

CAR-NK92细胞靶向HER2 治疗卵巢癌研究新进展

张宇箫¹, Yasmin Sadia¹, 李菊², 杨思¹, 张敏¹, 杨叔达^{1*}, 胡炜彦^{1*}

¹昆明医科大学药学院暨云南省天然药物药理学重点实验室, 云南 昆明

²云南中医药大学基础医学院, 云南 昆明

收稿日期: 2025年4月28日; 录用日期: 2025年5月21日; 发布日期: 2025年5月31日

摘要

卵巢癌(OC)严重威胁女性健康, 当前的标准一线治疗方案治疗后复发率高达60%~70%, 5年生存率仅约45%。自体嵌合抗原受体(CAR) T细胞疗法是一种革命性的癌症免疫治疗方法, 通过改造患者自身的T细胞来识别并攻击癌细胞, 为癌症治疗带来了新希望。嵌合抗原受体NK92 (CAR-NK92)细胞疗法以人表皮生长因子受体2 (HER2)为靶点治疗OC成为研究热点。然而, 作为一种前沿的免疫治疗手段, CAR-NK92细胞疗法在OC治疗中的成功应用还存在一些挑战。本文综述了CAR-NK92细胞靶向HER2治疗OC的研究现状, 并讨论了限制CAR-NK92细胞疗法在OC治疗中成功的因素和克服这些障碍的进展。

关键词

CAR-NK92细胞, HER2, 免疫治疗, 卵巢癌, 研究新进展

New Progress in CAR-NK92 Cell Targeted HER2 Therapy for Ovarian Cancer

Yuxiao Zhang¹, Sadia Yasmin¹, Ju Li², Si Yang¹, Min Zhang¹, Shuda Yang^{1*}, Weiyan Hu^{1*}

¹School of Pharmaceutical Science & Yunnan Key Laboratory of Pharmacology for Natural Products, Kunming Medical University, Kunming Yunnan

²School of Basic Medical, Yunnan University of Chinese Medicine, Kunming Yunnan

Received: Apr. 28th, 2025; accepted: May 21st, 2025; published: May 31st, 2025

Abstract

Ovarian cancer (OC) poses a serious threat to women's health. The current standard first-line

*通讯作者。

文章引用: 张宇箫, Yasmin Sadia, 李菊, 杨思, 张敏, 杨叔达, 胡炜彦. CAR-NK92 细胞靶向 HER2 治疗卵巢癌研究新进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(5): 2777-2786. DOI: 10.12677/acm.2025.1551678

treatment regimen has a recurrence rate of up to 60%~70% after treatment, and a 5-year survival rate of only about 45%. Autologous chimeric antigen receptor (CAR) T cell therapy is a revolutionary cancer immunotherapy approach that transforms patients' own T cells to recognize and attack cancer cells, bringing new hope to cancer treatment. Chimeric antigen receptor NK92 (CAR-NK92) cell therapy targeting human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) has become a research hotspot for treating ovarian cancer. However, as a cutting-edge immunotherapy approach, there are still some challenges in the successful application of CAR-NK92 cell therapy in the treatment of ovarian tumors. This article reviews the current research status of CAR-NK92 cell targeted HER2 therapy for ovarian cancer, and discusses the factors limiting the success of CAR-NK92 cell therapy in ovarian tumor treatment and the progress in overcoming these obstacles.

Keywords

CAR-NK92 Cells, HER2, Immunotherapy, Ovarian Cancer, New Progress

Copyright © 2025 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

卵巢癌(OC)是女性生殖系统中极具隐匿性与侵袭性的常见恶性肿瘤[1] [2]。据全球疾病负担数据显示, OC 在女性癌症类型中发病率位居第 11 位, 在癌症相关死因顺位中高居第五位[3]。目前临床针对 OC 的标准一线治疗方案为肿瘤细胞减灭术联合以铂 - 紫杉醇为基础的化疗[4]。然而, 肿瘤细胞减灭术的彻底性受多种因素制约, 如肿瘤的广泛转移、耐药性等, 导致疗效逐渐下降[5]。即便采用规范化治疗手段, 仍有 60%~70% 的患者出现复发, 5 年生存率约 45% [6]。

肿瘤细胞通过多种机制逃避免疫监视, 人体免疫系统始终被视为机体抵御肿瘤侵袭的关键防线[7]。自体嵌合抗原受体(CAR) T 细胞疗法是一种过继细胞疗法, 在治疗血液恶性肿瘤方面表现出显著的成功[8]。尽管临床前和临床模型提供了令人鼓舞的结果, 但 CART 细胞疗法在治疗实体瘤方面的应用仍然有限。实体瘤具有一些独特的挑战, 例如免疫抑制性肿瘤微环境阻碍了 CART 治疗的成功; 血脑屏障和治疗诱导的炎症进一步阻碍了这种疗法在脑肿瘤等实体瘤中的应用[9]。自然杀伤(NK)细胞具有无须预先致敏就能快速识别和杀伤靶细胞的能力, 且不依赖主要组织相容性复合体的限制[10]。NK92 细胞系是一种具有独特优势的 NK 细胞, 能在体外无限增殖, 为临床治疗提供稳定且充足的细胞来源, 克服了原代 NK 细胞数量受限的难题[11]。将 CAR 技术应用于 NK92 细胞, 构建 CAR-NK92 细胞, 有望为 OC 治疗开辟新途径。人表皮生长因子受体 2 (HER2)在 OC 的发生、发展过程中起着关键作用, 其高表达与 OC 的侵袭性、不良预后密切相关[12]。大量研究表明, HER2 在 OC 细胞的增殖、分化、迁移和侵袭等生物学过程中发挥着重要的调控作用[13]-[15]。以 HER2 为靶点, 利用 CAR-NK92 细胞的靶向杀伤特性, 为 OC 的免疫治疗提供了新的研究方向[16]。

