

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.01.002

View this article at: <https://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2022.01.002>

· 论著 ·

沙利度胺对白血病细胞 NKG2D 配体表达 及 NK 细胞杀伤敏感性的影响

邓黎黎, 张岩, 张壮苗, 梅瑜, 颜榕辛, 罗伟, 李洪芳

(三亚市人民医院血液肿瘤内科, 海南 三亚 572000)

[摘要] 目的: 探究沙利度胺对白血病细胞自然杀伤细胞及活性受体D(natural killer cell group 2 member D, NKG2D)配体表达及自然杀伤细胞(natural killer, NK)杀伤敏感性的影响。方法: 取对数生长期白血病细胞株HL-60、K562细胞, 以不同浓度沙利度胺作用48 h, 并设置未经沙利度胺处理的细胞为对照组, 采用细胞计数实验(cell counting kit-8, CCK-8)检测沙利度胺对细胞的半抑制浓度(half-inhibitory concentration, IC50), 实时荧光定量聚合酶链反应(real-time fluorescence quantitative polymerase chain reaction, RT-PCR)和流式细胞术检测细胞NKG2D配体[MHC-I类链相关分子A(major histocompatibility complex class I chain-related protein A, MICA)、MICB]及人巨细胞病毒UL16蛋白的结合蛋白(UL16-binding proteins, ULBPs: ULBP1、ULBP2、ULBP3)]表达情况, 乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)释放法检测沙利度胺对NK-92MI细胞的杀伤效率。结果: 沙利度胺干预HL-60、K562细胞, IC50分别为30.06、31.95 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 且随着沙利度胺浓度的升高, 抑制作用越明显; 与对照组比较, 沙利度胺组MICB、ULBP1、ULBP2基因mRNA水平明显升高($P < 0.05$), 但MICA和ULBP3 mRNA水平无明显变化($P > 0.05$); 与对照组比较, 沙利度胺组MICB、ULBP1、ULBP2表达明显升高($P < 0.05$), 但MICA和ULBP3表达无明显变化($P > 0.05$); 效靶比分别为1:1、5:1、10:1时, 与对照组比较, 沙利度胺组NK-92MI对细胞的杀伤效率明显升高($P < 0.05$)。结论: 沙利度胺可能通过提高NKG2D配体MICB、ULBP1、ULBP2表达, 提高HL-60、K562细胞对NK-92MI的杀伤敏感性。

[关键词] 沙利度胺; 急性白血病; 自然杀伤细胞; NKG2D配体; 杀伤敏感性

Effects of thalidomide on expression of NKG2D ligands in leukemia cells and cytotoxicity sensitivity of NK cells

DENG Lili, ZHANG Yan, ZHANG Zhuangmiao, MEI Yu, YAN Rongxin, LUO Wei, LI Hongfang

(Department of Hematology and Oncology, Sanya People's Hospital, Sanya Hainan 572000, China)

Abstract Objective: To explore the effects of thalidomide on the expression of natural-killer group 2 member D (NKG2D)

收稿日期 (Date of reception): 2021-05-17

通信作者 (Corresponding author): 邓黎黎, Email: dengll1984108@163.com

基金项目 (Foundation item): 三亚市医疗卫生科技创新项目 (2014YW09)。This work was supported by the Medical and Health Science and Technology Innovation Project of Sanya, China (2014YW09).

