

# 自然杀伤细胞在急性髓细胞白血病治疗中的研究进展

曲逸文<sup>1,2</sup>, 宁晓寒<sup>2</sup>, 李颖<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>青岛大学医学部血液病学, 山东 青岛

<sup>2</sup>康复大学青岛中心医院(青岛市中心医院)血液科, 山东 青岛

收稿日期: 2024年9月9日; 录用日期: 2024年10月2日; 发布日期: 2024年10月11日

## 摘要

急性髓细胞白血病(Acute Myeloid Leukemia, AML)是一种具有异质性遗传格局和复杂克隆进化特征的侵袭性血液系统恶性肿瘤。这种病在各个年龄段都有可能发生, 而且随着年龄的增长, 发病率也会越来越高。目前治疗AML面临着原发耐药和早期复发等挑战, 因此需要寻找新的治疗方法。免疫治疗主要通过激活机体免疫反应来攻击肿瘤细胞, 而不同于传统的化学疗法。造血干细胞移植也是依赖于供体免疫细胞对宿主白血球进行攻击和消灭以达到治疗白血病的目的。近年来, 免疫治疗在AML治疗中受到越来越多的关注, 以增强免疫应答为目的的新型抗肿瘤治疗策略的兴起, 使自然杀伤(Nature Kill, NK)细胞成为备受关注的领域。NK细胞是一种可以直接识别抗原、非特异性地杀伤肿瘤细胞的机体固有免疫系统的细胞毒性淋巴细胞, 是机体防御系统的第一道屏障。本文将对目前在急性髓系白血病治疗中NK细胞及其应用进展的机制探索进行总结。

## 关键词

急性髓细胞白血病, 免疫治疗, 自然杀伤细胞

# Advancements in the Therapeutic Application of Natural Killer Cells in Acute Myeloid Leukemia

Yiwen Qu<sup>1,2</sup>, Xiaohan Ning<sup>2</sup>, Ying Li<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Hematology, Medical Science Center of Qingdao University, Qingdao Shandong

<sup>2</sup>Department of Hematology, Qingdao Central Hospital of University of Health and Rehabilitation Sciences (Qingdao Central Hospital), Qingdao Shandong

Received: Sep. 9<sup>th</sup>, 2024; accepted: Oct. 2<sup>nd</sup>, 2024; published: Oct. 11<sup>th</sup>, 2024

\*通讯作者。

文章引用: 曲逸文, 宁晓寒, 李颖. 自然杀伤细胞在急性髓细胞白血病治疗中的研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(10): 322-330. DOI: 10.12677/acm.2024.14102659

## Abstract

Acute myeloid leukemia (AML) is an aggressive hematologic malignancy characterized by a heterogeneous genetic profile and complex clonal evolution. AML can occur across all age groups, with an increasing incidence as age advances. Current treatment of AML is challenged by primary resistance and early relapse, underscoring the need for novel therapeutic strategies. Unlike traditional chemotherapy, immunotherapy targets tumor cells by activating the body's immune response. Hematopoietic stem cell transplantation also relies on donor immune cells to attack and eradicate host leukemic cells, serving as a therapeutic approach for leukemia. In recent years, immunotherapy has garnered growing attention in the treatment of AML. The emergence of novel anti-tumor strategies aimed at enhancing immune responses has highlighted the importance of natural killer (NK) cells. NK cells are cytotoxic lymphocytes of the innate immune system, capable of directly recognizing antigens and non-specifically killing tumor cells, serving as the first line of defense in the body's immune system. This review will summarize the current mechanistic insights and therapeutic advancements in the application of NK cells in the treatment of AML.

## Keywords

Acute Myeloid Leukemia, Immunotherapy, Natural Killer Cell

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

急性髓细胞白血病(acute myeloid leukemia, AML)是白血病中最常见的类型之一,是一种侵袭性的血液系统恶性肿瘤,具有异质性的遗传格局和复杂的克隆进化特征[1], AML 的发病可出现在各个年龄段,随着年龄的增长,发病率也会增加[2]。研究显示,AML 患者初诊年龄较大,成人发病率高于儿童[3]。由于年龄的因素,AML 的预后很差。治疗方案的优化和风险分层使 AML 的治疗结果得到了改善,总生存率得到了提高。标准的治疗方法是使用蒽环类药物和阿糖胞苷的高剂量化疗,使 80~90%的患者达到完全缓解的状态,然后进行额外的化疗或异基因造血干细胞移植(hematopoietic stem cell transplantation, HSCT) [4]。尽管缓解率高,但 50%~70%的患者会复发[5]。研究表明,即使在第二次缓解中使用强化再诱导化疗和 HCT,复发 AML 的结果仍然非常差[3]。