本综述旨在全面阐述 CAR-NK92 细胞靶向 HER2 治疗 OC 的研究进展, 分析该疗法面临的挑战, 并探讨可能的应对策略和未来发展方向, 为 OC 治疗提供理论依据和新思路。

2. CAR-NK92 细胞与 HER2 靶点相关理论基础

2.1. CAR-NK92 细胞概述

NK-92 细胞具有独特的生物学特性, 使其在肿瘤免疫治疗中展现出巨大潜力[17]。与原代 NK 细胞相

比, NK-92 细胞系最显著的优势在于能够在体外无限增殖, 这一特性为临床治疗提供了稳定且充足的细胞来源[18]。原代 NK 细胞虽然也具备强大的抗肿瘤活性, 但获取难度较大, 数量有限, 且在体外扩增过程中容易出现功能衰退。而 NK-92 细胞系可通过特定的培养条件和技术, 实现大规模培养, 满足临床治疗对细胞数量的需求。同时, NK-92 细胞具有较强的细胞毒性, 能够表达多种细胞毒性分子, 在 NK-92 细胞识别并结合肿瘤细胞后, 可直接穿透肿瘤细胞膜, 诱导肿瘤细胞凋亡[19][20]。此外, NK-92 细胞还能分泌多种细胞因子, 如干扰素- γ 、肿瘤坏死因子- α 等, 这些细胞因子不仅可以增强自身的抗肿瘤活性, 还能激活其他免疫细胞, 共同发挥抗肿瘤作用[21]。

CAR 技术的出现, 进一步提升了 NK-92 细胞的靶向性。当 CAR-NK92 细胞表面的 CAR 与肿瘤细胞表面的 HER2 抗原结合后, CAR 的铰链区起到连接和支撑作用, 确保抗原识别结构域能够稳定地与抗原相互作用[22]。跨膜结构域则将 CAR 锚定在 NK-92 细胞的细胞膜上, 保证其在细胞表面的正确定位。而胞内信号传导结构域是 CAR 发挥功能的关键区域, 包含激活结构域与共刺激结构域[23]。常见的共刺激分子如 4-1BB、CD28 等, 在 CAR 与抗原结合后被激活, 启动 NK-92 细胞内的信号传导通路, 促使 NK-92 细胞活化、增殖, 并释放细胞毒性物质, 实现对肿瘤细胞的特异性杀伤[24]。

2.2. HER2 在 OC 中的作用

HER2 是一种跨膜蛋白酪氨酸激酶受体[25]。在正常生理状态下, HER2 参与细胞的生长、分化、增殖和修复等过程, 对维持细胞的正常功能至关重要[26]。然而, 在 OC 等多种恶性肿瘤中, HER2 基因常常发生扩增或过表达[27]。HER2 高表达与 OC 的侵袭性密切相关[17][28]。HER2 过表达会激活一系列下游信号通路, 如 PI3K-AKT 通路、RAS-RAF-MEK-ERK 通路等[29]。PI3K-AKT 通路的激活能够抑制细胞凋亡, 促进细胞存活, 并增强细胞的迁移和侵袭能力; RAS-RAF-MEK-ERK 通路则可促进细胞增殖和分化, 使得 OC 细胞能够快速生长和扩散[30]。HER2 还能通过调节肿瘤微环境, 促进肿瘤血管生成, 为肿瘤细胞提供充足的营养和氧气, 进一步支持肿瘤的发展[31]。

从临床数据来看, HER2 高表达的 OC 患者往往预后较差[32]。多项研究对 OC 患者的 HER2 表达水平与生存率进行了分析, 结果显示 HER2 高表达的患者 5 年生存率明显低于 HER2 低表达或阴性的患者[33]-[35]。这表明 HER2 不仅在 OC 的发生、发展过程中起到关键作用, 还可以作为评估患者预后的重要指标[36]。以 HER2 为靶点开发针对性的治疗策略, 如 CAR-NK92 细胞疗法, 有望阻断 HER2 相关信号通路, 抑制 OC 细胞的生长和转移, 改善患者的预后[37]。

3. CAR-NK92 细胞靶向 HER2 治疗 OC 的研究进展

3.1. 体外研究成果

在构建针对 HER2 的 CAR-NK92 细胞实验中, 科研人员首先通过基因工程技术精心设计并合成特异性识别 HER2 的 CAR 基因序列[38]。将构建好的 CAR 基因借助慢病毒载体或电穿孔等技术导入 NK-92 细胞, 经筛选和培养, 成功获得稳定表达 CAR 的 CAR-NK92 细胞。构建方法中, 常用的有慢病毒载体法和电穿孔技术, 二者各有优劣。慢病毒载体法能够将 CAR 基因稳定整合到 NK-92 细胞的基因组中, 这意味着 CAR 基因可以随着细胞的分裂而持续稳定表达, 为 CAR-NK92 细胞长期、稳定地发挥靶向杀伤功能奠定了坚实基础。然而, 慢病毒载体的制备过程繁琐复杂, 涉及载体构建、病毒包装等多个步骤, 不仅需要专业的技术和设备, 而且耗费大量的时间和成本。电穿孔技术无须复杂的载体构建过程, 只需将 CAR 基因和 NK-92 细胞置于特定的电场环境中, 即可快速实现基因导入, 能够在较短时间内获得表达 CAR 的细胞。但电穿孔过程中产生的电场会对细胞造成较大的物理损伤, 可能破坏细胞膜的完整性, 影响细胞的活性和功能, 导致部分细胞死亡或出现功能异常。