ligands in leukemia cells and cytotoxicity sensitivity of natural killer cell (NK). **Methods:** The leukemia cell lines HL-60 and K562 cells in logarithmic growth phase were collected and treated with different concentrations of thalidomide for 48 h. The cells without thalidomide treatment were collected as control group. The half-inhibitory concentration (IC₅₀) of thalidomide on cells was detected by cell counting kit-8 (CCK-8). The expressions of NKG2D ligands [major histocompatibility complex class I chain-related protein A (MICA), MICB], UL16-binding proteins (ULBPs: ULBP1, ULBP2, ULBP3) were detected by real-time fluorescence quantitative polymerase chain reaction (RT-PCR) and flow cytometry. The cytotoxicity efficiency of thalidomide on NK-92MI cells was detected by lactate dehydrogenase (LDH) release method. **Results:** IC₅₀ values for HL-60 and K562 cells were 30.06 and 31.95 μg/mL, respectively. With the increase of thalidomide concentration, the inhibitory effects were more significant. Compared with the control group, mRNA levels of *MICB*, *ULBP1* and *ULBP2* genes were significantly increased in the thalidomide group ($P < 0.05$), but there was no significant change in mRNA levels of *MICA* and *ULBP3* ($P > 0.05$). Compared with the control group, expressions of *MICB*, *ULBP1* and *ULBP2* were significantly increased in the thalidomide group ($P < 0.05$), but there was no significant change in the expression of *MICA* and *ULBP3* ($P > 0.05$). The multiplicity of infection values were 1:1, 5:1 and 10:1, respectively. Compared with the control group, cytotoxicity efficiency of NK-92MI on cells was significantly increased in thalidomide group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Thalidomide may improve the cytotoxicity sensitivity of HL-60 and K562 cells to NK-92MI by increasing the expressions of NKG2D ligands (*MICB*, *ULBP1*, *ULBP2*).

Keywords thalidomide; acute leukemia; natural killer cell; NKG2D ligand; cytotoxicity sensitivity

急性白血病是造血干细胞的恶性克隆性疾病, 尽管现代诱导化疗、异体造血干细胞疗法不断发展, 患者预后也不断改善, 但仍存在较多限制因素^[1]。近年来, 随着对白血病免疫发病机制研究的深入, 免疫治疗已经成为白血病治疗的研究热点, 尤其是清除微小残留病灶方面^[2]。自然杀伤(natural killer, NK)细胞是先天性免疫系统的重要组成部分, 是机体抗感染免疫、抗肿瘤免疫及清除非己细胞的第一道防线^[3]。NK细胞不仅可用于肿瘤的过继免疫治疗, 而且还可作为干细胞/骨髓移植的辅助疗法, 用于消除微残留, 减少复发^[4-5]。自然杀伤细胞表面活化性受体D(natural killer cell group 2 member D, NKG2D)是NK细胞表面的主要活化性受体, 可直接识别肿瘤细胞表面表达的配体分子, 进而激活或协同刺激免疫效应细胞, 从而发挥对肿瘤细胞的杀伤作用^[6]。沙利度胺起初被广泛用作镇静药物, 后因会引起畸胎而禁用, 随后研究^[7]发现: 沙利度胺具有免疫调节、抗血管生成和T细胞调节作用, 可用于抗肿瘤治疗。但沙利度胺是否可通过NK细胞免疫应答途径, 抑制白血病细胞尚未有报道。本研究观察沙利度胺对白血病细胞NKG2D配体表达及其对NK细胞杀伤敏感性的影响, 为同种异体NK细胞对白血病的免疫治疗提供新的思路。

1 材料与方法

1.1 细胞来源

白血病细胞株HL-60、K562细胞及NK细胞株NK-92MI细胞购于中国科学院上海细胞库。

1.2 药品与主要试剂

沙利度胺购于常州制药厂有限公司, 国药准字H32026129; 胎牛血清、洛斯维·帕克纪念研究所(Roswell Park Memorial Institute, RPMI)1640培养基、含有Earle's平衡盐的最低必需培养液(Eagle's minimum essential medium with Earle's balanced salts, MEM-EBSS)培养基购于美国Gibco公司; TRIzol试剂购于美国Sigma公司; 反转录试剂盒、实时荧光定量聚合酶链反应(real-time fluorescence quantitative polymerase chain reaction, RT-PCR)试剂盒购于美国Invitrogen公司; 抗MHC I类链相关蛋白A(major histocompatibility complex class I chain-related protein A, MICA)抗体、抗MHC I类链相关蛋白B(major histocompatibility complex class I chain-related protein B, MICB)抗体、抗UL16结合蛋白1(UL16-binding protein1, ULBP1)抗体、抗ULBP2抗体、抗ULBP3抗体购于美国BD公司。

