

NSCLC患者外周血自然细胞毒性受体NKp46, NKp30, NKG2A和NKG2D表达水平及临床价值研究

李雅楠^a, 杨会涛^a, 谷贺^b, 李进^b (河北中医药大学附属石家庄平安医院 a. 检验科; b. 肿瘤科, 石家庄 050021)

摘要: 目的 探究非小细胞肺癌(NSCLC)患者外周血自然细胞毒性受体(NCR)NKp46, NKp30, NKG2A和NKG2D的表达水平及其临床价值。方法 选取河北中医药大学附属石家庄平安医院2021年10月~2022年8月收治的NSCLC患者50例作为研究组(NSCLC组),另选取同期健康体检者20例作为对照组。收集外周静脉血标本,采用流式细胞仪检测NKp46, NKp30, NKG2A和NKG2D在NK细胞表面的表达阳性率。收集患者临床资料,采用单因素方差分析/*t*检验分析NKp46, NKp30, NKG2A和NKG2D的表达阳性率与病理类型、TNM分期、生存时间的相关性。结果 与对照组相比,NSCLC组外周血自然细胞毒性受体NKp46表达阳性率显著升高(42.09%±18.55% vs 25.92%±14.03%),差异具有统计学意义($t=3.511, P<0.01$); NKG2A, NKG2D和NKp30在两组之间的表达阳性率比较,差异无统计学意义($t=0.447, 0.536, 1.941, 均P>0.05$)。对NK细胞进行亚群分析,与对照组相比,NSCLC组CD56^{bright}CD16⁺ NK亚群比例显著升高(3.76%±1.91% vs 2.42%±0.85%),差异具有统计学意义($t=3.017, P<0.01$); NKp46在CD56^{bright}CD16⁺ NK亚群和CD56^{dim}CD16⁺ NK亚群的表达阳性率均显著升高(59.64%±21.12% vs 43.91%±16.04%, 51.32%±19.84% vs 38.69%±15.12%),差异具有统计学意义($t=2.999, 2.562, 均P<0.01$)。NKp46, NKp30, NKG2A和NKG2D在肺鳞癌和肺腺癌的表达阳性率比较,差异无统计学意义($t=0.188~0.600, 均P>0.05$); NKp46在NSCLC组外周血NK细胞的表达阳性率随TNM分期进展而逐渐降低,但差异无统计学意义($F=2.381, P=0.10$); 与生存期≤12个月患者相比, NKp46在生存期>12个月患者的表达阳性率显著升高(49.77%±17.52% vs 36.71%±15.41%),差异具有统计学意义($t=2.716, P<0.01$)。结论 NKp46在NSCLC患者外周血NK细胞的表达阳性率升高,主要集中在CD56^{dim}CD16⁺ NK亚群和CD56^{bright}CD16⁺ NK亚群。NKp46的表达与NSCLC生存期有关,与病理类型无关。外周血自然细胞毒性受体NKp46可作为NSCLC诊断和预后评估的潜在标志物。

关键词: 非小细胞肺癌; 自然杀伤细胞; 自然细胞毒性受体; 流式细胞术

中图分类号: R734.2; R730.43 文献标志码: A 文章编号: 1671-7414(2025)06-110-06

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2025.06.020

Expression Levels of NKp46, NKp30, NKG2A and NKG2D on Natural Cytotoxicity Receptor in Peripheral Blood of NSCLC Patients and Its Clinical Diagnostic Value

LI Ya'nan^a, YANG Huitao^a, GU He^b, LI Jin^b (a. Department of Clinical Laboratory; b. Department of Oncology, Affiliated Shijiazhuang Ping'an Hospital of Hebei University of Chinese Medicine, Shijiazhuang 050021, China)

Abstract: **Objective** To analyze the expression levels of natural cytotoxicity receptor (NCR) NKp46, NKp30, NKG2A and NKG2D in peripheral blood of non-small cell lung cancer (NSCLC) patients and its clinical diagnostic value. **Methods** A total of 50 NSCLC patients admitted to Affiliated Shijiazhuang Ping'an Hospital of Hebei University of Chinese Medicine from October 2021 to August 2022 were selected as the study group (NSCLC group). Meanwhile, 20 healthy individuals who underwent physical examinations during the same period were selected as the control group. Peripheral blood samples were collected and the positive expression rate of NKp46, NKp30, NKG2A and NKG2D on NK cell surface was detected by flow cytometry. Clinical data from patients was collected and the correlation between the positive expression rate of NKp46, NKp30, NKG2A and NKG2D and pathological type, TNM staging and survival time were analyzed by One-way ANOVA/*t* test. **Results** Compared to control group, the positive expression rate of NKp46 on NK cells in peripheral blood of NSCLC patients were significantly elevated (42.09%±18.55% vs 25.92%±14.03%), the difference was statistically significant ($t=3.511, P<0.01$). Comparison of the positive expression rates of NKG2A, NKG2D and NKp30 between the two groups and the differences were not statistically significant ($t=0.447, 0.536, 1.941, all P>0.05$). Subgroup analysis of NK cells revealed a significant increase in the proportion of CD56^{bright}CD16⁺ NK subgroups in NSCLC group compared to control group (3.76%±1.91% vs 2.42%±0.85%), the difference was statistically significant ($t=3.017, P<0.01$). The positive expression rate of NKp46 in the CD56^{bright}CD16⁺

