

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2019.06.015

· 综述 ·

NK细胞在急性髓细胞性白血病过继性免疫治疗中的应用及其进展

Application and progress of NK cell in adoptive immunotherapy of acute myeloid leukemia

王春键¹综述; 贾晋松², 江浩²审阅(1. 北京大学国际医院血液科, 北京 102206; 2. 北京大学人民医院 北京大学血液病研究所 造血干细胞移植治疗血液病北京市重点实验室, 北京 100044)

[摘要] 自然杀伤(NK)细胞为体内固有免疫细胞, 无需抗原致敏即可直接识别并杀伤肿瘤细胞等。随着对NK细胞抗肿瘤机制深入认识、NK细胞扩增方法优化等方面的进展, 以NK细胞为基础的血液肿瘤过继免疫疗法越来越受到关注, 尤其自体NK细胞过继性免疫治疗急性髓细胞性白血病(AML)疗效显著。随着精准医学发展、NK细胞抗肿瘤机制的深入研究以及大样本多中心临床研究逐步开展, 相信不久的将来更为有效的自体NK细胞过继性免疫治疗方案会使更多的AML患者获益。本文就NK细胞生物学特点、细胞的制备方法、在非移植背景下AML中的临床应用及在AML造血干细胞移植(HSCT)中的应用进行阐述, 以期为后续的深入研究和临床治疗提供参考。

[关键词] 自然杀伤细胞; 急性髓细胞性白血病; 过继性免疫治疗; 造血干细胞移植

[中图分类号] R733.71; R730.51 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2019)06-0705-05

急性髓细胞性白血病(acute myeloid leukemia, AML)作为血液恶性肿瘤, 化疗和造血干细胞移植(hematopoietic stem cell transplant, HSCT)是其治疗的主要手段。虽然目前AML患者CR率达60%~85%, 但是AML的治疗似乎达到了瓶颈, 化疗方案的不断改进并未带来治愈率的大幅提高, CR患者中50%~70%终将复发。因此, 寻找复发率低、不良反应少及患者耐受性好的治疗策略是AML研究热点。近年来, 过继性细胞免疫治疗越来越受到关注^[1]。有研究^[2]证实, 杀伤细胞抑制受体(killer cell inhibitory receptor, KIR)与供体不匹配的NK细胞可通过异基因造血干细胞移植(allogeneic hematopoietic stem cell transplant, allo-HSCT)治疗AML, 可减少免疫耐受并不会出现移植物抗宿主病(graft-versus-host disease, GVHD)。2004年PASSWEG等^[3]研究发现, KIR与供体不匹配的供者NK细胞输注治疗allo-HSCT AML患者有效。2005年MILLER等^[4]首次报道, 输注人白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)半相合的异基因NK细胞治疗复发难治AML有效。此后陆续多家研究中心进行了自体NK细胞输注用于治疗AML患者, 结果均取得较为显著的疗效。本文主要对近年在自体NK细胞过继性免疫治疗AML临床研究取得的最新进展进行阐述。

1 NK细胞生物学特点

NK细胞来源于骨髓淋巴样干细胞, 分化、发育依赖于骨髓或胸腺微环境, 主要分布于外周血和脾

脏, 约占外周血淋巴细胞的10%~20%, 其不表达特异性抗原识别受体, 是不同于T、B淋巴细胞的第三类淋巴细胞^[5]。目前将人TCR⁻、mIg⁻、CD56⁺、CD16⁺淋巴细胞定义为NK细胞, 根据CD56水平将NK细胞分为2个细胞亚群: CD56^{dim}和CD56^{bright}^[6]。CD56^{bright} NK细胞亚群约占NK细胞总数的10%, 主要聚集在次级淋巴组织及非淋巴组织中聚集, 可分泌大量细胞因子如IFN- γ 、IL-12、IL-15和IL-18等发挥免疫调节作用, 例如IFN- γ 可诱导树突状细胞分化成熟, 亦可以诱导CD8⁺T细胞和CD4⁺T细胞分化为细胞毒性T淋巴细胞(cytotoxic lymphocyte, CTL)和Th细胞; CD56^{dim} NK细胞亚群约占NK细胞总数的90%, 高表达Fc γ III受体, 发挥抗体依赖的细胞介导的细胞毒性作用(antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC), 可直接杀死肿瘤细胞^[5,7]。