在目前对于 AML 的治疗中,原发耐药和早期复发是具有挑战性和亟待解决的一大重要问题,因此,寻找治疗 AML 的新疗法势在必行[3]。难治性 AML 发生率约 10~40%,预后差,中位生存期不到 1 年[6]。2010 年 NCCN 指南定义难治性 AML 的诊断标准[7]为:(1) 诱导缓解治疗无效;(2) 首次 CR (Completely Review, CR1)后 6~12 个月内复发;(3) CR1 后 6~12 个月后复发,原诱导方案治疗无效;(4) 具有 2 次或 2 次以上复发;(5) 髓外白血病持续存在。复发白血病诊断标准[8]: CR 后外周血重新出现白血病细胞或骨髓原始细胞>5%或髓外出现白血病细胞浸润。对骨髓中原始细胞比例较低(5%~20%)的患者,应重复骨髓检查以除外其他原因如巩固化疗后骨髓重建等。近年来,随着分子生物学技术的发展,AML 高度异质性的复杂特征得到了更深的理解,从而出现一些新的治疗策略,包括新的细胞毒性药物组成新的化疗方案、靶向治疗、免疫治疗等,这些新的治疗使耐药的患者能够再次获得缓解,延长了患者的生存时间[9]。

AML 治疗方案的选择需要结合患者年龄、体能状态、合并症、细胞遗传学与分子生物学特征、患者意愿等多方面的利弊来权衡判断[3]。免疫治疗不同于传统化疗,主要通过激活免疫反应来攻击肿瘤细胞[5], HSCT 也是依赖于供体免疫细胞攻击和杀伤宿主白血病细胞而治疗白血病的[7],因此,免疫治疗在治疗 AML 中越来越受到关注。近年来,以增强免疫应答为目的新的抗肿瘤治疗策略的兴起,使自然杀伤(nature kill, NK)细胞成为人们关注的焦点。NK 细胞是机体固有免疫系统的细胞毒性淋巴细胞,是机体防御体系的第一道屏障,无须抗原预先致敏就可以直接识别,非特异性地杀伤肿瘤细胞[10]。NK 细胞过继免疫治疗成为新的肿瘤治疗策略[11]。本文将总结当前关于 NK 细胞的机制探索,就目前关于 NK 细胞对于急性髓系白血病的杀伤机制及治疗进展方面等进行综述。

## 2. NK 细胞的特点

NK 细胞是免疫系统的一个组成部分,具有细胞毒性和免疫调节双重功能,表面特异性表达 CD56 和 CD16,不表达 CD3,占外周血淋巴细胞的 10%~15%。根据表达分子表面强度的差异又将 NK 细胞分为 CD56dim CD16bright 和 CD56bright CD16dim 两种亚型,其中 CD56dim CD16bright 亚型主要分布于外周血,表达免疫球蛋白样受体(killer cell inhibitory receptor, KIR),具有高杀伤活性;而 CD56bright CD16dim 亚型主要分布于周围淋巴器官,以分泌 IFN- $\gamma$ 、IL-12、IL-15 等起到免疫调节作用的细胞因子[12] [13]。

与 T 和 B 淋巴细胞不同的是, NK 细胞是人体免疫的第一道防线,可以非特异性地迅速杀死肿瘤或病毒感染的细胞[10] [14]。NK 细胞的杀伤作用主要通过穿孔素/颗粒酶途径和细胞凋亡途径等直接杀伤作用及分泌细胞因子等机制起效[15]。除此之外, NK 细胞还可以通过抗体依赖性细胞介导的细胞毒作用(antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC)发挥抗白血病效应[16]。

同时, NK 细胞也是机体过继免疫治疗中十分重要的一环。NK 细胞对恶性肿瘤和病毒感染性疾病具有天然的细胞毒性和治疗潜力。研究发现, NK 细胞的肿瘤浸润与肿瘤患者的存活时间延长有关,而与肿瘤风险降低有关的是细胞毒性更强的 NK 细胞。从健康供体到癌症患者的同种异体过继转移 NK 细胞已经显示出作为控制或逆转多种人类恶性肿瘤(包括多发性骨髓瘤和 AML)发展的有效手段。然而,这种治疗方法仍有许多问题,例如活化受体的丧失、转移的 NK 细胞残余细胞毒性,以及在强化条件下,血液学和非血液学毒性的出现,影响了使用过继转移 NK 细胞的长期癌症治疗效果。

## 3. NK 细胞抗 AML 的机制

### 3.1. NK 细胞的受体及配体

NK 细胞表达多种不同的受体,根据受体在靶细胞表面相对应的配体不同进行分类[17]:人白细胞抗原-I(HLA-I)类分子特异性受体、非 HLA-I 类分子特异性受体和其他受体。HLA-I 类分子特异性受体识别的配体是 HLA-I 类分子,包括免疫球蛋白样超家族受体杀伤细胞免疫球蛋白样受体(killer cell immunoglobulin-like receptors, KIR)家族和免疫球蛋白样转录物(immunoglobulin like transcripts, ILT)家族以及 C 型凝集素超家族受体 CD94/NKG2。非 HLA-I 类分子特异性受体包括 NKG2D [18]和天然细胞毒受体(natural cytotoxicity receptors, NCR) [19]。NKG2D 识别的配体是应激诱导的 MHC-I 相关链 A、B 分子(MHC class I-related chain A and chain B, MICA/MICB) [20]和巨细胞病毒糖蛋白 UL1b 结合蛋白(UL1b binding proteins, ULBP) [21]。