基金项目: 石家庄市科学技术研究与发展计划项目(211200763)。

作者简介: 李雅楠(1989-), 女, 医学硕士, 硕士生导师, 副主任检验技师, 研究方向: 临床检验诊断学, E-mail: niwawa941@163.com。

NK subgroup and CD56^{dim}CD16⁺ NK subgroup significantly increased (59.64% ± 21.12% vs 43.91% ± 16.04%, 51.32% ± 19.84% vs 38.69% ± 15.12%), the differences were statistically significant ($t=2.999, 2.562$, all $P < 0.01$). There was no significant difference in the positive expression rate of NKp46, NKG2A, NKG2D and NKp30 among squamous cell carcinoma and adenocarcinoma in lung ($t=0.188 \sim 0.600$, all $P > 0.05$). As TNM progresses, the positive expression rate of NKp46 on peripheral blood NK cells in NSCLC patients decreases, but the trend is of no statistical difference ($F=2.381, P=0.10$). Compared to patients with survival period ≤ 12 months, the positive expression rate of NKp46 in patients with survival period > 12 months was significantly higher (49.77% ± 17.52% vs 36.71% ± 15.41%), the difference was statistically significant ($t=2.716, P < 0.01$).

Conclusion The positive expression rate of NKp46 in peripheral blood NK cells of NSCLC patients is increased, mainly in the CD56^{dim}CD16⁺ NK subgroup and CD56^{bright}CD16⁺ NK subgroup. The expression of NKp46 is related to the survival time of NSCLC patients, but not to the pathological type. Peripheral blood NCR NKp46 can serve as a potential biomarker for the diagnosis and prognostic evaluation of NSCLC.

Keywords: non-small cell lung cancer; natural killer cell; natural cytotoxicity receptor; flow cytometry

在我国,肺癌的发病率和死亡率均位居恶性肿瘤的首位^[1]。其中,非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)是肺癌的主要类型,约占全部肺癌的85%^[2]。在临床上,多数NSCLC患者就诊时已处于肿瘤中晚期,五年生存率低^[3],如何提高NSCLC患者生存期、改善生存质量成为研究的热点与难点。随着肿瘤免疫微环境的深入研究和免疫检查点抑制剂的广泛使用,如今NSCLC已进入免疫治疗时代^[4]。

先天性免疫系统是人体免疫防御的第一道屏障,其中固有免疫细胞,如自然杀伤(natural killer, NK)细胞、单核-巨噬细胞和树突状细胞等,在抗肿瘤免疫过程中发挥重要作用。NK细胞占外周血淋巴细胞的5%~10%,无需抗原预先刺激即能发挥抗感染、抗肿瘤作用^[5-6]。自然细胞毒性受体(natural cytotoxicity receptor, NCR)能够识别并结合靶细胞上的特定分子,触发NK细胞的杀伤活性或调节功能,是NK细胞免疫应答中发挥功能的关键分子^[7]。常见的NCR分为激活型受体,如NKp46, NKp30, NKG2D和抑制型受体,如NKG2A^[8]。然而,外周免疫系统的NK细胞如何调控细胞表面受体的表达参与NSCLC的抗肿瘤免疫反应尚无文献报道。本研究以新发NSCLC患者为研究对象,探究其外周血NCR NKp46, NKp30, NKG2A和NKG2D的表达情况,以了解NSCLC患者外周免疫状态,为免疫治疗提供新靶点和新思路。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选取2021年10月~2022年8月就诊于河北中医药大学附属石家庄平安医院肿瘤学部的50例新发NSCLC患者作为研究组(NSCLC组)。纳入标准:①1个月内新发肺占位患者;②符合中华医学会肿瘤学分会肺癌临床诊疗指南(2021版)肺癌诊断标准^[9];③经支气管镜活检或经皮穿刺肺组织活检,病理证实为肺部原发肿瘤,且组织病理类型为NSCLC中的鳞癌或腺癌。排除标准:①有恶性肿瘤病史;②曾接受肺癌相关手术、化疗、放疗、免疫治

