

巩固化疗联合异基因 NK 细胞输注治疗老年急性髓系白血病临床观察*

刘静¹ 薛梅¹ 韩冬梅¹ 丁丽¹ 朱玲¹ 闫洪敏¹ 李晟¹ 郑晓丽¹ 郭子宽² 王恒湘¹

[摘要] **目的:**探讨巩固化疗联合异基因 NK 细胞输注治疗老年急性髓系白血病(AML)的疗效及安全性。**方法:**对 2016 年 8 月—2022 年 1 月 20 例老年 AML 完全缓解(CR)患者(治疗组),给予巩固化疗联合异基因 NK 细胞输注 2~6 个疗程,平均每例 4 个疗程,观察患者的安全性、分子生物学缓解率及复发率。并与 20 例仅接受巩固化疗的老年 AML CR 患者(对照组)进行比较,观察 2 组间中位生存时间、无复发生存(RFS)率、总生存(OS)率的差异。**结果:**治疗组 20 例患者共接受巩固化疗联合 NK 细胞输注 79 次,输注 NK 细胞数量 $(7.61 \pm 2.50) \times 10^7 / (\text{kg} \cdot \text{次})$ 。18 例第 1 次 CR(CR1)患者中 14 例(77.78%)获得分子生物学 CR,其中仅 2 例复发,4 例未获得分子生物学 CR 者均出现复发,总复发率 33.33%(6/18);2 例第 2 次 CR(CR2)患者均未获得分子生物学 CR,其中 1 例再次复发,1 例死于心功能不全。对照组复发率 75.00%(15/20),仅 1 例长期生存。治疗组中位生存时间 29 个月(95%CI 27.58~30.43),对照组中位生存时间 9 个月(95%CI 6.82~11.18)。治疗组 1 年、2 年、3 年 OS 率分别为 $(89.4 \pm 7.1)\%$ 、 $(73.8 \pm 11.7)\%$ 、 $(28.1 \pm 15.4)\%$,对照组分别为 $(35.0 \pm 10.7)\%$ 、 $(20.0 \pm 8.9)\%$ 、 $(10.0 \pm 6.7)\%$,2 组比较差异有统计学意义($P=0.003$)。治疗组 1 年、2 年、3 年 RFS 率分别为 $(67.6 \pm 11.0)\%$ 、 $(42.3 \pm 13.5)\%$ 、 $(42.3 \pm 13.5)\%$,对照组分别为 $(22.9 \pm 11.1)\%$ 、 $(7.6 \pm 7.2)\%$ 、 $(7.6 \pm 7.2)\%$,2 组比较差异有统计学意义($P=0.029$)。治疗组 79 次 NK 细胞输注中,7 次输注出现短暂低至中度发热,输注期间及输注后无其他不良反应发生。**结论:**巩固化疗联合异基因 NK 细胞输注治疗老年 AML 是安全的,可能使更多老年 AML 患者获得分子生物学 CR,降低复发率,提高中位生存期、OS 率及 RFS 率,为老年 AML 的治疗提供了新的选择。

[关键词] 急性髓系白血病;自然杀伤细胞;免疫治疗;化疗

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2022.05.013

[中图分类号] R733.71 **[文献标志码]** A

Clinical observation of consolidation chemotherapy combined with allogeneic NK cells infusion in the treatment of elderly acute myeloid leukemia

LIU Jing¹ XUE Mei¹ HAN Dongmei¹ DING Li¹ ZHU Ling¹ YAN Hongmin¹
LI Sheng¹ ZHENG Xiaoli¹ GUO Zikuan² WANG Hengxiang¹

(¹Department of Hematology, Air Force Medical Center, Beijing, 100142, China; ²Department of Central Lab, Beijing Jingdu Children's Hospital)

