

从抗癌攻坚到抗衰探索——

NK 细胞疗法走到了哪一步

■ 本报记者 谢丹颖 朱平

近50亿个直径不足20微米的免疫细胞,通过一次看似普通的输液,缓缓进入华大基因CEO尹烨体内。这是他第5次接受自体NK细胞(natural killer cell,自然杀伤细胞)回输,细胞纯度已达95%以上。与以往不同,此次回输结合多组学检测技术,团队得以捕捉免疫状态的微观变化。作为志愿者,尹烨称“身体机能和精神状态在持续改善”,直言相关研究成果已被国际顶尖期刊《科学》接收。

NK细胞,这种先天免疫系统的核心淋巴细胞自1975年被发现以来,因快速识别并清除衰老、癌变、病毒感染细胞的天然能力,频繁进入公众视野——有人视它为免疫“卫士”,认为它能“清除潜在病变细胞”;社交媒体上,甚至有人开始分享自己回输NK细胞后的“细胞年检报告”。

目前国内NK细胞产品整体处于临床研究阶段,其中多款产品已获得国家药监局临床试验默示许可。无论是免疫治疗中的NK细胞输注、CAR-NK(嵌合抗原受体NK细胞)技术,还是各类宣称“提升NK活性以抗衰老”的保健观点,NK细胞俨然成为免疫领域的关注焦点。面对纷繁信息,我们不禁思考:NK细胞疗法,究竟走到了哪一步?

快速反应的“天然杀手”

人体免疫系统如同一支精密的“护卫队”,各类免疫细胞各司其职,共同维护机体健康。根据功能特点,免疫细胞大体分为两类:一部分负责快速反应,清除入侵病原体等,称为“固有免疫细胞”;另一部分则擅长精准打击,能识别特定目标并形成长期记忆,称为“获得性免疫细胞”。

在这套复杂的防御体系中,NK细胞是一类特殊的固有免疫细胞。与其他需要抗原提呈“通风报信”才能激活的获得性免疫细胞不同,它相当于体内的“快速反应部队”。正如其名“natural killer”,它自带“杀气”——其表面同时具备激活受体和抑制受体,通过一套精细的平衡机制区分“敌我”。一旦识别出衰老、感染或癌变的“异己”,抑制信号减弱、激活信号增强,NK细胞便迅速出击,无需等待特异性免疫的“批准”,反应干脆利落。

如此独特的免疫细胞,在1975年进入科学界的视野。当时,美国Herberman教授与瑞典Kiessling教授分别独立识别出这类淋巴细胞:它们不同于需要“后天训练”的T细胞,天生就能投入战斗,从而改变人们对免疫系统的传统认知——NK细胞如同血液中的“巡逻兵”,平均每天在体内循环约240圈,持续执行免疫监视任务,构成抵抗感染与癌症的第一道防线。

正常情况下,免疫细胞能日复一日识别并清除“异常分子”。但肿瘤细胞十分狡猾,总会不断变换方式逃避各种免疫攻击——有的擅长“伪装”,在细胞表面表达如PD-L1等蛋白,向免疫细胞传递“别杀我,自己人”的虚假信号;有的则通过PD-1/PD-L1通路,直接给T细胞的功能“踩下一脚刹车”,甚至误导其他免疫系统“停止行动”。

面对这般“敌人”,人类对抗癌症的手段也在持续发展:从手术到放疗、化疗……科学家发现,癌细胞表面或内部存在一些特殊的分子标记,如同它们的“身份证”,可作为精准打击的“靶点”。于是,2001年首个靶向药“格列卫”问世;2014年免疫检查点抑制剂PD-1获批,标志着免疫治疗时代的正式到来——不同于传统的“杀敌一千,自损八百”,靶向药旨在调动自身免疫系统攻击肿瘤。

“我国在这一领域的探索已持续三四十一年。最早的做法是从患者体内提取免疫细胞,在体外扩增、修饰后回输体内,从而清除肿瘤细胞并增强免疫应答。”浙江大学医学院附属第一医院骨髓移植中心主任、良渚实验室血液与免疫疾病领域首席科学家黄河教授介绍,最新的发展以细胞疗法CAR-T为例——即通过为T细胞装备识别肿瘤的“导航系统”,实现精准攻击,因而也被称为“活的药物”。根据美国国立医学图书馆与美国食品与药物管理局(FDA)联合开发的ClinicalTrials数据库:截至2024年年底,全球共有784项NK细胞疗法临床试验正在进行,但尚未启动III期或IV期试验。

