

自然杀伤细胞在头颈部鳞癌发展及治疗中的研究进展



王鹿鸣^{1, 2, 3, 4, 5}, 谢 尚^{1, 2, 3, 4, 5}

1. 北京大学口腔医学院 (北京 100081)
2. 北京大学口腔医院口腔颌面外科 (北京 100081)
3. 国家口腔疾病临床医学研究中心 (北京 100081)
4. 口腔数字化医疗技术和材料国家工程实验室 (北京 100081)
5. 口腔数字医学北京市重点实验室 (北京 100081)

【摘要】头颈部鳞癌是世界上最常见的恶性肿瘤之一,其转移率高,预后差,常给患者带来严重的面部损伤,以及进食、发音等功能障碍。自然杀伤细胞是先天免疫系统的效应细胞,具有直接识别并杀死肿瘤细胞的功能。自然杀伤细胞活化水平与头颈部鳞癌的预后密切相关,头颈部鳞癌的发生发展常伴随自然杀伤细胞的数量减少或功能被抑制。重新激活自然杀伤细胞可提高头颈部鳞癌的疗效。本文就自然杀伤细胞在头颈部鳞癌发展及治疗中的应用进行综述。

【关键词】自然杀伤细胞;头颈部鳞癌;免疫治疗

Natural killer cell in the development and treatment of head and neck squamous cell carcinoma

Lu-Ming WANG^{1, 2, 3, 4, 5}, Shang XIE^{1, 2, 3, 4, 5}

1. Peking University School of Stomatology, Beijing 100081, China
 2. Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Peking University Hospital of Stomatology, Beijing 100081, China
 3. National Clinical Research Center for Oral Diseases, Beijing 100081, China
 4. National Engineering Laboratory for Digital and Material Technology of Stomatology, Beijing 100081, China
 5. Beijing Key Laboratory of Digital Stomatology, Beijing 100081, China
- Corresponding author: Shang XIE, E-mail: xs2013@hsc.pku.edu.cn

【Abstract】Head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) is one of the most common malignant tumors in the world. It has a high metastasis rate and a poor prognosis. HNSCC often brings severe facial deformities and dysfunctions such as eating and pronunciation to patients. Nature Killer cells (NK cells) are innate immune system effector cells that directly recognize and kill tumor cells. Studies have shown that NK cells activity are associated with the prognosis of HNSCC, and HNSCC developed with the reduction or inhibition of NK cells.

DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.2021.01.05

基金项目: 国家自然科学基金(82002878); 北京大学口腔医院青年基金项目(YS020219)

通信作者: 谢尚, 博士, 主治医师, E-mail: xs2013@hsc.pku.edu.cn

Previous studies believe that natural killer cells can be reactivated to improve the curative effect of HNSCC, showing the potential of natural killer cells. This article reviews the application of natural killer cells in the development and treatment of HNSCC.

【Keywords】 Nature killer cells; Head and neck squamous cell carcinoma; Immunotherapy

头颈部鳞癌是世界上最常见的恶性肿瘤之一，其转移率较高，生存率较低，常伴有发音、进食等功能的障碍和面部外形的破坏^[1]。研究发现头颈部鳞癌表现出免疫抑制的特点^[2]。自然杀伤（nature killer, NK）细胞作为肿瘤免疫的第一道防线，在早期清除肿瘤细胞及激活下游免疫细胞上有重要作用，其功能的抑制往往导致肿瘤的免疫逃逸。本文就 NK 细胞的生物学特性、抗肿瘤机制、在头颈部鳞癌中的活化水平、基于 NK 细胞的免疫逃逸及目前与 NK 细胞相关免疫疗法的研究进展进行综述。

1 NK细胞的生物学特性及抗肿瘤机制

NK 细胞是先天免疫系统的重要效应细胞，约占所有外周淋巴细胞的 10% ~ 15%。静止的 NK 细胞多存在于外周血中，肝脏、脾脏及腹腔内也有 NK 细胞存在。被细胞因子激活后，NK 细胞能够迁移并渗入大多数含有病原体感染或恶性细胞的组织中^[3-4]。

NK 细胞可根据表面标记物的差异性表达划分为具有不同功能特性的亚群。一般来说，NK 细胞被定义为 CD3⁻CD56⁺ 细胞，并可通过抗原 CD56 的丰度分为 CD56^{dim} 和 CD56^{bright} 两个亚群。其中，CD56^{dim} 的 NK 细胞约占总数的 90%，多存在于外周血循环中；而约占总数 10% 的 CD56^{bright} NK 细胞则主要位于次级淋巴组织中^[5-7]。CD16 是另一种常用的 NK 细胞表面标记物，其表达规律与 CD56 的丰度有关：CD56^{dim} NK 细胞常表达高水平的 CD16（CD16^{high}），而 CD56^{bright} NK 细胞伴随 CD16 的表达缺失或低水平表达（CD16^{low}）。从功能上讲，CD16 使 NK 细胞能够检测抗体包被的靶细胞并发挥抗体依赖性细胞毒性（antibody-dependent cellular cytotoxicity, ADCC）^[8]。此外，CD56^{bright} NK 细胞表面稳定表达抑制性主要组织相容性复合体（major histocompatibility complex, MHC）I 类结合受体 CD94/NKG2A，