疗、靶向治疗、类固醇激素治疗;③急性及严重播散性感染性疾病;④自身免疫性疾病;⑤并发其他部位原发肿瘤者。NSCLC组男性38例,女性12例,年龄44~85(65.26 ± 9.16)岁;22例为鳞癌,28例为腺癌;根据TNM分期, T₁期9例, T₂期18例, T₃期8例, T₄期15例; N₀₋₁期13例, N₂期20例, N₃期17例; M₀期25例, M₁期25例。

另选取同期20例健康体检者作为对照组。入组标准:①年龄18~80岁;②符合SENIEUR协议指南规定的标准。排除标准:血细胞检测、肝肾功能、肿瘤标志物、甲状腺功能、抗核抗体谱异常或乙型肝炎、丙型肝炎、艾滋病、梅毒阳性者。对照组男性14例,女性6例,年龄42~81(60.60 ± 9.14)岁。两组在年龄和性别分布上的差异无统计学意义($t/\chi^2=1.924, 0.269$, 均 $P > 0.05$)。本研究经石家庄平安医院医学伦理委员会审核批准(批件号:202112),所有研究对象均签署知情同意书。

1.2 试剂与仪器 荧光单克隆抗体CD3-PerCP(货号:552851), CD16-APC-H7(货号:561306), CD56-APC(货号:555518), NKG2D-BB515(货号:564566), NKG2A-BV421(货号:747924), NKp30-PE(货号:558407), NKp46-BV510(货号:564064), PE标记IgG1 κ 同型对照(货号:555749), BV510标记IgG1 κ 同型对照(货号:562946), BV515标记IgG1 κ 同型对照(货号:564416), BV421标记IgG2a κ 同型对照(货号:562439), Brilliant Stain Buffer(货号:563794)和溶血素(货号:349202)均为美国Becton Dickinson公司产品;流式细胞仪(美国Becton Dickinson公司, FACS Canto II);流式分析软件(BD Diva 8.0.2)。

1.3 方法

1.3.1 样本采集:采集治疗前1天NSCLC组和对照组空腹外周静脉血2 ml,采用EDTA抗凝,4℃保存待检。1.3.2 流式检测:检测前,血样恢复至室温,每个流式管中加入200 μ l全血样品,分别加入相应流式抗体,避光孵育15 min。加入红细胞裂解液,孵育5 min后,200 \times g离心5 min。弃上清,磷酸盐缓冲溶液重悬细

胞,洗涤两次后,上机检测。每样本管获取5万个活细胞。首先,利用前向散射光/侧向散射光(FSC/SSC)散点图和FSC-A/FSC-H散点图去除碎片,设置不规则门圈出淋巴细胞。利用CD3/CD56散点图圈出NK细胞群,利用CD56/CD16散点图区分NK细

胞亚群。利用NKp30/SSC, NKp46/SSC, NKG2A/SSC和NKG2D/SSC散点图,结合同型对照,分别圈出该受体表达阳性的细胞群,计算受体阳性表达率=该受体阳性细胞数/细胞总数×100%。见图1。