NK细胞活性受其表面多种调节性受体的调控。

[基金项目] 国家重点基础研究发展计划(No.2017YFA0104500); 国家自然科学基金创新研究群体科学基金(No.81621001); 首都临床特色应用研究基金(No.Z181100001718126)。Project supported by National Key Research and Development Program of China (No.2017YFA0104500), Innovative Research Groups of the National Natural Science Foundation of China(No.81621001), and the Capital Characteristic Clinic Project Foundation (No.Z181100001718126)

[作者简介] 王春键(1990-), 男, 硕士, 住院医师, 主要从事白血病的基础和临床研究, E-mail:wangchunjian@pku.edu.cn

[通信作者] 江浩(JIANG Hao, corresponding author), 硕士, 主任医师, 主要从事急性慢性白血病的化疗及免疫治疗, E-mail:jiangha0090@sina.com

根据所识别配体后NK细胞功能不同,分为抑制性受体与活化性受体2大类。目前已明确的抑制性受体包括识别MHC-I类分子NK细胞受体如杀伤细胞免疫球蛋白样受体家族(KIR2DL1~5、KIR3DL1~3)、杀伤细胞凝集素样受体家族(NKG2A)以及LIR-1等;活化性受体包括识别MHC-I类分子受体(KIR2DS1~5、KIR3DS1、NKG2C)以及非MHC-I类分子受体(NKp30、NKp44、NKp46、NKp80等)等近20种^[8]。

生理情况下,NK细胞抑制性受体识别自身组织细胞表面MHC-I类分子,启动抑制性信号转导,而活化性受体的功能受到抑制,结果为NK细胞不能杀伤自身正常组织细胞^[9]。病理情况下,肿瘤细胞表面MHC-I类分子表达通常降低甚至缺如,而活化性受体表达上调,一方面MHC-I类分子介导的抑制信号缺失,另一方面活化受体如NKp30、NKp44、NKp46等提供NK细胞活化激活信号,最终发挥强大细胞毒作用以及产生细胞因子^[10]。NK细胞与肿瘤细胞密切接触,可通过多种不同途径诱导肿瘤细胞凋亡如穿孔素/颗粒酶途径、Fas(CD95)/FasL途径、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)/TNFR-1途径等^[11]。

2 NK细胞制备方法

现有报道^[12-13]的自体NK细胞过继免疫治疗的临床疗效多不能令人满意。可能的原因:(1)肿瘤细胞表达了自体NK细胞表面的抑制性KIR受体配体;(2)研究入组的多是多次化疗失败后、NK细胞有功能缺陷的晚期AML患者。此外由于输注的自体NK细胞与体内原有NK细胞难以区别,无法有效评估其抗肿瘤活性^[14-15]。因此,选择异体NK细胞过继免疫治疗为克服上述难题提供新的思路。用于临床试验的异体NK细胞,来自与受者有部分血缘关系的亲属,被称为半相合NK细胞,若供者NK细胞的抑制性KIR在受者细胞上没有相应的配体,可取得NK细胞治疗疗效。因此检测供者NK细胞表型并选择异基因反应性NK细胞亚群细胞比例高的供者有助于提高NK细胞疗效。

有效扩增NK细胞数量并提高其杀伤活性是异体NK细胞输注关键一环。目前NK细胞制备方法分为两大类,一类是非体外扩增方法,通过单倍体供者外周血采集分选NK细胞,具体分2步:CD3⁺T细胞去除和CD56⁺细胞纯化(CliniMACS)通过此种方法可获得NK细胞数量约为 $2 \times 10^7/\text{kg}$,平均CD56⁺/CD3⁺细胞产率为 $(40.0 \pm 2.0)\%$ ^[16]。最近,ROMEE等^[17]通过上述方法联合IL-12、IL15、IL-18激活NK细胞,获得