但缺乏杀伤细胞免疫球蛋白样受体（killer cell immunoglobulin-like receptors, KIRs）和激活性 MHC I 类结合受体 CD94/NKG2C 的表达。而 CD56^{dim} NK 细胞则显示出 CD94/NKG2A、CD94/NKG2C 和 KIRs 的多样化表达^[9]。这种不同亚群间表面标记物的差异性表达与他们不同的功能直接相关：CD56^{dim} CD16^{high} NK 细胞识别靶细胞并分泌高水平的穿孔素和颗粒酶，有较强的细胞毒性，可发挥免疫监控的作用^[10-11]；CD56^{bright} CD16^{low} NK 细胞则具有较弱的细胞毒性和介导 ADCC 的功能，更多地通过响应单核细胞分泌的炎症因子产生大量的细胞因子和趋化因子，如干扰素 γ （interferon- γ , IFN- γ ）、肿瘤坏死因子 β （tumor necrosis factor- β , TNF- β ）及白细胞介素 10（interleukin-10, IL-10）等，发挥免疫调节的作用^[12-13]。

NK 细胞的主要功能为裂解靶细胞和提供免疫调节。NK 细胞与 T 细胞同为直接杀伤细胞，但应答过程无需识别抗原预先致敏，具有应答快速的特点。NK 细胞的活性受表面抑制性受体如 CD94/NKG2A、KIRs、T 细胞免疫球蛋白和粘蛋白结构域 3（T cell immunoglobulin and mucin domain-3, TIM-3），以及活化性受体如 CD16（Fc γ RIIIa）、NKG2D、Nkp30、Nkp44、Nkp46 等的共同调节。生理状态下，正常细胞表面的配体结合 NK 细胞的抑制性受体，抑制性受体信号转导，NK 细胞处于静息状态，避免杀伤正常细胞；病理状态下，肿瘤细胞表面的抑制性配体减少或活化性配体增加，NK 细胞活化，通过胞吐穿孔素和颗粒酶、人凋亡相关因子配体（factor associated suicide ligand, FasL）和 TNF 相关的细胞凋亡诱导配体（TNF-related apoptosis-inducing ligand, TRAIL）的激活，或通过 ADCC 诱导靶细胞的凋亡^[5]。NK 细胞还可以通过分泌细胞因子和趋化因子，激活下游适应性免疫反应，发挥免疫调节的作用^[8]。

2 NK细胞在头颈部鳞癌中的表达、活化水平及与预后的关系

NK 细胞参与了肿瘤防御的第一道防线, 而头颈部鳞癌中常出现 NK 细胞数量减少、低水平浸润或功能丧失。研究显示, 头颈部鳞癌患者的癌组织中仅能检测到低水平的 NK 细胞浸润, 且多为调节性的 CD56^{bright} NK 细胞而不是具有细胞毒性的 CD56^{dim} NK 细胞^[14-15]。此外, 肿瘤浸润性 NK 细胞活性升高的患者预后更加良好, 且区域淋巴结转移和远处转移的发生率也更低^[16-17]。相对的, 低 NK 细胞毒性的患者区域和远处转移的发生率更高, 且死亡风险更高。分析发现这类患者的外周血中存在一种免疫复合物, 可抑制 NK 细胞的功能^[18]。人乳头瘤病毒 (human papilloma virus, HPV) 阳性患者的 CD56^{dim} NK 细胞肿瘤浸润比率要高于 HPV 阴性患者, 这可能是 HPV 阳性患者临床预后较好的原因^[19]。与 CD56 类似, 表面抗原 CD57 与良好预后、低淋巴结转移率成正相关^[20-21]。对外周血循环中的 NK 细胞进行检测发现, 早期肿瘤患者外周血循环中的 NK 细胞数量高于晚期肿瘤患者^[22]。同肿瘤组织浸润的 NK 细胞类似, 循环 NK 细胞的数量^[23-24]及细胞毒性水平降低^[25], CD56^{bright} NK 细胞的数量多于 CD56^{dim} NK 细胞; 进一步研究发现 CD56^{dim} NK 细胞较 CD56^{bright} NK 细胞优先发生自发凋亡^[26]。虽然也有研究报道循环 NK 细胞中 CD56^{dim} NK 细胞的比例上升, 但仍检测到了总体循环 NK 细胞数量的减少和细胞毒性的抑制^[27]。提示随着肿瘤发展进程, NK 细胞的数量和功能可能受到抑制。

放疗联合化疗是局部晚期和转移的头颈部鳞癌的治疗方案。放化疗的全身性副作用包括对免疫功能的抑制。一项对 23 例仅接受放疗的患者的调查发现, 放疗前后循环 NK 细胞的水平无明显变化^[28], 另一研究发现化疗 (顺铂 / 紫杉醇与卡铂 / 多西他赛联合方案) 后 NK 细胞数量减少, 而同期放化疗后 NK 细胞数量增多^[29]。由于目前对 NK 细胞的活化水平不明确, 故 NK 细胞对放化疗疗效的影响仍待进一步研究。

NK 细胞的部分配体也可作为头颈部鳞癌预后及预测临床病理特征的指标。抑制性受体癌胚抗原相关细胞黏附分子 1 (carcinoembryonic antigen cell adhesion molecule 1, CEACAM1)

的高表达与生存率降低和预后不良有关^[30-31], CEACAM1 还抑制活化受体 NKG2D 的信号传导, 并因此抑制 NK 细胞的抗肿瘤功能^[32]。而 CEACAM1 的配体 RCAS1 可诱导 NK 细胞凋亡, 进而在肿瘤细胞的免疫逃逸中起作用。研究显示其在肿瘤细胞中的高表达预示着较高的肿瘤分级及淋巴结转移^[33]。

3 基于NK细胞的头颈部鳞癌免疫逃逸

头颈部鳞癌的免疫系统多处于抑制或失活状态^[34]。NK 细胞通过细胞毒性和免疫调节发挥对肿瘤细胞的监管作用, 而肿瘤细胞则通过一系列方式逃逸 NK 细胞的监管作用。头颈部鳞癌细胞产生各种细胞因子, 或使抑制性受体信号转导增强, 或使活化性受体信号阻断, 或通过肿瘤微环境 (tumor microenvironment, TME) 抑制 NK 细胞募集, 最终导致 NK 细胞抗肿瘤功能的下降。