CAR-NK92 细胞展现出对 HER2 阳性 OC 细胞的高效特异性杀伤能力。在不同的实验条件下, 通过调整 CAR-NK92 细胞与靶细胞的比例(效靶比), 发现其杀伤效果呈明显的效靶比依赖性[39]。CAR-NK92 细胞具备良好的增殖能力。在适宜的培养条件下, 细胞在与 HER2 阳性 OC 细胞共培养的过程中, 不仅能够快速启动免疫活性, 还能持续增殖[40]。在增殖过程中, CAR-NK92 细胞大量分泌细胞因子, 如 γ 干扰素、肿瘤坏死因子- α 等, 这些细胞因子在调节免疫微环境、激活其他免疫细胞等方面发挥着关键作用[41] [42]。

3.2. 体内研究进展

为深入探究 CAR-NK92 细胞在体内的抗肿瘤效果, 研究人员建立了荷瘤裸鼠模型[43]。将 HER2 阳性 OC 细胞接种到裸鼠体内, 待肿瘤形成后, 通过尾静脉注射或瘤内注射等方式给予 CAR-NK92 细胞进行治疗。实验结果显示, 接受 CAR-NK92 细胞治疗的荷瘤裸鼠, 肿瘤生长得到显著抑制。在持续观察的过程中, 发现 CAR-NK92 细胞治疗组裸鼠的生存期显著延长, 部分裸鼠在治疗后的较长时间内保持良好的生存状态, 这充分证明了 CAR-NK92 细胞在体内具有强大的抗 OC 活性。通过组织病理学检测进一步揭示了 CAR-NK92 细胞在体内的作用机制。在实验组的肿瘤组织中, 观察到大量坏死区域, 这表明 CAR-NK92 细胞能够有效破坏肿瘤组织的结构[44]。在肿瘤组织中还观察到大量 CAR-NK92 细胞浸润, 提示 CAR-NK92 细胞在体内能主动迁移至肿瘤部位, 发挥抗肿瘤作用[45]。

3.3. 临床前与临床试验探索

在临床前研究阶段, 科研人员对 CAR-NK92 细胞的安全性和有效性进行了多方面评估[46]。通过对动物模型的长期观察发现, CAR-NK92 细胞在体内能够特异性地聚集在肿瘤部位, 对肿瘤组织进行靶向攻击, 而对正常组织的影响较小, 未观察到明显的毒副作用。在有效性方面, 临床前研究验证了 CAR-NK92 细胞在体内对 HER2 阳性 OC 的抑制作用, 为临床试验开展提供了实验依据[47]。

目前, 已有多项 CAR-NK92 细胞靶向 HER2 治疗 OC 的临床试验正在进行或已完成[48] [49]。这些临床试验在设计上, 充分考虑了患者的病情、身体状况以及治疗的安全性和有效性。入组患者主要为 HER2 阳性的 OC 患者, 包括初治和复发的病例。治疗方案通常包括 CAR-NK92 细胞的制备、输注剂量和频率的确定, 以及联合其他治疗手段的应用。在一些早期临床试验中, 初步结果显示部分患者的肿瘤标志物下降, 影像学检查可见肿瘤缩小, 且患者的生活质量得到改善。

4. 面临的挑战

4.1. 肿瘤微环境的免疫抑制

OC 肿瘤微环境是一个复杂的生态系统, 对 CAR-NK92 细胞的功能发挥构成了重大阻碍[50]。在这个微环境中, 存在多种抑制性细胞因子, 如转化生长因子- β (TGF- β)、白细胞介素-10 等。TGF- β 通过与 NK 细胞表面的 TGF- β 受体结合, 激活下游 Smad 蛋白信号通路。活化的 Smad 蛋白会进入细胞核, 与相关转录因子相互作用, 抑制 NK 细胞活化相关基因的转录, 使得 NK 细胞无法正常合成杀伤肿瘤细胞的关键物质, 从而抑制了 NK 细胞的活化和增殖, 细胞毒性显著降低。白细胞介素-10 则与 NK 细胞表面的 IL-10 受体结合, 激活 JAK-STAT 信号通路, STAT3 磷酸化后入核, 抑制细胞因子相关基因的表达, 削弱 NK 细胞的免疫监视和杀伤能力。肿瘤相关巨噬细胞在 OC 肿瘤微环境中大量存在, 其中 M2 型肿瘤相关巨噬细胞具有免疫抑制特性, 可通过分泌白细胞介素-10、精氨酸酶等物质, 抑制 NK 细胞的功能, 并促进肿瘤的生长和转移[51]。

免疫检查点蛋白在肿瘤微环境中也发挥着关键的抑制作用。程序性死亡受体 1 (PD-1) 与配体 (PD-L1)

结合后, 招募含有 SH2 结构域的蛋白酪氨酸磷酸酶, 使 NK 细胞内的关键信号分子去磷酸化, 阻断 NK 细胞的活化信号传导通路, 抑制 NK 细胞的活性, 使其难以发挥抗肿瘤作用。肿瘤细胞下调主要组织相容性复合体-I 类分子的表达, 使 NK 细胞表面的抑制性受体无法识别肿瘤细胞, 打破了 NK 细胞的“自我-非我”识别平衡, 从而逃避 NK 细胞的识别和杀伤[52]。

此外, OC 肿瘤微环境中的缺氧环境、异常的血管生成以及细胞外基质的改变同样不可忽视[53]。缺氧环境下, NK 细胞内的缺氧诱导因子(HIF)被激活, HIF 通过调控一系列基因的表达, 影响 NK 细胞的代谢途径, 导致线粒体功能障碍, ATP 生成减少, 细胞活性降低。细胞外基质的重塑表现为胶原蛋白、纤维连接蛋白等成分的增加和排列紊乱, 这些物质如同“粘性屏障”, 增加了 CAR-NK92 细胞迁移的阻力, 阻碍其与肿瘤细胞的接触, 进而影响 CAR-NK92 细胞对肿瘤细胞的杀伤效果[54] [55]。这些因素共同作用, 形成了一个强大的免疫抑制微环境, 严重限制了 CAR-NK92 细胞靶向 HER2 治疗 OC 的疗效。