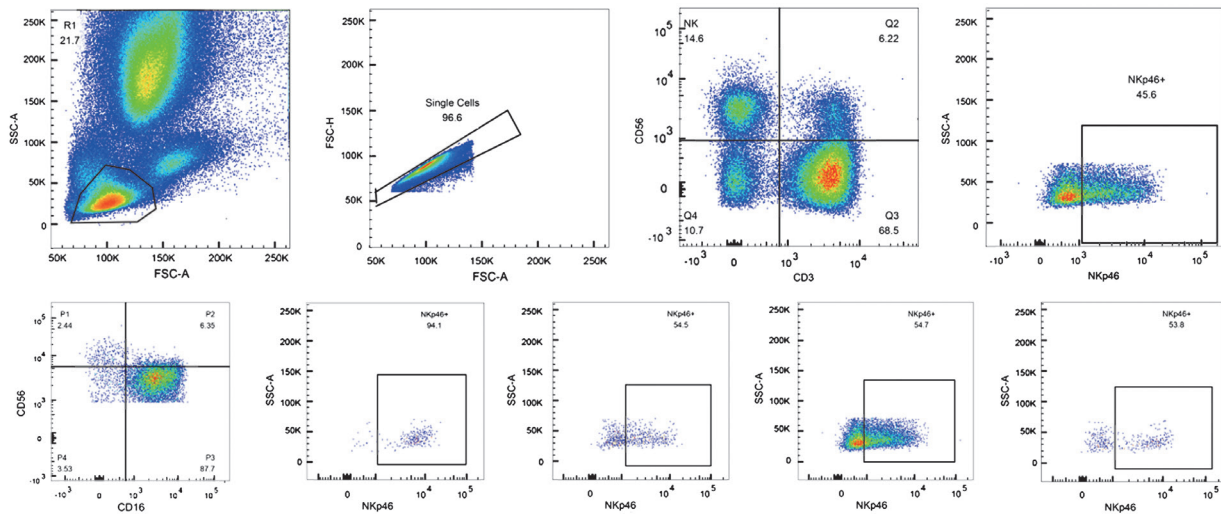


图1 流式散点图

1.4 统计学分析 使用SPSS 24.0分析数据。计量资料均服从正态分布,以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,多组间比较采用One-way ANOVA,两组间比较采用独立样本 t 检验。两组之间的性别分布比较采用卡方检验。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 NCR在外周血NK细胞的表达 见表1。NSCLC组外周血NCR NKp46的表达阳性率显著高于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.001$); NKG2A, NKG2D和NKp30在两组之间的表达阳性率比较,差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

表1 NCR在NSCLC组和对照组外周血NK细胞的表达阳性率($\bar{x}\pm s, \%$)

表面受体	对照组 ($n=20$)	NSCLC组 ($n=50$)	t	P
NKp46	25.92 ± 14.03	42.09 ± 18.55	3.511	< 0.01
NKp30	38.86 ± 20.62	38.86 ± 18.50	1.941	0.06
NKG2A	28.89 ± 19.37	30.80 ± 14.64	0.447	0.66
NKG2D	46.44 ± 16.03	48.40 ± 16.91	0.536	0.59

2.2 NCR在外周血NK亚群的表达 见表2。利用CD16和CD56对外周血NK细胞进行亚群检测^[10],结果显示NSCLC组CD56^{bright}CD16⁺ NK亚群的比例显著高于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.01$)。同时,对NKp46, NKp30, NKG2A和NKG2D在NK细胞亚群的表达阳性率进行比较,结果显示,与对照组相比, NKp46在NSCLC组CD56^{bright}CD16⁺ NK细

胞亚群和CD56^{dim}CD16⁺ NK细胞亚群的表达阳性率均显著升高,差异具有统计学意义(均 $P < 0.01$);其余受体在NK各亚群的表达阳性率差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

2.3 外周血NCR的表达与NSCLC病理类型的相关性 见表3。NSCLC最常见的病理类型为鳞癌和腺癌。结果显示, NKG2A, NKG2D, NKp30和NKp46在鳞癌和腺癌患者外周血NK细胞的表达差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。进一步亚群分析显示, NKp46在鳞癌和腺癌患者外周血NK各亚群的阳性表达差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

2.4 外周血NCR NKp46的表达与NSCLC TNM分期的相关性 见表4。比较NKp46与NSCLC患者原发肿瘤情况(tumor, T)、区域淋巴结受累情况(node, N)和远处转移情况(metastasis, M)的相关性。结果显示, NKp46在不同T分期、N分期、M分期之间的表达阳性率差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。随着TNM分期的进展, NKp46在NSCLC患者外周血NK细胞的表达阳性率逐渐降低,但差异无统计学意义($P=0.10$)。

2.5 外周血NCR的表达与NSCLC生存期的相关性 见表5。所有患者均于确诊后进行系统随访,随访时间为12个月。结果显示,在50例NSCLC患者中,有23例(46.00%)生存期>12个月。结果显示, NKp46在生存期>12个月患者的表达阳性率显著高于其在生存期≤12个月患者的表达阳性率,差异具有统计学意义($P < 0.01$),其余受体在不同生存期患者之间的表达阳性率差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

表 2 NCR 在 NSCLC 组和对照组外周血 NK 亚群的表达阳性率 ($\bar{x} \pm s, \%$)

