

NK细胞免疫治疗在肺癌中的作用

张月洋, 王绮昀, 何小花, 金艳霞*

(湖北师范大学生命科学学院, 食用野生植物保育与利用湖北省重点实验室, 特色野菜良种繁育与综合利用湖北省工程技术研究中心, 生物学国家级实验教学示范中心, 黄石 435002)

摘要: 肺癌是一种原发于支气管、气管和肺的恶性肿瘤, 目前肺癌治疗虽已有较大改善, 但由于化疗耐药、肿瘤异质性问题, 治疗效果仍不佳。自然杀伤(natural killer, NK)细胞是一种重要的免疫细胞, 其数量减少、功能失调都可能使肿瘤细胞免疫逃逸而恶性发展。在肺癌发生发展中, NK细胞失衡介导了肺癌免疫逃逸, 因而调控NK细胞活性治疗肺癌将是一种有效的策略。本文在综述NK细胞失衡介导肺癌免疫逃逸机理的基础上, 重点总结了调控NK细胞免疫治疗肺癌的方法, 如在细胞水平上的过继NK细胞疗法; 在分子水平上调控NK细胞活性治疗肺癌的药物, 如细胞因子诱导、免疫检查点抑制剂、ADCC效应的单抗、基于信号通路的靶向药物和从食药菌/植物中提取的活性成分等。本综述阐述了NK细胞在肺癌免疫治疗中的潜力, 旨在为肺癌治疗及药物研发提供参考。

关键词: 肺癌; NK细胞; 免疫; 治疗; 活性成分

Role of NK cell immunotherapy in lung cancer

ZHANG Yueyang, WANG Qiyun, HE Xiaohua, JIN Yanxia*

(College of Life Sciences, Hubei Key Laboratory of Edible Wild Plants Conservation and Utilization, Hubei Engineering Research Center of Special Wild Vegetables Breeding and Comprehensive Utilization Technology, National Demonstration Center for Experimental Biology Education, Hubei Normal University, Huangshi 435002, China)

Abstract: Lung cancer is a malignant tumor that originating from the bronchus, trachea and lung. It has been greatly improved for the treatment of lung cancer, but the treatment effect is still poor due to chemotherapy resistance and tumor heterogeneity, etc. Natural killer (NK) cells are an important immune cell, whose decreased number and dysfunction will result in immune escape of tumor cells and further lead to malignant development of disease. In the occurrence and development of lung cancer, the imbalance of NK cells mediates the immune escape of tumor, so it is an effective therapeutic strategy to regulate the activity of NK cells for therapy lung cancer. This review summarized the mechanism of imbalanced NK cells mediated immune escape of lung cancer, focusing on the drugs that regulating the functions of NK cells for immunotherapy of lung cancer, such as adoptive NK cells therapy at the cellular level, and regulating the activity of NK cells at the molecular level, such as cytokines induction therapy, immune checkpoint inhibitors, ADCC-effected by monoclonal antibodies, targeted drugs based on signaling pathways, and active ingredients extracted from edible and medicinal fungi or plants, etc. This review clarifies the potential of NK cells for immunotherapy of

收稿日期: 2021-12-13

基金项目: 国家自然科学基金项目(32000908); 湖北省自然科学基金项目(2020CFB417); 湖北师范大学引进人才科研启动项目(HS2019RC008)

第一作者: E-mail: laozhangfan@qq.com

*通信作者: E-mail: jinyanxia@hbnu.edu.cn

lung cancer, aiming to provide reference for treatment of lung cancer and drug development.

Key Words: lung cancer; NK cells; immune; therapy; active ingredients

肺癌是起源于支气管黏膜上皮的原发性支气管肿瘤。据最新全球癌症数据显示,肺癌在因癌症导致的死亡中占首位,比例高达20%^[1]。根据病理分类,肺癌可分为小细胞肺癌(small cell carcinoma of lung, SCLC)和非小细胞肺癌(non-small-cell carcinoma, NSCLC)。根据组织亚型,NSCLC又包括腺癌、鳞癌、大细胞癌等多种类型,其中腺癌占40%,来源于肺部周围性组织病变,女性多见,早期无症状;肺鳞癌占25%,来源于近端气道上皮细胞,对放化疗相对敏感,生存率相对较高;大细胞癌占15%,来源于上皮细胞,易转移,预后差^[2]。研究发现,遗传变异与肺癌发生、复发及预后有关^[3],如表皮因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)、鼠类肉瘤病毒癌基因(Kirsten rat sarcoma viral homolog, KRAS)、间变淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK)、小鼠肉瘤病毒癌基因同源b(v-RAF murine sarcoma vira oncogene homolog b, BRAF)等基因突变^[4]及表观遗传变化^[5]等。信号通路也参与调控肺癌的发生,如酶联受体MEK/ERK信号通路^[6]和Smad3/Smad7信号通路^[7]等。虽然早期手术切除、放化疗和靶向治疗等手段改善了肺癌的治疗效果,但由于肿瘤的异质性和肿瘤细胞易耐药性等问题,肺癌患者的五年存活率不到15%^[8]。因此,迫切需要开发新的肺癌治疗药物。