Corresponding author: WANG Hengxiang, E-mail: wanghengxiang123@aliyun.com

Abstract Objective: To investigate the efficacy and safety of consolidation chemotherapy combined with allogeneic NK cells infusion in the treatment of elderly patients with acute myeloid leukemia(AML). **Methods:** From August 2016 to January 2022, 20 elderly patients with AML at the stage of complete remission(CR) were treated with 2 to 6 courses of consolidation chemotherapy combined with allogeneic NK cells infusion(treatment group), with an average of 4 courses per case. The safety, molecular remission rate and recurrence rate were observed. Compared with 20 cases of elderly patients with AML CR who had received consolidation chemotherapy only(control group), the differences in median survival time, relapse-free survival rate(RFS) and overall survival rate(OS) between the two groups were analyzed. **Results:** In the treatment group, 20 patients received 79 times of consolidation chemotherapy combined with NK cells infusion. The doses of infused NK cells were $(7.61 \pm 2.50) \times 10^7 / \text{kg}$ per infusion. Among the 18 patients with the first CR(CR1), 14 cases (77.78%) achieved molecular biological CR, of which only 2 cases relapsed, but all 4 patients without molecular biological CR relapsed, the overall recur-

*基金项目:首都临床特色应用研究与成果推广课题(No:Z171100001017171);首都卫生发展科研专项课题(No:2020-2-5121);首都临床特色应用研究课题(No:Z18110000101718028)

¹空军特色医学中心血液科(北京,100142)

²北京京都儿童医院中心实验室

通信作者:王恒湘,E-mail:wanghengxiang123@aliyun.com

引用本文:刘静,薛梅,韩冬梅,等.巩固化疗联合异基因 NK 细胞输注治疗老年急性髓系白血病临床观察[J].临床血液学杂志,2022,35(5):364-368. DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2022.05.013.

recurrence rate was 33.33%(6/18). Two patients with the second CR(CR2) did not achieve molecular biological CR, and one case relapsed again, the other one died of cardiac dysfunction. In the control group, the recurrence rate was 75.00%(15/20), only one patient obtained long-term survival. The median survival time was 29 months (95%CI 27.58-30.43) in the treatment group and 9 months(95%CI 6.82-11.18) in the control group. The 1-year, 2-year and 3-year OS were(89.4±7.1)%, (73.8±11.7)%, (28.1±15.4)% respectively in the treatment group, and(35.0±10.7)%, (20.0±8.9)%, (10.0±6.7)% respectively in the control group, there was significant difference between 2 groups($P=0.003$). The 1-year, 2-year and 3-year RFS were(67.6±11.0)%, (42.3±13.5)%, (42.3±13.5)% respectively in the treatment group, and(22.9±11.1)%, (7.6±7.2)%, (7.6±7.2)% respectively in the control group, there was significant difference between 2 groups($P=0.029$). Among 79 times of NK cells infusion in the treatment group, transient low to moderate fever occurred in 7 times of infusion. No other toxicities occurred during and after infusion. **Conclusion:** Consolidation chemotherapy combined with allogeneic NK cells infusion is safe and may enable more elderly AML patients to obtain molecular biological CR, reduce recurrence rate, improve median survival time, OS and RFS. It provides a new treatment option for elderly AML.

Key words acute myelocytic leukemia; natural killer cells; immunotherapy; chemotherapy

在急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)中,老年人占比达70%以上,老年AML患者由于脏器功能减退,无法接受标准治疗,且高危因素多,治疗后缓解期短、复发率及病死率高,中位生存期7个月^[1],5年总生存率不足10%^[2-3]。自然杀伤(natural killer, NK)细胞过继免疫治疗作为一种新的治疗手段近年来备受关注。NK细胞是机体固有免疫反应中重要的效应细胞,可不需预先致敏即可快速地杀死肿瘤细胞^[4]。为提高老年AML的疗效,改善预后,我们对20例完全缓解(complete remission, CR)的老年AML患者采用巩固化疗联合异基因NK细胞输注,观察疗效及安全性,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 资料

选择我科2016年8月—2022年1月收治的20例老年AML CR患者,男11例,女9例;年龄60~75岁,中位年龄64岁;AML类型:M2型10例,M4型7例(其中M4EO型3例),M5型3例。6例无高危因素,14例存在高危因素:骨髓增生异常综合征(MDS)转化6例,复杂染色体核型异常2例,inv(3)1例,RUNX1及ASXL1阳性1例,FLT3-ITD阳性3例(其中1例伴RUNX1阳性),难治性AML1例。预后分层:低危4例,中危2例,高危14例(高危组:除细胞遗传学及分子生物学异常因素外,还包括MDS转化及难治性AML)。符合以下纳入标准:①按WHO诊断标准诊断为AML;②经化疗骨髓像达CR;③年龄≥60岁;④无感染;⑤心、肺、肝、肾功能基本正常;⑥ECOG体力状况评分0~2分;⑦KPS功能状态评分≥70分;⑧对治疗及风险如实告知后,患者同意加入临床试验,并签署《免疫细胞治疗同意书》。治疗方案经医院医学伦理委员会批准。