项目	对照组 (n=20)	NSCLC 组 (n=50)	t	P
CD56 ^{bright} CD16 ⁺ NK 细胞亚群	2.42 ± 0.85	3.76 ± 1.91	3.017	< 0.01
NKp46	43.91 ± 16.04	59.64 ± 21.12	2.999	< 0.01
NKp30	49.42 ± 18.18	57.51 ± 21.61	1.476	0.14
NKG2A	32.90 ± 18.83	34.26 ± 15.82	0.309	0.76
NKG2D	58.90 ± 15.98	63.22 ± 15.80	1.031	0.31
CD56 ^{bright} CD16 ⁻ NK 细胞亚群	2.93 ± 1.38	2.86 ± 1.97	0.151	0.88
NKp46	81.93 ± 16.53	81.90 ± 16.98	0.005	1.00
NKp30	68.59 ± 13.58	69.21 ± 16.34	0.151	0.88
NKG2A	73.19 ± 15.69	69.88 ± 16.96	0.751	0.46
NKG2D	62.51 ± 15.72	63.28 ± 15.45	0.190	0.85
CD56 ^{dim} CD16 ⁺ NK 细胞亚群	70.63 ± 12.14	73.38 ± 11.56	0.887	0.38
NKp46	38.69 ± 15.12	51.32 ± 19.84	2.562	0.01
NKp30	34.84 ± 16.59	44.85 ± 21.73	1.852	0.07
NKG2A	46.54 ± 16.50	49.78 ± 17.17	0.721	0.47
NKG2D	26.26 ± 18.05	28.68 ± 14.71	0.582	0.56
CD56 ^{dim} CD16 ⁻ NK 细胞亚群	24.02 ± 12.44	18.85 ± 10.13	1.796	0.08
NKp46	22.70 ± 16.44	30.39 ± 16.97	1.726	0.09
NKp30	27.71 ± 18.32	33.86 ± 16.61	1.360	0.18
NKG2A	48.58 ± 14.98	49.77 ± 15.58	0.293	0.77
NKG2D	31.12 ± 17.16	29.64 ± 16.34	0.290	0.77

表 3 不同病理类型 NSCLC 患者外周血 NCR 的表达阳性率 ($\bar{x} \pm s, \%$)

项 目	腺癌 (n=28)	鳞癌 (n=22)	t	P
NKG2A/NK 细胞	29.69 ± 14.45	32.20 ± 15.08	0.600	0.55
NKG2D/NK 细胞	47.94 ± 15.26	49.90 ± 19.11	0.403	0.69
NKp30/NK 细胞	49.65 ± 18.52	48.53 ± 23.47	0.188	0.85
NKp46/NK 细胞	40.92 ± 17.79	43.58 ± 19.79	0.499	0.62
NKp46/CD56 ^{bright} CD16 ⁺ NK 亚群	57.80 ± 21.42	61.99 ± 20.97	0.693	0.49
NKp46/CD56 ^{bright} CD16 ⁻ NK 亚群	81.99 ± 18.37	81.80 ± 15.46	0.040	0.97
NKp46/CD56 ^{dim} CD16 ⁺ NK 亚群	50.33 ± 18.83	52.59 ± 21.44	0.396	0.69
NKp46/CD56 ^{dim} CD16 ⁻ NK 亚群	29.33 ± 16.65	31.73 ± 17.67	0.493	0.62

表 4 不同 TNM 分期 NSCLC 患者外周血 NCR NKp46 的表达阳性率 ($\bar{x} \pm s, \%$)

分期	阳性表达率	F	P 值	分期	阳性表达率	F	P		
T 分期	T1	44.67 ± 22.68	1.006	0.40	N 分期	N0-1	46.46 ± 23.43	1.697	0.19
	T2	44.33 ± 15.91				N2	44.84 ± 14.22		
	T3	44.33 ± 15.91				N3	35.51 ± 18.19		
	T4	37.68 ± 16.75			TNM 分期	I ~ II	59.50 ± 16.05		
M 分期	M0	45.24 ± 18.36	III	42.64 ± 17.40		2.381	0.10		
	M1	38.94 ± 18.56	IV	38.12 ± 19.06					

表 5 不同生存期 NSCLC 患者外周血 NCR 的表达阳性率比较 ($\bar{x} \pm s, \%$)

受体种类	生存期		t	P
	≤ 12 个月 (n=27)	> 12 个月 (n=23)		
NKp46	36.71 ± 15.41	49.77 ± 17.52	2.716	< 0.01
NKp30	47.26 ± 22.23	51.39 ± 18.81	0.703	0.49
NKG2A	27.02 ± 11.84	35.23 ± 16.53	2.038	0.05
NKG2D	50.53 ± 18.79	46.78 ± 14.54	0.777	0.44