从 NK 细胞表达的受体功能上将它们分为抑制性受体和激活性受体两大类[19]。抑制性受体包括 KIR 抑制性受体、CD94/NKG2A、B 等,均为 HLA-I 类分子特异性受体;NK 细胞的主要激活受体为天然细胞毒受体(NCR: NKp30, NKp46, NKp44)、NKG2D 和 DNAM-1 等。

NK 细胞通过表达多种受体,整合抑制性受体和激活性受体转导的负性信号和活化信号,使机体能够

区分自身正常细胞和 HLA-I 分子水平下调或丢失的异常细胞。当细胞表面 MHC-I 类分子发生改变(减少或缺失)时,活化信号占主导地位,使 NK 细胞活化产生杀伤作用,即 NK 细胞的“自我缺失”识别模式[22]。因此,当白血病靶细胞上 MHC-I 表达降低或活化性配体表达增高时, NK 细胞的活化性信号超过抑制性信号, NK 细胞的杀伤功能就被激活,从而起到抗白血病的效应。因此, NK 细胞的杀伤功能也与其表面活化性和抑制性受体与其相应的特异性配体相互作用所介导的信号间的平衡来实现[23]。当这些受体及其配体的表达失衡时, NK 细胞对肿瘤细胞的识别被阻碍使肿瘤产生进展。

### 3.2. AML 患者 NK 相关受体配体的变化

在 AML 患者中,某些激活性受体,如 NKG2D、NKp46、NKp30 等表达水平较高[24]。激活受体的表达依赖于 AML 细胞表面的相对应配体[25]。此外,患者自身的身体情况也会对 NK 细胞受体产生影响。Fauriat 等[26]报道,AML 患者中 NKp30 和 NKp46 的表达在诊断时降低,但在 CR 后部分恢复,复发时再次下降。Chretien 等[27] [28]研究发现, NKp30 和 NKp46 受体表达降低的患者的总体和无复发、无进展生存率相较于受体高表达的患者更高。这些研究表明, NK 细胞的活化受体极有可能与 AML 的发病及预后相关。

激活受体的配体在 AML 中的表达也受到相关机制的调控。Nowbakht 等[29]证明 AML 细胞表面 NKG2D 配体(NKG2DL; MICA/MICB 和 ULBP1-3)缺失或低水平表达。这是 AML 细胞避免免疫识别的一种途径,这些配体以可溶性的形式从细胞表面释放出来,通过金属蛋白酶切割或进入外泌体。Sailh、Hilpert 等人研究表明[30] [31]这些 NKG2D 配体常出现在 AML 患者的血清中,促进 NKG2D 的下调,从而使 NK 细胞丧失经由 NKG2D 途径激活的细胞毒能力。因此,可溶性 MICA、MICB 和 ULBP1 水平低的 AML 患者更有可能达到缓解,且生存期更长。Sanchez-Correa 等[25]研究发现, DNAM-1 配体,例如 CD112、CD155 等,在 AML 患者中高表达。我们现在仍需要进一步的研究来证实此假设,并且需要进一步的实验及试验来确定这些激活受体高表达是否可以提高 AML 细胞的免疫识别能力。

Sandoval 等[24]研究证实,在 AML 患者中 CD158b (KIR2KL2/L3)和 NKG2A 等抑制性受体的表达均高于健康人,这会导致 NK 细胞的细胞毒性作用减弱,分泌细胞因子(如 IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ )的能力下降。由此说明,在 AML 患者体内, NK 细胞的抑制性受体表达也发生了改变。

## 4. NK 细胞抗 AML 的临床应用

### 4.1. 自体 NK 细胞扩增治疗

20 世纪 80 年代,研究发现白介素-2 (interleukin-2, IL-2)能在体外显著增强 NK 细胞的功能,通过体外培养后回输至肿瘤患者体内后,可以取得一定的抗肿瘤作用,但同时大剂量 IL-2 也会对人体产生不可耐受的毒性[32]。有临床前研究[33]表明,低剂量 IL-2 可以通过恢复 NK 细胞受体的表达和提高 NK 细胞的细胞毒性来达到治疗 AML 的效果,但临床效果评估不佳。这可能是由于 IL-2 在诱导自体 NK 细胞扩增的同时还能引起调节性 T 细胞的扩增,而后者可抑制 NK 细胞的增殖和功能[34]。种种限制让同种异体 NK 细胞在人们探索中成为了一个新方向。