以我院2003年1月—2022年1月连续收治的

未接受NK细胞治疗的20例老年AML CR患者作为对照组,男13例,女7例;年龄60岁~77岁,中位年龄64岁;AML类型:M1型3例,M2型9例,M4型4例(其中M4EO 1例),M5型3例,M6型1例。12例无高危因素,8例存在高危因素:MDS转化2例,复杂染色体核型异常、复杂染色体核型异常伴TP53突变、复杂染色体核型异常伴MDS转化、复杂染色体核型异常伴FLT3-ITD阳性、FLT3-ITD阳性、难治性AML各1例。预后分层:低危3例,中危9例,高危8例(高危组:除细胞遗传学及分子生物学异常因素外,还包括MDS转化及难治性AML)。符合上述纳入标准①~⑦条。

2组患者基本资料比较,差异无统计学意义,具有可比性。

1.2 NK细胞的制备及收获

每个疗程巩固化疗前采集患者健康子女或配偶45 mL外周血(肝素抗凝)。人淋巴细胞分离液密度梯度离心法收获单个核细胞,离心后将血浆吸出,灭活后备用。以含2.5%自体血浆、重组人IL-2(1000 U/mL)及重组人IL-15(50 ng/mL)的培养液悬浮细胞,将细胞接种于NK细胞激活剂预包被的培养瓶中,96 h后补充新鲜培养液。之后每天或隔天补充含2.5%自体血浆、重组人IL-2(1000 U/mL)及重组人IL-15(50 ng/mL)的新鲜培养液。细胞悬液总体积达到400 mL时,转培养袋培养。培养达14天时,离心收集细胞,生理盐水洗涤2次,用含1%注射用人白蛋白的生理盐水悬浮细胞,70 μm细胞筛过滤后,将细胞转移至输液袋中。细菌和真菌培养阴性、热源含量小于0.062 5 U/mL则符合放行标准。

1.3 细胞活力检测、细胞计数及NK细胞比例分析

培养14 d后取少许细胞悬液用锥虫蓝拒染法检测细胞活力并计算细胞数,使用流式细胞仪检测

NK 细胞 (CD3⁻CD56⁺) 比例, Flowjo 软件分析结果。

1.4 巩固化疗及 NK 细胞的输注

巩固化疗通常采取 DA、IA、AA、HHA 方案、中剂量阿糖胞苷方案或 CAG 方案±去甲基化药物(阿扎胞苷或地西他滨)。治疗组患者从第 1 个疗程巩固化疗开始每 1 个疗程巩固化疗结束 2~5 天, 给予 NK 细胞输注, 平均每例接受 4 个疗程(2~6 个疗程)巩固化疗联合 NK 细胞输注, 后续再给予 2~6 个疗程巩固化疗。对照组患者仅给予巩固化疗。

1.5 NK 细胞输注不良反应观察

观察有无发热、寒战、心悸、气短、皮疹及其他不适; 监测血压、心率; 治疗前后抽血查肝功能及肾功能全套。

1.6 疗效观察

治疗前、每个疗程治疗后 3 周及结束所有治疗 3 个月、6 个月、之后每 6 个月常规行骨髓像、微小残留病变(MRD)检测。MRD 采用多参数流式细胞术(FCM)检测及实时荧光定量 PCR(RT-PCR)检测白血病基因如 NPM1 突变、AML1/ETO、CBFβ-MYH11 融合基因, 无上述分子标志的均采用 FCM 检测。CR、复发的评估标准参见文献[5]。分子生物学 CR 的标准为: ①在治疗前白血病基因筛查中阳性的白血病特异基因如 AML1/ETO 基因、CBFβ-MYH11 基因等以及白血病相关基因如 WT1 基因、NPM1 基因、FLT3-ITD 基因等检测阴性; ②流式 MRD 检测阴性。分子学复发(MRD 阴转阳): 骨髓 MRD 由阴性转为阳性, 且 4 周后骨髓 MRD 水平上升>1 个数量级^[6]。