抑制 NK 细胞表面的活化性受体是头颈部鳞癌细胞免疫逃逸的常见原因。程序性死亡 1 (programmed death 1, PD-1) 在 NK 细胞上高表达时是一种 NK 细胞的激活表型, 高水平的循环 PD-1 阳性 NK 细胞与更好的总体生存率相关。PD-1 阳性 NK 细胞富集于肿瘤组织中, 但其对 NK 细胞的活化作用在与 TME 中的程序性死亡配体 1 (programmed death ligand 1, PD-L1) 结合后丧失^[22]。大多数头颈部鳞癌过表达表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR), 而 PD-L1 的表达受 EGFR 及其下游 JAK2/STAT1 依赖性诱导, 最终过表达 PD-L1 的头颈部鳞癌逃避 NK 细胞的监视^[35]。NKG2D 是 NK 细胞表面的活化性受体, 在免疫监视中起着重要的作用, 因此头颈部鳞癌细胞通过分泌各种 NKG2D 配体 (NKG2DLs) 来逃避 NK 细胞的监视。高水平 NKG2DLs 存在下 NK 细胞不能浸润肿瘤组织且细胞毒性降低, 而从头颈部鳞癌患者血浆中去除脱落的 NKG2DLs 可以恢复 NK 细胞功能^[14]。复发的头颈部鳞癌中可溶性主要组织相容性复合物 I 类链相关肽 A 和转化生长因子- β 的表达升高, 并抑制依赖 NKG2D 的 NK 细胞活化^[36]。同为活化性受体的 NKp30 和 NKp46 也有表达下降的报道^[37]。

NK 细胞抑制性受体及其配体的过度表达也是头颈部鳞癌细胞免疫逃逸的原因。CD56^{dim} NK

细胞受其表面抑制受体 KIRs 的控制。研究显示头颈部鳞癌较其他实体瘤表达更高水平的 KIRs^[2], 意味着 NK 细胞的活性可能因此受到抑制, 头颈部鳞癌患者更有可能在抗 KIRs 抗体治疗中获益。顾小军等的研究发现口腔鳞癌患者外周血 NK 细胞表面抑制性受体 TIM-3 表达上升, 并与肿瘤临床分期、分化程度及淋巴结转移显著相关, 提示其与口腔鳞癌的发生发展有关^[38]。

Ludwig 等的研究显示, 头颈部鳞癌患者的血浆中分离出的外泌体可下调 NKG2D 表达水平并抑制 NK 细胞的细胞毒性作用^[39], 而前述 NKG2DLs 通过外泌体释放后较单体 NKG2DLs 引起更多的 NKG2D 下调^[40]; Theodoraki 等也报道了头颈部鳞癌患者血浆中可分离出携带 PD-L1 的外泌体, 且外泌体内的 PD-L1 水平与肿瘤的活性和淋巴结状态相关^[41], 提示肿瘤免疫逃逸的新机制及外泌体作为癌症进展的非侵入性标志物和免疫功能低下指标的潜力。

除上述调节方式外, NK 细胞与头颈部鳞癌肿瘤患者的其他免疫效应细胞如树突状细胞 (dendritic cell, DC)、调节性 T 细胞及调节性 B 细胞等之间还存在复杂的调节网络, 有待进一步的研究^[42-46]。

4 基于NK细胞的免疫疗法在头颈部鳞癌治疗方案中的应用

目前, 基于 NK 细胞的免疫疗法侧重于恢复或增强 NK 细胞的细胞毒性作用。主要方法包括以下几类: ①基于西妥昔单抗 (Cetuximab) 的联合用药方案; ②基于白细胞介素家族细胞因子的联合用药方案; ③经工程改造的 NK 细胞产物疗法等。

Cetuximab 已被列入过表达 EGFR 的头颈部鳞癌 (约占总数 90%) 的治疗方案。Cetuximab 包被 EGFR 阳性 HNSCC 细胞后, 通过与 NK 细胞表面的活化性受体 Fc γ RIIIa 结合激活 NK 细胞, 进而 NKG2D 依赖性激发 DC 成熟、效应因子 IFN- γ 及趋化因子 Th1 分泌^[47]。然而 Cetuximab 的临床应答率仅为 10% ~ 15%。Baysal 等报道, Cetuximab 耐药性可能被基于 NK 细胞的免疫反应克服^[48]。Faden 等的研究发现, Cetuximab 无应答的患者存在较高的人白细胞抗原 -C (human leukocyte antigen-C, HLA-C) 失活

性突变, 而 HLA-C 与 NK 细胞表面的 KIRs 结合后能够激活 NK 细胞, 针对 HLA-C/KIRs 轴的联合用药方案 (如抗 KIRs 单克隆抗体 Lirilumab 与 Cetuximab) 可以取得更好的临床治疗效果^[49]。Jie 等报道 Cetuximab 上调 CTLA-4⁺ 调节性 T 细胞 (regulatory T cells, Treg), 使 ADCC 受到抑制; 使用 Ipilimumab 消除肿瘤内的 CTLA-4⁺ Treg, 增强 Cetuximab 诱导的 NK 细胞 ADCC^[50]。体外实验中一种 Toll 样受体 8 的激动剂也可以通过激活 NK 细胞及下游 ADCC 作用增强 Cetuximab 对头颈部鳞癌细胞的杀伤作用^[51]。Concha-Benavente 等发现 Cetuximab 增加 NK 细胞上活化受体 PD-1 的表达, 但被外源性 PD-L1 封闭; 使用阻断 PD-1-PD-L1 轴的 Nivolumab 可显著增强 Cetuximab 对过表达 PD-L1 的头颈部鳞癌细胞的毒性^[22]。Bochen 等的研究显示, 维生素 D 缺乏常见于头颈部鳞癌患者, 进行维生素 D 的替代治疗后, 肿瘤组织内及周边的 NK 细胞浸润增多, 单独用药或与 Cetuximab 联用均可增强 NK 细胞毒性^[52]; STING 激动剂与 Cetuximab 联用也在体外实验中展示了较单药更好的抗肿瘤作用^[53]。

