

DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2025.01.002

· 专家论坛 ·

## CAR-T细胞治疗的临床关键问题和对策

陈新峰, 刘莎莎, 张毅(郑州大学第一附属医院 生物细胞治疗中心/生物免疫治疗病区, 河南 郑州 450052)



**张毅** 二级教授、博士生导师、中原学者、国务院政府特殊津贴专家。现任郑州大学第一附属医院生物细胞治疗中心主任、郑州大学医学科学院学术副院长、省部共建食管癌防治国家重点实验室副主任、河南省中原细胞与免疫治疗实验室执行主任。兼任中国免疫学会肿瘤免疫与生物治疗分会委员会主任委员、中国抗癌协会肿瘤生物治疗专委会副主任委员等。从事肿瘤免疫和细胞治疗基础研究和临床应用三十多年。承担国家级项目11项, 省厅级项目30余项; 牵头临床试验56项; 发表SCI论文272篇, 中文论文98篇, 引用近140 000次, H指数62。连续2年入选Elsevier高被引学者、“全球顶尖前10万科学家榜单”、“全球前2%顶尖科学家榜单”。主编或参编专著10部。主持制订临床专家共识3项。获授权发明18项, 转化7项, 转化金额超过8 000万元。以第一完成人获河南省自然科学一等奖、河南省科学技术进步奖一等奖、中国抗癌协会科技奖二等奖、中华医学科技奖三等奖、河南省医学科技奖4项和中国侨界贡献奖等荣誉。



**陈新峰** 博士、副主任医师、博士生导师, 河南省中青年卫生健康科技创新人才, 中国抗癌协会免疫治疗指南编委和认证专家, 中国医药生物技术协会医药生物技术临床应用专业委员会委员、河南省临床肿瘤学会免疫治疗专委会秘书/常委等。从事肿瘤免疫治疗的基础研究和临床转化工作, 擅长淋巴瘤、肺癌、食管癌、胃癌、结直肠癌、肝癌等恶性肿瘤的免疫治疗及综合治疗。以第一作者和共同第一作者身份发表SCI论文60余篇, 中文论文10余篇, 主持国家自然科学基金面上项目和青年项目、河南省自然科学基金杰青项目和河南省重点研发与推广专项各1项, 参与6项国家级研发项目。获河南省医学科学技术进步奖一等奖、河南省科学技术进步奖一等奖、河南医学科技奖一等奖和中国抗癌协会科技奖二等奖各1项, 获专利授权3项, 参编著作3部。

**[摘要]** 自2017年以来, 已有12款嵌合抗原受体基因修饰T淋巴细胞(CAR-T细胞)产品相继被批准用于血液系统恶性肿瘤的治疗, 包括复发性/难治性急性B淋巴细胞白血病、特定亚型B细胞淋巴瘤和多发性骨髓瘤。然而, CAR-T细胞疗法在应用过程中面临诸多挑战, 如在治疗血液系统肿瘤中的抵抗、生产周期长、个体化/价格昂贵, 在实体瘤中的肿瘤异质性强/抗原逃逸、浸润能力不足、免疫抑制微环境和反应性差等问题。随着肿瘤免疫学研究的深入和基因工程技术的发展, 尝试了众多新策略来提升CAR-T细胞疗法的疗效和普适性。作者根据自身对该领域研究的认知, 针对CAR-T细胞疗法的临床关键问题及其应对解决策略进行述评, 为未来CAR-T细胞疗法的基础研究和临床转化提供重要思路。

**[关键词]** 免疫治疗; 嵌合抗原受体基因修饰T淋巴细胞; 肿瘤微环境; 实体瘤

**[中图分类号]** R730.51; R392.12 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2025) 01-0009-05

## Clinical key issues and countermeasures of CAR-T cell therapy

CHEN Xinfeng, LIU Shasha, ZHANG Yi (Biotherapy Center/Biological Immunotherapy Ward, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, Henan, China)

**[Abstract]** Since 2017, twelve chimeric antigen receptor gene-modified T lymphocyte (CAR-T cell) products have been approved for the treatment of hematological malignancies, including relapsed/refractory acute B lymphoblastic leukemia (B-ALL), specific subtypes of B cell lymphoma, and multiple myeloma. However, CAR-T cell therapy faces numerous challenges in its clinical application, such as resistance, lengthy production cycles, high individuation and costs in hematological tumors, and tumor heterogeneity/antigen escape, insufficient infiltration capability, immunosuppressive microenvironments, and poor therapeutic response in solid tumors. With the in-depth exploration of tumor immunology and the development of genetic engineering technology, various new strategies have been