### 4.2. 异体 NK 细胞输注治疗

#### 4.2.1. 造血干细胞移植联合异基因 NK 细胞输注治疗

免疫细胞中的 NK 细胞在移植后早期 T 细胞耗尽时最先恢复,使其在抗白血病方面发挥了独特的作用[12]。Ruggeri 研究[35] 112 例接受移植后的高风险 AML 患者发现,异基因 NK 细胞在 HSCT 中介导了强大的移植物抗白血病效应(graft-versus-leukemia, GVL),并能够降低移植物抗宿主病(graft-versus-host-



disease, GVHD)的发生率。在临床前的初步研究表明,在预先植入人类 AML 细胞的 NOD/SCID 小鼠中输注人同种异体 NK 细胞,能够清除小鼠白血病细胞并提高存活率。关于供体 NK 细胞的 GVL 效应在接受异基因 HSCT 的 AML 患者中得到证实[36]。

#### 4.2.2. 非移植环境中异体 NK 细胞输注治疗

Miller 等[37]人在 21 世纪初首先证实了单独使用同种异体 NK 细胞治疗白血病的疗效和安全性。这项研究表明,在 19 名预后不良的 AML 患者中,在 KIR 错配时,5 名体内输入扩增的 NK 细胞是可行且有效的,而缓解率则上升至 80%。Achanova 等[38]人也证实了受者免疫反应中某些成分对 NK 细胞的抗白血病活性的重要影响、NK 细胞扩增与化疗后血清细胞因子的浓度有关、调节性 T 细胞数量的扩大及严重影响输注的杀伤作用。这些研究成果给 AML 患者在临床治疗中带来了新的希望。

#### 4.3. CAR-NK 细胞治疗

AML 中两个主要靶点是 CD123 与 CD33,尤其是 CD33 表达于 80~90%的 AML 患者原始细胞,这为免疫疗法提供了一个有吸引力的靶标。作为一种天然免疫细胞,NK 细胞为 CAR 修饰细胞免疫治疗研究提供了新的方向,其特点是不需要预先致敏的自发性毒性,不受限制的 MHC 和独特的 ADCC 功能。一项针对 CD33 的 CAR-NK 的 I 期临床研究可证明注射 CD33-CAR-NK 的安全和耐受良好。研究[39]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治疗 AML,可减少免疫耐受并不会出现 GVHD。已有靶向 AML 的 CAR-NK 在体外实验和动物模型中均取得显著效果,能明显延长 AML 小鼠的存活时间[40] [41]。上述研究表明,CD4+ CAR-NK 细胞治疗 CAR-NK 细胞作为一种新型针对 AML 的免疫疗法具有较好的前景。

#### 4.4. NK 细胞的联合治疗

随着人们对于 AML 分子生物学及免疫治疗机制的探讨,联合用药取长补短逐步成为人们提高 AML 治疗效果的新思路。NK 细胞可通过其细胞毒能力导致肿瘤细胞的溶解。然而,肿瘤细胞也可以通过不同的机制逃逸 NK 细胞的杀伤,导致肿瘤细胞对于 NK 产生耐药。这些挑战使得人们探索基于 NK 细胞的联合治疗,旨在改变 NK 细胞及肿瘤细胞表面有关分子的表达。

##### 4.4.1. 联合单克隆抗体治疗

在对 AML 的研究中,目前已鉴定多种与 AML 相关的抗原,包括 CD33、CD123 等[42]。而单克隆抗体能选择性地靶向 AML 特异性抗原,以破坏肿瘤的增殖途径或传递药物毒性,并且不会激活或增强宿主对白血病的免疫系统。基于 NK 细胞独特的 ADCC 作用,研究发现 Fc 优化的抗体将 AML 相关抗原与 NK 细胞靶向结合起来,有效地增强 ADCC 作用[43]。AML 相关抗原的多样性,为各种 Fc 带来多种可能性。

##### 4.4.2. 联合 PD-1/PD-L1 阻断剂治疗

程序性死亡受体-1 (programmed death-1, PD-1)/程序性死亡受体 1 的配体(programmed death ligand 1, PD-L1)免疫疗法通过阻断 PD-1/PD-L1 信号通路,使肿瘤细胞死亡,给病人带来新的希望。其治疗肿瘤的潜力多种多样。除 T 细胞外,NK 细胞也介导 PD-1/PD-L1 免疫疗法。Hsu 等研究[44]表明,活化的 NK 细胞表达 PD-1,而当肿瘤细胞表达 PD-L 时,两者的相互作用导致 NK 细胞反应降低,从而使肿瘤发生免疫逃逸。进一步研究结果证实,通过对 PD-1/PD-L1 的阻断,有效恢复了 NK 细胞的杀伤功能。因此,阻断 PD-1/PD-L1 可通过激活 NK 细胞在 AML 中显示出较好的治疗效果[45]。这些研究结果表明,该途径值得进一步研究。

### 4.4.3. 联合靶向化疗药物治疗

近年来, 由于免疫学、细胞遗传学和分子生物学在白血病的诊断和治疗中的广泛应用, 人们对 AML 发病起驱动作用的关键信号分子失调机制有了深入的认识, 小分子药物、单克隆抗体和许多靶向免疫治疗越来越成为新型的抗肿瘤治疗手段。