3 讨论

NK 细胞起源于共同淋巴祖细胞(CLP), 作为固有

淋巴细胞(ILCs)的成员之一, 是机体免疫防御的第一道防线。与 T 细胞不同, 当机体受到病原体感染或发

生肿瘤时, NK细胞无需预先致敏即能发挥非特异性杀伤作用, 这主要通过其细胞表面受体发挥调节作用^[11]。

根据功能不同, NCR可分为激活型受体和抑制型受体^[12]。激活型受体包括NKp30, NKp46, NKG2D等, 通常识别被感染细胞或肿瘤细胞表面表达的异常分子, 与相应配体结合后, 触发NK细胞的激活信号, 最终导致靶细胞裂解^[8,13]。抑制性受体一般识别正常细胞表面的自身分子, 如组织相容性复合体(MHC) I类分子, 两者结合后, 向NK细胞传递抑制性信号, 防止其对正常细胞产生攻击, 维持免疫稳态, 如杀伤细胞激活性受体(KIRs), NKG2A等。激活型受体与抑制型受体之间的动态平衡决定NK细胞对病原体或肿瘤产生免疫应答或耐受^[14-15]。

研究发现, NK细胞通过识别和消除应激或转化细胞在肿瘤免疫监视中发挥重要作用, 是启动肿瘤循环免疫的关键^[16]。CD56^{dim}CD16⁺ NK细胞是外周血占比最大的NK亚群, 可以介导对恶性细胞的连环杀伤^[17]。NKp46在CD56^{dim}CD16⁺ NK细胞亚群和CD56^{bright}CD16⁺ NK细胞亚群的高表达有助于提高其对肿瘤细胞的杀伤作用, 是机体外周免疫系统对肿瘤产生免疫应答的表现。作为激活型受体, NKp46既能够诱导穿孔素释放发挥直接细胞毒作用, 又能诱导炎症因子 γ -干扰素(IFN- γ)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的分泌, 发挥间接杀伤作用^[14]。当采用单克隆抗体封闭NKp46后, NK细胞介导的细胞溶解效应被抑制。由此可见, NKp46与其配体的结合是NK细胞发挥细胞毒作用的关键^[13]。此外, 体内研究证实NK细胞通过NKp46介导IFN- γ 产生, 进而上调肿瘤组织细胞外基质蛋白-纤连蛋白1(FN1)的表达, 参与肿瘤结构重塑, 阻止肿瘤转移^[18]。与外周免疫反应相似, 在肿瘤组织中, 缺氧和蛋白平衡的打破会诱发内质网应激, 招募NK细胞浸润肿瘤组织, NKp46能够识别从内质网转移到细胞膜表面的外化钙网蛋白, 两者结合驱动NK细胞激活, 促进机体的抗肿瘤反应^[19]。

NSCLC患者外周血NCR NKp46的表达上调可能参与机体外周免疫系统的抗肿瘤反应。随着病程进展, NKp46表达呈下降趋势, 这可能与外周免疫细胞耗竭或机体对肿瘤细胞产生免疫耐受有关。同时, NKp46的表达阳性率不受NSCLC患者病理类型的影响。由此可见, 作为固有免疫系统的重要组成部分, NK细胞的抗肿瘤免疫反应具有广泛性和非特异性。本研究还发现, NKp46的表达阳性率与患者生存时间有关。NKp46表达阳性率高的患者, 生存期更长。因此, 提高NKp46表达水平可能有助于延长患者的生存时间。此外, 抑制性受体NKG2A的表达无显著上调, 这提示肿瘤在新发阶段尚未对机体外周免疫系统NK细胞产生免疫抑制。值得注意的是, 激活型受体

NKp30和NKG2D的表达也未显著上调, 表明NK细胞对肿瘤刺激的免疫应答具有不完全性, 或者肿瘤初期已经存在免疫逃逸。NKp46在不同TNM分期的表达阳性率不同, 这提示在肿瘤不同阶段, 机体的抗肿瘤免疫反应可能存在差异。因此, 充分了解患者的免疫状态有助于开发新的免疫疗法和免疫制剂。

以免疫疗法促进机体免疫细胞的抗肿瘤反应, 一直是实体瘤治疗领域的研究热点与难点。与T细胞相比, NK细胞的优势在于在同种异体环境中不会诱导移植物抗宿主病。因此, 靶向NK细胞的免疫疗法细胞毒性更低。基于此, GAUTHIER团队制备出靶向NKp46, CD16和特定肿瘤表面抗原的三功能NK细胞接合剂(NKCEs)。经体内外试验证实, 其能够将NK细胞和肿瘤细胞相结合, 诱发肿瘤细胞破坏。三功能NKCEs的杀伤作用优于常规治疗性抗体, 同时能够改善肿瘤治疗的获益风险比^[20]。因此, 针对NCR的免疫疗法有望在实体瘤治疗领域实现突破。

为排除外源性治疗对患者外周免疫系统的影响, 本研究纳入以肺占位起病, 经病理证实为原发性肺癌或肺鳞癌, 且未接受任何抗肿瘤治疗的NSCLC病例为研究对象。本研究尚存在局限, 未探讨特异性免疫细胞T细胞和B细胞对肿瘤的免疫反应以及各免疫细胞间相互调节的免疫网络。