1.7 随访

通过电话或病历查询方式进行随访, 随访截止时间为 2022 年 1 月 31 日, 观察至结束化疗 5 年。

1.8 统计学处理

采用 SPSS 21.0 统计软件进行数据分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 *t* 检验; 计数资料以例(%)表示, 采用 χ^2 检验; 采用 Kaplan-Meier 法分析中位生存时间、无复发生存(relapse-free survival, RFS)率及总生存(overall survival, OS)率, 采用 Log-rank 检验比较组间差异, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

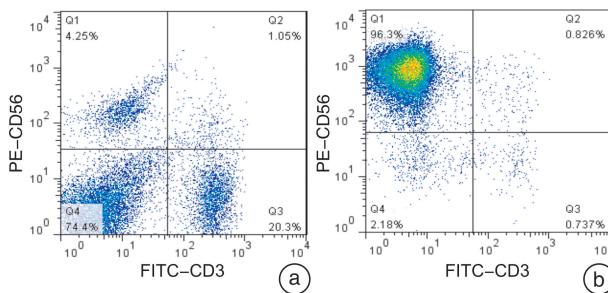
2.1 NK 细胞分析

锥虫蓝拒染法检测细胞活力平均 97% (95%~99%), 流式细胞学分析显示, 培养 14 d 后 NK 细胞比例平均 88% (85.0%~97.8%), 典型流式细胞学分析见图 1。

2.2 NK 细胞输注及不良反应观察

治疗组在每个疗程巩固化疗结束 2~5 天, 给

予 NK 细胞悬液 200 mL, 用输血器在 30~60 min 输注完毕。共计 NK 细胞输注 79 次, 输注 NK 细胞数量 $(7.61 \pm 2.50) \times 10^7 / (\text{kg} \cdot \text{次})$, 总量 $(5.02 \pm 1.38) \times 10^9 / \text{次}$ 。7 次(3 例患者各 1 次、1 例 4 次)输注后出现短暂发热, 体温在 37.8~39.0℃, 给予对症处理后体温均降至正常, 后无任何不适。输注期间及输注后未观察到寒战、心悸、气短、皮疹及其他不良反应, 无血压、心率、肝肾功能明显异常。



a: 培养前; b: 培养 14 d 后。

图 1 典型流式细胞学分析显示培养前及培养 14 d 后 NK 细胞比例

2.3 临床疗效

治疗组 18 例 CR1 患者中 14 例(77.78%) 获得分子生物学 CR, 其中仅 2 例复发, 而 4 例未获得分子生物学 CR 患者均出现复发, 总复发率 33.33%(6/18); 2 例 CR2 患者均未获得分子生物学 CR, 其中 1 例再次复发, 1 例死于心功能不全。对照组 15 例复发, 复发率 75.00%(15/20), 4 例无复发患者分别死于脑出血(2 例)、消化道出血(1 例)及肺部感染(1 例), 仅 1 例长期生存。治疗组中位生存时间 29 个月(95%CI 27.58~30.43), 对照组中位生存时间 9 个月(95%CI 6.82~11.18)。治疗组 1 年、2 年、3 年 OS 率分别为 $(89.4 \pm 7.1)\%$ 、 $(73.8 \pm 11.7)\%$ 、 $(28.1 \pm 15.4)\%$, 对照组分别为 $(35.0 \pm 10.7)\%$ 、 $(20.0 \pm 8.9)\%$ 、 $(10.0 \pm 6.7)\%$, 2 组比较差异有统计学意义($P=0.003$)。治疗组 1 年、2 年、3 年 RFS 率分别为 $(67.6 \pm 11.0)\%$ 、 $(42.3 \pm 13.5)\%$ 、 $(42.3 \pm 13.5)\%$, 对照组分别为 $(22.9 \pm 11.1)\%$ 、 $(7.6 \pm 7.2)\%$ 、 $(7.6 \pm 7.2)\%$, 2 组比较差异有统计学意义($P=0.029$)。2 组患者 OS 及 RFS 曲线见图 2。