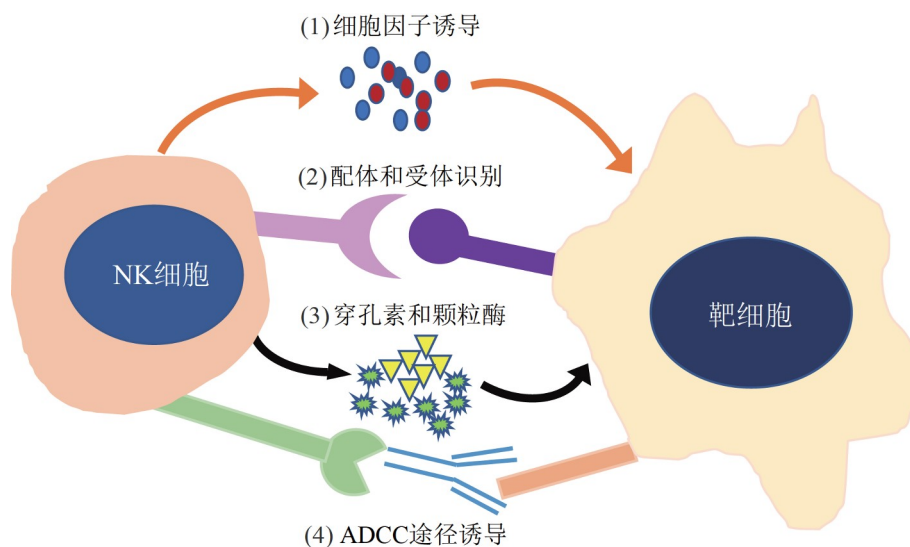
研究发现,免疫系统与肿瘤发生密切相关,肿瘤细胞的增殖会破坏免疫微环境内稳态的平衡^[9]。同时,免疫微环境中免疫细胞、细胞因子、趋化因子及周围的炎症细胞参与调控肿瘤的发生发展^[10,11]。免疫细胞也可与肺癌细胞交叉作用,如肿瘤相关巨噬细胞(tumor associated macrophage, TAMs)诱导上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT),且通过释放细胞因子促进肺癌转移^[12]。自然杀伤(natural killer, NK)细胞作为活力很强的免疫细胞,可直接识别肿瘤细胞,在肺癌的发生和发展中起着关键的作用^[13]。本文在阐述NK细胞参与调控肺癌发生的基础上,总结调控

NK细胞免疫治疗肺癌的研究进展,旨在为肺癌治疗和药物研发提供参考。

1 NK细胞的生物学特性与作用机制

NK是人体内重要的先天免疫细胞,也是继B细胞、T细胞后发现的第三类淋巴细胞,是机体固有免疫反应的重要组成部分,通常被认为是抵抗病毒/细菌感染的第一道防线,通过产生支持辅助性T细胞极化和T细胞活化的细胞因子,刺激树突状细胞(dendritic cell, DC)和B细胞成熟,从而桥接、协调先天性和适应性免疫反应^[14]。NK细胞主要分布于外周血中淋巴结、脾脏和骨髓中,占外周血淋巴细胞的15%左右,常被定义为CD3⁺CD56⁺细胞,它们被分为两个具有不同功能和成熟状态的主要亚群:CD56⁺CD16⁻和CD56⁺CD16⁺^[15]。大多数NK细胞CD56表达密度低、CD16表达水平高,可刺激DC成熟,并在单核细胞和细胞毒性T细胞的激活中发挥作用^[16]。NK细胞在机体免疫监视中发挥重要作用,是抗癌免疫反应的重要效应器,可以监测和控制肿瘤的发生;同时,NK细胞还识别和杀死恶性细胞,并通过调节细胞因子和趋化因子的释放实现免疫应答^[17]。根据研究报道,活化的NK细胞可以通过以下几种方式发挥其细胞毒性(图1)。

(1)分泌细胞因子诱导杀伤。NK细胞分泌各种效应分子。包括多种细胞因子、趋化因子和生长因子。这些效应分子与树突细胞、巨噬细胞、T细胞和内皮细胞相互作用,以限制肿瘤血管生成并激活适应性免疫应答^[18]。NK细胞分泌的细胞因子有干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ)和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)等^[19]。IFN- γ 是一种重要的免疫调节因子,小剂量的IFN- γ 与靶细胞受体结合,产生活化信号并进一步激活效应基因达到免疫调节的作用^[20]。TNF- α 是一种多效性促炎细胞因子,参与调节各种生理和病理信号通路,包括诱导细胞分化、增殖、凋亡和触发炎症反应等,并通过促进癌细胞的增殖、迁移和黏附以及



(1)分泌细胞因子诱导杀伤；(2)配体和受体结合激活免疫应答；(3)穿孔素和颗粒酶途径；(4)ADCC途径

图1 NK细胞发挥毒性作用的方式

新生肿瘤血管的生成, 加速癌症进展^[21]。

(2)配体和受体结合激活免疫应答。NK细胞活性依赖细胞表面受体传递的激活和抑制信号, 抑制性受体能阻止NK细胞杀死靶细胞, 包括KIR、CD94/NKG2A和ILT2/CD85; 激活性受体主要识别靶细胞上表达的蛋白, 包括NCR(NKp46、NKp30、NKp44)、NKG2D和DNAM1等, 从而达到杀死靶细胞的目的^[22]。在肿瘤细胞中, 通过NK细胞膜表面的受体/配体与肿瘤细胞表面的配体/受体结合, 激活凋亡通路, 裂解靶细胞, 即通过诱导肿瘤细胞凋亡发挥其杀伤作用, 如肿瘤细胞膜表面的Fas和NK细胞表达的FasL^[16]。

(3)穿孔素和颗粒酶途径。通过释放含有颗粒酶和穿孔素的细胞毒性颗粒来触发靶细胞死亡^[23]。NK细胞分泌的颗粒酶B, 可依赖穿孔素形成的孔道进入炎症细胞和肿瘤细胞, 通过裂解底物诱导炎症因子表达、增加炎症细胞浸润促进炎症反应^[24]。NK细胞产生穿孔素, 可在靶细胞膜上形成孔道, 允许促凋亡酶的传递, 从而达到消灭靶细胞的目的^[25]。

(4)ADCC途径诱导细胞凋亡。通过修饰IgG抗体的Fc部分, NK细胞可以通过抗体依赖性细胞介导的细胞毒性(antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC)消除靶细胞^[18]。如通过细胞表面CD16分子与靶细胞受体的抗体恒定区域结合,

从而发挥对肿瘤细胞的抗体依赖性细胞毒性^[26]。

2 NK细胞失衡介导肺癌免疫逃逸

在肿瘤的发生中, 肿瘤细胞会通过抑制NK细胞功能实现免疫逃逸, 促使疾病恶化^[27]。在肺癌的发生发展中, NK细胞功能受损^[28]表现在以下方面。

(1)分泌细胞因子的能力改变。流式细胞术检测发现, 肺癌患者中由T细胞、NKT和NK细胞分泌的TNF- α 、IFN- γ 、颗粒素B和穿孔素比例降低, 癌细胞释放可溶性因子抑制颗粒酶B、穿孔素和IFN- γ 的产生, 推测可能与前列腺素E2 (prostaglandin E2, PGE2)/COX2通路相关, 这可能是肺癌细胞实现免疫逃逸的原因之一^[29]。在肺癌小鼠模型中发现, NK细胞定位于具有未成熟表型和低功能的肿瘤基质, 其合成分泌的颗粒酶B、穿孔素、IFN- γ 的表达量减少^[30]。NKG2D是NK细胞介导的自发激活受体, 通过识别肿瘤细胞表面的NKG2D配体, 激活NK细胞发挥细胞毒性效应; 晚期肺癌患者肿瘤细胞分泌的TGF- β 1通过下调NKG2D表达从而抑制NK细胞的裂解或损伤NK细胞的功能^[31]。