1.3 方法

1.3.1 细胞培养与药物处理

将白血病细胞株 HL-60、K562 细胞以含有 10% 胎牛血清的 RPMI1640 培养基, NK-92MI 细胞以 MEM-EBSS 培养基, 分别置于 37 °C、5% CO₂ 条件下培养, 待细胞融合至 80% 以上时, 进行传代培养。以 5、10、15、20、25、30、50、100 μg/mL 沙利度胺处理细胞, 并设置未经沙利度胺处理的细胞为对照组。

1.3.2 细胞计数实验检测细胞增殖

取对数生长期细胞接种于 96 孔板, 沙利度胺处理细胞 48 h, 每孔加入 20 μL CCK-8 试剂, 继续孵育 4 h, 于 450 nm 波长下测定各孔吸光度值 (A 值), 绘制细胞增殖曲线, 计算沙利度胺对细胞的半抑制浓度 (IC₅₀)、细胞抑制率 = $[(A_{\text{对照}} - A_{\text{实验}}) / A_{\text{对照}}] \times 100\%$ 。

1.3.3 RT-PCR 法检测 NKG2D 配体水平

收集各组细胞, 添加 TRIzol 试剂裂解细胞, 经氯仿-异丙醇体系提取总 RNA, 再经反转录试剂盒合成 cDNA 链, 以此为模板进行 RT-PCR, 引物序列见表 1。反应条件: 95 °C 预变性 5 min, 95 °C 变性 15 s, 60 °C 退火 30 s, 共 40 个循环。以三磷酸-甘油醛脱氢酶 (glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, GAPDH) 为内参, 应用 2^{-ΔΔCt} 公式, 计算 NKG2D 配体 MICA、MICB、ULBP1、ULBP2、ULBP3 基因的 mRNA 水平。

表1 基因引物序列

Table 1 Primer sequences of genes

基因	引物序列
MICA	正向: CCACACAGCTCGGATTTCAG 反向: TTTGCAGCCTCCAACAACAA
MICB	正向: CAGGATGTGGGCAAACCTCAC 反向: GGTGAAGAAGGAGTCAGCT
ULBP1	正向: GCCTGTCTACTCACCCTGCA 反向: TCTCCCATTAGCACCGACAA
ULBP2	正向: TGAGGACTTCTTGATGGGCA 反向: AGACAGAAGGGCGGAGTTG
ULBP3	正向: CGTGGATCTTGGCAGTTCAG 反向: AGCCTCGGATTCCTGTGCAT
GAPDH	正向: ACGACCACTTGGTCAAGCTC 反向: GTGAGGAGGGGAGATTTCAG

1.3.4 流式细胞术检测 NKG2D 配体表达

收集各组细胞, 加入流式抗体 (抗 MICA 抗体、抗 MICB 抗体、抗 ULBP1 抗体、抗 ULBP2 抗体、抗 ULBP3 抗体), 在 4 °C 下避光孵育 30 min, 上流式细胞仪分析阳性细胞数, 计算百分率。

1.3.5 乳酸脱氢酶释放法检测杀伤效率

收集各组细胞接种于 96 孔板, 以不同效靶比 (1:1、5:1、10:1) 分别加入效应细胞 NK-92MI, 再设置靶细胞自发释放孔、最大释放孔、培养基背景孔及体积校正孔, 继续培养 4 h, 离心后小心吸取上清于酶标分析板, 加入底物, 室温下避光孵育 30 min, 于 450 nm 处检测各孔吸光度值, 计算 NK-92MI 对 HL-60、K562 细胞的杀伤效率。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 18.0 软件分析数据。数据以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两组均数比较采用 *t* 检验。以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 沙利度胺对 HL-60、K562 细胞增殖的影响

CCK-8 检测沙利度胺干预 HL-60、K562 细胞后细胞的增殖情况, 通过线性回归方程计算, IC₅₀ 分别是 29.69、31.59 μg/mL, 且随着沙利度胺浓度的升高, 抑制作用越明显 (表 2)。选取后续实验剂量为 5 μg/mL。