白细胞介素家族中的数个因子被报道能够促进 NK 细胞的活化。Pinette 等的研究表明, IL-15 具有促进 NK 细胞增殖、分化、存活和活化的功能, 提高 NK 细胞分泌 IFN- γ 和 T 细胞趋化因子 RANTES 和 IL-8 的水平。体内实验证实 IL-15 激动剂 ALT-803 和 Cetuximab 联合用药, 可明显减少裸鼠肿瘤体积^[54]; I 期临床试验中也观察到了 ALT-803 对 NK 细胞数量和活性的良好的上调作用^[55]。与 IL-15 有类似结构和作用的 IL-12 也在治疗不可切除的原发或复发头颈部鳞癌患者的 I/II 期临床试验中表现出了和 Cetuximab 的联合治疗作用^[56], 一种携带 IL-12 的疫苗在裸鼠头颈部鳞癌移植瘤模型中完全阻止了肿瘤复发^[57]。同为 IL-12 家族的 IL-27 也可激活 NK 细胞, 并通过诱导 ADCC 来抑制 NK 细胞抗性头颈部鳞癌^[58]。IL-2 是已经证实的 NK 细胞活化性配体, 在一项 36 例无法切除的头颈部鳞状细胞癌病例的 IIb 期临床试验中观察到 IL-2 的经皮和结节内注射能够提升 NK 细胞的肿瘤浸润率和细胞毒性^[59]。主要活性成分是 IL-2, IL-1 β , IFN γ 和 TNF α 的细胞因子生物制剂 IRX-2 通过恢复活化性受体 Nkp30 和 Nkp46 的表达水平来恢复 NK 细胞功能,

IIa 期临床试验中观察到了良好的耐受性和对总生存率的延长^[37]。

PD-L1 t-haNK 细胞是一种经过工程改造的高亲和力 NK 细胞 (high affinity NK cells, haNK 细胞), 表达 CD16 高亲和力 Fc γ RIIIa (158V) 受体, 可以内源性合成 IL-2^[60] 及靶向 PD-L1 的特异性嵌合抗原受体, 检测发现该细胞可分泌更高水平的穿孔素和颗粒酶。PD-L1 t-haNK 细胞的这些特征使其可以通过三种不同的机制靶向肿瘤细胞: 嵌合抗原受体介导的杀伤、ADCC 介导的杀伤和天然 NK 细胞受体介导的杀伤。体外实验中, PD-L1 t-haNK 细胞对来自乳腺、肺、结肠、泌尿生殖系统等 20 种组织的恶性肿瘤细胞都有较 haNK 细胞更良好的裂解作用, 在与抗 PD-1 抗体和 IL-15 激动剂 ALT-803 联用后对裸鼠头颈部鳞癌移植瘤的生长有明显的抑制作用^[61-62]; 将晚期 HPV 阴性头颈部鳞癌患者的外周血白细胞与 PD-L1 t-haNK 一起体外孵育 24 小时, 显著降低高表达 PD-L1 的巨噬细胞和 CD14⁺ / CD15⁺ 骨髓细胞亚群^[63]。这些结果提示了 PD-L1 t-haNK 细胞在治疗高表达 PD-L1 的头颈部鳞癌患者中的应用前景。

其他用药方案还包括: 对 NK 细胞表面受体抑制剂的开发如 NKG2A 的单克隆抗体 Monalizumab^[64] 或 NKP44 的抑制剂^[65]; 基于细胞周期检查点的开发如 WEE1 激酶抑制剂逆转 G2/M 期细胞周期检查点的激活, 最终增加头颈部鳞癌细胞对 NK 细胞裂解作用的敏感性^[66]; 使用 CXCR1 / 2 小分子抑制剂 SX-682 抑制骨髓来源的抑制性细胞的转运, 进而增强 NK 细胞的肿瘤浸润和细胞毒性^[67]; 使用同样具有激活 NK 细胞功能的 Nimotuzumab 替代 Cetuximab, 避免对 TIM-3 和 PD-L1 上调及 Tregs 细胞百分比上升造成的免疫逃逸^[68-69]等。

5 结语

总体来看, NK 细胞在头颈部鳞癌中的功能受到抑制, 使免疫系统无法及时清除肿瘤细胞, 可能是导致头颈部鳞癌发展及转移的机制。考虑到颌面部组织保留的重要性, 减少肿瘤体积以及由转移或复发导致的多次手术具有重要意义。相比较其他手段, 免疫疗法通过重新激活 NK 细胞的抗肿瘤能力, 靶向清除头颈部鳞癌细胞, 能

够更好地保留颌面部的形态和功能。然而 NK 细胞受抑制的机制复杂, 既包括肿瘤细胞本身分泌的各种细胞因子在肿瘤微环境及外周血循环中对 NK 细胞的抑制, 也涉及免疫系统各组分间复杂的调节网络。目前的基于 NK 细胞的免疫治疗方案, 虽在体外及体内实验上展现了良好的抗肿瘤能力, 但由于 NK 细胞复杂的调控机制, 与实际的临床应用还有较大距离, NK 细胞在头颈部鳞癌治疗中的应用有待进一步的探索。