4.2. 靶点相关问题

OC 细胞 HER2 表达具有显著的异质性, 部分肿瘤细胞可能低表达或不表达 HER2 [56]。这意味着 CAR-NK92 细胞难以对所有肿瘤细胞进行有效识别和杀伤, 导致治疗后残留的肿瘤细胞可能继续增殖, 引发肿瘤复发。

长期使用靶向 HER2 的治疗药物, 包括 CAR-NK92 细胞疗法, 可能导致肿瘤细胞产生耐药性。肿瘤细胞可通过多种机制产生耐药, 如 HER2 基因的二次突变, 使其结构发生改变, 影响 CAR 与 HER2 的结合; 激活旁路信号通路, 绕过 HER2 信号传导途径, 继续维持肿瘤细胞的生长和存活[57]。此外, 肿瘤细胞还可通过改变细胞膜上的抗原表达, 减少 HER2 的暴露, 从而逃避 CAR-NK92 细胞的识别和攻击[58]。耐药问题严重影响了 CAR-NK92 细胞靶向 HER2 治疗 OC 的长期疗效, 是临床应用中亟待解决的关键问题。

4.3. 细胞自身局限性

CAR-NK92 细胞在体内的存活时间相对较短, 这限制了其持续抗肿瘤的效果。进入体内后, CAR-NK92 细胞会受到多种因素的影响, 如免疫细胞的清除、细胞因子的调节以及肿瘤微环境的抑制等, 导致其数量逐渐减少。

CAR-NK92 细胞在体内的分布也存在问题, 难以均匀地到达肿瘤的各个部位。OC 肿瘤组织往往具有复杂的结构, 存在多个肿瘤结节和不同的生长区域, CAR-NK92 细胞可能无法充分浸润到所有肿瘤细胞周围, 导致部分肿瘤细胞无法被有效杀伤。此外, CAR-NK92 细胞的持久性不足, 在多次输注后, 机体可能会产生免疫反应, 识别并清除 CAR-NK92 细胞, 进一步降低其在体内的作用时间。

CAR-NK92 细胞是一种经过基因改造的细胞, 可能引发免疫原性反应。机体的免疫系统可能将 CAR-NK92 细胞识别为外来异物, 从而产生免疫应答, 攻击 CAR-NK92 细胞, 这会降低 CAR-NK92 细胞疗效, 还可能引发不良反应。

5. 应对策略与展望

5.1. 针对肿瘤微环境的策略

肿瘤微环境对 CAR-NK92 细胞的功能发挥存在显著的抑制作用, 因此改善肿瘤微环境成为提升 CAR-NK92 细胞疗效的关键所在[59]。联合免疫检查点抑制剂是其中一项重要策略。以 PD-1/PD-L1 抑制剂为例, 在正常生理状态下, 免疫检查点通路是机体维持免疫平衡的重要机制。然而, 在肿瘤发生发展过程中, 肿瘤细胞会利用这一通路, 通过高表达 PD-L1 与 NK 细胞表面的 PD-1 结合, 传递抑制信号, 使 NK

细胞处于失活状态,无法有效发挥抗肿瘤作用。而 PD-1/PD-L1 抑制剂的出现,能够特异性地阻断这一抑制性通路。

抗血管生成药物如贝伐单抗在改善肿瘤微环境方面也发挥着重要作用。肿瘤的生长和转移依赖于充足的血液供应,异常的肿瘤血管生成不仅为肿瘤细胞提供了丰富的营养物质,还阻碍了免疫细胞向肿瘤组织的浸润。贝伐单抗能够特异性地结合血管内皮生长因子,抑制肿瘤血管生成,使其结构和功能趋于正常化。

调节肿瘤微环境中的细胞因子网络同样是增强 CAR-NK92 细胞疗效的核心环节。白介素介素-15 作为一种关键的细胞因子,对 NK 细胞的功能具有重要调节作用。当使用白介素介素-15 预处理 CAR-NK92 细胞时,白介素介素-15 会与 NK 细胞表面的受体结合,激活一系列相关信号通路。这些信号通路的激活能够促进 CAR-NK92 细胞的增殖,使其在体内能够维持较高的细胞数量,持续发挥抗肿瘤作用在激活的过程中, CAR-NK92 细胞会分泌更多的细胞毒性分子,如穿孔素、颗粒酶等,这些分子能够直接作用于肿瘤细胞,诱导肿瘤细胞凋亡,从而增强 CAR-NK92 细胞的抗肿瘤活性。此外,使用肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体(TRAIL)与 CAR-NK92 细胞联合治疗也是一种有效策略。TRAIL 能够特异性地与肿瘤细胞表面的死亡受体 4 和死亡受体 5 结合,激活细胞内的凋亡信号通路,诱导肿瘤细胞凋亡。与 CAR-NK92 细胞协同作用时,可从多个途径攻击肿瘤细胞,克服肿瘤微环境对 CAR-NK92 细胞的部分抑制。

借助基因工程技术,使 CAR-NK92 细胞表达趋化因子受体,为提高其在肿瘤组织中的分布和浸润效率提供了新的途径。肿瘤微环境中存在多种趋化因子,它们会在肿瘤组织周围形成浓度梯度。通过基因编辑,让 CAR-NK92 细胞表达特定的趋化因子受体,使其能够感知趋化因子的浓度变化,并沿着浓度梯度向趋化因子富集的肿瘤区域迁移。这样一来, CAR-NK92 细胞能够更精准地定位到肿瘤组织,提高在肿瘤组织中的浸润效率,增强对肿瘤细胞的杀伤效果。