NK细胞数量 $1.0 \times 10^7/\text{kg}$,但CD56⁺/CD3⁺细胞产率(>90%)明显增高。另一类为体外扩增方法,主要机制为不同表型膜结合型蛋白人源白血病K562细胞构建成的工程细胞,通过共培养方式扩增外周血中的NK细胞,可获得足够的NK细胞数量,目前文献报道的有IL-15和4-1BBL工程细胞^[18]、IL-21工程细胞^[19]等。最近有文献^[20]报道,将脐带血CD34⁺细胞用于扩增NK细胞,获得NK细胞数量为 $(3 \sim 30) \times 10^6/\text{kg}$,CD56⁺/CD3⁺细胞活率>75%。此外目前增强NK细胞杀伤活性手段也有较大进展,如anti-KIR单克隆抗体、RXR激动剂、CAR-修饰NK细胞^[21]技术等^[21]。

3 NK细胞在非移植背景下AML中的临床应用

在非移植背景下,目前AML患者NK细胞输注前主流预处理方式为大剂量氟达拉滨/环磷酰胺+IL-2,具体方法:氟达拉滨 $25 \text{ mg}/\text{m}^2 \times 5 \text{ d}$ (-6~-2 d),环磷酰胺 $60 \text{ mg}/\text{kg} \times 2 \text{ d}$ (-5~-4 d),以清除体内淋巴细胞,尤其调节性T细胞^[21];从-1 d给予IL-2 $2 \times 10^6 \text{ U}/\text{m}^2 \times 6$ 次,以维持NK细胞活性。

3.1 NK细胞在复发难治AML中的应用

异体输注的NK细胞具有易活化,高效杀伤MHC-I类分子低表达白血病细胞特点。在治疗复发难治AML方面,在MILLER等^[12]研究中,19例复发难治AML患者输注HLA半相合的异基因NK细胞,其中4例KIR配体不相合,15例KIR配体相合,结果5例患者获得CR,3/4 KIR配体不相合患者获得CR,而仅2/15 KIR配体相合获得CR,揭示NK细胞异体反应性在AML缓解中有效。最近该研究团队^[22]通过应用IL-2联合IL-2受体抑制剂白喉毒素融合蛋白(IL-2-diphtheria toxin fusion protein, IL-2DT),观察输注HLA半相合的异基因NK细胞治疗复发难治AML患者的疗效,结果发现IL-2DT组获得缓解患者数明显多于非IL-2DT组[53%(8/15) vs 21%(9/42), $P=0.02$],以及6个月时DFS率均优于非IL-2DT组(33% vs 5%, $P<0.01$),提示用IL-2联合IL-2DT抑制宿主调节性T细胞可增加异基因NK细胞的杀伤活性提高复发难治AML治疗疗效。CURTI等^[23]收集了13例老年高危AML患者,其中5例处于疾病活动期、2例处分子学复发、6例处于CR,输注单倍体供者NK细胞,结果5例疾病活动期患者有1例获得短暂的CR,余4例没有临床效应;2例分子学复发的患者再次获得主要分子学缓解(major molecular remission, CMR)并分别持续9个月和4个月;6例形态学缓解的患者其中有3例患者分别在34、32和18个月仍处于无白血病生存(leukemia-free survival, LFS)。目前已有文献^[21]报道,NK细胞输注治疗复发难治AML患者,结果显