《Nature Reviews Clinical Oncology》曾撰文指出,开发广泛有效的NK细胞疗法仍面临关键障碍:肿瘤微



黄河教授在做分享。

本报记者 谢丹颖 摄



毛建华教授为患儿检查。

受访者供图



毛建华教授在做试验。

受访者供图

环境中的免疫逃逸机制,限制了NK细胞对肿瘤的识别与杀伤。

“简单来说,单纯用NK细胞治疗有效果,但效果不理想。如今一个重要研究方向是借鉴CAR-T的制备思路,对NK细胞进行工程化改造,为其装备特异性靶点和共刺激通路,从而提升杀伤效能。”黄河强调,目前国内外均未批准该疗法的商业化应用,所有相关治疗均属于研究性质,“如开展临床试验,必须明确告知患者。”

更安全、更通用的“现货型”疗法突破

NK细胞消灭目标的机制可分三步:一是“先下手为强”,释放穿孔素和颗粒酶,在靶细胞膜上打孔;二是“召唤帮手”,通过死亡配体诱发靶细胞程序性死亡;三是“全面预警”,分泌干扰素-γ等细胞因子,激活全身免疫系统,提升整体防御等级。

因为这种快速、多层次的攻击模式,NK细胞疗法被寄予厚望,可能成为一种“现成”的抗癌手段。尽管潜力巨大,但在针对肿瘤的特异性和有效性上,CAR-NK不如目前备受关注的

CAR-T疗法。

不过,国家儿童健康与疾病临床医学研究中心、浙江大学医学院附属儿童医院(下称“浙大儿院”)副院长毛建华教授和团队在将CAR(嵌合抗原受体)技术从肿瘤领域延伸至儿童自身免疫性疾病战场实践中发现,CAR-NK有其独特的作用。

系统性红斑狼疮(SLE)被称为“不死的癌症”,是一种因免疫系统过度激活、攻击自身组织所致疾病,全球发病率约0.1%。在浙大儿院肾脏内科病房,这样的患儿并不少见。团队成员、肾脏内科副主任医师何雷告诉记者,患儿们常全身布满红斑,多脏器功能受损,并需遵守严苛的饮食禁忌,身心承受着巨大压力。

正是在这样的临床现实下,一场静默的“细胞战争”正在推进。一袋经过基因工程改造的CAR-NK细胞,缓缓输入十岁女孩小雨(化名)的体内,它们任务明确:清除那些SLE的异常免疫细胞。

“最初我们采用的是CAR-T。”毛建华说,2024年3月,团队完成国内首例自体CD19靶点CAR-T治疗SLE的临床试验,随后8个月内为20名患儿进行治疗,所有患儿症状均获改善,并成功停用激素和免疫抑制剂。

但CAR-T的瓶颈随之显现:单针约120万元的高昂费用、漫长的制备周

期,以及部分患儿因免疫细胞质量不佳而出现的采集困难。“有的孩子采了一两次都不够,最终失去治疗机会。”毛建华坦言,个体化治疗的实际困境,促使团队寻找更通用、更便捷解决方案。

自2025年起,团队将目光转向NK细胞,通过为其装载可识别B细胞的CAR“导航头”,制成了CAR-NK细胞。

相比CAR-T,CAR-NK的核心优势在于“通用”和“安全”:细胞可以来源于其他健康供者,可批量制备、冷冻存储,像“现货”一样随时取用,大幅降低成本和等待周期;同时,它在体内基本不扩增。“这对临床是有利的。”毛建华解释,CAR-T疗法中,经过基因改造的T细胞宛若“连环杀手”,一个细胞就能消灭成千上万的肿瘤目标。但这也带来了风险——在T细胞“改造”和“回输”过程中,可能因过度激活诱发细胞因子风暴,引发高烧、缺氧、心衰甚至死亡。神经毒性也常见,出现焦虑、失语、颤抖等症状。更棘手的是,这些反应的个体差异极大,难以预测。“NK细胞不会在体内大量增殖,因此副作用更可控,安全性更高。”毛建华说。