(2)细胞亚群变化。不同的NK细胞亚群在肿瘤免疫治疗中发挥不同的作用^[32]。Xu等^[33]发现, CD3⁺CD56⁺ NK细胞和CD3⁺CD56⁻ NK细胞亚群中

较高的Tim-3表达与肺腺癌患者中NK细胞毒性降低和患者预后不良有关。肺癌患者中NK细胞高表达PD-1, Niu等^[34]报道在肺癌中PD-1阳性的NK细胞分泌IFN- γ 、颗粒酶B和穿孔素的能力较弱, CD107a表达水平较低, 且PD-1阳性的NK细胞与肺癌患者血浆中IL-2的表达呈正相关。进一步研究发现, IL-2也能增加NK细胞中PD-1的表达。PD-1阳性的NK细胞抗肿瘤效果低于PD-1阴性的NK细胞, 封闭PD-1和PD-L1可以恢复肺癌患者体内NK细胞的功能。

(3) 代谢功能变化。肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)中营养和氧气缺乏, 以及肿瘤衍生代谢终产物如乳酸浓度较高等, 使得NK细胞在TME中受损, 从而限制了NK细胞的效应功能^[35]。Donnelly等^[36]研究发现, 直接抑制糖酵解会削弱NK细胞的效应功能。在肺癌发展过程中, NK细胞中果糖-1,6-二磷酸酶(fructose-1,6-bisphosphatase, FBP1)的表达异常, 抑制了NK细胞糖酵解, 削弱了NK细胞的细胞毒性, 引起NK细胞功能障碍^[37]。因而, 改善NK细胞代谢功能可为肺癌治疗提供更多可能。

(4) 浸润性NK细胞数目减少。Platonova等^[38]研究表明, 肿瘤微环境会局部损害NK细胞, 使浸润性NK细胞减少, 对肿瘤的杀伤力降低, 从而促进癌症发生^[38]。Zhang等^[39]研究了肺磨玻璃影患者免疫微环境的变化对早期肺腺癌的影响, 通过流式细胞术检测也发现了浸润性的NK细胞比例下降。

综上所述, NK细胞失衡可导致肺癌的发生发展。Frese-Schaper等^[40]在小鼠实验中也证实了NK细胞功能异常时肿瘤更易进行转移, 且缺乏NK细胞的小鼠肿瘤发生率更高。因此, 调控NK细胞活力, 增强NK细胞杀伤功能, 可能是肺癌免疫治疗的有效策略。

3 调控NK细胞在肺癌免疫治疗中的应用

3.1 过继NK细胞疗法

过继NK细胞疗法是指体外激活并诱导培养NK细胞, 再将其回输到肿瘤患者体内。从而能够直接或间接发挥肿瘤杀伤作用^[41]。主要分为嵌合抗原受体(chimeric antigen receptor, CAR)-NK细胞(CAR-NK)疗法和NK细胞输注疗法。

3.1.1 CAR-NK细胞疗法

CAR-NK细胞疗法是在体外利用分子改造对患者的NK细胞进行修饰, 再回输到患者体内进行肿瘤治疗的方法, 如图2所示。CAR-NK治疗优势明显, 近年来备受关注, 因为NK细胞来源丰富, 可从脐带血、人胚胎干细胞、诱导多能干细胞、NK92细胞系获得^[42]; NK细胞通常产生的细胞因子如IFN- γ 和GM-CSF不会引起细胞因子风暴^[43]; CAR修饰的NK细胞还能够通过CAR依赖性和NK细胞受体依赖性机制有效地根除异质性肿瘤^[44]。Yang等^[45]用抗B7-H3 CAR修饰NK-92MI细胞, 抗B7-H3 CAR的表达显著增强了NK-92MI细胞对B7-H3阳性肿瘤细胞的细胞毒性, 且有效限制了NSCLC荷瘤小鼠的肿瘤生长, CAR修饰的NK-92为过继性免疫治疗肺癌提供了一种治疗策略。

虽然CAR-NK在癌症免疫疗法中具有多种优势, 但仍面临一些不可避免的困难, 例如靶向抗原的丢失、肿瘤异质性以及TME的排斥等问题^[44], 对于CAR-NK的临床疗效仍然有限。若要突破这一瓶颈, 必须优化CAR-NK细胞制造工艺以达到更安全有效的细胞免疫疗法。

3.1.2 NK细胞输注

NK细胞输注治疗方法是将未修饰过的自体或同种异体NK细胞输注到肿瘤患者体内。临床试验表明, 自体肿瘤细胞表面的人类白细胞抗原和供体NK细胞表面KIR受体不能互相匹配, 导致KIR不能向下游传递抑制性信号, 而异体来源的NK细胞处于活化状态, 能够有效地清除肿瘤细胞^[46]。研究发现, 将帕米珠单抗与同种异体的NK细胞联合输注到进展期的NSCLC患者体内, 能显著改善患者生存, 生存时间可提高到18.5个月^[47]。反复输注异基因NK细胞对NSCLC患者进行标准化治疗, 目前I期临床试验证明是安全的, 且有明显的临床治疗效果^[48]。

3.2 调控NK细胞治疗肺癌的药物

3.2.1 细胞因子

细胞因子诱导的杀伤(cytokine-induced killer, CIK)细胞疗法是一种新兴的方法, 研究表明, 某些促炎细胞因子如白细胞介素(interleukin, IL)是NK细胞和其他抗肿瘤效应细胞的有效激活剂^[49]。目前基于NK细胞的新疗法在临床试验中显示出较

