

基于 CiteSpace 自然杀伤细胞研究热点及趋势分析

钱欣雨¹, 廉云飞², 宋歌², 贺鹤旭¹, 曹进¹, 戚雪勇^{1*}

1. 江苏大学药学院, 江苏 镇江 212013

2. 南京赛立康生物医学科技有限公司, 江苏 南京 211800

摘要: **目的** 基于自然杀伤(NK)细胞相关文献分析探究 NK 细胞的研究现状、热点和发展趋势。**方法** 以中国学术期刊全文数据库(CNKI)、维普生物医学数据库(VIP)、万方数据库(Wanfang Data)、PubMed 和 Web of Science 等中英文数据库收录的 NK 细胞相关的文献为研究对象, 采用 CiteSpace6.2.R2 软件进行分析。**结果** 共纳入 11 653 篇与 NK 细胞相关的中英文文献, 文献年发表量总体逐渐上升, 主要作者有周忠海、刘军权、Wang Y 等, 主要研究机构有中国科学技术大学免疫学研究所、上海中医药大学和 Tabriz University of Medical Sciences 等, 高频关键词主要有免疫功能、免疫治疗、肿瘤、免疫调节、肿瘤微环境等。**结论** 当前 NK 细胞研究热点主要集中于其抗肿瘤应用, 利用 NK 细胞接合器杀伤肿瘤显示出更好的安全性与疗效, 为 NK 细胞免疫疗法提供重要意义; 在 NK 细胞培养方法方面的关注较少, 日后可挖掘能够有效激活 NK 细胞的中药活性成分, 增加联合中药培养 NK 细胞的方法及机制研究, 为培养 NK 细胞提供新思路与新方向, 同时促进中药理论与免疫细胞的融合发展。

关键词: 自然杀伤细胞(NK 细胞); 肿瘤; 免疫调节; 免疫治疗; CiteSpace

中图分类号: R979.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2025)05-1323-15

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2025.05.024

Analysis on research hotspots and trends of natural killer cells based on CiteSpace

QIAN Xinyu¹, LIAN Yunfei², SONG Ge², HE Guanxu¹, CAO Jin¹, QI Xueyong¹

1. School of Pharmacy, Jiangsu University, Zhenjiang 212013, China

2. Nanjing Sailikang Biomedical Technology Co., Nanjing 211800, China

Abstract: Objective To explore the current research status, hotspots and development trends of natural killer cells (NK cells) based on the analysis of NK cells related literature. **Methods** Literature related to NK cells included in Chinese and English databases, such as CNKI, VIP Database, Wanfang Database, PubMed and Web of Science, were used as the study object and analyzed by CiteSpace 6.2.R2 software. **Results** A total of 11 653 NK cell-related papers in English and Chinese were included, with an overall gradual increase in the annual publication volume of the literature. The main authors include Zhou Zhonghai, Liu Junquan, Wang Y, and others, and the main research institutes were the Institute of Immunology, University of Science and Technology of China, the Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, and the University of Medical Sciences in Tabriz, etc. The main high-frequency keywords are immune function, immunotherapy, tumor, immune regulation, tumor microenvironment and so on. **Conclusion** The current hotspots of NK cells research mainly focuses on its anti-tumor application, and the use of NK cells splicer to kill tumors shows better safety and efficacy, which provides an important significance for NK cells immunotherapy; less attention has been paid to NK cells culture methods, and in the future, we can explore the active ingredients of traditional Chinese medicine that can effectively activate NK cells, and increase the research on the methods and mechanisms of NK cells culture with traditional Chinese medicine, which will provide new ideas and new directions for the cultivation of NK cells, and promote the integration and development of traditional Chinese medicine theory and immune cells at the same time.

Key words: natural killer cells (NK cells); tumor; immunomodulation; immunotherapy; CiteSpace

收稿日期: 2024-12-11

基金项目: 教育部产学合作协同育人项目(22097040193735)

作者简介: 钱欣雨(2000—), 硕士研究生, 研究方向为 NK 细胞的培养及抗肿瘤应用。E-mail: qxya0829@163.com

*通信作者: 戚雪勇(1969—), 副教授, 硕士生导师, 主要从事免疫细胞与干细胞研究。E-mail: qixyemail@163.com

自然杀伤(NK)细胞是先天免疫系统的淋巴细胞,属于先天淋巴样细胞群体,这类细胞的特点在于可以区分机体内正常细胞与肿瘤细胞或被病毒感染的细胞,并可清除后者细胞^[1]。与同为免疫细胞且具有抗肿瘤作用的T细胞相比,NK细胞来源更为丰富,如脐带血^[2]、外周血^[3]和诱导多能干细胞^[4]等;NK细胞无需经过抗原递呈即可识别肿瘤细胞,能够更快地杀伤肿瘤细胞;在细胞毒性方面,少量的NK细胞可杀伤大量的肿瘤细胞;在应用方面,NK细胞不受主要组织相容性复合体(MHC)限制,对于自体NK细胞功能较弱的患者而言,同种异体NK细胞效果更佳;同时,输注NK细胞后暂未发现人体产生移植物抗宿主病(GVHD),具有更高的安全性^[5]。因此,基于上述优势,NK细胞在清除衰老细胞、抗病毒、抗肿瘤等方面具有一定的应用前景,逐渐为国内外学者所研究。但基于细胞来源差异^[6]、肿瘤微环境(TME)^[7]、个体差异^[8]等原因,NK细

胞在培养方式和应用效果上有一定的区别与限制。

CiteSpace 系一项使用 Java 语言开发的信息可视化软件,可将大量文献的相关数据信息通过图表形式进行呈现,有利于探索学科发展的前沿和研究现状^[9]。因此,本研究利用 CiteSpace6.2.R2 软件分析中国学术期刊全文数据库(CNKI)、维普生物医学数据库(VIP)、万方数据库(Wanfang Data)、PubMed 和 Web of Science 数据库中收录的NK细胞相关的文献,从年度发文量、研究者、研究机构、关键词、被引频次等方面绘制图表进行分析,旨在了解、总结当前NK细胞领域的研究现状及热点,并提出、探讨日后NK细胞的研究趋势及发展方向。

1 资料与方法

1.1 文献来源与检索策略

本次分析以CNKI、VIP、Wanfang Data、Web of Science 和 PubMed 等中英文数据库为文献检索来源,具体检索方法如表1所示。

表1 各数据库的检索方法

Table 1 Summary of retrieval methods for each database

数据库	检索方法	检索字段	检索式	时间范围
CNKI	高级检索	主题	主题: NK 细胞(精确) OR 主题: 自然杀伤细胞(精确)	2014-01-01— 2024-12-31
VIP	高级检索	题名或关键词	题名或关键词: NK 细胞(精确) OR 题名或关键词: 自然杀伤细胞(精确)	2014-01-01— 2024-12-31
Wanfang Data	高级检索	题名或关键词	题名或关键词: NK 细胞(精确) OR 题名或关键词: 自然杀伤细胞(精确)	2014-01-01— 2024-12-31
Web of Science	高级检索	主题	TS=NK cells OR TS=Natural killer cells	2014-01-01— 2024-12-31
PubMed	高级检索	题名或摘要	Title/Abstract=NK cells OR Title/Abstract=Natural killer cells	2014-01-01— 2024-12-31

1.2 文献筛选标准

1.2.1 文献纳入标准 (1)研究对象:与NK细胞相关的中、英文文献;(2)资源类型:学术期刊。

1.2.2 文献排除标准 (1)重复出现的文献;(2)根据文献篇名、摘要和正文,排除明显与NK细胞无关的文献;(3)CiteSpace 6.2.R2 软件无法分析的文献;(4)作者、机构、发表年份等内容不完整的文献;(5)学位论文、会议论文、科普宣传、报纸、标准、专利等相关文献;(6)中文数据库检索到的英文文献。

1.3 数据处理方法

根据文献筛选标准对文献进行筛选并下载,CNKI、VIP、Wanfang 数据库中检索到的文献采用

“Refworks”形式导出,Web of Science 数据库中检索到的文献采用“Plain text file”形式导出,PubMed 数据库中检索到的文献采用“PubMed”形式导出,后利用 NoteExpress 软件将文献格式统一转化为“Refworks”格式,并将下载的数据录入 CiteSpace 6.2.R2 软件,对软件参数进行设定,时区范围设定为2014年1月—2024年12月,时间切片设置为1年;节点类型分别设定为作者或机构进行合作网络分析,关键词进行共现分析、聚类分析和突现分析,文献进行被引频次分析,并绘制可视化图表以总结NK细胞当前研究热点,讨论未来发展趋势方向。

2 结果

2.1 文献年度发表量分析

共纳入 11 653 篇与 NK 细胞相关的中英文文献, 其中中文文献 3 443 篇, 英文文献 8 210 篇。以年份为横坐标, 发文量为纵坐标绘制年度发文量折线图(图 1)。结果表明, 英文文献总体发文量为中文文献发文量的 2 倍, 在中文文献方面, 近年来与 NK 细胞相关的文献发文量总体呈平稳上升趋势; 在英文文献方面, 可将其分为 2 个阶段: 2014—2021 年与 NK 细胞相关的文献发文量总体呈现较为平稳的趋势, 2022—2024 年与 NK 细胞相关的文献发文量有所波动, 但发文量仍高于 2020 年及以前的发文量。

