

NK 细胞在肿瘤免疫治疗中的研究进展

于 坤 刘 鹏 王 俊 何前希 李 馨

成都容医汇生物技术研究院 610200

【摘要】自然杀伤细胞(natural killer cell, NK)的快速杀伤机制以及泛特异性天然免疫识别,使其在抗肿瘤治疗中成为一把有利的武器。血液恶性肿瘤治疗中NK细胞过继转移免疫治疗对患者具有良好的效果。CAR-NK与CAR-T同样有抗卵巢癌效果,毒副作用较低。在近NKG2A和TIGIT免疫检查点抑制剂的研究中,NK细胞对于T细胞抗肿瘤活性有不能缺少的协同和调节作用。研究进展显示,NK细胞和T细胞之间均有一定的优势,可以互补,给予NK细胞的免疫治疗,目前在临床中是新一代免疫治疗的重点方向之一。

【关键词】NK细胞;肿瘤;免疫治疗

【中图分类号】R730.51

【文献标识码】A

【文章编号】2095-9753(2020)09-179-02

近几年中,肿瘤免疫疗法在临床中有较大的研究进展,主要针对特异性免疫系统中T细胞开展研究。但是随着对固有免疫系统的自然杀伤细胞研究的不断研究,肿瘤免疫疗法被更多的学者所重视^[1]。NK细胞是独立的淋巴细胞亚群,在近段时间发现属于先天淋巴样细胞家族的初始成员。和B细胞以及T细胞不同的是,NK细胞不需要特异性的抗原刺激,就可以将靶细胞杀伤,具有免疫监视、免疫清除等功能。所以NK细胞可以抵御肿瘤,对于微小肿瘤细胞和转移瘤细胞的清除中具有一定的作用^[2]。在本文中我们对NK细胞抗肿瘤作用和肿瘤免疫治疗中实施相应的研究,为之后的临床应用奠定重要的依据。

1 NK细胞简介

1.1 NK细胞简介

NK细胞在外周血单个核细胞中占据11%左右,在细胞表面表达CD3-CD56+表型的大颗粒细胞,在天然免疫系统中属于较为重要的效应淋巴细胞,是人体中防治恶性肿瘤和抵挡病原入侵的重要组成^[3]。NK细胞发挥的作用主要是非MHC分子限制的,可以将癌变的或者病毒感染的细胞清除,不需要免疫识别,通过激活性和抑制性信号的动态平衡实现。和T细胞有所不同的是,NK细胞不表达抗原受体,主要对靶细胞上的配体的种系编码的受体传达的信号进行识别。NK细胞一般会被认为缺乏T细胞受体,表达CD56和CD16表面抗原^[4]。根据NK细胞表面抗原CD56表达量高低,NK细胞可以分成CD56bright和CD56dim两个亚群。约91%的NK细胞是CD56dim亚群,有一定的细胞毒性。在CD56bright亚群细胞中毒性比较弱,在激活后会产生较多的细胞因子,一般存在于免疫器官中。

2 NK细胞免疫治疗的展望

2.1 精准医学

NK细胞具有广谱抗肿瘤的作用,可以泛特异性识别恶性病变细胞。但是在实验过程中,NK细胞的治疗对于不同肿瘤中有不一样的作用^[5]。NK细胞的杀伤机制和活化机制可以解释NK细胞治疗不同肿瘤之间结果不同的主要原因。NK细胞功能激活是由接收的抑制性信号以及活化性信号决定的。靶细胞表面NK细胞抑制性受体和活化性受体的配体数量以及丰度影响NK的激活^[6]。但是关于肿瘤细胞上的NK细胞抑制性受体以及活化性受体的配体表达情况研究比较少。我们可以通过使用Firebrowse网站对于肿瘤细胞基因转录测序结果进行相关的分析,可以看到不同的肿瘤NK细胞抑制性受体

以及活化性受体的配体表达类型以及丰度之间有差异度^[7]。对于NCR家族、NKG2D、DNAM-1、LFA-1、CD96等活化性受体以及TRAIL、FASL等杀伤相关分子对应配体的表达丰度上显示:甲状腺癌、食道癌等肿瘤细胞上高表达的8种以上活化性受体的配体;NK细胞抑制性受体CD94/NKG2A复合物对应的配体HLA-E在不相关的肿瘤细胞表达没有明显的差异。包括TIGIT、PD-1在内的抑制性受体的配体在每一种肿瘤中均有不同的表达^[8]。在子宫肉瘤、前列腺癌等肿瘤中,低表达3种以上的抑制型配体。从多种肿瘤细胞表达活化性配体和抑制型配体来看,我们可以猜测子宫肉瘤、甲状腺癌、食道癌、前列腺癌等肿瘤细胞对于NK细胞的杀伤力比较敏感^[9]。细胞表达NK功能相关配体的种类和表达丰度上建立NK细胞,可以有有效的治疗敏感谱。NK细胞治疗不适症时不需要按照老观念根据肿瘤发生的位置进行区别,只需要肿瘤细胞分子标志物划分,促使治疗适应症,更好地实现NK细胞精准治疗点。通过CAR装载,有效地提高治疗有效率,对于治疗点要有准确的策略^[10]。