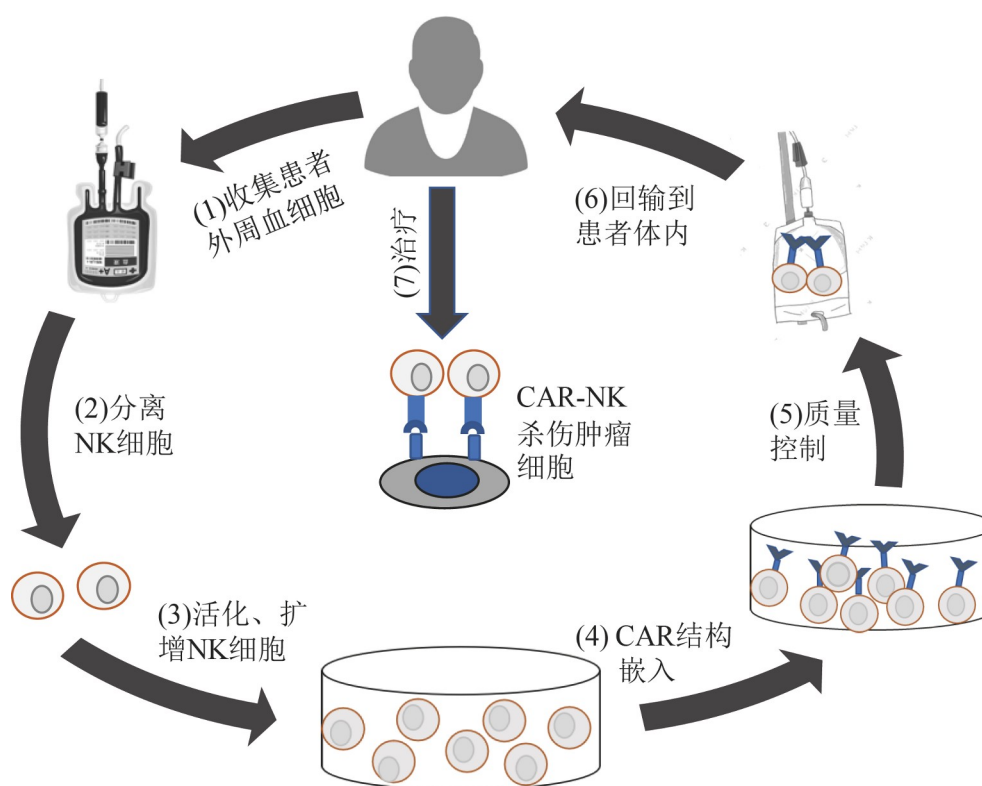


图2 CAR-NK疗法示意图

好的抗肿瘤效果, 如Bates等^[50]用IL-2通路激动剂贝培高地白介素(bempegaldesleukin, BEMPEG; NKTR-214)治疗Lewis肺癌(Lewis lung carcinoma, LCC)小鼠时, 浸润性NK细胞的比率显著增加, 可改善NSCLC的治疗。Desbois等^[51]研究证明, IL-15超激动剂(receptor-linker-IL-15, RLI)通过增加NK细胞浸润、成熟和增殖, 同时减少浸润性中性粒细胞的数量, 从而减少荷瘤小鼠的肺癌转移。

3.2.2 免疫检查点抑制剂

免疫检查点包括细胞毒性T淋巴细胞相关分子-4(CTLA-4)、程序性细胞死亡受体-1(PD-1)和程序性细胞死亡配体1(PD-L1)等, 可协助免疫反应^[52]。免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICI)是一种不同于传统治疗方法的肿瘤治疗方式, 针对PD-1和PD-L1的多种检查点抑制剂如帕米珠单抗(Pembrolizumab)和Durvalumab等已在部分肺癌患者中显示出强效抗肿瘤免疫反应^[53], PD-1/PD-L1的阻断可激活人NSCLC中的PD-1⁺ NK细胞^[54]。将PD-1/PD-L1靶向剂与放疗联用, 治疗进展期的NSCLC效果更好^[55]。此外, Li等^[56]

研究发现, 皮下注射LLC细胞建立Lewis肺癌小鼠模型, 在免疫检查点受体PVRIG缺陷的荷瘤小鼠中, 其肿瘤体积更小、生存时间更长, 并且PVRIG缺乏、PVRIG阻断(早期治疗或晚期治疗)不仅可以促进CD8⁺ T细胞的抗肿瘤免疫, 还可以激活NK细胞的抗肿瘤能力, 使PVRIG成为治疗肺癌的极具希望的免疫检查靶点。

目前, ICI治疗已被确立为局部晚期/转移性NSCLC患者的标准化治疗方式, 但由于ICI的广泛使用, 其产生的耐药性是目前面临的巨大挑战, 深入了解获得性ICI耐药的潜在生物学机制仍然是临床上亟需解决的一大难题。

3.2.3 ADCC效应的单克隆抗体药物

随着单克隆抗体广泛用于临床疾病的治疗, 针对ADCC的抗肿瘤作用越来越受到重视。NK细胞、吞噬细胞、T细胞和粒细胞均可发挥ADCC的抗肿瘤活性, 其中NK细胞在ADCC活性中发挥核心作用^[57]。EGFR通常在肺癌中过度表达, 西妥昔单抗(Cetuximab, 商品名: 爱必妥)是一种针对EGFR的抗体, 通过激活NK细胞, 对表达EGFR的

肺癌细胞系发挥ADCC活性^[58]。HER2是人类表皮生长因子受体家族的成员，其在顺铂耐药的SCLC细胞中高表达，HER2的单抗曲妥珠单抗(Trastuzumab，商品名：赫赛汀)可以增强NK细胞的局部浸润，抑制SCLC的发展^[59]。

3.2.4 针对酶联受体信号通路靶点的抑制剂

在肺癌发生中，酶联受体信号通路发挥了重要作用，通路上的靶点如KRAS、BRAF、ALK等均与肺癌发生密切相关^[60]。针对这些靶点开发的靶向药物也成为肺癌治疗的有效方式。针对KRAS突变的酪氨酸激酶抑制剂如厄洛替尼(Erlotinib)、培美曲塞(Pemetrexed)和阿贝西利(Abemaciclib)已用于临床肺癌的治疗，这些药物可增强NK细胞的增殖和浸润^[61]。BRAF突变发生在3%的肺腺癌患者中^[62]，靶点的临床治疗药物如维莫非尼(Vemurafenib)、达拉非尼(Dabrafenib)和曲美替尼(Trametinib)，可激活NK细胞并产生高水平的IFN- γ 、TNF- α 和颗粒酶B，从而治疗肺腺癌^[63]。在NSCLC患者中发现，约7%的患者有ALK重排^[64]，治疗剂克唑替尼(Crizotinib)等能增加颗粒酶B的释放，在临床试验中也显示出良好的效能^[65]。

