

- of mouse cardiac allografts[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2017, 36(3): 340-354.
- [9] Johnson LA, Jackson DG. The chemokine CX3CL1 promotes trafficking of dendritic cells through inflamed lymphatics[J]. *J Cell Sci*, 2013, 126(Pt 22): 5259-5270.
- [10] Wojdasiewicz P, Poniatowski LA, Kotela A, *et al.* The chemokine CX3CL1 (Fractalkine) and its receptor CX3CR1: Occurrence and potential role in osteoarthritis[J]. *Arch Immunol Ther Exp(Warsz)*, 2014, 62(5): 395-403.
- [11] Poniatowski ŁA, Wojdasiewicz P, Krawczyk M, *et al.* Analysis of the role of CX3CL1 (Fractalkine) and its receptor CX3CR1 in traumatic brain and spinal cord injury: insight into recent advances in actions of neurochemokine agents[J]. *Mol Neurobiol*, 2016, 54(3): 2167-2188.
- [12] Kreyer S, Scaravilli V, Linden K, *et al.* Early utilization of extracorporeal CO₂ removal for treatment of acute respiratory distress syndrome due to smoke inhalation and burns in sheep[J]. *Shock*, 2016, 45(1): 65-72.
- [13] Biais M, Nouette-Gaulain K, Quinart A, *et al.* Uncalibrated stroke volume variations are able to predict the hemodynamic effects of positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury or acute respiratory distress syndrome after liver transplantation[J]. *Anesthesiology*, 2009, 111(4): 855-862.
- [14] van Rijn R, van Leeuwen OB, Matton APM, *et al.* Hypothermic oxygenated machine perfusion reduces bile duct reperfusion injury after transplantation of donation after circulatory death livers[J]. *Liver Transpl*, 2018, 24(5): 655-664.
- [15] Zhao H, Alam A, Soo AP, *et al.* Ischemia-reperfusion injury reduces long term renal graft survival: Mechanism and beyond[J]. *EBioMedicine*, 2018, 28: 31-42.
- [16] Neudecker V, Brodsky KS, Clambey ET, *et al.* Neutrophil transfer of miR-223 to lung epithelial cells dampens acute lung injury in mice[J]. *Sci Transl Med*, 2017, 9(408): eaah5360-eaah5360.

(收稿日期:2019-01-14;修回日期:2019-02-27)

·信息动态·

钾离子是控制 T 细胞抗癌能力的关键所在

据 Vodnala SK 2019 年 3 月 29 日[*Science*, 2019, 363(6434): pii:eaau0135.]报道,美国癌症研究所(NCI)癌症研究中心(CCR)的研究人员发现,促进肿瘤在肿瘤杀伤性免疫细胞存在的条件下持续生长的一种方式钾离子调控的。这项发现揭示了一种可以增强抗肿瘤免疫治疗的新方法。

死亡的癌细胞会释放出钾离子,而在一些肿瘤中,钾的含量会达到很高的水平。该研究小组发现,钾的升高会导致 T 细胞保持干细胞样的质量,或“干细胞性”,这与它们在免疫治疗过程中消除癌症的能力密切相关。研究结果表明,增加 T 细胞对钾的接触——或者模仿高钾的效果——可以使癌症免疫治疗更有效。

这项研究帮助人们更好地理解为什么癌症免疫疗法会起作用。这项研究还可以为产生更好、更持久的治疗反应指明道路。免疫疗法对一些癌症患者产生了显著的效果,根除了难以治疗的肿瘤,在某些情况下,还促使了疾病的完全缓解。

但是许多患者的肿瘤对免疫疗法没有反应,研究人员正在努力确定为什么会这样。此外,一些免疫治疗方法,如 CAR-T 细胞和免疫检查点抑制剂,受 T 细胞寿命的限制。肿瘤内的抗癌 T 细胞会“耗尽”并死亡。因此,研究人员正在探索帮助用于免疫治疗的 T 细胞存活更长时间并进行复制和生长的方法。

NCI 的 CCR 研究人员此前曾证实,濒死癌细胞释放到肿瘤内的高水平的钾,可以阻止侵入肿瘤的杀死癌细胞的 T 细胞。在这项新的研究中,研究人员发现,在高钾条件下生长的 T 细胞也能保持 T 细胞的“干性”。这意味着,在肿瘤中,干细胞样 T 细胞有自我复制的能力,但它们不能成熟为杀伤免疫细胞。通过保持 T 细胞处于这种状态,肿瘤可以避免攻击并继续生长。这可以解释,为什么肿瘤中存在 T 细胞,但肿瘤细胞还可以继续生长。

然而,当从肿瘤中取出干细胞样 T 细胞,在实验室中大量培养,然后回到患者体内,干细胞样 T 细胞可以成熟为能够攻击肿瘤的杀伤细胞。T 细胞保存下来的干性——也就是它们能够无限期地自我更新,并对刺激做出反应,成为抗癌细胞——可能是使过继细胞转移疗法成功的原因。

研究人员接下来探索了用高钾水平来保存 T 细胞的干细胞以用于治疗的疗效。他们发现,生长在高钾环境下的 T 细胞可以更有效地抑制移植到小鼠体内的原发性黑色素瘤和转移性黑色素瘤。他们还发现,当暴露于高浓度的钾时,从患者肿瘤中分离出来的 T 细胞和基因工程抗癌 T 细胞都具有更高水平的与持续生长和改善免疫治疗结果相关的标志物。

最后,研究人员证明,当他们使用特定的药物来模拟钾对小鼠 T 细胞的影响时,可以提高 T 细胞继续生长和消除肿瘤的能力。这意味着这种药物可能被用于诱导 T 细胞的干性,作为增强癌症免疫治疗的一种策略。