参考文献

- 1 Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6): 394-424. DOI: [10.3322/caac.21492](https://doi.org/10.3322/caac.21492).
- 2 Mandal R, Senbabaoglu Y, Desrichard A, et al. The head and neck cancer immune landscape and its immunotherapeutic implications[J]. *JCI Insight*, 2016, 1(17): e89829. DOI: [10.1172/jci.insight.89829](https://doi.org/10.1172/jci.insight.89829).
- 3 Biron CA. Activation and function of natural killer cell responses during viral infections[J]. *Curr Opin Immunol*, 1997, 9(1): 24-34. DOI: [10.1016/s0952-7915\(97\)80155-0](https://doi.org/10.1016/s0952-7915(97)80155-0).
- 4 Glas R, Franksson L, Une C, et al. Recruitment and activation of natural killer (NK) cells in vivo determined by the target cell phenotype. An adaptive component of NK cell-mediated responses[J]. *J Exp Med*, 2000, 191(1): 129-138. DOI: [10.1084/jem.191.1.129](https://doi.org/10.1084/jem.191.1.129).
- 5 Penack O, Gentilini C, Fischer L, et al. CD56dimCD16neg cells are responsible for natural cytotoxicity against tumor targets[J]. *Leukemia*, 2005, 19(5): 835-840. DOI: [10.1038/sj.leu.2403704](https://doi.org/10.1038/sj.leu.2403704).
- 6 Angelo LS, Banerjee PP, Monaco SL, et al. Practical NK cell phenotyping and variability in healthy adults[J]. *Immunol Res*, 2015, 62(3): 341-356. DOI: [10.1007/s12026-015-8664-y](https://doi.org/10.1007/s12026-015-8664-y).
- 7 Cooper MA, Fehniger TA, Caligiuri MA. The biology of human natural killer-cell subsets[J]. *Trends Immunol*, 2001, 22(11): 633-640. DOI: [10.1016/s1471-4906\(01\)02060-9](https://doi.org/10.1016/s1471-4906(01)02060-9).
- 8 Vivier E, Tomasello E, Baratin M, et al. Functions of natural killer cells[J]. *Nat Immunol*, 2008, 9(5): 503-510. DOI: [10.1038/ni1582](https://doi.org/10.1038/ni1582).

- 9 Cichicki F, Schlums H, Theorell J, et al. Diversification and functional specialization of human NK cell subsets[J]. *Curr Top Microbiol Immunol*, 2016, 395: 63–94. DOI: [10.1007/82_2015_487](https://doi.org/10.1007/82_2015_487).
- 10 Jacobs R, Hintzen G, Kemper A, et al. CD56bright cells differ in their KIR repertoire and cytotoxic features from CD56dim NK cells[J]. *Eur J Immunol*, 2001, 31(10): 3121–3127. DOI: [10.1002/1521-4141\(2001010\)31:10<3121::aid-immu3121>3.0.co;2-4](https://doi.org/10.1002/1521-4141(2001010)31:10<3121::aid-immu3121>3.0.co;2-4).
- 11 Fauriat C, Long EO, Ljunggren HG, et al. Regulation of human NK-cell cytokine and chemokine production by target cell recognition[J]. *Blood*, 2010, 115(11): 2167–2176. DOI: [10.1182/blood-2009-08-238469](https://doi.org/10.1182/blood-2009-08-238469).
- 12 Beziat V, Duffy D, Quoc SN, et al. CD56^{bright} CD16⁺ NK cells: a functional intermediate stage of NK cell differentiation[J]. *J Immunol*, 2011, 186(12): 6753–6761. DOI: [10.4049/jimmunol.1100330](https://doi.org/10.4049/jimmunol.1100330).
- 13 Michel T, Poli A, Cuapio A, et al. Human CD56^{bright} NK cells: an update[J]. *J Immunol*, 2016, 196(7): 2923–2931. DOI: [10.4049/jimmunol.1502570](https://doi.org/10.4049/jimmunol.1502570).
- 14 Weil S, Memmer S, Lechner A, et al. Natural killer group 2D ligand depletion reconstitutes natural killer cell immunosurveillance of head and neck squamous cell carcinoma[J]. *Front Immunol*, 2017, 8: 387. DOI: [10.3389/fimmu.2017.00387](https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00387).
- 15 Bose A, Chakraborty T, Chakraborty K, et al. Dysregulation in immune functions is reflected in tumor cell cytotoxicity by peripheral blood mononuclear cells from head and neck squamous cell carcinoma patients[J]. *Cancer Immunol*, 2008, 8: 10. DOI: [10.1159/000132693](https://doi.org/10.1159/000132693).
- 16 Schantz SP, Shillitoe EJ, Brown B, et al. Natural killer cell activity and head and neck cancer: a clinical assessment[J]. *J Natl Cancer Inst*, 1986, 77(4): 869–875. DOI: [10.1002/jso.2930330219](https://doi.org/10.1002/jso.2930330219).
- 17 Schantz SP, Ordonez NG. Quantitation of natural killer cell function and risk of metastatic poorly differentiated head and neck cancer[J]. *Nat Immun Cell Growth Regul*, 1991, 10(5): 278–288.
- 18 Schantz SP, Savage HE, Racz T, et al. Natural killer cells and metastases from pharyngeal carcinoma[J]. *Am J Surg*, 1989, 158(4): 361–366. DOI: [10.1016/0002-9610\(89\)90134-7](https://doi.org/10.1016/0002-9610(89)90134-7).
- 19 Wagner S, Wittekindt C, Reuschenbach M, et al. CD56–positive lymphocyte infiltration in relation to human papillomavirus association and prognostic significance in oropharyngeal squamous cell carcinoma[J]. *Int J Cancer*, 2016, 138(9): 2263–2273. DOI: [10.1002/ijc.29962](https://doi.org/10.1002/ijc.29962).
- 20 Fang J, Li X, Ma D, et al. Prognostic significance of tumor infiltrating immune cells in oral squamous cell carcinoma[J]. *BMC Cancer*, 2017, 17(1): 375. DOI: [10.1186/s12885-017-3317-2](https://doi.org/10.1186/s12885-017-3317-2).
- 21 Karpathiou G, Casteillo F, Giroult JB, et al. Prognostic impact of immune microenvironment in laryngeal and pharyngeal squamous cell carcinoma: Immune cell subtypes, immuno-suppressive pathways and clinicopathologic characteristics[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(12): 19310–19322. DOI: [10.18632/oncotarget.14242](https://doi.org/10.18632/oncotarget.14242).
- 22 Concha BF, Kansy B, Moskovitz J, et al. PD–L1 Mediates Dysfunction in Activated PD–1(+) NK Cells in Head and Neck Cancer Patients[J]. *Cancer Immunol Res*, 2018, 6(12): 1548–1560. DOI: [10.1158/2326-6066.CIR-18-0062](https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-18-0062).
- 23 Wulff S, Pries R, Borngen K, et al. Decreased levels of circulating regulatory NK cells in patients with head and neck cancer throughout all tumor stages[J]. *Anticancer Res*, 2009, 29(8): 3053–3057. DOI: [10.1093/eurheartj/14.2.273](https://doi.org/10.1093/eurheartj/14.2.273).
- 24 Accomando WP, Wieneke JK, Houseman EA, et al. Decreased NK cells in patients with head and neck cancer determined in archival DNA[J]. *Clin Cancer Res*, 2012, 18(22): 6147–6154. DOI: [10.1158/1078-0432.CCR-12-1008](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-12-1008).
- 25 Melioli G, Semino C, Margarino G, et al. Expansion of natural killer cells in patients with head and neck cancer: detection of "noninhibitory" (activating) killer Ig-like receptors on circulating natural killer cells[J]. *Head Neck*, 2003, 25(4): 297–305. DOI: [10.1002/hed.10198](https://doi.org/10.1002/hed.10198).
- 26 Bauernhofer T, Kuss I, Henderson B, et al. Preferential apoptosis of CD56dim natural killer cell subset in patients with cancer [J]. *Eur J Immunol*, 2003, 33(1): 119–124. DOI: [10.1002/immu.200390014](https://doi.org/10.1002/immu.200390014).
- 27 Konjevic G, Jurisic V, Jovic V, et al. Investigation of NK cell function and their modulation in different malignancies [J]. *Immunol Res*, 2012, 52(1–2): 139–156. DOI: [10.1007/s12026-012-8285-7](https://doi.org/10.1007/s12026-012-8285-7).
- 28 Balázs K, Kis E, Badie C, et al. Radiotherapy–Induced