目前,团队已用CAR-NK治疗十余例患儿,“总体效果令人鼓舞。”毛建华称,相关成果在去年11月亮相美国肾脏病学学会年会,受到国际关注。上海海医院团队2025年在《柳叶刀》发表的论文,也初步验证了CAR-NK疗法对成人SLE的显著疗效。

值得关注的是,儿童并非成人的缩小版。CAR-NK疗法应用于儿童,需一套独特的“操作手册”。由于儿童免疫系统更活跃,单位体重所需细胞剂量通常更大;又因NK细胞不扩增,常需多次输注。最具临床智慧的,是用药策略的调整:与CAR-T治疗时必须停用所有免疫抑制剂不同,团队在使用CAR-NK疗法时会保留小剂量激素。“CAR-NK疗法起效温和、缓慢,保留少量激素如同设置缓冲带,防止病情在空窗期反弹。”令团队欢欣鼓舞的是,目前完成初期治疗的患儿已逐步停用所有激素,病情稳定。

从“癌王”到“僵尸细胞”的应用拓展

如今,现代肿瘤免疫学已褪去“癌症突然降临”的旧观念,转而将其视为一场拉锯战——免疫系统与异常细胞之间不断上演“监视—平衡—逃逸”的步步惊心。

在这场微观战争中,复发往往源于免疫“盯防”的松懈,让少数肿瘤细胞潜伏下来,伺机反扑。而NK细胞,凭借与生俱来的广谱识别和主动攻击能力,正可填补此类防线漏洞——研究表明,一个NK细胞能够消灭多达27个癌细胞,并对肺癌、乳腺癌、肝癌等多种常见癌种都显示出杀伤潜力。

不过,NK细胞疗法一直面临扩增难、持久性短的瓶颈。2025年1月,黄河团队与杭州启函生物科技有限公司在《Cell Reports Medicine》发表研究,尝试利用诱导多能干细胞技术规模化制备CAR-NK细胞,如同搭建一座“标准



良渚实验室血液与免疫疾病领域&基础与临床学术

浙大一院骨髓移植中心
血液与免疫
基础研究团队

浙大一院骨髓移植中心
血液与免疫
基础研究团队

浙大一院骨髓移植中心
血液与免疫
基础研究团队

浙大一院骨髓移植中心

浙大一院骨髓移植中心

记者手记

警惕“细胞治疗”骗局

■ 谢丹颖

“回输免疫细胞,无论是癌症、老年痴呆,还是美容抗衰、提高免疫力,都能搞定”——近年来,类似宣传频频出现在美容院、养生馆及网络平台,吸引不少消费者花费数万乃至数十万元尝试这类“神奇疗法”。

提起NK细胞,它常被贴上“抗癌”“逆龄”“再生”等标签,甚至在部分“高端健康圈”中被传为能逆转衰老的“终极密钥”。在采访的过程中,相关研究人员纷纷强调,尽管NK细胞技术为某些难治性疾病带来新希望,但它绝非“万能神药”,在非正规机构回输细胞存在极大的风险。首先,制备过程可能引入污染,导致感染;其次,由于缺乏临床

链接

免疫细胞的“家族成员”

“特种兵”T细胞

获得性免疫细胞,精准识别并摧毁被病毒感染的细胞或癌细胞,执行“定点清除”任务。

“导弹库”B细胞

获得性免疫细胞,被激活后转化为“工厂”,大量生产抗体“导弹”,精准打击体液中的病原体。

“卫士”NK细胞

固有免疫细胞,无需提前“备案”即可快速出击,清除被病毒感染的细胞和肿瘤

尤其在对“癌王”胰腺癌的攻坚中,北京医院肿瘤科团队2024年11月在《信号转导与靶向治疗》发表研究:采用“NK细胞疗法+GS化疗方案”治疗晚期胰腺癌,72.2%的患者肿瘤负荷显著缩小,总体疾病控制率达73.7%。值得一提的是,其中2例原本无法手术的患者,因此获得了根治性手术机会。

但前沿疗法伴随风险、隐藏伦理等问题。

浙大儿院仅招募最难治的患儿——确诊超半年、历经至少四种方案无效、疾病活动评分仍高的五岁以上儿童。“出于伦理学的考量,我们必须先用于常规治疗已失败的患儿。”毛建华强调,“这项技术仍处探索阶段,长期有效性与安全性需最严谨的验证。科学必须一步步推进,这是对生命最大的负责。”