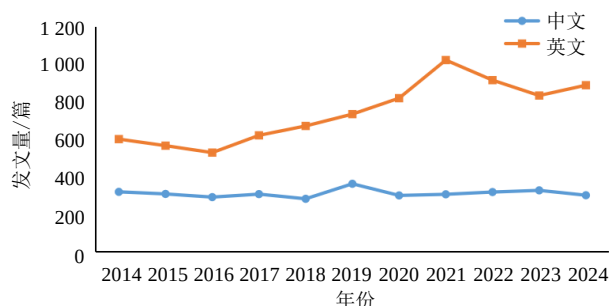


图 1 2014—2024 年 NK 细胞相关文献的年度发文量

Fig. 1 Annual publication volume of literature related to NK cell from 2014 to 2024

根据文献发表数量及变化趋势可以认为, 随着生命科学研究的发展及各类细胞治疗政策的出台, 未来对于 NK 细胞的研究将进一步深入, 相关文献发表也将随之增加。

2.2 文献作者分析

在 CiteSpace6.2.R2 中将网络节点设置为作者, 绘制 NK 细胞研究作者合作图谱, 结果如图 2 所示。根据结果可知, 周忠海和 Wang Y 分别是发表中、英文文献最多的作者, 发文量分别为 29 篇和 49 篇。中文文献作者主要形成了以周忠海、刘军权、吕小婷等为代表的研究团队, 且该团队在 2014—2019 年期间发表文献较多。英文文献作者主要形成了以 Wang Y、Zhang Y、Li Y 和 Wang X 等为代表的研究团队, 且该团队在 2021—2024 年期间发表文献量较多。其中, 周忠海所在机构中国人民解放军第 97 医院、田志刚所在机构中国科学技术大学生命科学与医学部亦为国内研究 NK 细胞较多的机构。

2.3 研究机构分析

在 CiteSpace6.2.R2 中将网络节点设置为机构,

绘制 NK 细胞研究机构合作图谱, 见图 3。根据结果可知, 发表中文文献前 3 的机构分别为中国科学技术大学免疫学研究所(17 篇)、上海中医药大学(12 篇)和河南中医药大学(11 篇); 发表英文文献前 3 的机构分别为 Tabriz University of Medical Sciences(46 篇)、Tehran University of Medical Sciences(33 篇)和 University of Genoa(32 篇)。

NK 细胞研究的国内机构主要为各类医药类高校、研究院所及医院, 且多集中于华东地区, 如上海、江苏、安徽等, 可认为 NK 细胞研究力量及重视程度与地区经济发展水平、社会需求有一定的关联; 国外机构主要为各类高校及研究院所。同时, 还存在部分企业、研究中心等机构, 可认为研究 NK 细胞的机构分布较多, 各行各业对 NK 细胞的可探索性与前景具有一定的认可度。

但是, 经分析, 目前国内外各研究机构之间联系较少, 合作规模较小。因此, 各研究机构间仍需进一步加强合作交流, 如进行国内及国际学术交流、院校合作、校企合作等, 以促进对 NK 细胞这一领域的研究与发展。

2.4 关键词分析

2.4.1 共现分析 关键词是对文献主题的高度概括, 反映该文献的研究重点。同时, 可以通过分析文献中关键词出现的频次以探讨该领域中的研究热点与趋势。在 CiteSpace6.2.R2 中将网络节点设置为关键词进行分析, 绘制 NK 细胞相关文献的关键词共现网络图谱, 结果如图 4 所示。

该研究中, 除研究对象 NK 细胞外, 中英文文献中频次前 20 的关键词具体结果如表 2 所示。根据结果可以看出, 中英文文献中的出现频次较高的关键词主要属于免疫及肿瘤范围, 因此, 可认为 NK 细胞的研究热点主要集中于其免疫调控及对肿瘤的作用, 尤其在肺癌、乳腺癌、肝癌中的研究较多, 显示出 NK 细胞在治疗上述实体瘤中的应用前景。中心度是评估节点在网络之间的重要指标, 中心度大于 0.1 可认为该网络节点具有关键性作用, 在本研究中, 根据中心度可以看出, 免疫功能、肿瘤、免疫治疗、免疫调节、癌症免疫疗法、嵌合抗原受体等维持较高的共现频次, 亦可以说明上述关键词为目前 NK 细胞的研究热点领域。

2.4.2 聚类分析 对纳入文献的关键词进行聚类分析, 根据 LLR 算法得出前 10 个聚类结果如图 5 所示, 具体聚类成员如表 3 所示。中文文献关键词

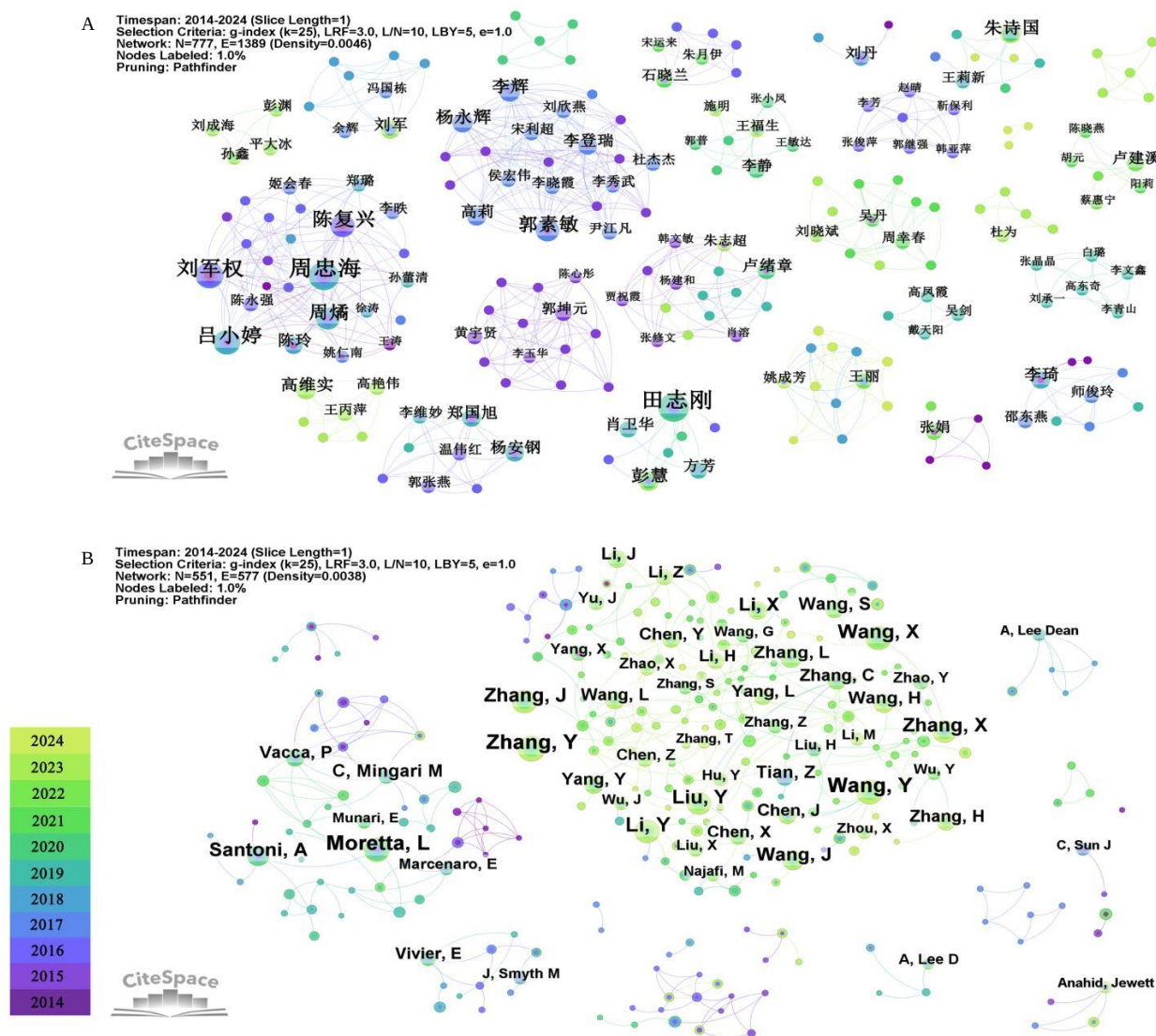


图 2 NK 细胞相关中文 (A) 和英文 (B) 文献研究的作者合作网络

Fig. 2 Network of authors collaborating of NK cell-related literature in Chinese (A) and English (B)

聚类模块值 (Q) = 0.5703, 平均轮廓值 (S) = 0.8608; 英文文献 Q = 0.3551, S = 0.7483, 因为两者的聚类 Q 值均大于 0.3, 聚类 S 值均大于 0.7, 因此, 可认为中文文献及英文文献关键词的聚类结构显著, 聚类结果可信。

根据关键词聚类结果, 可以发现, 在中文文献中, #0、#3、#7、#9 表示研究主体 NK 细胞具有一定的细胞毒性, 可以发挥清除或杀伤被病毒感染的细胞的作用, #1、#5 表示 NK 细胞具有的免疫作用, #2、#4、#6、#8 表示 NK 细胞在抗肿瘤方面的应用; 可直接杀伤肿瘤细胞或与化疗方式协同发挥抗肿瘤作用; 在英文文献中, #0、#1、#4 表示利用 NK

细胞进行抗肿瘤免疫疗法, 研究应用于部分肿瘤疾病如骨髓瘤和肝细胞癌, #2 表示研究 NK 细胞与肿瘤细胞内环境的关系以此更好发挥 NK 细胞的抗肿瘤作用, #3、#5、#6、#7、#8 表示能作为先天免疫系统成员且发挥免疫作用的细胞有 NK 细胞和调节性 T 细胞, #9 表示与 NK 细胞相关的肿瘤。由关键词聚类分析图结果看出, NK 细胞的研究热点主要集中于 NK 细胞的免疫作用、免疫细胞疗法和抗肿瘤作用等方面。