示良好的安全性,对患者再缓解、维持CR以及微小残留病(minimal residual disease, MRD)转阴方面均表现出较好疗效。

3.2 NK细胞在AML巩固化疗中的临床应用

在诱导后化疗阶段,NK细胞输注治疗AML同样也取得喜人结果。RUBNITZ等^[24]对10例既往完成了4~5个疗程儿童AML患者输注HLA半相合的异基因NK细胞,中危随访964(569~1 162)d,结果2年DFS率为100%。2016年CURTI等^[25]报道了17例获得CR老年AML患者,输注HLA半相合的异基因NK细胞联合IL-2,结果3例MRD阳性AML患者均获得CMR;中位随访22.5(6~68)个月,DFS率为56%(9/16),44%患者发生了复发,中位复发时间9(3~51)个月。最近,DOLSTRA等^[6]首次报道了应用脐带血CD34⁺细胞扩增NK细胞对10例获得形态学CR老年AML患者进行输注,NK细胞输注数量在(3~30)×10⁶/kg,结果中位活性NK细胞占75%,耐受性良好,并未出现GVHD以及其他细胞毒性,第8天时外周血中脐带血源性NK细胞仍高达21%,50%(2/4)MRD阳性患者转为阴性(<0.1%),并长达6个月之久。异体NK细胞输注治疗诱导缓解后AML患者,有助于取得更深层次缓解,维持CR,减少复发。

4 NK细胞在AMLHSCT中应用

HSCT是将他人或自身的造血干细胞移植到体内,起到重建患者造血及免疫系统,在移植后的早期阶段供者NK细胞及T淋巴细胞幼稚且量少。因此在这种情况下过继性免疫输注纯化的异基因NK细胞用于清除MRD、防止植入失败及预防复发提供了新思路。一些早期的临床试验证实不同类型的血液系统肿瘤患者行HSCT前后输注同种异体NK细胞均证实安全可行^[3,26-30]。

在一项双中心前瞻性II期临床研究^[31]中纳入了16例(8例AML)行HLA半相合HSCT的高危患者,在移植后+3 d、+40 d、+100 d共接受29次供者NK细胞输注,每次NK细胞及T细胞输注中位数量分别为1.21(0.3~3.8)×10⁷/kg、0.03(0.004~0.72)×10⁵/kg,中位随访5.8年,4/16例患者仍存活,其余患者死因:5例复发,3例发生GVHD,3例移植失败,1例发生移植相关神经毒性。虽然输注NK细胞与历史对照相比并未影响植入,但是并没有取得减少复发的疗效。值得注意的是,输注NK细胞期间4位患者发生II度及以上aGVHD,其接受输注T淋巴细胞数量均≥0.5×10⁷/kg,提示NK细胞最佳剂量、输注时机、T淋巴细胞输注量仍需进一步探究。CHOI等^[32]纳入41例(3例CR及29例复发AML患者)恶性血液肿瘤患者,在

HLA半相合HSCT后的第2、3周给予2次供者NK细胞输注,不同组输注剂量分别为0.2×10⁸/kg(3例)、0.5×10⁸/kg(3例)、1.0×10⁸/kg(8例)、≥1×10⁸/kg(27例),不同剂量水平NK细胞输注后均未见急性毒性反应,结果72%难治AML患者获得CR,中位随访31.5个月,仍有38%AML患者存活;与既往预处理方案相同行HLA半相合HSCT31例恶性血液肿瘤患者相比,虽然两组人群在粒细胞植入、aGVHD、中重度cGVHD、移植相关死亡均无明显差异,但是经NK细胞输注的患者发生白血病进展明显减少(46% vs 74%)。最近有研究^[33]报道了51例(45例AML)行HLA半相合HSCT难治性白血病患者,在移植后+6、+9、+13、+20 d分别输注供者NK细胞(0.5×10⁸/kg、0.5×10⁸/kg、1.0×10⁸/kg、2.0×10⁸/k),结果发现在输注+6、+9 d,73%(33/45例)患者出现发热伴有体质量增加(13%)或胆色素升高,除外典型的移植相关症状,90%(19/21例)可恢复,提示在HSCT后的早期输注NK细胞可能增加其毒性反应;治疗效果方面:移植后1个月AML患者CR率60%,AML进展3年累积发生率74%。与CHOI等^[31]研究相比,HSCT后过早NK细胞输注并没有延缓AML进展。JAISWAL等^[34]报道了10例(7例复发AML)恶性髓系血液肿瘤患者,HLA半相合HSCT后+7 d行供者NK细胞输注,中位输注数量6.7(1.7~17.7)×10⁷/kg,结果中位随访12个月,复发率与对照组(20例)无差异,但II~IV度aGVHD发生率明显少于对照组(P=0.01)。现有的文献报道NK细胞输注时机多在HSCT后,也有学者报道了于AML患者allo-HSCT移植前-8 d不同患者剂量递增半相合NK细胞输注+IL-2,结果发现生存时间与CD56⁺细胞数量以及III度及以上aGVHD密切相关;但GVHD发生率与NK细胞输注无关。以上研究结果的不同可能与预处理方案、是否去除T淋巴细胞、干细胞来源、NK细胞的纯化及活化状态、NK细胞的输注时机等有关。