随着研究的深入,NK细胞的价值也从抗癌“前线”延伸至抗衰。

衰老的本质,是衰老细胞在体内不断累积。成年人每日约有数百亿细胞死亡,其中部分细胞停止分裂后并未“安静离场”,反而转化为分泌大量炎症因子的“僵尸细胞”。它们形成的“衰老相关分泌表型”若不及时清除,便会引发慢性炎症,催化多种衰老相关疾病。

作为先天免疫的核心力量,NK细胞正是清除这些“僵尸细胞”的主力。2016年《自然》杂志刊登美国梅奥诊所研究称:以NK细胞为主的免疫清除衰老细胞,可使动物寿命延长20%~30%。《Immunity & Ageing》上的综述进一步指出,过继性NK细胞疗法可能成为长寿医学的先锋。

“个案不能充分说明问题。”一位研究者冷静提醒,“患者的主观感受不能作为推广疗法的依据。只有通过随机、对照试验,证明其优于现有疗法,新技术才能真正获得应用。”从抗癌到抗衰,NK细胞的探索之路,必须在科学与伦理的双重轨道上,审慎而坚定地推进。

验证,其真实疗效与安全性无法保证。相关宣传中的疗法到底是有效果、安慰剂甚至是“致毒剂”,谁都不好说。

受访研究人员提出,细胞与基因治疗是针对特定疾病的精准干预手段,有明确的适用范围和潜在风险,不存在“绝对安全”或“一针见效”的疗法。凡是宣称“包治百病”“零风险”的,大概率可直接判定为骗局。公众需要树立一种科学认知:任何医学进步从未颠覆客观规律,任何治疗都需权衡获益与风险。

细胞治疗是如今医学前沿的重要方向,“未来之光”。有一位研究人员这样谈道:“无论是CAR-T还是CAR-NK,我们都在编织一张捕捉致病因子的‘蜘蛛网’。但这束光需要制度的规范、监管的护航,也需要公众的理性守护。”

细胞,是免疫系统的快速反应部队。

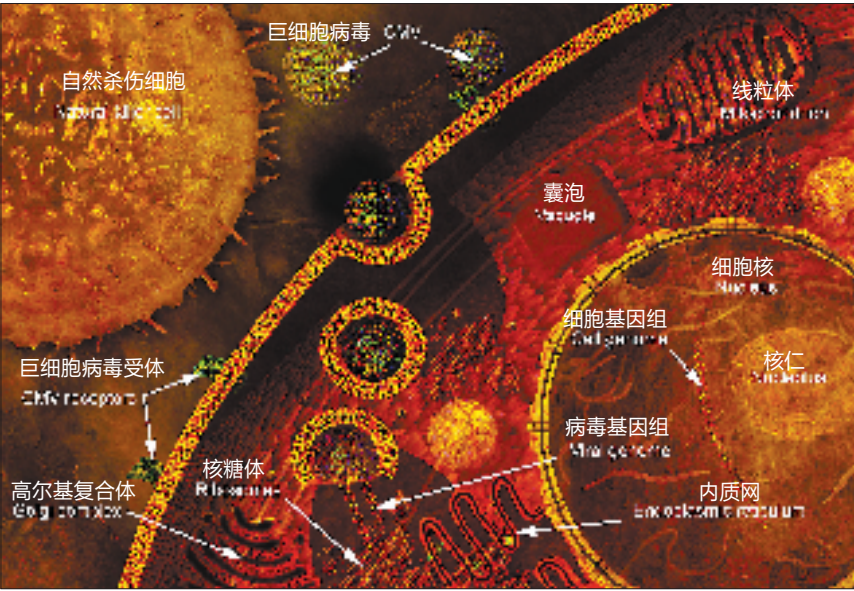
“清道夫”巨噬细胞

固有免疫细胞,吞食病菌、清除死细胞和细小尘埃,是负责清洁和维护体内环境稳定的“大胃王”。

“联络兵”树突状细胞

固有免疫细胞,将入侵的病毒吞噬后,提取其特征“碎片”,并长途跋涉寻找并激活能精准对付该病毒的T细胞。

(本报记者 谢丹颖 整理)



感染细胞的巨细胞病毒。

图源视觉中国