2.4.3 突现分析 突现词表示某一领域在某一段时间的研究热点, 并且表示当前热点所持续的时间, 代表某一阶段的研究趋势。对中文和英文文献

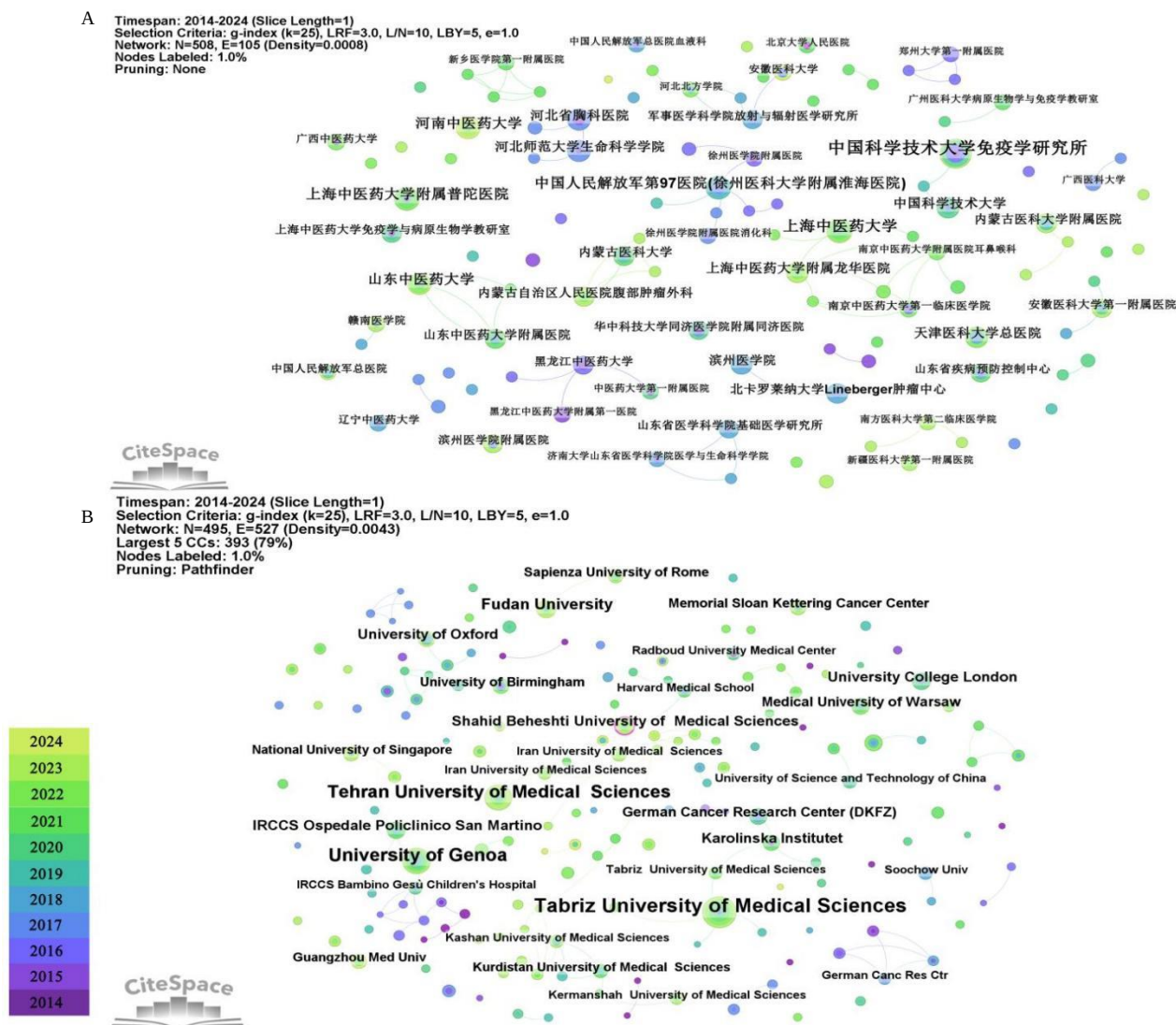


图 3 NK 细胞相关中文 (A) 和英文 (B) 文献研究的机构合作网络

Fig. 3 Network of organizations collaborating in study of NK cell-related literature in Chinese (A) and English (B)

关键词进行突现分析, 红色部分为突现关键词节点, 结果如图 6 所示。在中文文献中, 突现强度最强的关键词为免疫疗法, 突现强度为 11.54, 且可分为 2 个阶段: 第 1 阶段为 2014—2019 年, 研究内容主要有抗肿瘤、化疗、白血病、细胞增殖、肿瘤、肺结核等; 第 2 阶段为 2020—2024 年, 研究内容主要有脐血、卵巢癌、杀伤作用、结直肠癌、免疫疗法等内容。在英文文献中, 除研究主体 NK 细胞外, 突现强度最强的关键词为自然杀伤, 突现强度为 8.53, 且可分为 2 个阶段: 第 1 阶段为 2014—2019 年, 研究内容主要有自然杀伤 T 细胞、MHC、调控 T 细胞、树突状细胞、造血干细胞移植、先天淋巴样细胞、NK/T 细胞淋巴瘤等; 第 2 阶段为 2020—2024 年, 研究内容主要有肿瘤微环境、免疫

细胞、细胞因子风暴、嵌合抗原受体 (CAR)-NK 细胞、基因工程等内容。同时, 杀伤作用、结直肠癌、免疫疗法、免疫细胞、CAR-NK 细胞等关键词突现至今, 可认为是目前 NK 细胞的研究热点。

2.5 高被引文献分析

在文献分析中, 文献被引频次是评价学术研究成果影响力的一个重要指标, 其研究主题可反映该领域的研究热点。本研究中 NK 细胞领域被引频次前 10 的文献结果如表 4 和 5 所示。结果显示, 被引频次前 10 的中文文献多发表于核心期刊, 如《中国免疫学杂志》和《免疫学杂志》; 英文文献多发表于《Nature Immunology》和《Cell》。根据研究主题可以看出, 国内外学者对 NK 细胞的研究多数集中于 NK 细胞的抗肿瘤作用, 并探究增强 NK 细胞杀

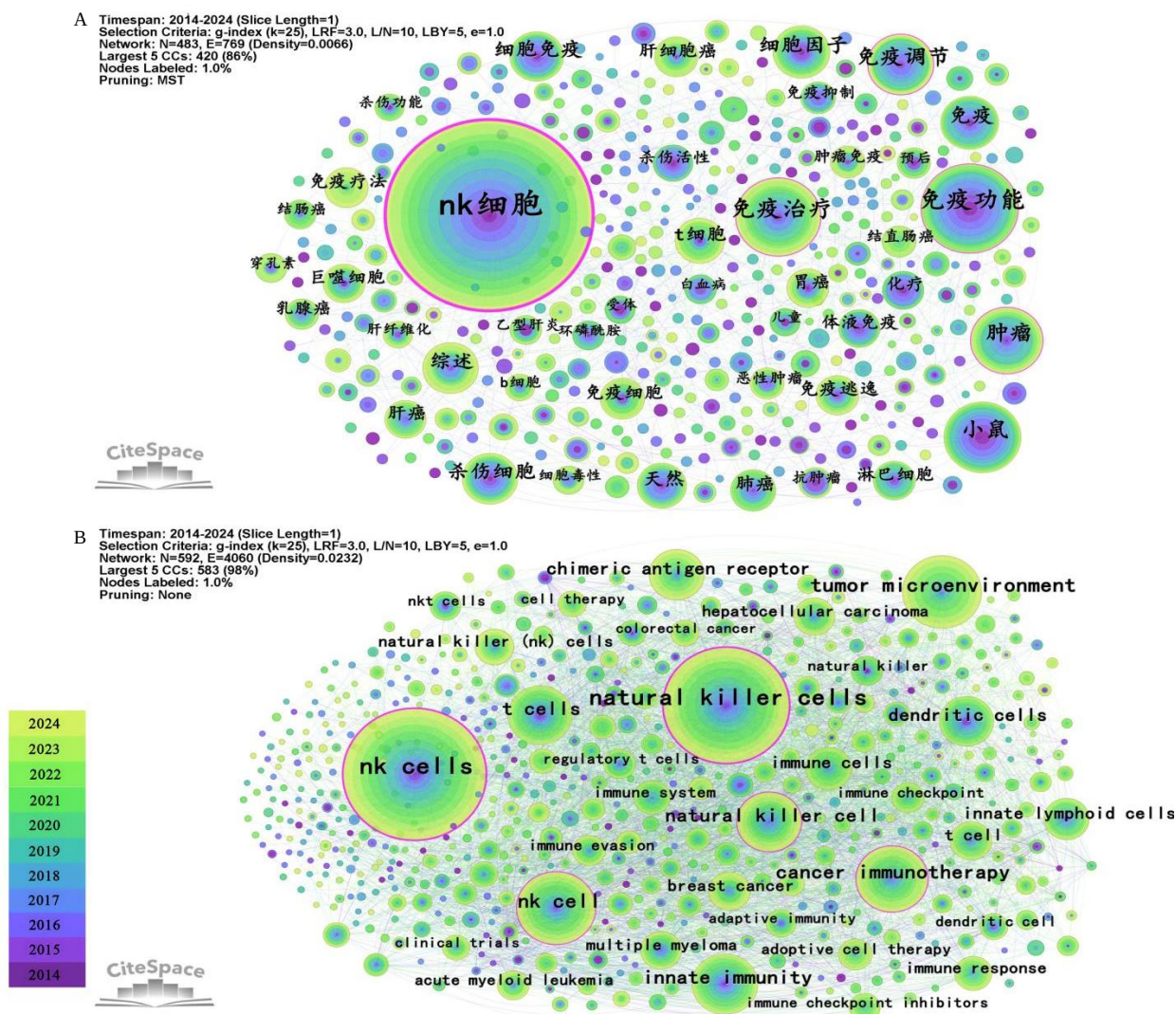


图 4 NK 细胞相关中文 (A) 和英文 (B) 文献研究的关键词共现网络

Fig. 4 Co-occurrence network of keywords of NK cell-related literature in Chinese (A) and English (B)