综上所述, NKp46在NSCLC患者外周血NK细胞的表达阳性率升高, 主要集中在CD56^{dim}CD16⁺ NK亚群和CD56^{bright}CD16⁺ NK亚群。NKp46的表达与NSCLC生存期有关, 与病理类型无关。外周血NCR NKp46可作为NSCLC诊断和预后评估的潜在标志物。

参考文献:

- [1] XIA C F, DONG X S, LI H, et al. Cancer statistics in China and United States, 2022: profiles, trends, and determinants[J]. Chinese Medical Journal, 2022, 135(5): 584-590.
- [2] WANG M N, HERBST R S, BOSHOFF C. Toward personalized treatment approaches for non-small-cell lung cancer[J]. Nature Medicine, 2021, 27(8): 1345-1356.
- [3] FERLAY J, COLOMBET M, SOERJOMATARAM I, et al. Cancer statistics for the year 2020: an overview[J]. International Journal of Cancer, 2021, 149(4): 778-789.
- [4] ETTINGER D S, WOOD D E, AISNER D L, et al. NCCN guidelines® insights: non-small cell lung cancer, version 2.2023[J]. Journal of the National Comprehensive Cancer Network, 2023, 21(4): 340-350.
- [5] MANDELBOIM O, PORGADOR A. NKp46[J]. the International Journal of Biochemistry & Cell Biology, 2001, 33(12): 1147-1150.
- [6] PAGE A, CHUVIN N, VALLADEAU-GUILLEMOND J, et al. Development of NK cell-based cancer immunotherapies through receptor engineering[J]. Cellular & Molecular Immunology, 2024, 21(4): 315-331.
- [7] BJÖRKSTRÖM N K, LJUNGGREN H G, MICHAËLSSON J. Emerging insights into natural killer cells in human peripheral tissues[J]. Nature