虽然单抗、酪氨酸激酶抑制剂等靶向药物和细胞因子的使用增强了NK细胞抗肿瘤活性，为肺癌治疗带来了曙光，但由于肺癌突变位点及类型多，筛选新的肺癌治疗药物任重道远。

3.2.5 食药菌/植物活性成分

食用和药用真菌/植物活性成分的应用价值一直备受关注，一些活性成分开发的中药也广泛用于抗肿瘤的研究，中药能抑制肿瘤的生长，延长癌症患者的生存率^[66]，是改善肿瘤患者生存的一种有效治疗方法。前期发现，由苦参碱和氧化苦参碱等组成的复方苦参注射液(compound kushen injection，CKI)能有效抑制急性髓系白血病(acute myeloid leukemia，AML)细胞的增殖^[67]。前期将SeNPs嵌入从食用菌黑木耳中分离的 β -(1,3)-D-葡聚糖(BFP)中形成BFP-Se纳米管，该纳米复合物(BFP-Se)可杀伤AML细胞，促进AML细胞的凋亡^[68]。从食用和药用真菌/植物中提取的活性成分可增强NK细胞的抗肿瘤活性，如单体化合物、高分子化合物多糖和组合物等，通过调节NK细胞活性实现肺癌的免疫治疗。

3.2.5.1 单体化合物

(1)含氮化合物：从天然植物中提取出来的小分子含氮化合物作为抗癌药物能够有效地抑制肿瘤细胞的发生发展^[69]。楝酰胺(rocamide，RocA)是从楝属植物中分离得到的一类化合物，通过体内外实验表明，RocA增强NK细胞裂解NSCLC细胞的能力，但并不通过NK细胞与靶细胞识别，也不增加肿瘤细胞死亡受体的表达；而是通过抑制自噬起始点ULK1的翻译来抑制NSCLC自噬，而且RocA能恢复NK细胞产生颗粒酶B的能力，以此增强NK细胞对NSCLC细胞的杀伤作用，这一研究表明，RocA是NK细胞免疫治疗潜在的治疗候选物^[70]。

(2)萜类化合物：萜类化合物是一大类有机天然产物，药理研究表明，萜类化合物具有抗炎、抗肿瘤、抗菌、抗氧化等活性^[71]。Lian等^[72]研究表明，积雪草中的三萜类物质积雪草酸(asiatic acid，AA)和柑橘中的天然黄烷酮柚皮素(naringetol，NG)联合使用可调节Smad3/Smad7信号，增加NK细胞的浸润，有效抑制了肺癌小鼠模型中肿瘤的生长，有潜力作为肺癌治疗的一种方法。巨大戟醇-3,20-二苯甲酸酯(ingenol 3,20 dibenzoate，IDB)是一种来自大戟的二萜二酯，为肿瘤抑制蛋白激酶C(protein kinase C，PKC)同工酶的激活子，IDB也能增强NK细胞介导的NSCLC细胞裂解，但依赖PKC介导的NK细胞分泌的IFN- γ 增加以及促进NK细胞脱颗粒。因此，IDB是临床NK细胞肿瘤免疫治疗的潜在药物^[73]。二萜化合物紫杉醇(paclitaxel，PTX)和顺铂(cis-platinum，CDDP)双化疗药联合是治疗肺癌的主体方案^[74,75]。Liew等^[76]研究表明，化疗药物对晚期NSCLC患者的治疗存活率很低。然而，Yue等^[77]研究发现，在肺癌小鼠模型中，IL-12与PTX+CDDP双药化疗组合通过激活NK细胞快速产生IFN- γ ，从而抑制肿瘤血管生成，具有显著的抗肿瘤活性，为联合疗法治疗肺癌提供了依据。

(3)黄酮类：黄酮是一类多酚类化合物，具有广泛的生物活性，如抗菌、抗氧化、抗肿瘤、神经保护和心脏保护特性等^[78]。Sun等^[79]从中药丹参中分离的丹参酮ⅡA(tanshinone ⅡA，TⅡA)，可增强NK细胞对NSCLC的杀伤作用。Chen等^[80]研究发现，异牡荆素(isovitexin，IVT)和CDDP联合治疗

也可增强细胞毒性T淋巴细胞和NK细胞活性, 促进NSCLC细胞的凋亡。

3.2.5.2 高分子化合物——多糖

从食用菌/植物中分离的另一类活性物质——多糖具有抗肿瘤、抗氧化、抗糖尿病、抗病毒、降血脂和免疫调节等多种生物学功能^[81], 如从食用菌提取的多糖通过与受体结合来刺激T细胞、B细胞、NK细胞和巨噬细胞介导免疫反应, 延长肿瘤患者的生存期^[82]。Wang等^[83]通过鼻内给药发现, 刺松藻多糖CFP(codium fragile polysaccharide, CFP)激活NK细胞且抑制了Lewis肺癌细胞向肺部的浸润。从人参果中分离出的多糖物质GFP1(ginseng fruits polysaccharide 1)也能提高NK细胞的活性, 增加血清IL-2和IFN- γ 的浓度, GFP1在LLC荷瘤小鼠体内显著抑制肿瘤生长和肺转移, 并改善其免疫器官状态^[84], 因此GFP1可作为肺癌防治的候选物。从鸡油菌分离的多糖CC2a(cantharellus cibarius 2a)可以促进NK92细胞的增殖, 增强NK92细胞的活力并调控p38和Erk表达, 增强NK细胞的抗肺癌活性^[85]。从西兰花中提取的鼠李糖半乳糖醛酸聚糖I型多糖(rhamnogalacturonan- I -type polysaccharide purified, BCE- I)可诱导NK细胞活化, 抑制肺癌细胞转移, 达到抗肿瘤效果^[86]。

此外, 还有一些食药植物组合物也能调控NK细胞活性从而发挥抗肺癌效应, 如Luo等^[87]研究发现, 由防风、黄芪和白术组成的中药玉屏风能够促进NK细胞浸润、增强脾脏中NK细胞比例和增强NK细胞杀伤活性, 抑制Lewis肺癌模型中荷瘤小鼠的肿瘤细胞生长。