3 讨论

随着社会人口的老龄化, 老年 AML 的人数也在不断增加。老年 AML 患者存在机体免疫功能减退, 造血和各器官功能退化, 同时易患多种疾病, 不良生物学因素(MDS 转化、预后不良的核型、基因)多见、化疗剂量受限等, 使得其疗效和预后较差。NK 细胞是机体固有的免疫细胞, 主要通过其

表面的抑制性受体(KIR)和激活性受体(KAR)来识别“自己”和“非己”。正常情况下,机体组织细胞表面可表达自身正常 MHC I 类分子,这时 KIR 的作用占主导地位,表现为 NK 细胞失活,自身组织细胞不被破坏^[7];肿瘤细胞表面 MHC I 类分子表达减少、缺失或分子结构发生异常,导致 KAR 的作用占主导地位,表现为 NK 细胞活化并显示杀伤活性,从而导致肿瘤细胞坏死或凋亡^[8]。在临床研究中,将自体 NK 细胞体外扩增后输注虽然安全,但不能产生明显的 NK 细胞介导的抗肿瘤效应,自体 NK 细胞上的 KIR 与肿瘤细胞上的自身 MHC I 类分子相匹配,这种“识别自我”的信号随后抑制了 NK 细胞活化;此外,源自肿瘤患者的自体 NK 细胞大多处于免疫抑制、功能受损状态,因此难以

发挥抗肿瘤的能力^[9]。Sanchez 等^[10]综述了既往 20 年多中心临床试验,结果表明体外扩增的自体 NK 细胞输注无明显抗肿瘤作用。基于上述,异基因 NK 细胞过继免疫治疗成为了研究者探索的方向。多个临床试验研究证实,给予急性白血病患者异基因 NK 细胞过继免疫治疗具有抗白血病效应^[11-12]。在异基因造血干细胞移植尤其单倍体造血干细胞移植后给予供者 NK 细胞输注,增加了移植物抗白血病效应,减少了白血病复发,并未增加移植物抗宿主病(graft-versus-host disease, GVHD),提高了患者的长期生存率^[13-14]。在非移植的 AML 患者给予异基因 NK 细胞过继免疫治疗也可发挥抗白血病作用,减少复发^[15-16]。