- changes in the systemic immune and inflammation parameters of head and neck cancer patients[J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(9): 1324. DOI: [10.3390/cancers11091324](https://doi.org/10.3390/cancers11091324).
- 29 Huang W, Fan Y, Cheng X, et al. A preliminary study on the effect of head and neck chemoradiotherapy on systematic immunity[J]. *Dose Response*, 2019, 17(4): 1559325819884186. DOI: [10.1177/1559325819884186](https://doi.org/10.1177/1559325819884186).
- 30 Wang N, Feng Y, Wang Q, et al. Neutrophils infiltration in the tongue squamous cell carcinoma and its correlation with CEACAM1 expression on tumor cells[J]. *PLoS One*, 2014, 9(2): e89991. DOI: [10.1371/journal.pone.0089991](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0089991).
- 31 Lucarini G, Zizzi A, Re M, et al. Prognostic implication of CEACAM1 expression in squamous cell carcinoma of the larynx: pilot study[J]. *Head Neck*, 2019, 41(6): 1615–1621. DOI: [10.1002/hed.25589](https://doi.org/10.1002/hed.25589).
- 32 Tam K, Schopp DW, Shin JH, et al. Assessing the impact of targeting CEACAM1 in head and neck squamous cell carcinoma[J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2018, 159(1): 76–84. DOI: [10.1177/0194599818756627](https://doi.org/10.1177/0194599818756627).
- 33 Ladányi A, Kapuvári B, Papp E, et al. Local immune parameters as potential predictive markers in head and neck squamous cell carcinoma patients receiving induction chemotherapy and cetuximab[J]. *Head Neck*, 2019, 41(5): 1237–1245. DOI: [10.1002/hed.25546](https://doi.org/10.1002/hed.25546).
- 34 Ferris RL. Immunology and immunotherapy of head and neck cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(29): 3293–3304. DOI: [10.1200/JCO.2015.61.1509](https://doi.org/10.1200/JCO.2015.61.1509).
- 35 Concha BF, Srivastava RM, Trivedi S, et al. Identification of the cell–intrinsic and –extrinsic pathways downstream of EGFR and IFN γ that induce PD–L1 expression in head and neck cancer[J]. *Cancer Res*, 2016, 76(5): 1031–1043. DOI: [10.1158/0008-5472.CAN-15-2001](https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-15-2001).
- 36 Klóß S, Chambron N, Gardlowski T, et al. Increased sMICA and TGF β 1 levels in HNSCC patients impair NKG2D–dependent functionality of activated NK cells[J]. *Oncoimmunology*, 2015, 4(11): e1055993. DOI: [10.1080/2162402X.2015.1055993](https://doi.org/10.1080/2162402X.2015.1055993).
- 37 Wolf GT, Moyer JS, Kaplan MJ, et al. IRX–2 natural cytokine biologic for immunotherapy in patients with head and neck cancers[J]. *Onco Targets Ther*, 2018, 11: 3731–3746. DOI: [10.2147/OTT.S165411](https://doi.org/10.2147/OTT.S165411).
- 38 顾小军, 王腾勇, 刘新庆, 等. Tim–3 在口腔鳞癌患者外周血 NK 细胞的表达及意义 [J]. *实用口腔医学杂志*, 2016, 32(5): 692–695. DOI: [10.3969/j.issn.1001-3733.2016.05.022](https://doi.org/10.3969/j.issn.1001-3733.2016.05.022). [Gu XJ, Wang TY, Liu XQ, et al. Expression and clinical significance of Tim–3 in peripheral blood natural killer cells of patients with oral squamous cell carcinoma[J]. *Journal of Practical Stomatology*, 2016, 32(5): 692–695.]
- 39 Ludwig S, Floros T, Theodoraki MN, et al. Suppression of lymphocyte functions by plasma exosomes correlates with disease activity in patients with head and neck cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(16): 4843–4854. DOI: [10.1158/1078-0432.CCR-16-2819](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-16-2819).
- 40 Ashiru O, Boutet P, Fernández ML, et al. Natural killer cell cytotoxicity is suppressed by exposure to the human NKG2D ligand MICA*008 that is shed by tumor cells in exosomes [J]. *Cancer Res*, 2010, 70(2): 481–489. DOI: [10.1158/0008-5472.CAN-09-1688](https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-09-1688).
- 41 Theodoraki MN, Yerneni SS, Hoffmann TK, et al. Clinical significance of PD–L1(+) exosomes in plasma of head and neck cancer patients[J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(4): 896–905. DOI: [10.1158/1078-0432.CCR-17-2664](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-17-2664).
- 42 Bergmann C, Wild CA, Narwan M, et al. Human tumor–induced and naturally occurring Treg cells differentially affect NK cells activated by either IL–2 or target cells[J]. *Eur J Immunol*, 2011, 41(12): 3564–3573. DOI: [10.1002/eji.201141532](https://doi.org/10.1002/eji.201141532).
- 43 Pedroza–Pacheco I, Madrigal A, Saudemont A. Interaction between natural killer cells and regulatory T cells: perspectives for immunotherapy [J]. *Cell Mol Immunol*, 2013, 10(3): 222–229. DOI: [10.1038/cmi.2013.2](https://doi.org/10.1038/cmi.2013.2).
- 44 Bergmann C. Regulatory T cells and NK cells in cancer patients[J]. *HNO*, 2014, 62(6): 406–414. DOI: [10.1007/s00106-014-2874-9](https://doi.org/10.1007/s00106-014-2874-9).
- 45 Schwartz M, Zhang Y, Rosenblatt JD. B cell regulation of the anti–tumor response and role in carcinogenesis[J]. *J Immunother Cancer*, 2016, 4: 40. DOI: [10.1186/s40425-016-0145-x](https://doi.org/10.1186/s40425-016-0145-x).
- 46 Lee SC, Srivastava RM, López AA, et al. Natural killer (NK); dendritic cell (DC) cross talk induced by therapeutic monoclonal antibody triggers tumor antigen–specific T cell immunity[J]. *Immunol Res*, 2011, 50(2–3): 248–254. DOI: [10.1007/s12026-011-8231-0](https://doi.org/10.1007/s12026-011-8231-0).
- 47 Srivastava RM, Lee SC, Andrade Filho PA, et al.