4 结语

肺癌是对人类健康和生命威胁最大的一类恶性肿瘤, 传统的临床治疗方法包括手术、放疗和化疗, 虽取得了进展, 但肺癌五年死亡率仍旧较高。免疫治疗通过改善机体免疫系统来对抗肿瘤, 通过免疫应答抑制肿瘤生长, 导致肿瘤细胞死亡。免疫疗法给肺癌患者带来曙光, 调控NK细胞的治疗手段将具有重要的抗肿瘤应用潜力。从食用菌/植物中分离具有免疫调节活性的组分, 阐明其作用机理, 研发新型、毒副作用较小的抗

肺癌药物, 具有重要的应用前景。未来仍需继续探究食用药菌/植物中新的活性成分并明确治病机理, 为肺癌的治疗提供新的方式。

参考文献

- [1] Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et al. Cancer statistics, 2021. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(1): 7-33
- [2] Amreddy N, Babu A, Muralidharan R, et al. Polymeric nanoparticle-mediated gene delivery for lung cancer treatment. *Top Curr Chem (Z)*, 2017, 375(2): 35
- [3] Swanton C, Govindan R. Clinical implications of genomic discoveries in lung cancer. *N Engl J Med*, 2016, 374(19): 1864-1873
- [4] Mascaux C, Tsao MS, Hirsch FR. Genomic testing in lung cancer: past, present, and future. *J Natl Compr Canc Netw*, 2018, 16(3): 323-334
- [5] Mehta A, Dobersch S, Romero-Olmedo AJ, et al. Epigenetics in lung cancer diagnosis and therapy. *Cancer Metastasis Rev*, 2015, 34(2): 229-241
- [6] Yuan J, Ju Q, Zhu J, et al. RASSF9 promotes NSCLC cell proliferation by activating the MEK/ERK axis. *Cell Death Discov*, 2021, 7(1): 199
- [7] Trotta R, Dal Col J, Yu J, et al. TGF- β utilizes SMAD3 to inhibit CD16-mediated IFN- γ production and antibody-dependent cellular cytotoxicity in human NK cells. *J Immunol*, 2008, 181(6): 3784-3792
- [8] Cheung CHY, Juan HF. Quantitative proteomics in lung cancer. *J Biomed Sci*, 2017, 24(1): 37
- [9] Budisan L, Zanoaga O, Braicu C, et al. Links between infections, lung cancer, and the immune system. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(17): 9394
- [10] 刘鑫男, 李丹, 李斌. 免疫微环境介导的肿瘤耐受机制及其靶向治疗. *中国细胞生物学学报*, 2018, 40(S1): 2281-2290
- [11] Quail DF, Joyce JA. Microenvironmental regulation of tumor progression and metastasis. *Nat Med*, 2013, 19(11): 1423-1437
- [12] Guo Z, Song J, Hao J, et al. M2 macrophages promote NSCLC metastasis by upregulating CRYAB. *Cell Death Dis*, 2019, 10(6): 377
- [13] Lanier LL. Evolutionary struggles between NK cells and viruses. *Nat Rev Immunol*, 2008, 8(4): 259-268
- [14] Zhang J, Basher F, Wu JD. NKG2D ligands in tumor immunity: two sides of a coin. *Front Immunol*, 2015, 6: 97
- [15] Cong J, Wei H. Natural killer cells in the lungs. *Front Immunol*, 2019, 10: 1416
- [16] Pockley AG, Vaupel P, Multhoff G. NK cell-based therapeutics for lung cancer. *Expert Opin Biol Ther*,