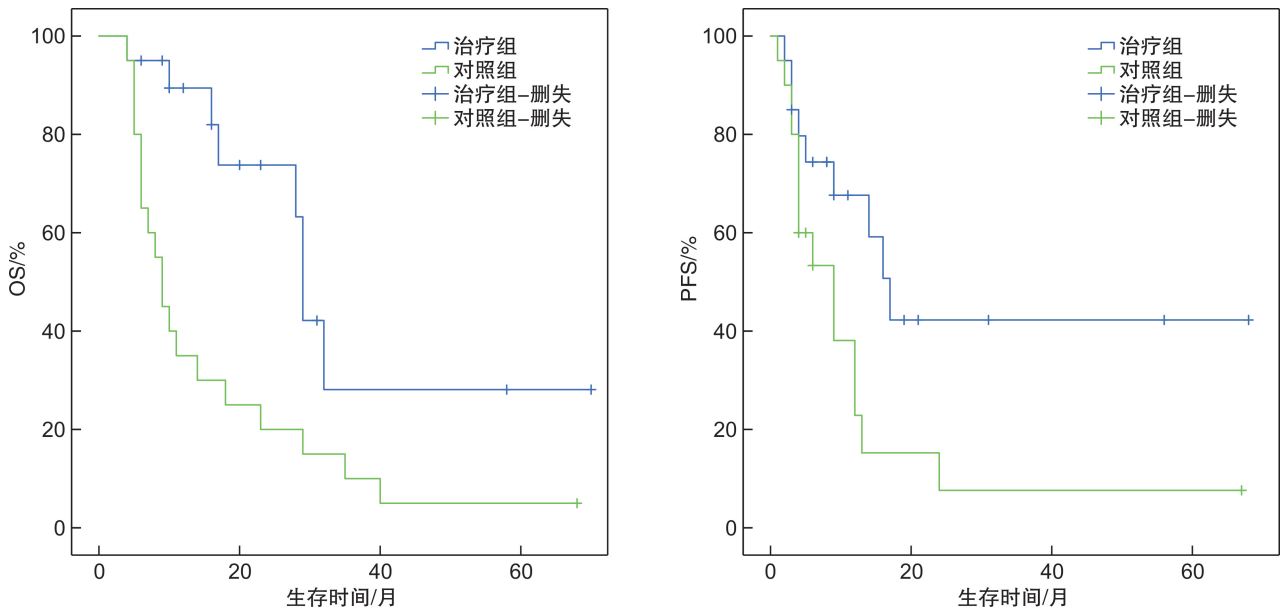


图 2 治疗组和对照组患者 OS 及 RFS 比较

能否获得足量纯化的 NK 细胞对 AML 的免疫细胞治疗至关重要。目前大量研究均采用外周血 NK 细胞体外培养扩增^[13,16-18]。在外周血中 NK 细胞的含量为 5%~15%^[19],为获得高纯度的 NK 细胞,本研究中使用包括抗人 CD16 单抗的 NK 特异性激活剂,以外周血单个核细胞为起始细胞,将细胞接种于 NK 细胞激活剂包被的培养瓶中,使用重组人 IL-2 和 IL-15 促进活化的 NK 细胞优势增殖。我们所建立的外周血 NK 细胞体外扩增体系,每次仅需要外周血 45 mL,经过单个核细胞分离、培养扩增 2 周,可产生 $(5.02 \pm 1.38) \times 10^9$ 个 NK 细胞, NK 细胞纯度高达 85% 以上,接近于磁珠筛选阳性程度,为患者 NK 细胞过继免疫治疗提供了保障。治疗组中 79 例次输注细胞数为 $(7.61 \pm 2.50) \times 10^7 / (\text{kg} \cdot \text{次})$,仅 4 例患者输注出现短暂发热,对症处理后体温降至正常,均无 GVHD 及其

他毒性反应,证实了本研究体外培养扩增的 NK 细胞输注的安全性。

关于化疗后给予 NK 细胞输注治疗老年 AML 的有效性和安全性文献较少,仅有小样本个别报道^[17-18,20]。Curti 等^[18]对 17 例老年 AML CR1 患者进行氟达拉滨及环磷酰胺化疗后,给予其 KIR 配体错配的半相合高纯度 NK 细胞(平均输注量 $2.74 \times 10^6 / \text{kg}$)和 IL-2 治疗,9 例无病生存,7 例平均 9 个月后复发,延长患者的无病生存期,未观察到包括 GVHD 在内的 NK 细胞相关毒性。Dolstra 等^[20]报道 10 例老年 AML CR 患者氟达拉滨及环磷酰胺化疗后给予脐血 CD34⁺ 细胞体外扩增的 NK 细胞 $3 \times 10^6 \sim 30 \times 10^6 / (\text{kg} \cdot \text{次})$ 输注,结果 4 例 MRD 阳性患者中 2 例转阴,无 GVHD 及其他毒性反应,且输注后 8 天外周血 NK 细胞比例仍高达 21%。本研究治疗组 70% 的患者具有高危因

素,18 例 CR1 患者中 77.78% 获得分子生物学 CR,且治疗组患者复发率明显下降,中位生存时间明显延长,1 年、2 年、3 年 OS 率及 1 年、2 年、3 年 RFS 率明显增加,推测可能得益于 NK 细胞输注治疗且与输注 NK 细胞数量较多有一定相关性;另外,2 例 CR2 患者均未获得分子生物学 CR,是否 NK 细胞输注对于 CR2 患者效果欠佳,需要积累病例进一步去验证。