表2 沙利度胺对 HL-60、K562 细胞增殖的影响

Table 2 Effects of thalidomide on the proliferation of HL-60 and K562 cells

组别	细胞抑制率/%	
	HL-60 细胞	K562 细胞
对照组	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00
沙利度胺组		
5 μg/mL	16.12 ± 2.25	14.86 ± 1.85
10 μg/mL	26.74 ± 4.21	25.11 ± 3.21
15 μg/mL	39.25 ± 5.38	37.84 ± 4.60
20 μg/mL	48.32 ± 4.94	46.20 ± 4.23
25 μg/mL	64.78 ± 5.83	63.37 ± 5.37
30 μg/mL	69.62 ± 5.54	69.15 ± 5.62
50 μg/mL	80.26 ± 7.36	78.42 ± 6.28
100 μg/mL	94.20 ± 7.85	90.27 ± 6.68

2.2 沙利度胺对 NKG2D 配体 mRNA 水平的影响

RT-PCR检测沙利度胺对NKG2D配体mRNA水平的影响, 结果显示: 与对照组比较, 沙利度胺组MICB、ULBP1、ULBP2基因mRNA水平明显升高(HL-60细胞: $t=8.980$ 、 4.364 、 6.713 , $P<0.05$; K562细胞: $t=6.775$ 、 4.190 、 7.492 , $P<0.05$), 但MICA和ULBP3 mRNA水平无明显变化($P>0.05$; 图1, 表3)。

2.3 沙利度胺对 NKG2D 配体表达的影响

流式细胞术检测沙利度胺对细胞表面NKG2D配体表达的影响, 结果显示: 与对照组比较, 沙

利度胺组MICB、ULBP1、ULBP2表达明显升高(HL-60细胞: $t=7.629$ 、 7.281 、 7.859 , $P<0.05$; K562细胞: $t=7.980$ 、 9.856 、 7.241 , $P<0.05$), 但MICA和ULBP3表达无明显变化($P>0.05$, 表4)。

2.4 沙利度胺对细胞杀伤效率的影响

LDH释放法检测沙利度胺对细胞杀伤效率的影响, 结果显示: 效靶比分别为1:1、5:1、10:1时, 与对照组比较, 沙利度胺组NK-92MI对细胞的杀伤效率明显升高(HL-60细胞: $t=6.377$ 、 6.664 、 4.278 , $P<0.05$; K562细胞: $t=5.777$ 、 5.853 、 5.011 , $P<0.05$, 表5)。