纳米材料的应用也为克服肿瘤微环境的免疫抑制带来新希望。利用纳米颗粒包裹 CAR-NK92 细胞,一方面可以保护细胞免受免疫攻击,降低免疫原性;另一方面,可以进行表面修饰,使其能够特异性地与肿瘤细胞表面的受体结合,或响应肿瘤微环境的特殊条件,实现 CAR-NK92 细胞在肿瘤组织的靶向富集。

5.2. 解决靶点问题的方法

针对 HER2 靶点存在的异质性和耐药问题,筛选其他潜在治疗靶点与 HER2 联合治疗成为一种有效的解决途径。叶酸受体 α 在 OC 中呈现高表达状态,并且其表达水平与肿瘤的进展和患者的预后密切相关。叶酸受体 α 能够介导肿瘤细胞对叶酸的摄取,为肿瘤细胞的生长和增殖提供必要的营养物质。构建同时靶向 HER2 和叶酸受体 α 的双靶点 CAR-NK92 细胞,可充分发挥两种靶点的协同作用。这种双靶点设计扩大了 CAR-NK92 细胞对肿瘤细胞的识别范围,即使部分肿瘤细胞 HER2 表达较低或发生 HER2 靶点逃逸,叶酸受体 α 靶点仍能引导 CAR-NK92 细胞识别并杀伤肿瘤细胞,从而提高整体治疗效果。

间皮素也是 OC 发生、发展过程中的一个重要分子,其在 OC 细胞表面广泛表达,参与肿瘤细胞的黏附、迁移和侵袭等过程。联合靶向 HER2 和间皮素,能够从多个角度对 OC 细胞进行攻击。HER2 靶点主要作用于肿瘤细胞的增殖信号通路,而间皮素靶点则侧重于抑制肿瘤细胞的转移能力。通过同时针对这两个靶点,有望更有效地抑制 OC 细胞的生长和扩散,增强对 OC 细胞的杀伤能力。

开发多靶点 CAR-NK 细胞是提高治疗全面性和有效性的重要策略。串联双靶点或多靶点 CAR 的设计,通过基因编辑技术精确调控 CAR 结构,使 CAR-NK92 细胞能够同时识别多个肿瘤相关抗原。这种多靶点设计极大地降低了肿瘤细胞因单一靶点逃逸而导致治疗失败的风险。当肿瘤细胞发生某个靶点的突变或下调时,其他靶点仍能发挥作用,确保 CAR-NK92 细胞对肿瘤细胞的持续杀伤。

5.3. 优化 CAR-NK92 细胞的措施

利用基因编辑和细胞工程技术对 CAR-NK92 细胞的结构和功能进行优化,是提升其治疗效果的关键步骤。CRISPR/Cas9 技术作为一种高效的基因编辑工具,在优化 CAR-NK92 细胞方面具有巨大潜力。在 NK-92 细胞中,存在一些影响其活性和持久性的负调控基因。通过 CRISPR/Cas9 技术敲除这些基因,能够解除对 NK-92 细胞的抑制作用,增强 CAR-NK92 细胞的增殖能力。

引入共刺激分子 4-1BB 和 CD28 的组合,为 CAR-NK92 细胞的活化和增殖提供了更强大的共刺激信号。在 CAR-NK92 细胞识别肿瘤细胞表面抗原的过程中,共刺激信号的传递至关重要。4-1BB 和 CD28 与相应的配体结合后,能够激活细胞内的信号通路,促进 CAR-NK92 细胞的活化。这种活化不仅增强了细胞的增殖能力,还提高了其在体内的持久性。

降低 CAR-NK92 细胞的免疫原性是提高其安全性和有效性的重要环节。优化 CAR 的设计是降低免疫原性的关键。通过减少免疫原性表位,使用人源化的 scFv 片段,可以降低机体免疫系统对 CAR-NK92 细胞的识别和攻击。人源化的 scFv 片段能够模拟人体自身的抗体结构,减少被识别为外来异物的可能性。

在体内局部递送 CAR-NK92 细胞,如瘤内注射或区域灌注,是降低免疫原性的一种有效方法。通过局部递送,CAR-NK92 细胞可以直接到达肿瘤部位,减少与全身免疫系统的广泛接触,从而降低免疫原性反应的发生。瘤内注射还能使 CAR-NK92 细胞在肿瘤组织内形成较高的浓度,增强对肿瘤细胞的杀伤效果。

5.4. 未来发展方向

结合基因检测和生物标志物分析实现个性化治疗是 CAR-NK92 细胞疗法的重要发展方向。通过对肿瘤组织进行基因测序,了解 HER2 及其他相关基因的表达、突变状态,可筛选出最适合 CAR-NK92 细胞治疗的患者群体。同时,根据生物标志物特征,调整 CAR-NK92 细胞的制备工艺和治疗方案,实现精准治疗。

联合治疗是提高 CAR-NK92 细胞疗效的重要策略。除了与免疫检查点抑制剂、抗血管生成药物联合外,CAR-NK92 细胞疗法还可与化疗、放疗、靶向治疗等多种方法联合应用。化疗可在治疗初期快速缩小肿瘤体积,减轻肿瘤负荷,为 CAR-NK92 细胞发挥作用创造有利条件;放疗可改变肿瘤微环境,增强 CAR-NK92 细胞的浸润和杀伤能力;靶向治疗可针对肿瘤细胞的特定分子靶点,与 CAR-NK92 细胞协同作用,提高治疗的精准性和有效性。

当前研究多聚焦于 HER2 等已知靶点,但肿瘤细胞存在复杂的逃逸机制。未来可探索利用更精准的基因编辑技术,如碱基编辑技术和引导编辑技术,针对 OC 细胞中尚未被充分挖掘的关键基因或信号通路进行编辑。例如,研究发现肿瘤细胞的自噬通路在其耐药和存活中起重要作用,可尝试通过基因编辑抑制相关自噬基因,使肿瘤细胞对 CAR-NK92 细胞的杀伤更敏感。