伤能力的方法。但是，国内外学者在采用的方法上亦有一定差异，国外学者多设计针对细胞靶点的抗体、免疫抑制剂等以提高 NK 细胞的细胞毒性的作用，而国内学者则更多关注联用中药活性成分协同 NK 细胞杀伤肿瘤。因此，将中药活性成分与 NK 细胞结合应用于疾病的治疗可认为是研究趋势之一。

3 讨论

3.1 NK 细胞的研究现状

近年来，随着细胞免疫治疗在生命科学领域中的发展，NK 细胞的应用价值日益受到关注。根据本研究发现，NK 细胞相关研究发文量总体呈增长趋势，表明国内外学者对 NK 细胞的研究持续进行，NK 细胞的研究与应用具有一定的前景。2017 年，美国食品药品监督管理局（FDA）批准全球首款 CAR-T 细胞疗法上市，全球对免疫细胞疗法的关注

也进一步加强，NK 细胞相关研究的中英文文献发表量亦于 2019 年及 2021 年分别出现发文量小高峰。

在研究力量方面，我国核心研究机构主要集中于医药类高校，且发文量较多的机构多处于经济发达地区，出现结构不均衡的情况，国外研究机构则数量较多且类型较多，但国内外总体呈现研究学者及机构间交流合作略有不足的问题。因此，就我国而言，可强化新型研发机构建设，引进创新型人才，优化研发资源配置，合理分配各地区科研经费与设备，对于经济欠发达地区，采用学术交流等形式带动当地研究机构对 NK 细胞的深入研究。通过对关键词进行突现分析可以看出，近年来，对于 NK 细胞的研究，从探究其基本生物学特性，如与“T 细胞”的关系；到应用于与免疫系统相关的疾病，如“白血病”“肺结核”“肿瘤”，并深入研究“肿瘤微

表 2 NK 细胞相关中英文文献研究的高频关键词

Table 2 High-frequency keywords of NK cell-related literature in Chinese and English

序号	中文			英文		
	关键词	频次	中心度	关键词	频次	中心度
1	NK 细胞	690	0.77	NK cells	1 108	0.23
2	免疫功能	160	0.12	natural killer cells	855	0.39
3	免疫治疗	122	0.13	NK cell	355	0.10
4	小鼠	97	0.09	tumor microenvironment	350	0.07
5	肿瘤	89	0.10	cancer immunotherapy	292	0.10
6	免疫调节	77	0.14	innate immunity	253	0.09
7	免疫	63	0.06	natural killer cell	244	0.11
8	细胞因子	57	0.08	T cells	222	0.08
9	综述	57	0.09	dendritic cells	177	0.08
10	细胞免疫	55	0.04	chimeric antigen receptor	176	0.12
11	杀伤细胞	55	0.03	immune cells	131	0.05
12	天然	48	0.04	innate lymphoid cells	126	0.04
13	T 细胞	43	0.06	T cell	114	0.04
14	肺癌	38	0.05	breast cancer	111	0.03
15	免疫逃逸	37	0.05	hepatocellular carcinoma	98	0.04
16	免疫细胞	35	0.04	multiple myeloma	96	0.04
17	肝癌	34	0.04	immune response	92	0.04
18	肝细胞癌	34	0.03	natural killer (NK) cells	91	0.03
19	免疫疗法	34	0.03	immune system	80	0.01
20	淋巴细胞	33	0.07	adoptive cell therapy	77	0.03

环境”以进一步提高 NK 细胞对肿瘤的杀伤作用；再到继“化疗”后提出的应用于肿瘤治疗的“免疫疗法”，如利用“基因工程”“嵌合抗原受体”等方法修饰 NK 细胞以应用于抗肿瘤。可以看出，国内外对于 NK 细胞的研究正逐步推进与创新，拟丰富 NK 细胞的应用领域，充分发挥 NK 细胞的免疫及抗肿瘤作用，从而促进细胞治疗领域的发展。

3.2 NK 细胞的研究热点分析

关键词作为高度总结文献核心内容的词汇，高频次被引文献的主题均可反映目前 NK 细胞领域的研究热点。因此，结合高频关键词及被引文献主题就本研究中的研究热点及其发展状况进行简要分析。

3.2.1 NK 细胞的免疫作用 免疫作用是 NK 细胞作为免疫细胞的一大基础作用，在维持体内稳态方面发挥着 4 方面作用，包括免疫调节、免疫稳态、免疫防御和免疫监视。例如，Groth 等^[10]研究发现，NK 细胞可对丁肝病毒（HDV）感染产生反应，上调活化标志物 CD69、干扰素-γ（IFN-γ）、CD107a 等因子表达，同时对 HDV 感染的肝癌细胞表现出很强的细胞毒性。NK 细胞自我调节的一个表现是

它们对衰老细胞的清除，NK 细胞通过涉及穿孔素和颗粒酶胞吐作用的机制杀死衰老细胞^[11]。输注 NK 细胞后，人体外周血单个核细胞中衰老标记物 p16 和 β-gal 显著减少^[12]，亦有利于缓解和改善 T 细胞衰老与耗竭，提高 CD8⁺ T 细胞活性^[13]。

因此，NK 细胞除具有抗肿瘤作用外，还具有抗病毒、抗感染、改善亚健康、抗衰老等免疫作用。3.2.2 NK 细胞的杀伤作用 根据关键词突变分析可以看出，杀伤作用是目前 NK 细胞研究中维持热度至今的关键词之一。NK 细胞作为宿主防御的第一道防线，可以通过不同的方式杀死大部分肿瘤细胞，而无需预先致敏，因此是癌症免疫治疗中一种重要的工具。同时，NK 细胞具有“记忆性”，可通过细胞因子激活^[14]、病毒感染^[15]和妊娠^[16]等方式产生，记忆样 NK 细胞（ML-NK 细胞）能够产生更强的杀伤作用，且在体内维持较长时间。Marin 等^[17]研究发现，无论是于健康人体内还是于晚期黑色素瘤患者体内产生的 ML-NK 细胞，较普通组 NK 细胞均表现出 IFN-γ、肿瘤坏死因子-α（TNF-α）和 CD107a 表达增加，对黑色素瘤具有更强的杀伤作用。

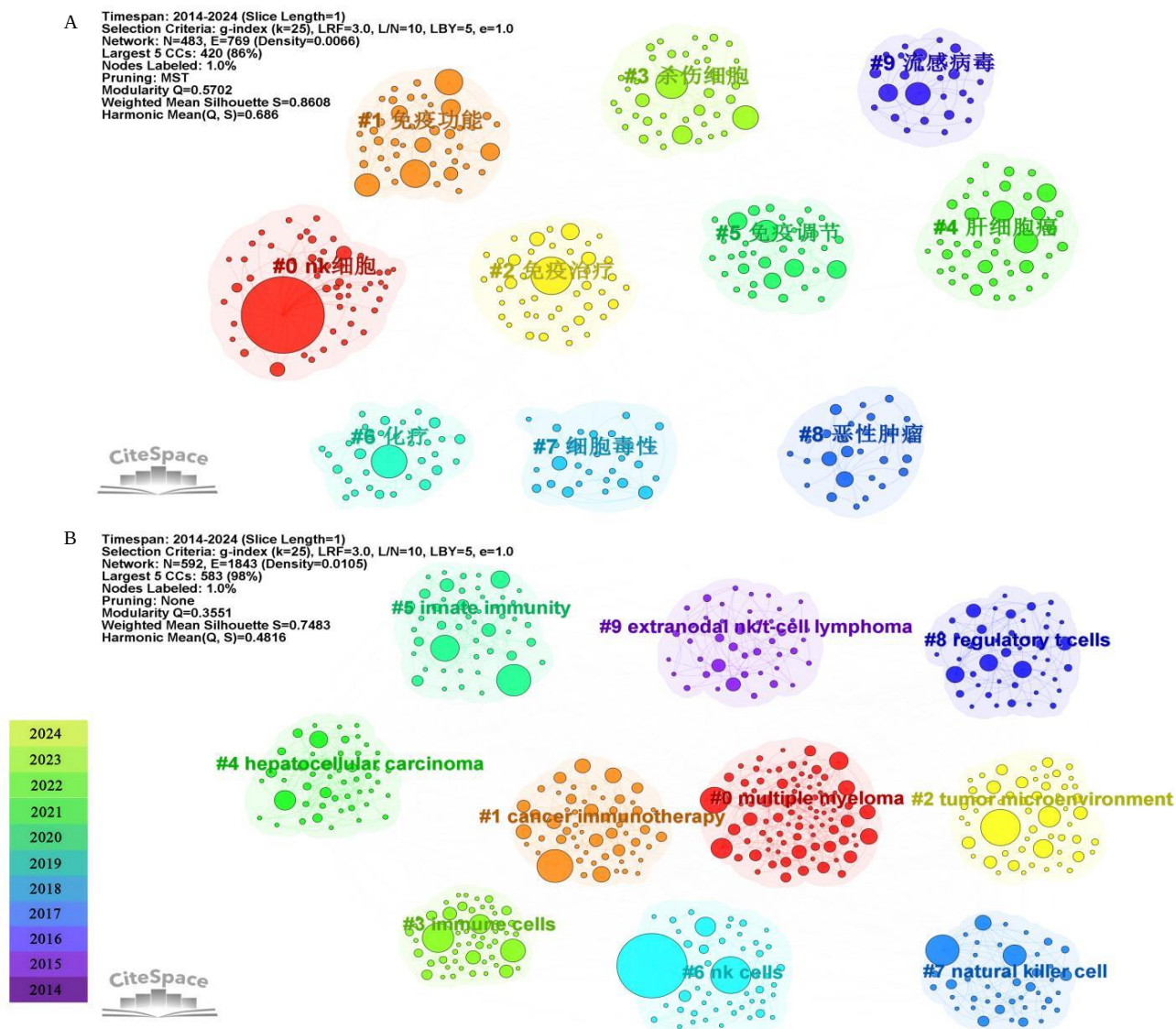


图 5 NK 细胞相关中文 (A) 和英文 (B) 文献研究的关键词聚类网络

Fig. 5 Clustering network of keywords of NK cell-related literature in Chinese (A) and English (B)