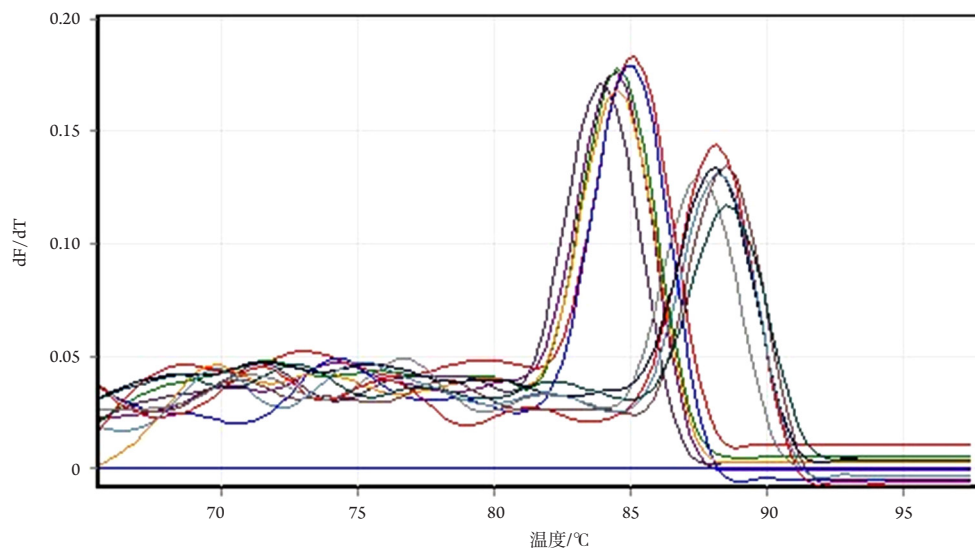


图1 MICA PCR产物溶解曲线图

Figure 1 Dissolution curves of MICA PCR products

表3 沙利度胺对NKG2D配体mRNA水平的影响

Table 3 Effects of thalidomide on mRNA levels of NKG2D ligand

NKG2D配体	HL-60细胞		K562细胞	
	对照组	沙利度胺组	对照组	沙利度胺组
MICA	0.73 ± 0.19	0.81 ± 0.22	0.65 ± 0.16	0.70 ± 0.18
MICB	0.78 ± 0.17	2.13 ± 0.29*	0.71 ± 0.20	1.68 ± 0.25*
ULBP1	1.63 ± 0.32	2.57 ± 0.36*	1.37 ± 0.27	2.29 ± 0.41*
ULBP2	0.52 ± 0.11	1.34 ± 0.25*	0.63 ± 0.15	1.55 ± 0.23*
ULBP3	1.22 ± 0.21	1.43 ± 0.27	1.16 ± 0.17	1.32 ± 0.24

与对照组比较, * $P<0.05$ 。

Compared with the control group, * $P<0.05$.

表4 沙利度胺对NKG2D配体表达的影响

Table 4 Effects of thalidomide on expressions of NKG2D ligand

NKG2D配体	HL-60细胞		K562细胞	
	对照组	沙利度胺组	对照组	沙利度胺组
MICA	2.23 ± 0.25	2.51 ± 0.28	2.54 ± 0.22	2.62 ± 0.26
MICB	3.27 ± 0.32	7.54 ± 1.21*	3.18 ± 0.35	7.13 ± 1.05*
ULBP1	4.56 ± 0.40	9.27 ± 1.39*	4.67 ± 0.43	10.58 ± 1.27*
ULBP2	5.48 ± 0.49	12.24 ± 1.86*	5.52 ± 0.45	11.34 ± 1.74*
ULBP3	3.62 ± 0.34	3.93 ± 0.46	3.49 ± 0.32	3.85 ± 0.41

与对照组比较, * $P < 0.05$ 。

Compared with the control group, * $P < 0.05$.

表5 沙利度胺对细胞杀伤效率的影响

Table 5 Effects of thalidomide on cytotoxicity efficiency

效靶比	HL-60细胞杀伤效率/%		K562细胞杀伤效率/%	
	对照组	沙利度胺组	对照组	沙利度胺组
1:1	4.32 ± 0.52	11.24 ± 2.37*	4.15 ± 0.55	9.36 ± 1.94*
5:1	18.12 ± 2.61	42.18 ± 7.64*	16.84 ± 2.83	39.57 ± 8.21*
10:1	36.75 ± 5.49	67.76 ± 15.25*	32.93 ± 4.74	62.41 ± 12.27*

与对照组比较, * $P < 0.05$ 。

Compared with the control group, * $P < 0.05$.

3 讨论

提高抗白血病免疫效应, 清除残余肿瘤细胞, 是进一步提高白血病长期疗效的重要策略, 其中抗肿瘤免疫的第一道防线——非特异性免疫, 已成为免疫治疗的研究热点^[8-9]。NK细胞具有无肿瘤抗原特异性和MHC限制性的特点, 作为生物治疗的新手段越来越受到关注, 如何提高NK细胞杀瘤的敏感性及杀瘤的特异性是关键所在^[10]。