#### 1) FMS 样酪氨酸激酶 3 (FMS-like tyrosine kinase 3, FLT3)抑制剂

FLT3 是受体酪氨酸激酶家族成员, 广泛表达于造血祖细胞表面, 在大多数 AML 原始细胞上过表达, 在多能造血干细胞增殖、生存、分化中起关键作用。FLT3 基因突变是 AML 中最常见的基因组突变, 在 AML 中的突变率约 30% [46]。目前针对 FLT3 突变已开发出多种靶向抑制剂, 包括 Lestaurtinib、索拉非尼、吉瑞替尼、Quizartinib 等[47]。研究发现, 吉瑞替尼不仅可以上调肿瘤细胞 NKG2DL 的表达, 还可以上调 NK 细胞 NKG2D 的表达, 从而阻断肿瘤免疫逃逸[48]。同时也有研究表明, 分子靶向药物舒尼替尼(Schunitini)和索拉非尼(Solafini)具有诱导肿瘤细胞表达 NKG2D 的免疫调节功能, 从而提高 NK 细胞杀伤肿瘤细胞的能力。

#### 2) Bcl-2 抑制剂

Venetoclax 是一种选择性的、口服生物利用度高的 Bcl-2 抑制剂, 在多种血液肿瘤中具有治疗潜力。Bcl-2 在白血病干细胞表面高表达, 应用 Bcl-2 抑制剂可以增强 AML 细胞对低甲基化药物的敏感性[49]。Wu 等研究证实[50], Venetoclax 可通过 NFK- $\beta$  信号通路选择性诱导 AML 细胞表面 NK 激活性受体相对应配体 NKG2DL 的增加。这说明 Venetoclax 联合 NK 细胞可协同作用于 AML 细胞, 诱导细胞溶解。

#### 3) 去甲基化药物

对于不能耐受强烈化疗的 AML 患者, 采用低强度的去甲基化药物或低剂量阿糖胞苷的化疗方案对延长患者的生存率也有很大作用。地西他滨是一种代表性的去甲基化药物, Vasu 等发现[51]地西他滨能诱导 NKG2D 的上调从而增强 NK 细胞对 AML 细胞的杀伤。另外, 在异种移植的 AML 小鼠模型中, 地西他滨还可通过 NKp44 的上调增强 NK 细胞介导的 AML 细胞杀伤[52]。这些研究表明地西他滨可以通过多种机制增强 NK 细胞的活性, 达到抗肿瘤作用。

#### 4) 其他药物

目前处于临床试验阶段或已用于临床的治疗 AML 的常用药物除上述讨论的药物外, 还包括 IDH 抑制剂、mTOR 抑制剂、蛋白酶体抑制剂、细胞毒药物(蒽环类、生物碱)等[6]。但 NK 细胞与这些药物的联合应用的研究目前仍较少, 效果与机制尚不明确, 有待进一步研究确定。

## 5. 总结

AML 患者近年来在个性化和替代性治疗上有了一定的进步, 但是对于 AML 患者的治疗需求仍然不能得到满足。因此, 针对 AML 患者的治疗热点仍然是寻找复发率低、生存期长、不良反应较轻的治疗方法。NK 细胞输注的治疗策略具有广阔的前景, 但上述研究结果对于晚期患者如复发性或难治性 AML 患者来说只是暂时性和非治愈性的。因此, 如何寻求一条能让患者得到长久舒缓的自然之路, 就变得格外重要。这促使我们需要更好地了解 NK 细胞对于 AML 的作用机制及肿瘤免疫逃逸机制, 了解 NK 细胞的发育过程和它在疾病中的作用, 探寻在 AML 患者治疗上的新机会。

## 参考文献

- [1] 季晓君, 赵廷丽, 苗雷, 等. 急性髓系白血病的靶向治疗药物研发进展[J]. 肿瘤防治研究, 2023, 50(4): 413-421.
- [2] 金洁, 周一乐. 成人急性髓细胞白血病的诊断与治疗进展[J]. 临床血液学杂志, 2022, 35(5): 309-311, 317.
- [3] Döhner, H., Estey, E.H., Amadori, S., Appelbaum, F.R., Büchner, T., Burnett, A.K., *et al.* (2010) Diagnosis and