5 展 望

无论是复发难治或缓解后维持亦或HSCT,同种异体NK细胞过继性免疫治疗AML显示出良好的安全性,尤其在非移植背景下取得较为显著的临床疗效。然而该研究领域仍然面临诸多问题,如现有检测技术尚不能区分抑制性KIR和激活性KIR、不同NK细胞扩增技术缺乏量化标准对照、NK细胞最佳回输剂量及时机等;且目前的临床数据多来自于I、II期单中心小样本临床研究,研究对象单一,多为老年、复发难治患者,缺乏一致性评价。随着精准医学发展、NK细胞抗肿瘤机制的深入研究以及大样本多

中心临床研究逐步开展,相信不久的将来更为有效的异体NK细胞过继性免疫治疗方案会使更多的AML患者获益。

[参考文献]

- [1] ARPINATI M, CURTI A. Immunotherapy in acute myeloid leukemia [J]. *Immunotherapy*, 2014, 6(1): 95-106. DOI:10.2217/imt.13.152..
- [2] RUGGERI L, CAPANNI M, URBANI E, et al. Effectiveness of donor natural killer cell alloreactivity in mismatched hematopoietic transplants[J]. *Science*, 2002, 295(5562): 2097-2100. DOI:10.1126/science.1068440.
- [3] PASSWEG J R, TICHELLI A, MEYER-MONARD S, et al. Purified donor NK-lymphocyte infusion to consolidate engraftment after haploidentical stem cell transplantation[J]. *Leukemia*, 2004, 18(11): 1835-1838. DOI:10.1038/sj.leu.2403524.
- [4] MILLER J S, SOIGNIER Y, PANOSKALTSIS-MORTARI A, et al. Successful adoptive transfer and in vivo expansion of human haploidentical NK cells in patients with cancer[J]. *Blood*, 2005, 105(8): 3051-3057. DOI:10.1182/blood-2004-07-2974.
- [5] COOLEY S, PARHAM P, MILLER J S. Strategies to activate NK cells to prevent relapse and induce remission following hematopoietic stem cell transplantation[J/OL]. *Blood*, 2018, 131(10): 1053-1062[2019-02-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5863700/>. DOI:10.1182/blood-2017-08-752170.
- [6] WU Y, TIAN Z G, WEI H M. Developmental and functional control of natural killer cells by cytokines[J/OL]. *Front Immunol*, 2017, 8: 930[2019-02-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5543290/>. DOI:10.3389/fimmu.2017.00930.
- [7] CROUSE J, XU H C, LANG P A, et al. NK cells regulating T cell responses: mechanisms and outcome[J]. *Trends Immunol*, 2015, 36(1): 49-58. DOI:10.1016/j.it.2014.11.001.
- [8] VALIANTE N M, UHRBERG M, SHILLING H G, et al. Functionally and structurally distinct NK cell receptor repertoires in the peripheral blood of two human donors[J]. *Immunity*, 1997, 7(6): 739-751.
- [9] YOKOYAMA W M, KIM S. How do natural killer cells find self to achieve tolerance? [J]. *Immunity*, 2006, 24(3): 249-257. DOI: 10.1016/j.immuni.2006.03.006.
- [10] CAROTTA S. Targeting NK cells for anticancer immunotherapy: clinical and preclinical approaches[J/OL]. *Front Immunol*, 2016, 7: 152[2019-02-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4838611/>. DOI:10.3389/fimmu.2016.00152.
- [11] CHESTER C, FRITSCH K, KOHRT H E. Natural killer cell immunomodulation: targeting activating, inhibitory, and co-stimulatory receptor signaling for cancer immunotherapy[J/OL]. *Front Immunol*, 2015, 6: 601[2019-02-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4667030/>. DOI:10.3389/fimmu.2015.00601.
- [12] 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/OL]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(19): 6287-6297[2019-02-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3186830/>. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-11-1347.
- [13] ROSENBERG S A, RESTIFO N P, YANG J C, et al. Adoptive cell transfer: a clinical path to effective cancer immunotherapy[J/OL]. *Nat Rev Cancer*, 2008, 8(4): 299-308[2019-02-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2553205/>. DOI:10.1038/nrc2355