- Cetuximab-activated natural killer and dendritic cells collaborate to trigger tumor antigen-specific T-cell immunity in head and neck cancer patients [J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(7): 1858–1872. DOI: [10.1158/1078-0432.CCR-12-2426](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-12-2426).
- 48 Baysal H, De Pauw I, Zaryouh H, et al. Cetuximab-induced natural killer cell cytotoxicity in head and neck squamous cell carcinoma cell lines: investigation of the role of cetuximab sensitivity and HPV status[J]. *Br J Cancer*, 2020, 123(5): 752–761. DOI: [10.1038/s41416-020-0934-3](https://doi.org/10.1038/s41416-020-0934-3).
- 49 Faden DL, Concha BF, Chakka AB, et al. Immunogenomic correlates of response to cetuximab monotherapy in head and neck squamous cell carcinoma [J]. *Head Neck*, 2019, 41(8): 2591–2601. DOI: [10.1002/hed.25726](https://doi.org/10.1002/hed.25726).
- 50 Jie HB, Schuler PJ, Lee SC, et al. CTLA-4(+) Regulatory t cells increased in cetuximab-treated head and neck cancer patients suppress NK cell cytotoxicity and correlate with poor prognosis[J]. *Cancer Res*, 2015, 75(11): 2200–2210. DOI: [10.1158/0008-5472.CAN-14-2788](https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-14-2788).
- 51 Stephenson RM, Lim CM, Matthews M, et al. TLR8 stimulation enhances cetuximab-mediated natural killer cell lysis of head and neck cancer cells and dendritic cell cross-priming of EGFR-specific CD8+ T cells [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2013, 62(8): 1347–1357. DOI: [10.1007/s00262-013-1437-3](https://doi.org/10.1007/s00262-013-1437-3).
- 52 Bochen F, Balensiefer B, Körner S, et al. Vitamin D deficiency in head and neck cancer patients – prevalence, prognostic value and impact on immune function[J]. *Oncoimmunology*, 2018, 7(9): e1476817. DOI: [10.1080/2162402X.2018.1476817](https://doi.org/10.1080/2162402X.2018.1476817).
- 53 Lu S, Concha BF, Shayan G, et al. STING activation enhances cetuximab-mediated NK cell activation and DC maturation and correlates with HPV(+) status in head and neck cancer[J]. *Oral Oncol*, 2018, 78: 186–93. DOI: [10.1016/j.oraloncology.2018.01.019](https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2018.01.019).
- 54 Pinette A, McMichael E, Courtney NB, et al. An IL-15-based superagonist ALT-803 enhances the NK cell response to cetuximab-treated squamous cell carcinoma of the head and neck [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2019, 68(8): 1379–1389. DOI: [10.1007/s00262-019-02372-2](https://doi.org/10.1007/s00262-019-02372-2).
- 55 Margolin K, Morishima C, Velcheti V, et al. Phase I trial of ALT-803, a novel recombinant IL15 complex, in patients with advanced solid tumors[J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(22): 5552–5561. DOI: [10.1158/1078-0432.CCR-18-0945](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-0945).
- 56 McMichael EL, Benner B, Atwal LS, et al. A Phase I/II trial of cetuximab in combination with interleukin-12 administered to patients with unresectable primary or recurrent head and neck squamous cell carcinoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(16): 4955–4965. DOI: [10.1158/1078-0432.CCR-18-2108](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-2108).
- 57 Ahmed J, Chard LS, Yuan M, et al. A new oncolytic V accinia virus augments antitumor immune responses to prevent tumor recurrence and metastasis after surgery [J]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(1): e000415. DOI: [10.1136/jitc-2019-000415](https://doi.org/10.1136/jitc-2019-000415).
- 58 Matsui M, Kishida T, Nakano H, et al. Interleukin-27 activates natural killer cells and suppresses NK-resistant head and neck squamous cell carcinoma through inducing antibody-dependent cellular cytotoxicity[J]. *Cancer Res*, 2009, 69(6): 2523–2530. DOI: [10.1158/0008-5472.CAN-08-2793](https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-08-2793).
- 59 Whiteside TL, Letessier E, Hirabayashi H, et al. Evidence for local and systemic activation of immune cells by peritumoral injections of interleukin 2 in patients with advanced squamous cell carcinoma of the head and neck[J]. *Cancer Res*, 1993, 53(23): 5654–5662. DOI: [10.1016/0165-4608\(93\)90031-G](https://doi.org/10.1016/0165-4608(93)90031-G).
- 60 Jochems C, Hodge JW, Fantini M, et al. An NK cell line (haNK) expressing high levels of granzyme and engineered to express the high affinity CD16 allele[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(52): 86359–86373. DOI: [10.18632/oncotarget.13411](https://doi.org/10.18632/oncotarget.13411).
- 61 Fabian KP, Padget MR, Donahue RN, et al. PD-L1 targeting high-affinity NK (t-haNK) cells induce direct antitumor effects and target suppressive MDSC populations [J]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(1): e000450. DOI: [10.1136/jitc-2019-000450](https://doi.org/10.1136/jitc-2019-000450).
- 62 Park JE, Kim SE, Keam B, et al. Anti-tumor effects of NK cells and anti-PD-L1 antibody with antibody-dependent cellular cytotoxicity in PD-L1-positive cancer cell lines[J]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(2): e000873. DOI: [10.1136/jitc-2020-000873](https://doi.org/10.1136/jitc-2020-000873).
- 63 Robbins Y, Greene S, Friedman J, et al. Tumor control via targeting PD-L1 with chimeric antigen receptor modified