表 3 NK 细胞相关中英文文献研究的关键词聚类

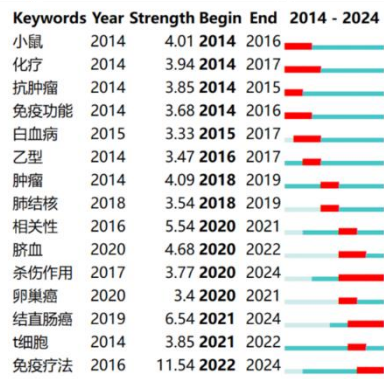
Table 3 Keyword clustering of keywords of NK cell-related literature in Chinese and English

类型	聚类号	数量	年份	聚类名称	聚类成员
中文	#0	33	2017	NK 细胞	NK 细胞; 自然杀伤细胞; 结肠癌; 预后
文献	#1	28	2016	免疫功能	免疫功能; 小鼠; 细胞免疫; 体液免疫; T 细胞
	#2	27	2017	免疫治疗	免疫治疗; 肿瘤; 自然杀伤细胞; 肝癌; NK 细胞
	#3	26	2017	杀伤细胞	杀伤细胞; 增殖; 结直肠癌; 功能; 活性; 受体
	#4	33	2016	肝细胞癌	肝细胞癌; 肝细胞; 综述; 慢性; 肝炎
	#5	28	2017	免疫调节	免疫调节; 抗肿瘤; 体外扩增; 脐血; 多糖
	#6	27	2017	化疗	化疗; 胃癌; 紫杉醇; 杀伤作用; 食管癌
	#7	26	2018	细胞毒性	细胞毒性; 细胞表型; 乳腺肿瘤; 细胞识别; 因子
	#8	33	2016	恶性肿瘤	恶性肿瘤; 生活质量; 活性; 相关性; 抗菌药物
	#9	28	2018	流感病毒	流感病毒; 银翘散; 拆方

表 3 (续)

类型	聚类号	数量	年份	聚类名称	聚类成员
英文文献	#0	87	2018	multiple myeloma	multiple myeloma; adoptive cell therapy; chimeric antigen receptor; adoptive immunotherapy; CAR T cells
	#1	57	2017	cancer immunotherapy	cancer immunotherapy; NKT cells; tumor immunity; tumor immunology
	#2	56	2019	tumor microenvironment	tumor microenvironment; immune system; breast cancer; combination therapy; tumor microenvironment (TME)
	#3	54	2017	immune cells	immune cells; autoimmune diseases; T cells; multiple sclerosis; immune response
	#4	50	2016	hepatocellular carcinoma	hepatocellular carcinoma; NK cells; natural killer; hepatic stellate cells; NK
	#5	49	2017	innate immunity	innate immunity; dendritic cells; toll-like receptors; immune evasion; viral infection
	#6	49	2017	NK cells	NK cells; NK cell; natural killer (NK) cells; natural killer cells; trained immunity
	#7	45	2017	natural killer cell	natural killer cell; T cell; dendritic cell; B cell; innate lymphoid cell
	#8	45	2018	regulatory T cells	regulatory T cells; immune checkpoint; acute myeloid leukemia; immune regulation; extracellular vesicles
	#9	45	2017	extranodal lymphoma	extranodal NK/T-cell lymphoma; epstein-barr virus; diffuse large B-cell lymphoma; chronic active ebv infection

Top 15 Keywords with the Strongest Citation Bursts



Top 15 Keywords with the Strongest Citation Bursts

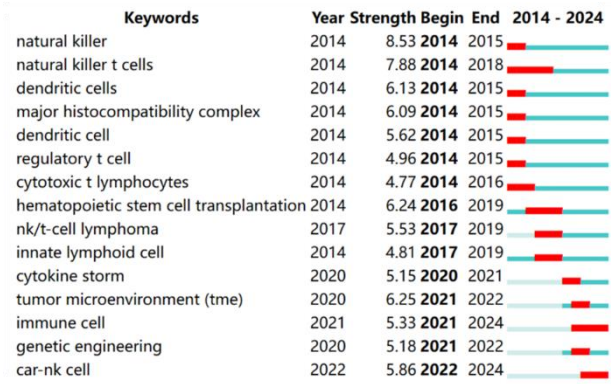


图 6 NK 细胞相关中文 (A) 和英文 (B) 文献研究的关键词突现图谱

Fig. 6 Mapping of emergence of keywords of NK cell-related literature in Chinese (A) and English (B)

3.2.3 NK 细胞与肿瘤微环境 NK 细胞作为免疫系统重要组成部分，具有抗肿瘤、抗病毒、抗衰老等作用，但由于 TME 的存在，使 NK 细胞的杀伤能力受到一定的影响，甚至促进肿瘤细胞生长。TME 中存在肿瘤衍生代谢物的积累，例如腺苷、乳酸和 *N*-乙酰天冬氨酸 (NAA) 等代谢物限制了 NK 细胞的抗肿瘤反应^[18-20]。实体瘤的 TME 通常是缺氧环境，缺氧不仅对肿瘤细胞产生多重作用，诱导肿瘤细胞对 NK 细胞的抗性，还可以通过下调 NK 细胞上的激活受体、降解颗粒酶 B、减少细胞因子分泌等方式，进一步削弱 NK 细胞治疗的效果^[21]。

因此，针对上述问题，国内外学者拟采用不同方法对 NK 细胞的功能进行改善。例如，在 NK 细胞与肿瘤细胞共培养过程中添加其他物质以协同杀伤肿瘤细胞^[22-24]；将纳米材料与 NK 细胞相结合以提高 NK 细胞的靶向性与细胞毒性^[25-27]。

3.2.4 免疫细胞疗法 免疫细胞疗法，即通过增强人体免疫系统对抗肿瘤或其他疾病的自然防御机制，与传统疗法相比，可减少对正常细胞的损害，具有更为精准、更为个体化的特点^[28]，其安全性与有效性得到进一步证实^[29-30]。同时，在传统疗法的基础之上联合使用 NK 细胞疗法更有利于有效控制肿瘤^[31]。因此，免疫细胞疗法成为目前国内外研究学者及机构的关注重点。根据相关研究文献，对于 NK 细胞免疫疗法主要应用策略与方法可归纳如下。

表 4 NK 细胞研究被引频次前 10 的中文文献

Table 4 Top 10 cited literatures on NK cell research in Chinese

序号	题目	第一作者	期刊	被引频次	年份
1	基于 NK 细胞的肿瘤免疫研究进展	杜锦芳	现代肿瘤医学	102	2016
2	基于 PD-1/PD-L1 表达影响探讨四君子汤对 NK 细胞及结肠癌作用的研究	朱月伊	中国免疫学杂志	93	2021
3	NK 细胞的免疫监视作用及肿瘤免疫逃逸	王莉新	细胞与分子免疫学杂志	88	2017
4	汉黄芩素对人 NK 细胞杀伤胃癌 MKN45 细胞的影响及其机制研究	许琳	免疫学杂志	84	2014
5	NK 细胞肿瘤免疫治疗的研究进展	方芳	中国免疫学杂志	80	2019
6	NK 细胞抗肿瘤机制及相关免疫疗法的研究进展	杨春媚	中国药理学通报	72	2019
7	肿瘤免疫细胞治疗研究进展	刁爱坡	天津科技大学学报	60	2017
8	自然杀伤细胞抗肿瘤免疫治疗研究进展——从实验室到临床	唐甜	中国肿瘤	55	2017
9	三叶青水提取物对 NK 细胞杀伤胃癌 BGC-823 细胞的影响	袁雨	胃肠病学和肝病学杂志	51	2016
10	NK 细胞联合当归多糖对结肠癌细胞的体外协同杀伤作用及机制研究	马丙旭	免疫学杂志	49	2020

表 5 NK 细胞研究被引频次前 10 的英文文献

Table 5 Top 10 cited literatures on NK cell research in English

序号	题目	第一作者	期刊	被引频次	年份
1	Use of CAR-Transduced Natural Killer Cells in CD19-Positive Enli Liu	Enli Liu	New England Journal of Medicine	1 450	2020
2	NK Cells Stimulate Recruitment of cDC1 into the Tumor Microenvironment Promoting Cancer Immune Control	Jan P Böttcher	Cell	1 327	2018
3	NK cells and cancer: You can teach innate cells new tricks	Maelig G Morvan	Nature Reviews Cancer	977	2016
4	Targeting natural killer cells in cancer immunotherapy	Camille Guillerey	Nature Immunology	896	2016
5	Anti-NKG2A mAb Is a Checkpoint Inhibitor that Promotes Anti-tumor Immunity by Unleashing Both T and NK Cells	Pascale André	Cell	886	2018
6	NK cells for cancer immunotherapy	Noriko Shimasaki	Nature Reviews Drug Discovery	865	2020
7	Blockade of the checkpoint receptor TIGIT prevents NK cell exhaustion and elicits potent anti-tumor immunity	Qing Zhang	Nature Immunity	832	2018
8	Exploring the NK cell platform for cancer immunotherapy	Jacob A Myers	Nature Reviews Clinical Oncology	797	2021
9	Human iPSC-Derived Natural Killer Cells Engineered with Chimeric Antigen Receptors Enhance Anti-tumor Activity	Ye Li	Cell Stem Cell	734	2018
10	Contribution of NK cells to immunotherapy mediated by PD-1/PD-L1 blockade	Joy Hsu	The Journal of Clinical Investigation	636	2018