- [14] GELLER M A, COOLEY S, JUDSON P L, et al. A phase II study of allogeneic natural killer cell therapy to treat patients with recurrent ovarian and breast cancer[J/OL]. *Cytotherapy*, 2011, 13(1): 98-107[2019-02-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3760671/>. DOI:10.3109/14653249.2010.515582.
- [15] SAKAMOTO N, ISHIKAWA T, KOKURA S, et al. Phase I clinical trial of autologous NK cell therapy using novel expansion method in patients with advanced digestive cancer[J/OL]. *J Transl Med*, 2015, 13: 277[2019-02-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4548900/>. DOI:10.1186/s12967-015-0632-8.
- [16] MILLER J S, SOIGNIER Y, PANOSKALTSIS-MORTARI A, et al. Successful adoptive transfer and in vivo expansion of human haploidentical NK cells in patients with cancer[J]. *Blood*, 2005, 105(8): 3051-3057. DOI:10.1182/blood-2004-07-2974.
- [17] ROMEE R, ROSARIO M, BERRIEN-ELLIOTT M M, et al. Cytokine-induced memory-like natural killer cells exhibit enhanced responses against myeloid leukemia[J/OL]. *Sci Transl Med*, 2016, 8(357): 357ra123[2019-02-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5436500/>. DOI:10.1126/scitranslmed.aaf2341.
- [18] SHAH N N, BAIRD K, DELBROOK C P, et al. Acute GVHD in patients receiving IL-15/4-1BBL activated NK cells following T-cell-depleted stem cell transplantation[J/OL]. *Blood*, 2015, 125(5): 784-792[2019-02-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4311226/>. DOI:10.1182/blood-2014-07-592881.
- [19] CIUREA S O, SCHAFFER J R, BASSETT R, et al. Phase I clinical trial using mBIL21 ex vivo-expanded donor-derived NK cells after haploidentical transplantation[J/OL]. *Blood*, 2018, 132(26): 2782[2019-02-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6307987/>. DOI:10.1182/blood-2018-11-884247.
- [20] DOLSTRA H, ROEVEN M W H, SPANHOLTZ J, et al. Successful transfer of umbilical cord blood CD34⁺ hematopoietic stem and progenitor-derived NK cells in older acute myeloid leukemia patients [J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(15): 4107-4118. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-16-2981.
- [21] VELUCHAMY J P, KOK N, VAN DER VLIET H J, et al. The rise of allogeneic natural killer cells as a platform for cancer immunotherapy: recent innovations and future developments[J/OL]. *Front Immunol*, 2017, 8: 631[2019-02-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5450018/>. DOI:10.3389/fimmu.2017.00631.
- [22] BACHANOVA V, COOLEY S, DEFOR T E, et al. Clearance of acute myeloid leukemia by haploidentical natural killer cells is improved using IL-2 diphtheria toxin fusion protein[J/OL]. *Blood*, 2014, 123(25): 3855-3863[2019-02-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4064329/>. DOI: 10.1182/blood-2013-10-532531.
- [23] CURTI A, RUGGERI L, D'ADDIO A, et al. Successful transfer of alloreactive haploidentical KIR ligand-mismatched natural killer cells after infusion in elderly high risk acute myeloid leukemia patients[J]. *Blood*, 2011, 118(12): 3273-3279. DOI: 10.1182/blood-2011-01-329508.
- [24] RUBNITZ J E, INABA H, RIBEIRO R C, et al. NKAML: a pilot study to determine the safety and feasibility of haploidentical natu-