- NK cells[J]. *Elife*, 2020, 9: e54854. DOI: [10.7554/eLife.54854](https://doi.org/10.7554/eLife.54854).
- 64 AndréP, 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. DOI: [10.1016/j.cell.2018.10.014](https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.10.014).
- 65 Kundu K, Ghosh S, Sarkar R, et al. Inhibition of the NKp44-PCNA immune checkpoint using a mAb to PCNA[J]. *Cancer Immunol Res*, 2019, 7(7): 1120-1134. DOI: [10.1158/2326-6066.CIR-19-0023](https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-19-0023).
- 66 Friedman J, Morisada M, Sun L, et al. Inhibition of WEE1 kinase and cell cycle checkpoint activation sensitizes head and neck cancers to natural killer cell therapies[J]. *J Immunother Cancer*, 2018, 6(1): 59. DOI: [10.1186/s40425-018-0374-2](https://doi.org/10.1186/s40425-018-0374-2).
- 67 Greene S, Robbins Y, Mydlarz WK, et al. Inhibition of MDSC trafficking with SX-682, a CXCR1/2 inhibitor, enhances NK-cell immunotherapy in head and neck cancer models[J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(6): 1420-1431. DOI: [10.1158/1078-0432.CCR-19-2625](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-19-2625).
- 68 Mazorra Z, Lavastida A, Concha-Benavente F, et al. Nimotuzumab induces NK cell activation, cytotoxicity, dendritic cell maturation and expansion of EGFR-specific t cells in head and neck cancer patients[J]. *Front Pharmacol*, 2017, 8: 382. DOI: [10.3389/fphar.2017.00382](https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00382).
- 69 Crombet RT, Mestre FB, Mazorra HZ, et al. Nimotuzumab for patients with inoperable cancer of the head and neck [J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 817. DOI: [10.3389/fonc.2020.00817](https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00817).

收稿日期: 2020 年 11 月 27 日 修回日期: 2020 年 12 月 28 日

本文编辑: 李 阳 杨智华

引用本文: 王鹿鸣, 谢尚. 自然杀伤细胞在头颈部鳞癌发展及治疗中的研究进展 [J]. 医学新知, 2021, 31(1): 33-41. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.2021.01.05](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.2021.01.05).

Wang LM, Xie S. Natural killer cell in the development and treatment of head and neck squamous cell carcinoma[J]. *Yixue Xinzhi Zazhi*, 2021, 31(1): 33-41. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.2021.01.05](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.2021.01.05).