- 2020, 20(1): 23-33
- [17] Stabile H, Fionda C, Gismondi A, et al. Role of distinct natural killer cell subsets in anticancer response. *Front Immunol*, 2017, 8: 293
- [18] Zeng Y, Lv X, Du J. Natural killer cell-based immunotherapy for lung cancer: Challenges and perspectives (Review). *Oncol Rep*, 2021, 46(5): 232
- [19] 付顺利, 刘永军, 张娜. 肿瘤免疫治疗中NK细胞的激活策略及研究进展. *生命的化学*, 2021, 41(3): 444-451
- [20] 李靖, 董文学, 杨美盼, 等. IFN- γ 研究进展与临床应用. *卫生职业教育*, 2019, 37(23): 157-159
- [21] Liu W, Chen X, He Y, et al. TNF- α inhibits xenograft tumor formation by A549 lung cancer cells in nude mice via the HIF-1 α /VASP signaling pathway. *Oncol Rep*, 2019, 41(4): 2418
- [22] Nayyar G, Chu Y, Cairo MS. Overcoming resistance to natural killer cell based immunotherapies for solid tumors. *Front Oncol*, 2019, 9: 51
- [23] Liu S, Galat V, Galat4 Y, et al. NK cell-based cancer immunotherapy: from basic biology to clinical development. *J Hematol Oncol*, 2021, 14(1): 7
- [24] Hu X, Zhong Y, Lambers TT, et al. Anti-inflammatory activity of extensively hydrolyzed casein is mediated by granzyme B. *Inflamm Res*, 2019, 68(8): 715-722
- [25] Li Y, Orange JS. Degranulation enhances presynaptic membrane packing, which protects NK cells from perforin-mediated autolysis. *PLoS Biol*, 2021, 19(8): e3001328
- [26] 顾园龙, 王东亮, 张艳桥. NK细胞在肿瘤免疫治疗中的进展. *国际免疫学杂志*, 2012(3): 215-219
- [27] Muenst S, Läubli H, Soysal SD, et al. The immune system and cancer evasion strategies: therapeutic concepts. *J Intern Med*, 2016, 279(6): 541-562
- [28] Akta ON, Öztürk AB, Erman B, et al. Role of natural killer cells in lung cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2018, 144(6): 997-1003
- [29] Hodge G, Barnawi J, Jurisevic C, et al. Lung cancer is associated with decreased expression of perforin, granzyme B and interferon (IFN)- γ by infiltrating lung tissue T cells, natural killer (NK) T-like and NK cells. *Clin Exp Immunol*, 2014, 178(1): 79-85
- [30] Schmidt L, Eskiocak B, Kohn R, et al. Enhanced adaptive immune responses in lung adenocarcinoma through natural killer cell stimulation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2019, 116(35): 17460-17469
- [31] Lee JC, Lee KM, Kim DW, et al. Elevated TGF- β 1 secretion and down-modulation of NKG2D underlies impaired NK cytotoxicity in cancer patients. *J Immunol*, 2004, 172(12): 7335-7340
- [32] Hodgins JJ, Khan ST, Park MM, et al. Killers 2.0: NK cell therapies at the forefront of cancer control. *J Clin Investigation*, 2019, 129(9): 3499-3510
- [33] Xu L, Zheng Y, Wang J, et al. IL33 activates CD8 $^{+}$ T and NK cells through MyD88 pathway to suppress the lung cancer cell growth in mice. *Biotechnol Lett*, 2020, 42(7): 1113-1121
- [34] Niu C, Li M, Zhu S, et al. PD-1-positive natural killer cells have a weaker antitumor function than that of PD-1-negative natural killer cells in lung cancer. *Int J Med Sci*, 2020, 17(13): 1964-1973
- [35] Terrén I, Orrantia A, Vitallé J, et al. NK cell metabolism and tumor microenvironment. *Front Immunol*, 2019, 10: 2278
- [36] Donnelly RP, Loftus RM, Keating SE, et al. mTORC1-dependent metabolic reprogramming is a prerequisite for NK cell effector function. *J Immunol*, 2014, 193(9): 4477-4484
- [37] Cong J, Wang X, Zheng X, et al. Dysfunction of natural killer cells by FBP1-induced inhibition of glycolysis during lung cancer progression. *Cell Metab*, 2018, 28(2): 243-255
- [38] Platonova S, Cherfils-Vicini J, Damotte D, et al. Profound coordinated alterations of intratumoral NK cell phenotype and function in lung carcinoma. *Cancer Res*, 2011, 71(16): 5412-5422
- [39] Zhang P, He B, Cai Q, et al. Decreased IL-6 and NK cells in early-stage lung adenocarcinoma presenting as ground-glass opacity. *Front Oncol*, 2021, 11: 705888
- [40] Frese-Schaper M, Keil A, Yagita H, et al. Influence of natural killer cells and perforin-mediated cytotoxicity on the development of chemically induced lung cancer in A/J mice. *Cancer Immunol Immunother*, 2014, 63(6): 571-580
- [41] Pan C, Zhai Y, Li G, et al. NK cell-based immunotherapy and therapeutic perspective in gliomas. *Front Oncol*, 2021, 11: 751183
- [42] Zhang J, Zheng H, Diao Y. Natural killer cells and current applications of chimeric antigen receptor-modified NK-92 cells in tumor immunotherapy. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(2): 317
- [43] Ames E, Murphy WJ. Advantages and clinical applications of natural killer cells in cancer immunotherapy. *Cancer Immunol Immunother*, 2014, 63(1): 21-28
- [44] Xie G, Dong H, Liang Y, et al. CAR-NK cells: a promising cellular immunotherapy for cancer. *EBioMedicine*, 2020, 59: 102975
- [45] Yang S, Cao B, Zhou G, et al. Targeting B7-H3 immune checkpoint with chimeric antigen receptor-engineered natural killer cells exhibits potent cytotoxicity against non-small cell lung cancer. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 1089

- [46] Marofi F, Al-Awad AS, Sulaiman Rahman H, et al. CAR-NK cell: a new paradigm in tumor immunotherapy. *Front Oncol*, 2021, 11: 673276
- [47] Lin M, Luo H, Liang S, et al. Pembrolizumab plus allogeneic NK cells in advanced non-small cell lung cancer patients. *J Clin Investigation*, 2020, 130(5): 2560-2569
- [48] Iliopoulou EG, Kountourakis P, Karamouzis MV, et al. A phase I trial of adoptive transfer of allogeneic natural killer cells in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Cancer Immunol Immunother*, 2010, 59(12): 1781-1789
- [49] Hellstrand K, Hermodsson S, Naredi P, et al. Histamine and Cytokine Therapy: Paper presented at the annual meeting of the Swedish Oncology Society, Stockholm, 1997. *Acta Oncologica*, 1998, 37(4): 347-353
- [50] Bates AM, Brown RJ, Pieper AA, et al. Combination of bempegaldesleukin and anti-CTLA-4 prevents metastatic dissemination after primary resection or radiotherapy in a preclinical model of non-small cell lung cancer. *Front Oncol*, 2021, 11: 645352
- [51] Desbois M, Béal C, Charrier M, et al. IL-15 superagonist RLI has potent immunostimulatory properties on NK cells: implications for antimetastatic treatment. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(1): e000632
- [52] Marin-Acevedo JA, Kimbrough EMO, Lou Y. Next generation of immune checkpoint inhibitors and beyond. *J Hematol Oncol*, 2021, 14(1): 45
- [53] Jain P, Jain C, Velcheti V. Role of immune-checkpoint inhibitors in lung cancer. *Ther Adv Respir Dis*, 2018, 12: 175346581775007
- [54] Trefny MP, Kaiser M, Stanczak MA, et al. PD-1+ natural killer cells in human non-small cell lung cancer can be activated by PD-1/PD-L1 blockade. *Cancer Immunol Immunother*, 2020, 69(8): 1505-1517
- [55] Leonetti A, Wever B, Mazzaschi G, et al. Molecular basis and rationale for combining immune checkpoint inhibitors with chemotherapy in non-small cell lung cancer. *Drug Resist Update*, 2019, 46: 100644
- [56] Li Y, Zhang Y, Cao G, et al. Blockade of checkpoint receptor PVRIG unleashes anti-tumor immunity of NK cells in murine and human solid tumors. *J Hematol Oncol*, 2021, 14(1): 100
- [57] Qu YH, Li Y. Progress of study on antitumor effects of antibody dependent cell mediated cytotoxicity—review. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi*, 2010, 18(5): 1370-1375
- [58] Kurai J, Chikumi H, Hashimoto K, et al. Antibody-dependent cellular cytotoxicity mediated by cetuximab against lung cancer cell lines. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(5): 1552-1561
- [59] Minami T, Kijima T, Otani Y, et al. HER2 as therapeutic target for overcoming ATP-binding cassette transporter-mediated chemoresistance in small cell lung cancer. *Mol Cancer Ther*, 2012, 11(4): 830-841
- [60] Imyanitov EN, Iyevleva AG, Levchenko EV. Molecular testing and targeted therapy for non-small cell lung cancer: Current status and perspectives. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2021, 157: 103194
- [61] Pujol JL, Vansteenkiste J, Paz-Ares Rodríguez L, et al. Abemaciclib in combination with pembrolizumab for stage IV KRAS-mutant or squamous NSCLC: a phase 1b study. *JTO Clin Res Rep*, 2021, 2(11): 100234
- [62] Paik PK, Arcila ME, Fara M, et al. Clinical characteristics of patients with lung adenocarcinomas harboring *BRAF* mutations. *J Clin Oncol*, 2011, 29(15): 2046-2051
- [63] Dankner M, Rose AAN, Rajkumar S, et al. Classifying *BRAF* alterations in cancer: new rational therapeutic strategies for actionable mutations. *Oncogene*, 2018, 37(24): 3183-3199
- [64] Daga A, Ansari A, Patel S, et al. Current drugs and drug targets in non-small cell lung cancer: limitations and opportunities. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2015, 16(10): 4147-4156
- [65] Solomon BJ, Mok T, Kim DW, et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in *ALK*-positive lung cancer. *N Engl J Med*, 2014, 371(23): 2167-2177
- [66] He J, Yin P, Xu K. Effect and molecular mechanisms of traditional chinese medicine on tumor targeting tumor-associated macrophages. *DDDT*, 2020, 14: 907-919
- [67] Jin Y, Yang Q, Liang L, et al. Compound kushen injection suppresses human acute myeloid leukaemia by regulating the Prdxs/ROS/Trx1 signalling pathway. *J Exp Clin Cancer Res*, 2018, 37(1): 277
- [68] Jin Y, Cai L, Yang Q, et al. Anti-leukemia activities of selenium nanoparticles embedded in nanotube consisted of triple-helix β -d-glucan. *Carbohydrate Polym*, 2020, 240: 116329
- [69] Liu JC, Narva S, Zhou K, et al. A review on the antitumor activity of various nitrogenous-based heterocyclic compounds as NSCLC inhibitors. *MRMC*, 2019, 19(18): 1517-1530
- [70] Yao C, Ni Z, Gong C, et al. Rocaglamide enhances NK cell-mediated killing of non-small cell lung cancer cells by inhibiting autophagy. *Autophagy*, 2018, 14(10): 1831-1844
- [71] Yao JL, Fang SM, Liu R, et al. A review on the terpenes from genus vitex. *Molecules*, 2016, 21(9): 1179
- [72] Lian GY, Wang QM, Tang PMK, et al. Combination of asiatic acid and naringenin modulates NK cell anti-cancer

