058-2071. DOI: 10.1093/neuonc/noad087.
- [30] LIZANA-VASQUEZ G D, TORRES-LUGO M, BRENT DIXON R, *et al.* The application of autologous cancer immunotherapies in the age of memory-NK cells[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1167666. DOI:10.3389/fimmu.2023.1167666.
- [31] TARANNUM M, DINH K, VERGARA J, *et al.* CAR memory-like NK cells targeting the membrane proximal domain of mesothelin demonstrate promising activity in ovarian cancer[J/OL]. *Sci Adv*, 2024, 10(28): eadn0881[2024-12-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38996027/>. DOI:10.1126/sciadv.adn0881.
- [32] TARANNUM M, DING X Z, BARISA M, *et al.* Engineering innate immune cells for cancer immunotherapy[J]. *Nat Biotechnol*, 2025, 43: 516-533. DOI:10.1038/s41587-025-02629-5.
- [33] NGUYEN T M T, VAN TRAN K, TA V T, *et al.* A case of response to combination treatment with autologous immunotherapy and bevacizumab in advanced non-small cell lung cancer[J/OL]. *Respir Med Case Rep*, 2022, 42: 101804[2024-12-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36845645/>. DOI:10.1016/j.rmcr.2022.101804.
- [34] MINARD-COLIN V, AUPÉRIN A, PILLON M, *et al.* Rituximab for high-risk, mature B-cell non-Hodgkin's lymphoma in children [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(23): 2207-2219. DOI: 10.1056/NEJMoa1915315.
- [35] ABÈS R, GÉLIZÉ E, FRIDMAN W H, *et al.* Long-lasting antitumor protection by anti-CD20 antibody through cellular immune response[J]. *Blood*, 2010, 116(6): 926-934. DOI: 10.1182/blood-2009-10-248609.
- [36] JACOBS M T, WONG P, ZHOU A Y, *et al.* Memory-like differentiation, tumor-targeting mAbs, and chimeric antigen receptors enhance natural killer cell responses to head and neck cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2023, 29(20): 4196-4208. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-23-0156.
- [37] WU J J, FU J P, ZHANG M Z, *et al.* AFM13: a first-in-class tetravalent bispecific anti-CD30/CD16A antibody for NK cell-mediated immunotherapy[J/OL]. *J Hematol Oncol*, 2015, 8: 96 [2024-12-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26231785/>. DOI: 10.1186/s13045-015-0188-3.
- [38] KERBAUY L N, MARIN N D, KAPLAN M, *et al.* Combining AFM13, a bispecific CD30/CD16 antibody, with cytokine-activated blood and cord blood-derived NK cells facilitates CAR-like responses against CD30⁺ malignancies[J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(13): 3744-3756. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-21-0164.
- [39] PAHL J H W, KOCH J, GÖTZ J J, *et al.* CD16A activation of NK cells promotes NK cell proliferation and memory-like cytotoxicity against cancer cells[J]. *Cancer Immunol Res*, 2018, 6(5): 517-527. DOI:10.1158/2326-6066.CIR-17-0550.
- [40] KIM W S, SHORTT J, ZINZANI P L, *et al.* A phase II study of acimtamig (AFM13) in patients with CD30-positive, relapsed, or refractory peripheral T-cell lymphomas[J]. *Clin Cancer Res*, 2025, 31(1): 65-73. DOI:10.1158/1078-0432.ccr-24-1913.
- [41] TUN A M, ANSELL S M. Immunotherapy in Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: innate, adaptive and targeted immunological strategies[J/OL]. *Cancer Treat Rev*, 2020, 88: 102042[2024-12-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32521386/>. DOI: 10.1016/j.ctrv.2020.102042.
- [42] BARTLETT N L, HERRERA A F, DOMINGO-DOMENECH E, *et al.* A phase 1b study of AFM13 in combination with pembrolizumab in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma[J]. *Blood*, 2020, 136(21): 2401-2409. DOI:10.1182/blood.2019004701.
- [43] PINTO S, PAHL J, SCHOTTELIUS A, *et al.* Reimagining antibody-dependent cellular cytotoxicity in cancer: the potential of natural killer cell engagers[J]. *Trends Immunol*, 2022, 43(11): 932-946. DOI:10.1016/j.it.2022.09.007.

[收稿日期] 2024-12-30

[修回日期] 2025-05-14

[本文编辑] 黄静怡