(1) 细胞因子法: 在 NK 细胞培养扩增过程中, 细胞因子对 NK 细胞具有一定活化、增强细胞功能的作用。白细胞介素-15 (IL-15) 是 NK 细胞发育中重要的细胞因子, 可促进 NK 细胞的存活、增殖和细胞毒性。Dean 等^[32]使用 IL-15/IL-15Ra 混合物处理荷瘤小鼠, 研究发现, IL-15 给药可防止 NK 细胞功能丧失并改善肿瘤控制情况, 产生具有组织驻留特性和效应功能增强的肿瘤内 NK 细胞。同时,

Shi 等^[33]设计出一款抗 PD-L1/IL-15 的免疫细胞因子 LH-05, 在 TME 中可释放 IL-15 超级激活剂, 并通过刺激趋化因子 CXCL9 和 CXCL10 增加 NK 细胞的浸润, 以此增强 NK 细胞的抗肿瘤作用。

(2) CAR-NK 细胞免疫疗法: 近年来, CAR 修饰的免疫效应细胞疗法发展迅猛, 国内外已有多款 CAR-T 细胞疗法产品获批上市。但是, NK 细胞来源丰富, 具有先天杀伤肿瘤的作用并更有“目标

性”，不易发生 GvHD 和细胞因子释放综合征(CRS)而更具安全性^[34]。因此，CAR-NK 疗法在实体瘤方面具有一定的潜力。

Lee 等^[35]研究发现，靶向 PD-L1 的 CAR-NK 细胞被证明可以成功识别和消除头颈部鳞状细胞癌模型中的异质性肿瘤细胞群，且为日后联合使用 T 细胞免疫疗法抗肿瘤提供理论基础。间皮素(MSLN)是一种肿瘤分化抗原，在三阴性乳腺癌(TNBC)细胞上表达，使其成为 CAR-NK 疗法治疗 TNBC 的潜在靶点。Yang 等^[36]成功构建靶向 MSLN 的 CAR-NK 细胞，发现其能有效杀伤 TNBC 细胞系、减缓 TNBC 小鼠模型中的肿瘤生长、裂解 TNBC 患者特异性原代细胞或源自 TNBC 患者特异性类器官。并且，2021 年 11 月，我国自主研发的“靶向间皮素嵌合抗原受体 NK 细胞(CAR-NK)注射液”获批临床实验许可，可认为其促进我国 CAR-NK 疗法进入新阶段。

(3) 免疫检查点抑制法：NK 细胞活性受其表面抑制性受体影响，同时肿瘤细胞表面或 TME 中存在的免疫检查点配体可与 NK 细胞表面的免疫检查点相结合，进而影响 NK 细胞的活化、增殖及免疫功能，导致 NK 细胞耗竭甚至凋亡^[37-38]。因此，抑制免疫检查点成为增强 NK 细胞杀伤肿瘤细胞能力的一大策略。

TIGIT 作为抑制性受体，与相应配体结合后产生抑制信号，介导 TME 中 NK 细胞的耗竭，削弱 NK 细胞的毒性作用^[39]。Wang 等^[40]发现抗 TIGIT 单克隆抗体 vibostolimab 通过阻断 TIGIT/CD155 信号传导显著增强 NK 细胞对去势抵抗性前列腺癌的抗肿瘤作用，且能够在体内外增强活化的 NK 细胞介导的 T 细胞向肿瘤部位趋化。NKG2A 系 NK 细胞表面的一种抑制性受体，影响 NK 细胞对肿瘤细胞的细胞毒性。研究发现，莫纳利珠单抗是一种抗 NKG2A 抗体，可增强 NK 细胞对各种肿瘤细胞的活性，恢复 CD8⁺T 细胞功能，有效促进抗肿瘤的免疫活性^[41-42]。

(4) NK 细胞接合器法：NK 细胞接合器(NKCEs)为新一代合成的抗肿瘤分子，具有能够与肿瘤细胞的特定抗原及 NK 细胞激活受体结合的小分子量和结构域，因此可以在直接杀伤肿瘤细胞的同时促进 NK 细胞释放更多的细胞因子。同时，NKCEs 具有一定的靶向性，在到达肿瘤部位后释放 NK 细胞因子，在一定程度上有效避免机体出现“细

胞因子风暴”的问题，提高免疫细胞疗法的安全性。目前，NK 细胞接合器主要分为双特异性接合器(BiKE)和三特异性接合器(TriKE)，TriKE 较 BliKE 对肿瘤具有更佳的靶向性与杀伤性。

NK 细胞接合器通常接合有 CD16、NKG2D、NKp30 和 NKG2C 等受体以激活 NK 细胞。Song 等^[43]将靶向 NKG2D 和 2B4 受体的双特异性抗体(BsAb)开发为评估 NK 细胞功能的一种易于使用的策略，NK 细胞激活剂 BsAb(NKAB)以对称双二价形式构建，通过整合 NKG2D 和 2B4 信号激活 NK 细胞直接细胞毒性和 IFN- γ 的产生。同时，可以通过在 BiKE 中添加结构域的方法形成 TriKE 以提高 NK 的活性。Cheng 等^[44]设计出一款治疗 CD19⁺肿瘤的 TriKE——161519 TriKE，旨在将 CD19⁺肿瘤细胞吸引至 CD16⁺NK 细胞，且通过 IL-15 维持 NK 细胞的增殖与活性，结果显示，161519 TriKE 提高 NK 细胞的细胞毒性，上调 CD69、CD107a、IFN- γ 和 TNF- α 等因子的表达，且有效抑制体内淋巴瘤细胞的生长。除此之外，有研究发现，NK 细胞接合器较 T 细胞接合器具有更强的抗肿瘤作用且产生更少的促炎细胞因子。Xiao 等^[45]设计针对 BCMA 与 CD3 靶点的 T 细胞接合器(BTI)及针对 BCMA 与 CD16 靶点的 NK 细胞接合器(BKI)，研究发现，BKI 促进 NK 细胞活化并上调 CD69、CD107a、TNF- α 等表达，且体内外实验表明，BKI 较 BTI 具有更强的抗肿瘤作用并产生更少的促炎因子。

3.3 NK 细胞未来研究趋势

中药作为我国独具特色的传统自然资源之一，其有效活性成分丰富，作用机制多样，越来越多的中药材被研究发现用于肿瘤治疗，如石斛属中药生物碱可通过诱导肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤细胞迁移等机制发挥抗肿瘤、乳腺癌、结肠癌等作用^[46]，黄芩苷、甘草提取物等天然产物可逆转肿瘤细胞的耐药性以提高抗肿瘤疗效^[47]。同时，有研究发现，部分天然药物成分有利于协同 NK 细胞杀伤肿瘤细胞^[48-49]，提高 NK 细胞的增殖、浸润、抗肿瘤活性、细胞因子表达^[50-53]。据报道，中药活性成分在增强机体免疫力方面有一定的优势，可以调节免疫细胞平衡^[54]，促进免疫细胞增殖分化^[55]，调节免疫细胞功能并逆转免疫抑制作用以发挥抗肿瘤作用^[56]，且中药多糖因暂无研究发现会引起“细胞因子风暴”而被认为具有一定的安全性^[57]。此外，研究发现，三叶青提取物可有效体外诱导 NK 细胞分泌颗粒酶 B 和穿孔

素,且水煮脱糖阶段的三叶青提取物所培养的 NK 细胞活性与增殖能力更佳^[58]。不同个体因年龄、饮食、精神压力等方面的影响,其体内 NK 细胞的功能及数量存在一定的差异,且在体外培养 NK 细胞时,因个体差异化的问题,存在培养方案相同但 NK 细胞表型与功能差异大的情况。所以,优化 NK 细胞培养方案,寻找适用于大多数 NK 细胞体外培养方案,或针对个体提出 NK 细胞的个体化培养方案可成为未来研究方向之一。但通过对中英文文献的研究分析发现,在 NK 细胞的常规培养扩增方面,多采用各类细胞因子进行培养以保证 NK 细胞生长所需物质或提高 NK 细胞对肿瘤的杀伤作用^[59],将中药活性成分作为 NK 细胞培养条件组分之一进行长期培养的研究较少。基于中药及其活性成分复杂,具有广泛的药理作用,注重整体功能调理,作用于多个靶点通过多途径实现对疾病的治愈^[60],因此日后可强化此方面深入研究,探索可长期稳定有效提高 NK 细胞活性的中药成分,开发出一种能够特异性激活 NK 细胞、提高 NK 细胞增殖和细胞毒性且含中药成份的培养方案,以此减少外源细胞因子对人体带来“因子风暴”的可能性,完善中药活性成分对免疫细胞作用机制的研究,拓展中药的免疫研究及应用范围,推动中医药的现代化发展。