开发具有“智能响应”功能的 CAR-NK92 细胞。例如,设计能够感知肿瘤微环境特定信号(如 pH 值、活性氧水平等)的 CAR 结构,当 CAR-NK92 细胞进入肿瘤微环境后,可根据这些信号自动调整自身的活性、增殖速度和杀伤机制。

新兴技术如人工智能、纳米技术等,在 CAR-NK92 细胞治疗中具有巨大的应用潜力。人工智能可用于分析大量的临床数据和实验结果,优化 CAR 的设计和治疗方案。通过机器学习算法,可预测 CAR-NK92 细胞在不同患者的疗效和不良反应,为个性化治疗提供支持。纳米技术可用于制备纳米材料载体,将 CAR 基因或免疫调节分子精准递送至肿瘤细胞,提高治疗效果。未来,随着新兴技术的不断发展和应用,CAR-NK92 细胞靶向 HER2 治疗 OC 将取得更大的突破。

6. 总结

OC 作为严重威胁女性健康的恶性肿瘤, 现有的治疗手段难以满足临床需求, 迫切需要创新的治疗策略。CAR-NK92 细胞靶向 HER2 治疗 OC 的研究为 OC 治疗开辟了新方向, 展现出一定的潜力与前景。然而, 该疗法在发展过程中面临诸多挑战, 同时也已探索出一系列应对策略, 如何改善肿瘤微环境、调节细胞因子网络优化 CAR-NK92 细胞结构和功能等。

展望未来, 结合基因检测和生物标志物分析实现个性化治疗, 联合多种治疗手段发挥协同效应, 以及借助人工智能、纳米技术等新兴技术, 将为 CAR-NK92 细胞靶向 HER2 治疗 OC 带来新的突破。

参考文献

- [1] 赵磊, 郭琦, 蔡萧君, 等. 基于 Caspase-4/GSDME 通路介导的细胞焦亡探讨桂枝茯苓胶囊对卵巢癌细胞周期的作用机制[J]. 海南医科大学学报, 2025, 31(3): 193-199.
- [2] 杨洁, 向阳. 2024 年卵巢癌治疗研究进展盘点[J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2025, 11(1): 68-72.
- [3] de Jong, J.M., Hoogendam, J.P., Braat, A.J.A.T., Zweemer, R.P. and Gerestein, C.G. (2021) The Feasibility of Folate Receptor Alpha- and HER2-Targeted Intraoperative Fluorescence-Guided Cytoreductive Surgery in Women with Epithelial Ovarian Cancer: A Systematic Review. *Gynecologic Oncology*, **162**, 517-525. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2021.05.017>
- [4] 季安璇. 外周血炎症指标与卵巢癌预后的相关性分析[D]: [硕士学位论文]. 长春: 吉林大学, 2024.
- [5] 闫楚涵. 卵巢癌患者基因突变状态与临床病理特征相关性的真实世界研究[D]: [硕士学位论文]. 长春: 吉林大学, 2024.
- [6] 生大双. 基于卵巢癌转录组挖掘瘤内微生物并分析其与肿瘤微环境互作研究[D]: [硕士学位论文]. 济南: 山东大学, 2023.
- [7] 刘易陇, 何霞, 宋学武, 等. 基于肿瘤增殖和免疫相关生物标志物的卵巢癌患者预后预测的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2024, 40(2): 195-199.
- [8] 张健, 葛卫伟, 顾栋梓, 等. circSKA3/miR-3163/ADAM9 基因轴调控卵巢癌 SKOV3 细胞增殖、迁移、侵袭及免疫因子表达的机制研究[J]. 中国免疫学杂志, 2024, 40(11): 2304-2309.
- [9] 吕微, 王佳丽, 刘天旭, 等. 卵巢癌中血管生成相关免疫基因预后模型的构建和肿瘤微环境分析[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2024, 31(8): 803-814.
- [10] 李芳兵. NKG2D 嵌合抗原受体修饰的 NK 细胞在过继免疫治疗中的应用[D]: [硕士学位论文]. 重庆: 中国人民解放军海军军医大学, 2021.
- [11] 王慧峰, 王海琳, 范颖芳, 等. 靶向 MUC16 的嵌合抗原受体修饰的 NK-92 细胞对卵巢癌的抗肿瘤活性[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2021, 28(3): 232-238.
- [12] 查圆, 郭旭, 高晓敏, 等. HER2 放射性分子探针应用于肿瘤诊疗的研究进展[J]. 分子影像学杂志, 2024, 47(7): 757-763.
- [13] 高玉霞, 何乾, 李章欢, 等. 人表皮生长因子受体 2 对卵巢癌细胞凋亡、侵袭的影响及机制研究[J]. 实用临床医药杂志, 2023, 27(18): 11-17.
- [14] 张曦文. 双靶向 uPAR 和 HER2 串联 CAR-T 细胞治疗上皮性卵巢癌的实验研究[D]: [博士学位论文]. 长春: 吉林大学, 2023.
- [15] 卜维航. 卵巢癌中 BRCA1/2 基因与 HER2 及 Trop2 表达谱的相关性研究[D]: [硕士学位论文]. 石家庄: 河北医科大学, 2024.
- [16] 李轩. 卵巢透明细胞癌 HER2 免疫组化表达及基因扩增的研究[D]: [硕士学位论文]. 延安: 延安大学, 2024.
- [17] Shalaby, N., Xia, Y., Kelly, J.J., Sanchez-Pupo, R., Martinez, F., Fox, M.S., et al. (2024) Imaging CAR-NK Cells Targeted to HER2 Ovarian Cancer with Human Sodium-Iodide Symporter-Based Positron Emission Tomography. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, **51**, 3176-3190. <https://doi.org/10.1007/s00259-024-06722-w>
- [18] 葛瑶. 原代 NK 细胞培养体系及 CARNK 细胞建立的探索研究[D]: [硕士学位论文]. 合肥: 安徽医科大学, 2022.
- [19] Deng, M., Yang, R., Sun, Q., Zhang, J. and Miao, J. (2024) Small-Molecule Inhibitor HI-TOPK-032 Improves NK-92MI