- Management of Acute Myeloid Leukemia in Adults: Recommendations from an International Expert Panel, on Behalf of the European Leukemianet. *Blood*, **115**, 453-474. <https://doi.org/10.1182/blood-2009-07-235358>
- [4] Papaemmanuil, E., Gerstung, M., Bullinger, L., Gaidzik, V.I., Paschka, P., Roberts, N.D., *et al.* (2016) Genomic Classification and Prognosis in Acute Myeloid Leukemia. *New England Journal of Medicine*, **374**, 2209-2221. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1516192>
- [5] 王春键, 贾晋松, 江浩. 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[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2019, 26(6): 705-709.
- [6] Ramos, N., Mo, C., Karp, J. and Hourigan, C. (2015) Current Approaches in the Treatment of Relapsed and Refractory Acute Myeloid Leukemia. *Journal of Clinical Medicine*, **4**, 665-695. <https://doi.org/10.3390/jcm4040665>
- [7] 中华医学会血液学分会. 急性髓系白血病(复发难治性)中国诊疗指南(2011 年版) [J]. 中华血液学杂志, 2011, 32(12): 887-888.
- [8] Creutzig, U., van den Heuvel-Eibrink, M.M., Gibson, B., Dworzak, M.N., Adachi, S., de Bont, E., *et al.* (2012) Diagnosis and Management of Acute Myeloid Leukemia in Children and Adolescents: Recommendations from an International Expert Panel. *Blood*, **120**, 3187-3205. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-03-362608>
- [9] Bose, P., Vachhani, P. and Cortes, J.E. (2017) Treatment of Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia. *Current Treatment Options in Oncology*, **18**, Article No. 17. <https://doi.org/10.1007/s11864-017-0456-2>
- [10] Knorr, D.A., Bachanova, V., Verneris, M.R. and Miller, J.S. (2014) Clinical Utility of Natural Killer Cells in Cancer Therapy and Transplantation. *Seminars in Immunology*, **26**, 161-172. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2014.02.002>
- [11] Arpinati, M. and Curti, A. (2013) Immunotherapy in Acute Myeloid Leukemia. *Immunotherapy*, **6**, 95-106. <https://doi.org/10.2217/imt.13.152>
- [12] Cooley, S., Parham, P. and Miller, J.S. (2018) Strategies to Activate NK Cells to Prevent Relapse and Induce Remission Following Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Blood*, **131**, 1053-1062. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-08-752170>
- [13] Wu, Y., Tian, Z. and Wei, H. (2017) Developmental and Functional Control of Natural Killer Cells by Cytokines. *Frontiers in Immunology*, **8**, Article 930. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00930>
- [14] Mandal, A. and Viswanathan, C. (2015) Natural Killer Cells: In Health and Disease. *Hematology/Oncology and Stem Cell Therapy*, **8**, 47-55. <https://doi.org/10.1016/j.hemonc.2014.11.006>
- [15] Prager, I. and Watzl, C. (2019) Mechanisms of Natural Killer Cell-Mediated Cellular Cytotoxicity. *Journal of Leukocyte Biology*, **105**, 1319-1329. <https://doi.org/10.1002/jlb.mr0718-269r>
- [16] Ochoa, M.C., Minute, L., Rodriguez, I., Garasa, S., Perez-Ruiz, E., Inogés, S., *et al.* (2017) Antibody-Dependent Cell Cytotoxicity: Immunotherapy Strategies Enhancing Effector NK Cells. *Immunology & Cell Biology*, **95**, 347-355. <https://doi.org/10.1038/icb.2017.6>
- [17] Farag, S.S., Fehniger, T.A., Ruggeri, L., Velardi, A. and Caligiuri, M.A. (2002) Natural Killer Cell Receptors: New Biology and Insights into the Graft-Versus-Leukemia Effect. *Blood*, **100**, 1935-1947. <https://doi.org/10.1182/blood-2002-02-0350>
- [18] Wu, J., Song, Y., Bakker, A.B.H., Bauer, S., Spies, T., Lanier, L.L., *et al.* (1999) An Activating Immunoreceptor Complex Formed by NKG2D and Dap10. *Science*, **285**, 730-732. <https://doi.org/10.1126/science.285.5428.730>
- [19] Biassoni, R., Cantoni, C., Marras, D., Giron-Michel, J., Falco, M., Moretta, L., *et al.* (2003) Human Natural Killer Cell Receptors: Insights into Their Molecular Function and Structure. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **7**, 376-387. <https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2003.tb00240.x>
- [20] Rincon-Orozco, B., Kunzmann, V., Wrobel, P., Kabelitz, D., Steinle, A. and Herrmann, T. (2005) Activation of V $\gamma$ 9V $\delta$ 2 T Cells by NKG2D. *The Journal of Immunology*, **175**, 2144-2151. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.175.4.2144>
- [21] Cosman, D., Müllberg, J., Sutherland, C.L., Chin, W., Armitage, R., Fanslow, W., *et al.* (2001) Ulbps, Novel MHC Class I-Related Molecules, Bind to CMV Glycoprotein UL16 and Stimulate NK Cytotoxicity through the NKG2D Receptor. *Immunity*, **14**, 123-133. [https://doi.org/10.1016/s1074-7613\(01\)00095-4](https://doi.org/10.1016/s1074-7613(01)00095-4)
- [22] Miller, J.S. and Lanier, L.L. (2019) Natural Killer Cells in Cancer Immunotherapy. *Annual Review of Cancer Biology*, **3**, 77-103. <https://doi.org/10.1146/annurev-cancerbio-030518-055653>
- [23] Orr, M.T. and Lanier, L.L. (2010) Natural Killer Cell Education and Tolerance. *Cell*, **142**, 847-856. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.08.031>
- [24] Sandoval-Borrego, D., Moreno-Lafont, M.C., Vazquez-Sanchez, E.A., Gutierrez-Hoya, A., López-Santiago, R., Montiel-Cervantes, L.A., *et al.* (2016) Overexpression of CD158 and NKG2A Inhibitory Receptors and Underexpression of NKG2D and Nkp46 Activating Receptors on NK Cells in Acute Myeloid Leukemia. *Archives of Medical Research*, **47**, 55-64. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2016.02.001>