免疫细胞作为免疫系统的重要组成部分,各类免疫细胞因其独特的优势对肿瘤细胞都具有一定的杀伤作用。恒定自然杀伤 T 细胞(iNKT)是一类兼具 NK 细胞及 T 细胞受体的双属性免疫细胞,但是,人体血液中所含 iNKT 细胞较少,且在癌症患者体内能够获取的 iNKT 细胞更为有限,于体外扩增具有一定的挑战性。目前,Zhang 等^[61]从人源多能干细胞中研究培养出 iTNK 细胞,该细胞可以通过 CD3-TCR 信号转导和 NK 细胞受体介导 2 种途径以杀伤肿瘤细胞,为免疫细胞治疗策略提供新思路。同时,有研究者设计出一种三特异性纳米抗体(Tri-NAb),可同时有效结合且激活 NK 细胞及 CD8⁺ T 细胞,增强对肿瘤细胞的杀伤功能^[62]。因此,可认为,研究培养稳定兼具不同免疫细胞特征性且易于扩增的多属性细胞,或设计可同时激活免疫细胞的材料以提高细胞抗肿瘤能力,可作为日后的研究趋势之一。

实体瘤相对于血液瘤而言,其免疫抑制信号更强、细胞外基质更为致密,NK 细胞在 TME 中容易被诱导为可逆的耗竭状态,因此,深入研究实体瘤

的特点,提高 NK 细胞在体内的持久性与活性,抑制 TME 中的免疫抑制因素,继续寻找 NK 细胞有效抑制杀伤肿瘤的方法亦可认为是日后的研究重点与趋势。

4 结语与展望

NK 细胞作为免疫细胞中的重要组成部分之一,受到国内外学者广泛关注。通过 CiteSpace 软件分析 NK 细胞研究的发文量、研究力量、高频关键词和被引文献并绘制图表,根据结果可以直观地看出,近年来 NK 细胞对衰老细胞、病毒和肿瘤的有效作用与应用逐渐得到验证,且将其作为免疫治疗药物应用于肿瘤治疗尤其成为当下的热点话题。但是在研究力量的合作联系方面仍有一定的不足,因此日后需加强机构与作者之间的相互学习与合作,共同促进 NK 细胞的应用与发展。除此之外,NK 细胞体外培养方案仍需进一步优化,寻找含有中药活性成份或具有普遍适用性可大规模培养扩增 NK 细胞的方法,明晰其具体作用机制,深入探究有效抑制并杀伤实体瘤的免疫细胞疗法,为未来 NK 细胞疗法真正地广泛实践于临床提供帮助。

目前,全球暂无获批上市的 NK 细胞治疗药物,但有多项 NK 细胞治疗产品获批进入临床试验阶段,全球研发状态总体呈现前进的趋势。同时,自 2024 年 8 月 1 日起,我国颁布《人自然杀伤细胞制剂制备及放行检验规范》,该文件的颁布可认为有助于日后规范 NK 细胞制剂的制备和检验过程,且有利于推动细胞治疗产业的健康发展。

综上所述,NK 细胞免疫疗法作为生命科学领域中的重要方法,在抗肿瘤方面具有广泛的应用前景。随着研究者对肿瘤微环境的逐渐了解与深入,研究者仍需对 NK 细胞进行培养、修饰、改造,拟进一步提高 NK 细胞对肿瘤的杀伤能力,确保 NK 细胞疗法的安全性及有效性,为治疗肿瘤带来更多方法与策略。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

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.
 - [2] 刁小娟,石超群,李栋,等. 无动物源成分纯细胞因子从深低温冻存脐血中高效扩增 NK 细胞 [J]. *中国组织工程研究*, 2023, 27(10): 1572-1577.
- Diao X J, Shi C Q, Li D, et al. Efficient expansion of natural killer cells from cryopreserved umbilical cord blood by pure cytokine method without animal ingredients

- [J]. Chin J Tissue Eng Res, 2023, 27(10): 1572-1577.
- [3] Koh E K, Lee H R, Son W C, et al. Combinatorial immunotherapy with gemcitabine and *ex vivo*-expanded NK cells induces anti-tumor effects in pancreatic cancer [J]. Sci Rep, 2023, 13(1): 7656.
- [4] Zhu H, Kaufman D S. Engineered human pluripotent stem cell-derived natural killer cells: The next frontier for cancer immunotherapy [J]. Blood Sci, 2019, 1(1): 4-11.
- [5] Fang F, Xie S Q, Chen M H, et al. Advances in NK cell production [J]. Cell Mol Immunol, 2022, 19(4): 460-481.
- [6] Becker P S A, Suck G, Nowakowska P, et al. Selection and expansion of natural killer cells for NK cell-based immunotherapy [J]. Cancer Immunol Immunother, 2016, 65(4): 477-484.
- [7] Zhou Y Q, Cheng L, Liu L, et al. NK cells are never alone: Crosstalk and communication in tumor microenvironments [J]. Mol Cancer, 2023, 22(1): 34.
- [8] 葛瑶, 王春燕, 刘琦, 等. 体外培养外周血来源 NK 细胞纯度影响因素及其预测模型的构建[J]. 安徽医科大学学报, 2023, 58(7): 1205-1209, 1216.
- Ge Y, Wang C Y, Liu Q, et al. Factors affecting the purity of NK cells from peripheral blood cultured in vitro and construction of a prediction model [J]. Acta Univ Med Anhui, 2023, 58(7): 1205-1209, 1216.
- [9] Chen C M. Searching for intellectual turning points: Progressive knowledge domain visualization [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2004, 101(Suppl 1): 5303-5310.
- [10] Groth C, Maric J, Lázaro I G, et al. Hepatitis D infection induces IFN- β -mediated NK cell activation and TRAIL-dependent cytotoxicity [J]. Front Immunol, 2023, 14: 1287367.
- [11] Antonangeli F, Zingoni A, Soriani A, et al. Senescent cells: Living or dying is a matter of NK cells [J]. J Leukoc Biol, 2019, 105(6): 1275-1283.
- [12] Chelyapov N, Nguyen T T, Gonzalez R. Autologous NK cells propagated and activated *ex vivo* decrease senescence markers in human PBMCs [J]. Biochem Biophys Rep, 2022, 32: 101380.
- [13] Tang X F, Deng B L, Zang A P, et al. Characterization of age-related immune features after autologous NK cell infusion: Protocol for an open-label and randomized controlled trial [J]. Front Immunol, 2022, 13: 940577.
- [14] Bakhtiyaridovvombaygi M, Yazdanparast S, Mikanik F, et al. Cytokine-induced memory-like NK cells: Emerging strategy for AML immunotherapy [J]. Biomed Pharmacother, 2023, 168: 115718.
- [15] Foley B, Cooley S, Verneris M R, et al. Human cytomegalovirus (CMV)-induced memory-like NKG2C(+) NK cells are transplantable and expand in vivo in response to recipient CMV antigen [J]. J Immunol, 2012, 189(10): 5082-5088.
- [16] Gamliel M, Goldman-Wohl D, Isaacson B, et al. Trained memory of human uterine NK cells enhances their function in subsequent pregnancies [J]. Immunity, 2018, 48(5): 951-962.e5.
- [17] Marin N D, Krasnick B A, Becker-Hapak M, et al. Memory-like differentiation enhances NK cell responses to melanoma [J]. Clin Cancer Res, 2021, 27(17): 4859-4869.
- [18] Allard B, Allard D, Buisseret L, et al. The adenosine pathway in immuno-oncology [J]. Nat Rev Clin Oncol, 2020, 17(10): 611-629.
- [19] Hosonuma M, Yoshimura K. Association between pH regulation of the tumor microenvironment and immunological state [J]. Front Oncol, 2023, 13: 1175563.
- [20] Zhang Y F, Guo F F, Wang Y F. Hypoxic tumor microenvironment: Destroyer of natural killer cell function [J]. Chin J Cancer Res, 2024, 36(2): 138-150.
- [21] Li Y H, Huang M, Wang M E, et al. Tumor cells impair immunological synapse formation via central nervous system-enriched metabolite [J]. Cancer Cell, 2024, 42(6): 985-1002.e18.
- [22] Chaicharoenaudomrung N, Kunhorm P, Noisa P. Cordycepin enhances the cytotoxicity of human natural killer cells against cancerous cells [J]. Biol Pharm Bull, 2023, 46(9): 1260-1268.
- [23] Lee Y, Park A, Park Y J, et al. Ginsenoside 20(R)-Rg3 enhances natural killer cell activity by increasing activating receptor expression through the MAPK/ERK signaling pathway [J]. Int Immunopharmacol, 2022, 107: 108618.
- [24] Lemieszek M K, Adameczyk P, Komaniecka I, et al. (1 $\rightarrow$ 3)- α -D-glucooligosaccharides increase the killing capacity of NK cells against selected human colon cancer cells [J]. Molecules, 2023, 28(10): 4212.
- [25] Nakamura T, Nakade T, Sato Y, et al. Delivering mRNA to a human NK cell line, NK-92 cells, by lipid nanoparticles [J]. Int J Pharm, 2023, 636: 122810.
- [26] Im S, Jang D, Saravanakumar G, et al. Harnessing the formation of natural killer-tumor cell immunological synapses for enhanced therapeutic effect in solid tumors [J]. Adv Mater, 2020, 32(22): e2000020.
- [27] Sim T, Choi B, Kwon S W, et al. Magneto-activation and magnetic resonance imaging of natural killer cells labeled with magnetic nano complexes for the treatment of solid tumors [J]. ACS Nano, 2021, 15(8): 12780-12793.
- [28] 施明, 谢云波, 王福生. 肿瘤免疫细胞治疗: 前景与挑