- Cell Infiltration into Ovarian Tumours. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, **134**, 629-642. <https://doi.org/10.1111/bcpt.14002>
- [20] Cao, B., Liu, M., Wang, L., Liang, B., Feng, Y., Chen, X., *et al.* (2020) Use of Chimeric Antigen Receptor NK-92 Cells to Target Mesothelin in Ovarian Cancer. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **524**, 96-102. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.01.053>
- [21] 杨宇. 靶向卵巢癌细胞叶酸受体 α 的 CAR-NK-92 细胞的构建及其功能鉴定[D]: [硕士学位论文]. 重庆: 陆军军医大学, 2019.
- [22] 葛瑶, 刘琦, 王春燕, 等. 靶向间皮素的 CAR-NK-92 对卵巢癌的作用研究[J]. 安徽医科大学学报, 2022, 57(10): 1627-1632.
- [23] 杨宇, 敖翔, 李伟强, 等. 靶向卵巢癌细胞叶酸受体 α 的 CAR-NK-92 细胞构建及功能鉴定[J]. 医学研究生学报, 2021, 34(1): 14-19.
- [24] 蒋亚楠. NK92 细胞外泌体的抗肿瘤作用及机制研究[D]: [硕士学位论文]. 烟台: 滨州医学院, 2021.
- [25] Meric-Bernstam, F., Makker, V., Oaknin, A., Oh, D., Banerjee, S., González-Martín, A., *et al.* (2024) Efficacy and Safety of Trastuzumab Deruxtecan in Patients with HER2-Expressing Solid Tumors: Primary Results from the DESTINY-PanTumor02 Phase II Trial. *Journal of Clinical Oncology*, **42**, 47-58. <https://doi.org/10.1200/jco.23.02005>
- [26] Han, R., Madariaga, A., Gonzalez-Ochoa, E., Smith, A.C., Wang, L., Lheureux, S., *et al.* (2024) HER2-Low and Overexpression in Mucinous Ovarian Cancer: Analysis of ASCO/CAP and ToGA Immunohistochemical Scoring. *International Journal of Gynecological Pathology*, **43**, 275-283. <https://doi.org/10.1097/pgp.0000000000000972>
- [27] Wang, J., Liu, Y., Zhang, Q., Li, W., Feng, J., Wang, X., *et al.* (2024) Disitamab Vedotin, a HER2-Directed Antibody-Drug Conjugate, in Patients with HER2-Overexpression and HER2-Low Advanced Breast Cancer: A Phase I/Ib Study. *Cancer Communications*, **44**, 833-851. <https://doi.org/10.1002/cac2.12577>
- [28] Chuang, T., Fang, G., Hsu, S., Lee, Y., Shao, W., Wang, V., *et al.* (2023) Baicalein Suppresses HER2-Mediated Malignant Transformation of HER2-Overexpressing Ovarian Cancer Cells by Downregulating HER2 Gene Expression. *Environmental Toxicology*, **38**, 1609-1617. <https://doi.org/10.1002/tox.23790>
- [29] 耿晶, 杨跃梅, 李新颖. 新型靶向 HER2 抗体 MIL40 偶联药物的抗肿瘤活性研究[J]. 药学学报, 2022, 57(3): 695-699.
- [30] 李科翰, 黄文斌, 朱雪琼. 人表皮生长因子受体 2 基因在妇科恶性肿瘤中的研究进展[J]. 浙江医学, 2022, 44(17): 1901-1904, 1910.
- [31] 张开. HER2 和 VEGFR 双重靶向抗卵巢癌的作用机制研究[D]: [硕士学位论文]. 赣州: 赣南医科大学, 2024.
- [32] 张琳琳. BRD4 在上皮性卵巢癌中的表达及其临床意义[D]: [硕士学位论文]. 长春: 吉林大学, 2023.
- [33] 周许阳. HER2 抑制剂协同 PDL1 抑制剂抑制卵巢癌移植瘤生长的探索性研究[D]: [硕士学位论文]. 武汉: 华中科技大学, 2023.
- [34] 陈海琛, 李旭苗, 刘立媛, 等. 上皮性卵巢恶性肿瘤中 PCNA、HER2、Vimentin 及 E-Cadherin 表达与临床病理特征的关系[J]. 海南医学, 2022, 33(23): 3085-3089.
- [35] 胡显文. 基于 ^{99m}Tc 和 ^{131}I 标记 HER2 亲合体的卵巢癌诊治一体化初步实验研究[D]: [硕士学位论文]. 遵义: 遵义医科大学, 2022.
- [36] Nomani, A., Li, G., Yousefi, S., Wu, S., Malekshah, O.M., Nikkhai, S.K., *et al.* (2021) Gadolinium-Labeled Affibody-XTEN Recombinant Vector for Detection of HER2+ Lesions of Ovarian Cancer Lung Metastasis Using Quantitative MRI. *Journal of Controlled Release*, **337**, 132-143. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2021.07.022>
- [37] Lambertini, M., Ceppi, M., Anderson, R.A., Cameron, D.A., Bruzzone, M., Franzoi, M.A., *et al.* (2023) Impact of Anti-HER2 Therapy Alone and with Weekly Paclitaxel on the Ovarian Reserve of Young Women with HER2-Positive Breast Cancer. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, **21**, 33-41.e16. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2022.7065>
- [38] Kendall Bártů, M., Němejcová, K., Micháľková, R., Stružinská, I., Hájková, N., Hojný, J., *et al.* (2023) HER2 Status as a Potential Predictive Biomarker for Ovarian Clear Cell Carcinoma. *Virchows Archiv*, **483**, 497-507. <https://doi.org/10.1007/s00428-023-03640-4>
- [39] Ju, J., Gao, S., Wang, J., Sang, D., Kang, Y., Wang, X., *et al.* (2024) Prognostic Factors and Benefit Populations of Ovarian Function Suppression in Premenopausal HR+/HER2+ Early-Stage Breast Cancer Patients Who Received Trastuzumab: Evidence from a Real-World Study with Long-Term Follow-Up. *Thoracic Cancer*, **15**, 439-447. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.15211>
- [40] Godard, A., Kalot, G., Privat, M., Bendellaa, M., Busser, B., Wegner, K.D., *et al.* (2023) NIR-II Aza-BODIPY Dyes Bioconjugated to Monoclonal Antibody Trastuzumab for Selective Imaging of HER2-Positive Ovarian Cancer. *Journal*