综上所述,在抵御肿瘤细胞生成的免疫监视中,NK细胞有重要的作用,在获得性免疫和先天免疫都失效,肿瘤不断发展时,NK细胞和受体在治疗过程中具有重大的意义,从基因修饰NK细胞的过继性移植到目前检查点抑制疗法和肿瘤抗原特异性抗体疗法,通过最新的设计双特异性分子,可以更好地激发NK细胞应答疗法的疗效,从多方面利用NK细胞治疗癌症。但是期间会有多种挑战和问题,需要不断的试验和临床研究,对NK细胞的功能特征以及受体分子进行不断的探索。

参考文献:

- [1]方芳,肖卫华,田志刚.NK细胞肿瘤免疫治疗的研究进展[J].中国免疫学杂志,2019,035(009):1025-1030.
- [2]Ao X, Yang Y, Li W, et al. Anti-αFR CAR-engineered NK-92 Cells Display Potent Cytotoxicity Against αFR-positive Ovarian Cancer[J]. Journal of Immunotherapy, 2019, 42(8):284-296.
- [3]刘欣,赵娜.CAR-NK细胞在肿瘤免疫学治疗中的应用[J].免疫学杂志,2020, v.36(04):88-93.
- [4]Ramdani H O E K, Falk M, Schatz S, et al. Evaluation of combined biomarkers for tumor response to immunotherapy (I/O) in patients with advanced non-small cell lung cancer

(下转第181页)

小儿活动频繁, 家长看护不当, 患儿自行抓落, 均易使导管脱落, 影响导管留置时间。患儿血管弹性下降, 脆性增加如腹泻引起脱水及某些药物影响, 致使穿刺部位 2—3 天出现局部肿胀、渗漏, 伴有输液速度减慢或不滴现象。患儿本身血液处于浓缩或高凝状态, 肝素封管液注入量不足, 封管方法不够准确, 亦可导致导管留置时间减短。静脉炎也是缩短导管留置时间的常见因素之一, 表现为静脉方向出现发红、肿胀、疼痛等, 其原因与药物、导管本身刺激, 无菌操作不严格, 反复穿刺等许多因素有关。

2.2.3 延长留置针留置时间的措施

穿刺时宜选择粗直、弹性好的血管, 避开关节处易受压血管, 在头部穿刺时应充分剃除毛发, 利于消毒和固定。做好患儿及家属宣教指导, 使其能配合, 并交代家长看护要点。所有操作严格执行无菌技术操作, 如患儿出汗较多, 应及时消毒, 更换无菌贴膜。输液时加强巡视, 控制输液滴数, 严防静脉炎发生。如输入不畅, 避免用力挤压输液管, 以防发生栓塞。输液结束时, 正确正压封管, 保证肝素用量, 以防堵管。

3 小结

静脉输液是小儿接收药物治疗及摄入营养的主要途径。

因此静脉输液是儿科工作的重点和难点, 是所有护理工作的重中之重。静脉留置针优点诸多, 已逐渐成为临床小儿输液治疗的主要工具。小儿静脉留置针的使用, 既减轻了患儿多次穿刺的痛苦, 又大幅度减轻了护士的工作量, 提高了护士的工作效率。但小儿静脉留置针的使用还存在诸多问题, 因此护士在使用过程中既要提高自己的实际操作水平, 更要加强观察和护理, 在每个环节上都要熟练、正确, 避免并发症的发生, 提高医疗及护理质量。

参考文献:

- [1] 姚艳, 槐宇, 薛菲. 小儿静脉留置针的临床应用 [J]. 中国妇幼保健, 2005, 20 (19): 2518-2519.
- [2] 陈奕杏, 欧梦党, 谭亚萍等. 腋静脉留置针在早产儿的临床应用 [J]. 中外医学研究, 2013, 11 (2): 61-62.
- [3] 江月贞, 陈飞飞, 黄美珠等. 头皮静脉留置针在儿科的应用及护理 [J]. 福建医药杂志, 2002, 24 (4): 126.
- [4] 任威. 静脉留置针在儿科护理中的应用 [J]. 现代医药卫生, 2004, 20 (6): 456.
- [5] 李红霞, 苏乐芝. 婴幼儿静脉留置针两种封管液的封管效果观察 [J]. 海南医学院学报, 2009, 15 (8): 974-976.