- 战 [J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2024, 31(1): 1-9.
- Shi M, Xie Y B, Wang F S. Immune cell therapy for tumor: Prospects and challenges [J]. *Chin J Cancer Biother*, 2024, 31(1):1-9.
- [29] Myers J A, Miller J S. Exploring the NK cell platform for cancer immunotherapy [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2021, 18(2): 85-100.
- [30] Zacharakis N, Huq L M, Seitter S J, et al. Breast cancers are immunogenic: Immunologic analyses and a phase II pilot clinical trial using mutation-reactive autologous lymphocytes [J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(16): 1741-1754.
- [31] Walle T, Kraske J A, Liao B Y, et al. Radiotherapy orchestrates natural killer cell dependent antitumor immune responses through CXCL8 [J]. *Sci Adv*, 2022, 8(12): eabh4050.
- [32] Dean I, Lee C Y C, Tuong Z K, et al. Rapid functional impairment of natural killer cells following tumor entry limits anti-tumor immunity [J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 683.
- [33] Shi W Q, Liu N, Liu Z X, et al. Next-generation anti-PD-L1/IL-15 immunocytokine elicits superior antitumor immunity in cold tumors with minimal toxicity [J]. *Cell Rep Med*, 2024, 5(5): 101531.
- [34] Dagher O K, Posey A D Jr. Forks in the road for CAR T and CAR NK cell cancer therapies [J]. *Nat Immunol*, 2023, 24(12): 1994-2007.
- [35] Lee M Y, Robbins Y, Sievers C, et al. Chimeric antigen receptor engineered NK cellular immunotherapy overcomes the selection of T-cell escape variant cancer cells [J]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9(3): e002128.
- [36] Yang M, Guan T, Chen C F, et al. Mesothelin-targeted CAR-NK cells derived from induced pluripotent stem cells have a high efficacy in killing triple-negative breast cancer cells as shown in several preclinical models [J]. *J Immunother*, 2023, 46(8): 285-294.
- [37] Bexte T, Alzubi J, Reindl L M, et al. CRISPR-Cas9 based gene editing of the immune checkpoint NKG2A enhances NK cell mediated cytotoxicity against multiple myeloma [J]. *Oncoimmunology*, 2022, 11(1): 2081415.
- [38] Liu X W, Song J N, Zhang H, et al. Immune checkpoint HLA-E: CD94-NKG2A mediates evasion of circulating tumor cells from NK cell surveillance [J]. *Cancer Cell*, 2023, 41(2): 272-287.e9.
- [39] Zhang Q, Bi J C, Zheng X D, et al. Blockade of the checkpoint receptor TIGIT prevents NK cell exhaustion and elicits potent anti-tumor immunity [J]. *Nat Immunol*, 2018, 19(7): 723-732.
- [40] Wang F M, Liu S, Liu F, et al. TIGIT immune checkpoint blockade enhances immunity of human peripheral blood NK cells against castration-resistant prostate cancer [J]. *Cancer Lett*, 2023, 568: 216300.
- [41] André P, Denis C, Soulas C, et al. Anti-NKG2A MAb is a checkpoint inhibitor that promotes anti-tumor immunity by unleashing both T and NK cells [J]. *Cell*, 2018, 175(7): 1731-1743.e13.
- [42] Melero I, Ochoa M C, Molina C, et al. Intratumoral co-injection of NK cells and NKG2A-neutralizing monoclonal antibodies [J]. *EMBO Mol Med*, 2023, 15(11): e17804.
- [43] Song A Y, Kim H, Kim J M, et al. Bispecific antibody designed for targeted NK cell activation and functional assessment for biomedical applications [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2021, 13(36): 42370-42381.
- [44] Cheng Y, Zheng X D, Wang X F, et al. Trispecific killer engager 161519 enhances natural killer cell function and provides anti-tumor activity against CD19-positive cancers [J]. *Cancer Biol Med*, 2020, 17(4): 1026-1038.
- [45] Xiao X H, Cheng Y, Zheng X D, et al. Bispecific NK-cell engager targeting BCMA elicits stronger antitumor effects and produces less proinflammatory cytokines than T-cell engager [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1113303.
- [46] 杨奕, 周琳, 柳航, 等. 石斛属中药生物碱抗肿瘤药理作用及机制研究进展 [J]. *药物评价研究*, 2024, 47(6): 1386-1392.
- Yang Y, Zhou L, Liu H, et al. Progress on anti-tumor pharmacological effects and mechanism of alkaloids in traditional Chinese medicine of *Dendrobium Sw* [J]. *Drug Eval. Res*, 2024, 47(6): 1386-1392.
- [47] 刘彦娟, 曹雨虹, 匡荣. 肿瘤多药耐药发生机制及中药逆转研究进展 [J]. *中国药理学杂志*, 2024, 59(7): 561-570.
- Liu Y J, Cao Y H, Kuang R. Research progress of mechanism of tumor multidrug resistance and reversal by traditional Chinese medicine [J]. *Chin Pharm J*, 2024, 59(7): 561-570.
- [48] 阎学伟, 龚陈媛, 祝晓雯, 等. 玫瑰树碱促进 NK 细胞识别与杀伤非小细胞肺癌细胞的研究 [J]. *中国药理学通报*, 2020, 36(9): 1240-1247.
- Yan X W, Gong C Y, Zhu X W, et al. Research on ellipticine promoting NK cells to recognize and kill non-small cell lung cancer cells [J]. *Chin Pharmacol Bull*, 2020, 36(9): 1240-1247.
- [49] 马丙旭, 席作武, 牛明了, 等. NK 细胞联合当归多糖对结肠癌细胞的体外协同杀伤作用及机制研究 [J]. *免疫学杂志*, 2020, 36(9): 796-801.
- Ma B X, Xi Z W, Niu M L, et al. Synergistic killing effect

- of natural killer cells combined with *Angelica sinensis* polysaccharide against colon cancer cells *in vitro* and its mechanism [J]. *Immunol J*, 2020, 36(9): 796-801.
- [50] Yan X W, Yao C, Fang C, et al. Rocaglamide promotes the infiltration and antitumor immunity of NK cells by activating cGAS-STING signaling in non-small cell lung cancer [J]. *Int J Biol Sci*, 2022, 18(2): 585-598.
- [51] Li C X, Liu Y, Zhang Y Z, et al. Astragalus polysaccharide: A review of its immunomodulatory effect [J]. *Arch Pharm Res*, 2022, 45(6): 367-389.
- [52] Del Cornò M, Gessani S, Conti L. Shaping the innate immune response by dietary glucans: Any role in the control of cancer?[J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(1): 155.
- [53] Hwang T L, Chang C H. Oridonin enhances cytotoxic activity of natural killer cells against lung cancer [J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 122: 110669.
- [54] 黄武祯, 陈斯宁, 黎展华. 黄芪活性成分调控 Th17/Treg 细胞免疫平衡作用的研究进展 [J/OL]. 中华医院感染学杂志, 2024: 1-6. (2024-10-09). <https://kns.cnki.net/KCMS/detail/detail.aspx?filename=ZHYH2024100800U&dbname=CJFD&dbcode=CJFQ>. Huang W Z, Chen S N, Li Z H. Research progress on regulating immune balance of Th17/Treg cells by active components of *Astragalus membranaceus* [J/OL]. *China Ind Econ*, 2024: 1-6. (2024-10-09). <https://kns.cnki.net/KCMS/detail/detail.aspx?filename=ZHYH2024100800U&dbname=CJFD&dbcode=CJFQ>.
- [55] 邱涵, 吕晓君. 石斛枸杞颗粒对小鼠免疫功能的影响 [J]. 安徽医药, 2019, 23(3): 458-462. Qiu H, Lyu X J. Experimental study on enhancing immunity function of *Dendrobium medlar* granules in mice [J]. *Anhui Med Pharm J*, 2019, 23(3): 458-462.
- [56] 王成志, 刘一帆, 张晓青, 等. 中药活性成分调控免疫细胞抗肺癌研究进展 [J]. 药物评价研究, 2024, 47(9): 2157-2167. Wang Z C, Liu Y F, Zhang X Q, et al. Research progress of active components of Chinese materia medica regulating immune cells against lung cancer [J]. *Drug Eval Res*, 2024, 47(9): 2157-2167.
- [57] Xie Z Y, Jiang N H, Lin M Q, et al. The mechanisms of polysaccharides from tonic Chinese herbal medicine on the enhancement immune function: A review [J]. *Molecules*, 2023, 28(21): 7355.
- [58] 王莹, 章松平, 俞哲, 等. 三叶青提取物对体外培养 NK 细胞功能的影响 [J]. 医学研究杂志, 2018, 47(2): 155-159. Wang Y, Zhang S P, Yu Z, et al. Effect of the extract of *Radix tetragymnis* on the function of NK cells *in vitro* [J]. *J Med Res*, 2018, 47(2): 155-159.
- [59] Choi Y H, Lim E J, Kim S W, et al. IL-27 enhances IL-15/IL-18-mediated activation of human natural killer cells [J]. *J Immunother Cancer*, 2019, 7(1): 168.
- [60] 吴潍. 中药的整体调节作用机制浅析 [J]. 现代中西医结合杂志, 2006, 15(17): 2304-2305. Wu W. Analysis on the overall regulatory mechanism of traditional Chinese medicine [J]. *Mod J Integr Tradit Chin West Med*, 2006, 15(17): 2304-2305.
- [61] Zhang Y F, He Y Y, Dai C Y, et al. Generation of dual-attribute iTNK cells from hPSCs for cancer immunotherapy [J]. *Cell Rep Methods*, 2024, 4(9): 100843.
- [62] Ye Q N, Zhu L, Liang J, et al. Orchestrating NK and T cells via tri-specific nano-antibodies for synergistic antitumor immunity [J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 6211.

[责任编辑 齐静雯]