- of Medicinal Chemistry*, **66**, 5185-5195. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.3c00100>
- [41] 王瑞伟, 李凤杰, 梁小龙, 等. 干扰素诱导基因 IFIT1 与卵巢癌免疫浸润及预后的相关性[J]. 陆军军医大学学报, 2024, 46(10): 1132-1141.
- [42] 刘娜, 吴慧, 刘嘉睿, 等. 影像组学在卵巢癌治疗中的研究进展[J]. 磁共振成像, 2024, 15(7): 221-226.
- [43] Li, M., Hu, M., Wang, Y., Xia, Z., Li, Z., Li, J., *et al.* (2022) Loss of RBPMS in Ovarian Cancer Compromises the Efficacy of EGFR Inhibitor Gefitinib through Activating HER2/AKT/mTOR/P70S6K Signaling. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **637**, 348-357. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2022.11.037>
- [44] DiPeri, T.P., Evans, K.W., Raso, M.G., Zhao, M., Rizvi, Y.Q., Zheng, X., *et al.* (2023) Adavosertib Enhances Antitumor Activity of Trastuzumab Deruxtecan in HER2-Expressing Cancers. *Clinical Cancer Research*, **29**, 4385-4398. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-23-0103>
- [45] 弓云, 孔维娜, 马博乙, 等. 血液游离 DNA 在卵巢癌中的研究进展[J]. 肿瘤学杂志, 2025, 31(1): 66-71.
- [46] 刘平安, 谭凡. MRI 联合血清 LIMK2mRNAFGFR4 对上皮性卵巢癌的诊断价值[J]. 安徽医学, 2025, 46(1): 49-53.
- [47] 周琦银, 郭佳林, 孙晴晴, 等. DNA 解旋酶 PIF1 调控卵巢癌细胞增殖和 DNA 损伤[J]. 陆军军医大学学报, 2024, 46(24): 2707-2722.
- [48] 李泽莲, 季维雪, 杨媛媛, 等. CAFs 促进 ADH1B 甲基化对卵巢癌细胞增殖及侵袭的影响[J]. 安徽医科大学学报, 2024, 59(8): 1377-1384.
- [49] 侯倩男, 袁宇, 李燕, 等. 血清中 CDO1 基因与 HOXA9 基因启动子甲基化高表达在卵巢癌诊断中的意义[J]. 中华检验医学杂志, 2024, 47(4): 401-406.
- [50] 王迎洪, 袁敏, 铁海龙, 等. AKAP12 调控 AMPK/mTOR 信号通路介导卵巢癌细胞增殖、凋亡和侵袭的作用及机制[J]. 天津师范大学学报(自然科学版), 2024, 44(6): 13-19.
- [51] 宇世飞, 刘高, 王苏梦. 信号传导及转录激活蛋白 4 在卵巢癌中的表达及其与预后的关系[J]. 医学研究与战创伤救治, 2024, 37(2): 137-142.
- [52] 于沁. 基于生物信息分析细胞内氯离子通道蛋白 3 (CLIC3)在上皮性卵巢癌中的表达及临床意义[D]: [硕士学位论文]. 湛江: 广东医科大学, 2024.
- [53] 刘小艳. 不同靶向药物单药或联合维持治疗复发性卵巢癌疗效及安全性的 Meta 分析[D]: [硕士学位论文]. 长春: 吉林大学, 2024.
- [54] 张慧敏. PARP 抑制剂治疗晚期卵巢癌的有效性安全性分析[D]: [硕士学位论文]. 长春: 吉林大学, 2024.
- [55] 王亮佳. 基于生物信息学分析 PODNL1 在卵巢癌中表达及临床相关性[D]: [硕士学位论文]. 长春: 吉林大学, 2024.
- [56] 余新颖, 钱建华. 抗 HER2 药物联合治疗通过靶向 KIF23 基因抑制卵巢癌细胞增殖[J]. 现代妇产科进展, 2020, 29(6): 441-445+449.
- [57] 黄玮. DEPDC1 基因在卵巢癌组织中的表达及其对卵巢癌细胞增殖和侵袭转移能力的影响[D]: [硕士学位论文]. 上海: 中国人民解放军海军军医大学, 2023.
- [58] 李楠. NLR、PLR 在上皮性卵巢癌诊断中的应用价值[D]: [硕士学位论文]. 石家庄: 河北医科大学, 2023.
- [59] 叶琳. RSPO2 通过 FAK/SRC 信号通路促进卵巢癌形成的分子机制研究[D]: [硕士学位论文]. 温州: 温州医科大学, 2023.