NK细胞功能的发挥由其细胞表面活化性受体和抑制性受体所传递的信号共同决定。NKG2D除表达于所有的NK细胞上外, 在未受刺激的外周血CD8⁺ T细胞、 $\gamma\delta$ T细胞以及肠上皮内 $\gamma\delta$ T细胞、活化的巨噬细胞表面均有表达, 包括MICA、MICB、ULBP1、ULBP2、ULBP3^[11]。大量研究^[12-13]表明: NKG2D与其配体的交联可触发NK细胞的细胞毒性, 且靶细胞上NKG2D配体的表达水平几乎决定了机体NK细胞免疫应答的强弱。肿瘤细胞的表面MHC I类分子产生减少, 无法被抑制性受体识别, 导致负调节信号中断, 故

NK细胞处于激活状态而杀伤上述靶细胞; 然而部分肿瘤细胞即使表达MHC I类分子, 仍可被NK细胞识别, 这是因为其同时表达NKG2D配体, 激活NK细胞“识别异我”功能, 防止肿瘤细胞免疫逃逸^[14]。因此, 提高肿瘤细胞NKG2D配体的数量与密度是有效激活机体抗肿瘤免疫反应的重要方式。Mccarthy等^[15]研究显示: 异丙肌苷可诱导NKG2D配体表达, 发挥免疫调节活性。Chen等^[16]报道显示: 黄芪甲苷III可能通过上调NK细胞的免疫应答发挥抗肿瘤作用, 这与提高NKG2D配体及干扰素 γ 表达有关。

目前已有大量关于沙利度胺及其类似物的抗肿瘤作用研究报道, Guo等^[17]通过异种移植小鼠模型, 发现沙利度胺可抑制促血管生成因子血管生成素的表达, 从而阻滞血管内皮瘤的进展。Wang等^[18]将对数期4T1细胞注入乳腺脂肪组织构建乳腺肿瘤模型, 结果显示: 沙利度胺可减少M2型肿瘤相关巨噬细胞的聚集和浸润, 从而抑制乳腺肿瘤的生长。近期研究^[19]显示: 沙利度胺可通过诱导NK细胞功能成熟, 从而抑制癌细胞的肺转

移。但沙利度胺是否可通过NK细胞免疫应答途径,抑制白血病细胞尚未有报道。本研究中沙利度胺对白血病细胞株HL-60、K562细胞均有抑制作用,提示沙利度胺在白血病中发挥抗肿瘤作用。采用HL-60、K562细胞与NK-92MI细胞共培养,观察沙利度胺处理前后NK-92MI对HL-60、K562细胞杀伤效率的变化,发现沙利度胺可激活NK细胞对HL-60、K562细胞的杀伤活性,抑制其增殖。进一步检测细胞内NKG2D配体表达情况,结果显示:沙利度胺可促进HL-60、K562细胞中NKG2D配体MICB、ULBP1、ULBP2的表达,促进NKG2D与配体结合,从而增强NK细胞的免疫应答。

综上所述,沙利度胺可能通过上调NKG2D配体MICB、ULBP1、ULBP2表达来提高HL-60、K562细胞对NK-92MI的杀伤敏感性,这可能是沙利度胺抑制白血病细胞增殖的作用机制,提示沙利度胺是白血病的潜在治疗药物,但沙利度胺是否还存在其他作用途径,还有待深入分析。