- [25] Sanchez-Correa, B., Gayoso, I., Bergua, J.M., Casado, J.G., Morgado, S., Solana, R., *et al.* (2011) Decreased Expression of DNAM-1 on NK Cells from Acute Myeloid Leukemia Patients. *Immunology & Cell Biology*, **90**, 109-115. <https://doi.org/10.1038/icb.2011.15>
- [26] Fauriat, C., Just-Landi, S., Mallet, F., Arnoulet, C., Sainty, D., Olive, D., *et al.* (2006) Deficient Expression of NCR in NK Cells from Acute Myeloid Leukemia: Evolution during Leukemia Treatment and Impact of Leukemia Cells in NCR<sup>dull</sup> Phenotype Induction. *Blood*, **109**, 323-330. <https://doi.org/10.1182/blood-2005-08-027979>
- [27] Chretien, A., Devillier, R., Fauriat, C., Orlanducci, F., Harbi, S., Le Roy, A., *et al.* (2017) NKp46 Expression on NK Cells as a Prognostic and Predictive Biomarker for Response to Allo-SCT in Patients with AML. *Oncotarget*, **6**, e1307491. <https://doi.org/10.1080/2162402x.2017.1307491>
- [28] Chretien, A., Fauriat, C., Orlanducci, F., Rey, J., Borg, G.B., Gautherot, E., *et al.* (2017) NKp30 Expression Is a Prognostic Immune Biomarker for Stratification of Patients with Intermediate-Risk Acute Myeloid Leukemia. *Oncotarget*, **8**, 49548-49563. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.17747>
- [29] Nowbakht, P., Ionescu, M.S., Rohner, A., Kalberer, C.P., Rossy, E., Mori, L., *et al.* (2005) Ligands for Natural Killer Cell-Activating Receptors Are Expressed Upon the Maturation of Normal Myelomonocytic Cells but at Low Levels in Acute Myeloid Leukemias. *Blood*, **105**, 3615-3622. <https://doi.org/10.1182/blood-2004-07-2585>
- [30] Salih, H.R., Antropius, H., Gieseke, F., Lutz, S.Z., Kanz, L., Rammensee, H., *et al.* (2003) Functional Expression and Release of Ligands for the Activating Immunoreceptor NKG2D in Leukemia. *Blood*, **102**, 1389-1396. <https://doi.org/10.1182/blood-2003-01-0019>
- [31] Hilpert, J., Grosse-Hovest, L., Grünebach, F., Buechele, C., Nuebling, T., Raum, T., *et al.* (2012) Comprehensive Analysis of NKG2D Ligand Expression and Release in Leukemia: Implications for NKG2D-Mediated NK Cell Responses. *The Journal of Immunology*, **189**, 1360-1371. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1200796>
- [32] Rosenberg, S.A., Lotze, M.T., Muul, L.M., Leitman, S., Chang, A.E., Ettinghausen, S.E., *et al.* (1985) Observations on the Systemic Administration of Autologous Lymphokine-Activated Killer Cells and Recombinant Interleukin-2 to Patients with Metastatic Cancer. *New England Journal of Medicine*, **313**, 1485-1492. <https://doi.org/10.1056/nejm198512053132327>
- [33] Torelli, G.F., Guarini, A., Palmieri, G., Breccia, M., Vitale, A., Santoni, A., *et al.* (2002) Expansion of Cytotoxic Effectors with Lytic Activity against Autologous Blasts from Acute Myeloid Leukaemia Patients in Complete Haematological Remission. *British Journal of Haematology*, **116**, 299-307. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.2002.03277.x>
- [34] Sim, G.C., Martin-Orozco, N., Jin, L., Yang, Y., Wu, S., Washington, E., *et al.* (2013) IL-2 Therapy Promotes Suppressive ICOS<sup>+</sup> Treg Expansion in Melanoma Patients. *Journal of Clinical Investigation*, **124**, 99-110. <https://doi.org/10.1172/jci46266>
- [35] Ruggeri, L., Mancusi, A., Capanni, M., Urbani, E., Carotti, A., Aloisi, T., *et al.* (2007) Donor Natural Killer Cell Allorecognition of Missing Self in Haploidentical Hematopoietic Transplantation for Acute Myeloid Leukemia: Challenging Its Predictive Value. *Blood*, **110**, 433-440. <https://doi.org/10.1182/blood-2006-07-038687>
- [36] Lee, D.A., Denman, C.J., Rondon, G., Woodworth, G., Chen, J., Fisher, T., *et al.* (2016) Haploidentical Natural Killer Cells Infused before Allogeneic Stem Cell Transplantation for Myeloid Malignancies: A Phase I Trial. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, **22**, 1290-1298. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2016.04.009>
- [37] Miller, J.S., Soignier, Y., Panoskaltis-Mortari, A., McNearney, S.A., Yun, G.H., Fautsch, S.K., *et al.* (2005) Successful Adoptive Transfer and *in Vivo* Expansion of Human Haploidentical NK Cells in Patients with Cancer. *Blood*, **105**, 3051-3057. <https://doi.org/10.1182/blood-2004-07-2974>
- [38] Bachanova, V., Cooley, S., Defor, T.E., Verneris, M.R., Zhang, B., McKenna, D.H., *et al.* (2014) Clearance of Acute Myeloid Leukemia by Haploidentical Natural Killer Cells Is Improved Using IL-2 Diphtheria Toxin Fusion Protein. *Blood*, **123**, 3855-3863. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-10-532531>
- [39] Kildey, K., Francis, R.S., Hultin, S., Harfield, M., Giuliani, K., Law, B.M.P., *et al.* (2019) Specialized Roles of Human Natural Killer Cell Subsets in Kidney Transplant Rejection. *Frontiers in Immunology*, **10**, Article 1877. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01877>
- [40] Kerbauy, L., Ang, S., Liu, E., *et al.* (2017) Cord Blood NK Cells Engineered to Express a Humanized CD123-Targeted Chimeric Antigen Receptor (CAR) and IL-15 as Off-the-Shelf Therapy for Acute Myeloid Leukemia. *Blood*, **130**, 4453.
- [41] Sellar, R. (2014) Preclinical Targeting of Human Acute Myeloid Leukemia and Myeloablation Using Chimeric Antigen Receptor-Modified T Cells. *Blood*, **123**, 2343-54.
- [42] Liu, Y., Bewersdorf, J.P., Stahl, M. and Zeidan, A.M. (2019) Immunotherapy in Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndromes: The Dawn of a New Era? *Blood Reviews*, **34**, 67-83. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2018.12.001>
- [43] Romain, G., Senyukov, V., Rey-Villamizar, N., Merouane, A., Kelton, W., Liadi, I., *et al.* (2014) Antibody FC Engineering Improves Frequency and Promotes Kinetic Boosting of Serial Killing Mediated by NK Cells. *Blood*, **124**,