综上所述,在老年 AML 中,巩固化疗联合异基因 NK 细胞输注治疗是安全的,可能使更多老年 AML 患者获得分子生物学 CR,降低复发率,提高中位生存期、OS 率及 RFS 率,是无法接受移植的老年 AML 患者治疗的一个新选择。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 张伟,方芳,何颖,等. HCT-CI 评分指导老年急性髓系白血病治疗选择[J]. 中国实验血液学杂志, 2017,25(2):387-392.
- [2] 战榕. Bcl-2 抑制剂在急性髓系白血病中的研究进展:第 62 届美国血液学年会报道[J]. 临床血液学杂志, 2021,34(5):298-301.
- [3] 郭怀鹏,康蕾,刘聪,等. 去甲基化药物治疗老年急性髓系白血病的 Meta 分析[J]. 临床血液学杂志, 2021, 34(5):347-352.
- [4] Knorr DA, Bachanova V, Verneris MR, et al. Clinical utility of natural killer cell in cancer therapy and transplantation[J]. Semin Immunol, 2014,26(2):161-172.
- [5] 沈悌,赵永强. 血液病诊断及疗效标准[M]. 4 版. 北京:科学出版社,2018:91-96.
- [6] Schuurhuis GJ, Heuser M, Freeman S, et al. Minimal/measurable residual disease in AML: a consensus document from the European Leukemia Net MRD Working Party[J]. Blood, 2018, 131(12):1275-1291.
- [7] Zhang Y, Huang B. The development and diversity of ILCs, NK cells and their relevance in health and diseases[J]. Adv Exp Med Biol, 2017, 10(24):225-244.
- [8] Jeffrey S, Miller I, Lewis L. Natural killer cells in cancer immunotherapy [J]. Ann Rev Cancer Biol, 2019,3(1):77-103.
- [9] Hu W, Wang G, Huang D, et al. Cancer Immunotherapy Based on Natural Killer Cells: Current Progress and New Opportunities[J]. Front Immunol, 2019, 10: 1205-1220.
- [10] Sanchez CE, Dowlati EP, Geiger AE, et al. NK Cell Adoptive Immunotherapy of Cancer: Evaluating Recognition Strategies and Overcoming Limitations [J]. Transplant Cell Ther, 2021,27(1):21-35.
- [11] Lupo KB, Matosevic S. Natural Killer Cells as Allogeneic Effectors in Adoptive Cancer Immunotherapy [J]. Cancers, 2019,11(6):769-793.
- [12] Veluchamy JP, Kok N, van der Vliet HJ, et al. The Rise of Allogeneic Natural Killer Cells as a Platform for Cancer Immunotherapy: Recent Innovations and Future Developments [J]. Front Immunol, 2017, 8: 631-620.
- [13] Fehniger TA, Miller JS, Stuart RK, et al. A Phase 1 Trial of CNDO-109-Activated Natural Killer Cells in Patients with High-Risk Acute Myeloid Leukemia [J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2018, 24(8): 1581-1589.
- [14] Hattori N, Nakamaki T. Natural Killer Immunotherapy for Minimal Residual Disease Eradication Following Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Acute Myeloid Leukemia [J]. Int J Mol Sci, 2019,20(9):2057-2073.
- [15] Muñoz Builes M, Vela Cuenca M, Fuster Soler JL, et al. Study protocol for a phase II, multicentre, prospective, non-randomised clinical trial to assess the safety and efficacy of infusing allogeneic activated and expanded natural killer cells as consolidation therapy for paediatric acute myeloblastic leukaemia [J]. BMJ Open, 2020,10(1):e029642.
- [16] 王春健,黄晓军,宫立众,等. 化疗联合异基因自然杀伤细胞巩固治疗低中危急性髓系白血病的疗效观察[J]. 中华血液学杂志, 2019,40(10):812-817.
- [17] Curti A, Ruggeri L, D'Addio A, et al. Successful transfer of alloreactive haploidentical KIR ligand-mismatched natural killer cells after infusion in elderly high risk acute myeloid leukemia patients [J]. Blood, 2011,118(12):2373-3279.
- [18] Curti A, Ruggeri L, Parisi S, et al. Larger size of donor alloreactive NK Cell repertoire correlates with better response to NK cell immunotherapy in elderly acute myeloid leukemia patients [J]. Clin Cancer Res, 2016, 22(8):1914-1921.
- [19] Gonzalez-Rodriguez AP, Villa-Álvarez M, Sordo-Bahamonde C, et al. NK Cells in the Treatment of Hematological Malignancies [J]. J Clin Med, 2019, 8(10): 1557-1579.
- [20] Dolstra H, Roeven MWH, Spanholtz J, et al. Successful Transfer of Umbilical Cord Blood CD34+ Hematopoietic Stem and Progenitor-derived NK Cells in Older Acute Myeloid Leukemia Patients [J]. Clin Cancer Res, 2017,23(15):4107-4118.

(收稿日期:2022-02-24)