- Reviews Immunology, 2016, 16(5): 310-320.
- [8] WOAN K V, MILLER J S. Harnessing natural killer cell antitumor immunity: from the bench to bedside [J]. *Cancer Immunology Research*, 2019, 7(11): 1742-1747.
- [9] 中华医学会肿瘤学分会, 中华医学杂志社. 中华医学会肿瘤学分会肺癌临床诊疗指南(2021版)[J]. *中华医学杂志*, 2021, 101(23): 1725-1757. Oncology Society of Chinese Medical Association, Chinese Medical Association Publishing House. Oncology Society of Chinese Medical Association guideline for clinical diagnosis and treatment of lung cancer(2021 edition)[J]. *National Medical Journal of China*, 2021, 101(23): 1725-1757.
- [10] BUCKLE I, JOHNSON A, ROJAS I L, et al. High dimensional analysis reveals distinct NK cell subsets but conserved response to stimulation in umbilical cord blood and adult peripheral blood[J]. *European Journal of Immunology*, 2023, 53(6): e2250118.
- [11] WOLF N K, KISSIOV D U, RAULET D H. Roles of natural killer cells in immunity to cancer, and applications to immunotherapy[J]. *Nature Reviews Immunology*, 2023, 23(2): 90-105.
- [12] LIU S Z, GALAT V, GALAT Y, et al. NK cell-based cancer immunotherapy: from basic biology to clinical development[J]. *Journal of Hematology & Oncology*, 2021, 14(1): 7.
- [13] SIVORI S, PENDE D, BOTTINO C, et al. NKp46 is the major triggering receptor involved in the natural cytotoxicity of fresh or cultured human NK cells. Correlation between surface density of NKp46 and natural cytotoxicity against autologous, allogeneic or xenogeneic target cells[J]. *European Journal of Immunology*, 1999, 29(5): 1656-1666.
- [14] MORVAN M G, LANIER L L. NK cells and cancer: you can teach innate cells new tricks[J]. *Nature Reviews Cancer*, 2016, 16(1): 7-19.
- [15] HODGINS J J, KHAN S T, PARK M M, et al. Killers 2.0: NK cell therapies at the forefront of cancer control[J]. *the Journal of Clinical Investigation*, 2019, 129(9): 3499-3510.
- [16] SHEHATA H M, DOGRA P, GIERKE S, et al. Efbalropendekin Alfa enhances human natural killer cell cytotoxicity against tumor cell lines in vitro [J]. *Frontiers in Immunology*, 2024, 15: 1341804.
- [17] PRAGER I, LIESCHE C, VAN OOIJEN H, et al. NK cells switch from granzyme B to death receptor-mediated cytotoxicity during serial killing[J]. *the Journal of Experimental Medicine*, 2019, 216(9): 2113-2127.
- [18] GLASNER A, LEVI A, ENK J, et al. NKp46 receptor-mediated interferon- γ production by natural killer cells increases fibronectin 1 to alter tumor architecture and control metastasis[J]. *Immunity*, 2018, 48(1): 107-119.e4.
- [19] SEN SANTARA S, LEE D J, CRESPO Á, et al. The NK cell receptor NKp46 recognizes ecto-calreticulin on ER-stressed cells[J]. *Nature*, 2023, 616(7956): 348-356.
- [20] GAUTHIER L, MOREL A, ANGERIZ N, et al. Multifunctional natural killer cell engagers targeting NKp46 trigger protective tumor immunity[J]. *Cell*, 2019, 177(7): 1701-1713.e16.
- 收稿日期: 2024-09-30
修回日期: 2024-12-02
- (上接第89页)
- treated diabetic wound healing [J]. *Journal of Ethnopharmacology*, 2021, 268: 113643.
- [6] WANG A X, TOMA M A, MA J X, et al. Circular RNA hsa_circ_0084443 is upregulated in diabetic foot ulcer and modulates keratinocyte migration and proliferation[J]. *Advances in Wound Care*, 2020, 9(4): 145-160.
- [7] 陈大伟, 冉兴无. 2017《中国糖尿病足诊治指南》解读[J]. *中国医师杂志*, 2017, 19(12): 1765-1767. CHEN D W, RAN Xi W. An interpretation of the Chinese guideline on the diagnosis and management of diabetic foot in 2017[J]. *Journal of Chinese Physician*, 2017, 19(12): 1765-1767.
- [8] 何大平, 朱琴, 张会容. 社区Wagner分级0级糖尿病足患者对糖尿病足的知晓情况和足部自我管理行为及其影响因素研究[J]. *中国全科医学*, 2022, 25(12): 1460-1463, 1469. HE D P, ZHU Q, ZHANG H R. Awareness of diabetic foot, level and associated factors of foot self-management behavior in wagner grade 0 diabetic foot patients in the community[J]. *Chinese General Practice*, 2022, 25(12): 1460-1463, 1469.
- [9] LOPES L, SETIA O, AURSHINAA, et al. Stem cell therapy for diabetic foot ulcers: a review of preclinical and clinical research[J]. *Stem Cell Research & Therapy*, 2018, 9(1): 188.
- [10] FRYKBERG R G, ATTINGER C, SMEETS L, et al. Surgical strategies for prevention of amputation of the diabetic foot [J]. *Journal of Clinical Orthopaedics and Trauma*, 2021, 17: 99-105.
- [11] DINOTO E, FERLITO F, LA MARCA M A, et al. The role of early revascularization and biomarkers in the management of diabetic foot ulcers: a single center experience[J]. *Diagnostics Basel Switzerland*, 2022, 12(2): 538.
- [12] PEREZ-FAVILA A, MARTINEZ-FIERRO M L, RODRIGUEZ-LAZALDE J G, et al. Current therapeutic strategies in diabetic foot ulcers[J]. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, 2019, 55(11): 714.
- [13] 余素素, 张文娟. 细胞衰老及相关疾患的circRNA机制及功能[J]. *暨南大学学报(自然科学与医学版)*, 2021, 42(2): 113-119. YU S S, ZHANG W J. Mechanism and function of circRNA in cell senescence and its related diseases[J]. *Journal of Jinan University(Natural Science & Medicine Edition)*, 2021, 42(2): 113-119.
- [14] LI X, LI N, LI B X, et al. Noncoding RNAs and RNA-binding proteins in diabetic wound healing [J]. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2021, 50: 128311.
- [15] SHI R F, JIN Y P, HU W W, et al. Exosomes derived from mmu_circ_0000250-modified adipose-derived mesenchymal stem cells promote wound healing in diabetic mice by inducing miR-128-3p/SIRT1-mediated autophagy[J]. *American Journal of Physiology. Cell Physiology*, 2020, 318(5): C848-C856.
- [16] LIANG Z H, LIN S S, PAN N F, et al. UCMSCs-derived exosomal circHIPK3 promotes ulcer wound angiogenesis of diabetes mellitus via miR-20b-5p/Nrf2/VEGFA axis [J]. *Diabetic Medicine*, 2023, 40(2): e14968.
- [17] HE Z L, XU X. Circ_0084443 inhibits wound healing via repressing keratinocyte migration through targeting the miR-17-3p/FOXO4 axis[J]. *Biochemical Genetics*, 2022, 60(4): 1236-1252.
- 收稿日期: 2024-08-06
修回日期: 2024-12-03