- immunity by rebalancing Smad3/Smad7 signaling. *Mol Ther*, 2018, 26(9): 2255-2266
- [73] Gong C, Yao C, Xu Z, et al. Enhancement of NK cell-mediated lysis of non-small lung cancer cells by nPKC activator, ingenol 3,20 dibenzoate. *Mol Immunol*, 2017, 83: 23-32
- [74] Stathopoulos GP, Dimitroulis J, Rapti A. Comparison of cisplatin-paclitaxel combination versus cisplatin-etoposide in patients with small-cell lung cancer: a phase III study. *Oncol Rep*, 1994, 20(4): 879
- [75] Gupta N, Hatoum H, Dy GK. First line treatment of advanced non-small-cell lung cancer-specific focus on albumin bound paclitaxel. *Int J Nanomed*, 2013: 209
- [76] Liew MS, Sia J, Starmans MHW, et al. Comparison of toxicity and outcomes of concurrent radiotherapy with carboplatin/paclitaxel or cisplatin/etoposide in stage III non-small cell lung cancer. *Cancer Med*, 2013, 2(6): 916-924
- [77] Yue T, Zheng X, Dou Y, et al. Interleukin 12 shows a better curative effect on lung cancer than paclitaxel and cisplatin doublet chemotherapy. *BMC Cancer*, 2016, 16(1): 665
- [78] Khater M, Ravishankar D, Greco F, et al. Metal complexes of flavonoids: their synthesis, characterization and enhanced antioxidant and anticancer activities. *Future Med Chem*, 2019, 11(21): 2845-2867
- [79] Sun Y, Gong C, Ni Z, et al. Tanshinone IIA enhances susceptibility of non-small cell lung cancer cells to NK cell-mediated lysis by up-regulating ULBP1 and DR5. *J Leukoc Biol*, 2021, 110(2): 315-325
- [80] Chen RL, Wang Z, Huang P, et al. Isovitexin potentiated the antitumor activity of cisplatin by inhibiting the glucose metabolism of lung cancer cells and reduced cisplatin-induced immunotoxicity in mice. *Int Immunopharmacol*, 2021, 94: 107357
- [81] Zeng P, Li J, Chen Y, et al. The structures and biological functions of polysaccharides from traditional chinese herbs. *Prog Mol Biol Transl Sci*, 2019, 163: 423-444
- [82] Maity P, Sen IK, Chakraborty I, et al. Biologically active polysaccharide from edible mushrooms: a review. *Int J Biol Macromol*, 2021, 172: 408-417
- [83] Wang Y, An EK, Kim SJ, et al. Intranasal administration of codium fragile polysaccharide elicits anti-cancer immunity against lewis lung carcinoma. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(19): 10608
- [84] Wang Y, Huang M, Sun R, et al. Extraction, characterization of a Ginseng fruits polysaccharide and its immune modulating activities in rats with lewis lung carcinoma. *Carbohydr Polym*, 2015, 127: 215-221
- [85] Lemieszek MK, Nunes FM, Rzeski W. Branched mannans from the mushroom *Cantharellus cibarius* enhance the anticancer activity of natural killer cells against human cancers of lung and colon. *Food Funct*, 2019, 10(9): 5816-5826
- [86] Kwak BS, Hwang D, Lee SJ, et al. Rhamnogalacturonan-I-type polysaccharide purified from broccoli exerts anti-metastatic activities via innate immune cell activation. *J Med Food*, 2019, 22(5): 451-459
- [87] Luo Y, Wu J, Zhu X, et al. NK cell-dependent growth inhibition of lewis lung cancer by Yu-Ping-Feng, an ancient chinese herbal formula. *Mediat Inflamm*, 2016, 2016: 1-7