- ral killer cell transplantation in childhood acute myeloid leukemia[J/OL]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(6): 955-959[2019-02-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2834435/>. DOI: 10.1200/JCO.2009.24.4590.
- [25] CURTI A, RUGGERI L, PARISI S, et al. Larger size of donor alloreactive NK cell repertoire correlates with better response to NK cell immunotherapy in elderly acute myeloid leukemia patients[J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(8): 1914-1921. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-15-1604.
- [26] KOEHL U, ESSER R, ZIMMERMANN S, et al. Ex vivo expansion of highly purified NK cells for immunotherapy after haploidentical stem cell transplantation in children[J]. *Klin Padiatr*, 2005, 217(6): 345-350. DOI:10.1055/s-2005-872520.
- [27] SHI J M, TRICOT G, SZMANIA S, et al. Infusion of haplo-identical killer immunoglobulin-like receptor ligand mismatched NK cells for relapsed myeloma in the setting of autologous stem cell transplantation[J/OL]. *Br J Haematol*, 2008, 143(5): 641-653[2019-02-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3602915/>. DOI:10.1111/j.1365-2141.2008.07340.x.
- [28] YOON S R, LEE Y S, YANG S H, et al. Generation of donor natural killer cells from CD34(+) progenitor cells and subsequent infusion after HLA-mismatched allogeneic hematopoietic cell transplantation: a feasibility study[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2010, 45(6): 1038-1046. DOI:10.1038/bmt.2009.304.
- [29] RIZZIERI D A, STORMS R, CHEN D F, et al. Natural killer cell-enriched donor lymphocyte infusions from A 3-6/6 HLA matched family member following nonmyeloablative allogeneic stem cell transplantation[J/OL]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2010, 16(8): 1107-1114[2019-02-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3625653/>. DOI:10.1016/j.bbmt.2010.02.018.
- [30] BREHM C, HUENECKE S, QUAISER A, et al. IL-2 stimulated but not unstimulated NK cells induce selective disappearance of peripheral blood cells: concomitant results to a phase I/II study[J/OL]. *PLoS One*, 2011, 6(11): e27351[2019-02-22]. http://med.wanfangdata.com.cn/Paper/Detail/PeriodicalPaper_PM22096557. DOI: 10.1371/journal.pone.0027351
- [31] STERN M, PASSWEG J R, MEYER-MONARD S, et al. Pre-emptive immunotherapy with purified natural killer cells after haploidentical SCT: a prospective phase II study in two centers[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2013, 48(3): 433-438. DOI: 10.1038/bmt.2012.162.
- [32] CHOI I, YOON S R, PARK S Y, et al. Donor-derived natural killer cells infused after human leukocyte antigen-haploidentical hematopoietic cell transplantation: a dose-escalation study[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2014, 20(5): 696-704. DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.01.031.
- [33] CHOI I, YOON S R, PARK S Y, et al. Donor-derived natural killer cell infusion after human leukocyte antigen-haploidentical hematopoietic cell transplantation in patients with refractory acute leukemia [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2016, 22(11): 2065-2076. DOI: 10.1016/j.bbmt.2016.08.008.
- [34] JAISWAL S R, ZAMAN S, NEDUNCHEZHIAN M, et al. CD56-enriched donor cell infusion after post-transplantation cyclophosphamide for haploidentical transplantation of advanced myeloid malignancies is associated with prompt reconstitution of mature natural killer cells and regulatory T cells with reduced incidence of acute graft versus host disease: A pilot study[J]. *Cytherapy*, 2017, 19(4): 531-542. DOI:10.1016/j.jcyt.2016.12.006.
- [35] LEE D A, DENMAN C J, RONDON G, et al. Haploidentical natural killer cells infused before allogeneic stem cell transplantation for myeloid malignancies: a phase I trial[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2016, 22(7): 1290-1298. DOI:10.1016/j.bbmt.2016.04.009.

[收稿日期] 2019-01-25

[修回日期] 2019-03-23

[本文编辑] 王映红