(上接第 178 页)

奈德治疗小儿肺炎的不同方式进行分析, 可知其具有十分理想的临床治疗效果, 特别是雾化吸入方式尤为突出, 值得在临床中推广使用。然而随着医疗技术的不断进步, 临床中定会产生更多治疗小儿肺炎的方式, 并且其可行性与用药安全性将得到进一步提升, 促使患儿恢复健康。

参考文献:

- [1] 王亚君, 喜雷, 齐孟瑚, et al. 布地奈德混悬液与特布他林雾化液雾化吸入治疗学龄前儿童肺炎支原体肺炎临床分析 [J]. 解放军预防医学杂志, 2019, 037(005): 89-90.
- [2] 李德山. 雾化吸入布地奈德混悬液治疗小儿肺炎临床效果探究 [J]. 临床医药文献电子杂志, 2019, v.6;No.365(48): 155+158.
- [3] 范旭升, 陈杰华. 氨溴索联合布地奈德混悬液雾化吸入治疗新生儿肺炎疗效观察 [J]. 海南医学, 2020, 031(011): 1415-1418.
- [4] 刘娟. 硫酸沙丁胺醇联合不同剂量布地奈德混悬液雾化吸入治疗小儿支气管哮喘合并肺炎支原体感染的临床观察 [J]. 中国合理用药探索, 2020, v.17(01): 74-78.
- [5] 陈雪连. 小剂量布地奈德雾化吸入治疗小儿支气管肺炎疗效分析 [J]. 健康必读, 2018, 000(023): 36-36.

炎疗效分析 [J]. 健康必读, 2018, 000(023): 36-36.

- [6] 李春焕, 刘爽, 齐娜, 等. 布地奈德雾化吸入联合阿奇霉素序贯治疗小儿肺炎支原体的临床分析 [J]. 中国医药指南, 2018, 16(19): 80-81.
- [7] 黄惠清. 布地奈德雾化吸入联合阿奇霉素序贯疗法治疗小儿支原体肺炎的临床效果研究 [J]. 吉林医学, 2018, 039(001): 98-99.
- [8] 梁志顺, 王咏超. 布地奈德雾化吸入联合阿奇霉素序贯疗法治疗小儿肺炎支原体肺炎的临床疗效 [J]. 临床合理用药杂志, 2019, 12(36): 55-56.
- [9] 徐玉兰. 布地奈德联合阿奇霉素治疗小儿肺炎支原体感染的临床效果分析 [J]. 医药前沿, 2019, 009(024): 83.
- [10] 侯秋苹. 雾化吸入布地奈德联合阿奇霉素治疗小儿肺炎支原体肺炎临床疗效分析 [J]. 中国社区医师, 2019, 035(014): 43-43.
- [11] 吕海宝. 氧气驱动雾化吸入布地奈德联合沙丁胺醇治疗小儿肺炎的疗效分析 [J]. 健康前沿, 2019, 028(005): 277-277.
- [12] 周伟. 布地奈德联合异丙托溴氨雾化吸入治疗小儿支气管肺炎 [J]. 健康之路, 2018(3): 114-114.

(上接第 179 页)

(NSCLC). [J]. Journal of Clinical Oncology, 2019, 37(15_suppl): e14269-e14269.

- [5] 陈敏华, 王玮, 方芳, 等. NK 细胞在肿瘤免疫治疗中的应用 [J]. 中国科学技术大学学报, 2018, 048(010): 797-800.
- [6] Rosenthal M, Balana C, Linde M E V, et al. Novel anti-EGFRvIII bispecific T cell engager (BiTE) antibody construct in glioblastoma (GBM): Trial in progress of AMG 596 in patients with recurrent or newly diagnosed disease. [J]. Journal of Clinical Oncology, 2019, 37(15_suppl): TPS2071-TPS2071.

[7] 王薇雅, 卢绪章. 自然杀伤细胞治疗急性髓系白血病的研究进展 [J]. 中国肿瘤临床, 2020, 047(001): 43-46.

- [8] Chimeric antigen receptor therapy in hematological malignancies: antigenic targets and their clinical research progress [J]. Annals of Hematology, 2020, 99(8): 1681-1699.
- [9] 阎学伟, 朱诗国. 调控自然杀伤细胞抗肿瘤活性药物的研究进展 [J]. 中国药理学杂志, 2019, 054(006): 437-443.
- [10] 史瑞芳, 姚露, 贾绍昌. CAR-NK: 肿瘤免疫细胞治疗新策略 [J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2020, v.27;No.151(04): 108-112.