- 3241-3249. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-04-569061>
- [44] Hsu, J., Hodgins, J.J., Marathe, M., Nicolai, C.J., Bourgeois-Daigneault, M., Trevino, T.N., *et al.* (2018) Contribution of NK Cells to Immunotherapy Mediated by PD-1/PD-L1 Blockade. *Journal of Clinical Investigation*, **128**, 4654-4668. <https://doi.org/10.1172/jci99317>
- [45] Ghosh, A., Barba, P. and Perales, M. (2019) Checkpoint Inhibitors in AML: Are We There Yet? *British Journal of Haematology*, **188**, 159-167. <https://doi.org/10.1111/bjh.16358>
- [46] Gilliland, D.G. and Griffin, J.D. (2002) The Roles of FLT3 in Hematopoiesis and Leukemia. *Blood*, **100**, 1532-1542. <https://doi.org/10.1182/blood-2002-02-0492>
- [47] Cui, L., Liu, Y., Pang, Y., Qian, T., Quan, L., Cheng, Z., *et al.* (2019) Emerging Agents and Regimens for Treatment of Relapsed and Refractory Acute Myeloid Leukemia. *Cancer Gene Therapy*, **27**, 1-14. <https://doi.org/10.1038/s41417-019-0119-5>
- [48] Dhar, P. and Wu, J.D. (2018) NKG2D and Its Ligands in Cancer. *Current Opinion in Immunology*, **51**, 55-61. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2018.02.004>
- [49] Aldoss, I., Yang, D., Aribi, A., Ali, H., Sandhu, K., Al Malki, M.M., *et al.* (2018) Efficacy of the Combination of Venetoclax and Hypomethylating Agents in Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia. *Haematologica*, **103**, e404-e407. <https://doi.org/10.3324/haematol.2018.188094>
- [50] Wu, H., Li, K., Pan, W., Guo, M., Qiu, D., He, Y., *et al.* (2022) Venetoclax Enhances NK Cell Killing Sensitivity of AML Cells through the NKG2D/NKG2DL Activation Pathway. *International Immunopharmacology*, **104**, Article ID: 108497. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.108497>
- [51] Vasu, S., He, S., Cheney, C., Gopalakrishnan, B., Mani, R., Lozanski, G., *et al.* (2016) Decitabine Enhances Anti-CD33 Monoclonal Antibody BI 836858—Mediated Natural Killer ADCC against AML Blasts. *Blood*, **127**, 2879-2889. <https://doi.org/10.1182/blood-2015-11-680546>
- [52] Cany, J., Roeven, M.W.H., Hoogstad-van Evert, J.S., Hobo, W., Maas, F., Franco Fernandez, R., *et al.* (2018) Decitabine Enhances Targeting of AML Cells by CD34<sup>+</sup> Progenitor-Derived NK Cells in NOD/SCID/IL2RG<sup>null</sup> Mice. *Blood*, **131**, 202-214. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-06-790204>