参考文献

- Blackburn LM, Bender S, Brown S. Acute leukemia: diagnosis and treatment[J]. *Semin Oncol Nurs*, 2019, 35(6): 1509-50.
- Witkowski MT, Lasry A, Carroll WL, et al. Immune-based therapies in acute leukemia[J]. *Trends Cancer*, 2019, 5(10): 604-618.
- Elssen C, Ciurea SO. NK cell alloreactivity in acute myeloid leukemia in the post-transplant cyclophosphamide era[J]. *Am J Hematol*, 2020, 95(12): 1590-1598.
- Zhao X, Jiang Q, Jiang H, et al. Expanded clinical-grade membrane-bound IL-21/4-1BBL NK cell products exhibit activity against acute myeloid leukemia in vivo[J]. *Eur J Immunol*, 2020, 50(9): 1374-1385.
- 梁辑. 终末期肾病患者腹膜透析和血液透析对自然杀伤细胞和T细胞亚群的影响[J]. *川北医学院学报*, 2019, 34(1): 52-54. LIANG Ji. Effects of peritoneal dialysis and hemodialysis on natural killer cells and T cell subsets in patients with end-stage renal disease[J]. *Journal of North Sichuan Medical College*, 2019, 34(1): 52-54.
- Fraza A, Rethacker L, Messaoudene M, et al. NKG2D/NKG2L ligand pathway offers new opportunities in cancer treatment[J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 661.
- Bray JP, Munday JS. Thalidomide reduces vascular endothelial growth factor immunostaining in canine splenic hemangiosarcoma[J]. *Vet Sci*, 2020, 7(2): 67.
- Cooley S, Parham P, Miller S. Strategies to activate NK cells to prevent relapse and induce remission following hematopoietic stem cell transplantation[J]. *Blood*, 2018, 131(10): 1053-1062.
- 李慧, 赵红英, 卢峰. 急性白血病患者T细胞亚群的变化及其与临床特征和预后的关系[J]. *湖南师范大学学报(医学版)*, 2020, 17(1): 139-141. LI Hui, ZHAO Hongying, LU Feng. Changes of T cell subsets in patients with acute leukemia and their relationship with clinical characteristics and prognosis[J]. *Journal of Hunan Normal University (Medical Sciences)*, 2020, 17(1): 139-141.
- Carlsten M, Järås M. Natural killer cells in myeloid malignancies: immune surveillance, NK cell dysfunction, and pharmacological opportunities to bolster the endogenous NK cells[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 2357.
- Fraza A, Rethacker L, Messaoudene M, et al. Role of chemotherapy for advanced colorectal cancer: new opportunities[J]. *Front Immunol*, 2019, 10(3): 661.
- Lazarova M, Steinle A. The NKG2D axis: an emerging target in cancer immunotherapy[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2019, 23(4): 281-294.
- Liu H, Wang S, Xin J, et al. Role of NKG2D and its ligands in cancer immunotherapy[J]. *Am J Cancer Res*, 2019, 9(10): 2064-2078.
- Yue H, Sun F, Zhang X, et al. CD24 targeting bi-specific antibody that simultaneously stimulates NKG2D enhances the efficacy of cancer immunotherapy[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2019, 145(5): 1179-1190.
- Mccarthy MT, Lin D, Soga T, et al. Inosine pranobex enhances human NK cell cytotoxicity by inducing metabolic activation and NKG2D ligand expression[J]. *Eur J Immunol*, 2019, 50(1): 130-137.
- Chen X, Chen X, Gao J, et al. Astragaloside III enhances anti-tumor response of NK cells by elevating NKG2D and IFN- γ [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 898.
- Guo L, Wan Z, Xu B, et al. Blockade of angiogenin by thalidomide inhibits the tumorigenesis of murine hemangioendothelioma[J]. *Fundam Clin Pharmacol*, 2019, 33(6): 659-669.
- Wang X, Shen Y, MengLv L, et al. Thalidomide suppresses breast cancer tumor growth by inhibiting tumor-associated macrophage accumulation in breast tumor-bearing mice[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2020, 151: 105302.
- Miyazato K, Tahara H, Hayakawa Y. Antimetastatic effects of thalidomide by inducing the functional maturation of peripheral natural killer cells[J]. *Cancer Sci*, 2020, 111(8): 2770-2778.

本文引用: 邓黎黎, 张岩, 张壮苗, 梅瑜, 颜榕辛, 罗伟, 李洪芳. 沙利度胺对白血病细胞NKG2D配体表达及NK细胞杀伤敏感性的影响[J]. *临床与病理杂志*, 2022, 42(1): 9-14. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.01.002

Cite this article as: DENG Lili, ZHANG Yan, ZHANG Zhuangmiao, MEI Yu, YAN Rongxin, LUO Wei, LI Hongfang. Effects of thalidomide on expression of NKG2D ligands in leukemia cells and cytotoxicity sensitivity of NK cells[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2022, 42(1): 9-14. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.01.002