**[基金项目]** 国家自然科学基金(No. U24A20734, No. 82370227); 河南省中央引导地方科技发展资金项目(No. Z20221343036)

**[作者简介]** 陈新峰(1985—), 男, 博士, 副主任医师, 主要从事肿瘤免疫治疗的基础和临床转化研究。E-mail: fengxinchen1985@163.com

**[通信作者]** 张毅, E-mail: yizhang@zzu.edu.cn

attempted to enhance the efficacy and generalizability of CAR-T cell therapy. This paper presents a commentary on CAR-T cell therapy, with a focus on key clinical issues and corresponding countermeasures, providing valuable insights for future basic research and clinical transformation of CAR-T cell therapy.

**[Key words]** immunotherapy; chimeric antigen receptor gene-modified T lymphocyte (CAR-T cell); tumor microenvironment; solid tumor  
[Chin J Cancer Biother, 2025, 32(1): 9-13. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2025.01.002]

近年来,嵌合抗原受体基因修饰T淋巴细胞(chimeric antigen receptor T lymphocyte, CAR-T 细胞)疗法因其在血液系统恶性肿瘤治疗中产生显著疗效和持久的免疫反应而成为肿瘤免疫治疗中最有前景的治疗手段之一。其中,多款靶向CD19和B细胞成熟抗原(B cell maturation antigen, BCMA)的CAR-T 细胞产品已被批准用于临床<sup>[1-2]</sup>。然而,CAR-T 细胞疗法在应用过程中面临诸多挑战,如血液系统肿瘤中的抵抗或复发、生产周期长、生产成本昂贵和实体瘤的低反应性等<sup>[3-4]</sup>。为了解决这些问题,优化CAR结构或联合其他治疗手段提高其疗效、开发通用型/现货型或体内编辑的CAR-T 细胞疗法,从而降低生产成本、提升普适性已成为研究的热点。在这篇述评中,将着重探讨CAR-T 细胞疗法在肿瘤免疫治疗领域所面临的关键临床问题和应对策略,为未来CAR-T 细胞疗法的基础研究与临床转化方向提供重要思路。

## 1 CAR-T 细胞疗法在血液系统肿瘤应用中的抵抗问题及其潜在解决策略

随着接受CAR-T 细胞疗法治疗患者数量的增加和随访数据的积累,30%~50%完全缓解的急性B淋巴细胞白血病患者会在1年内复发;10%~20%的淋巴瘤患者在接受CD19 CAR-T 细胞治疗后无反应;而接受BCMA CAR-T 细胞输注的多发性骨髓瘤患者面临同样问题。因此,CAR-T 细胞治疗后的抵抗是免疫治疗领域的困境之一。已有研究<sup>[5]</sup>显示,CAR-T 细胞功能异常、肿瘤细胞突变和肿瘤微环境的复杂性等参与了CAR-T 细胞疗法的原发或继发抵抗。

根据CAR-T 细胞治疗后复发患者的病理学分子特征,约50%的患者出现靶抗原阴性复发。研究<sup>[6-8]</sup>证实,双靶点或多靶点CAR-T 细胞能够增强CAR-T 细胞的抗肿瘤作用并减少免疫逃逸,CD19/CD20、CD19/CD22或CD19/BCMA双靶点CAR-T 细胞等治疗多种恶性血液系统肿瘤已被证明能够降低免疫逃逸、提升缓解率和降低复发率,这也为在实体瘤中探索该策略提供了理论和实践基础。抗原阳性抵抗则多与CAR-T 细胞无能、抗原突变、肿瘤微环境等相关<sup>[5]</sup>。

CAR-T 细胞在体内的持久性及扩增能力与其抗肿瘤能力有关,T细胞耗竭是参与CAR-T 细胞治疗抵抗的关键因素,免疫检查点通路的激活限制CAR-T 细胞的功能<sup>[9]</sup>。CAR-T 细胞联合PD-1抑制剂能够产生协同的抗

肿瘤免疫反应<sup>[10]</sup>;PD-1单抗也可用于CD19 CAR-T 细胞治疗B细胞淋巴瘤抵抗患者的挽救治疗<sup>[11]</sup>;CRISPR/Cas9技术敲除PD-1的CAR-T 细胞表现出更强的抗肿瘤能力<sup>[12]</sup>。同时,T细胞耗竭受表观遗传学的调控,低剂量的地西他滨可提升CAR-T 细胞的抗肿瘤免疫反应<sup>[13]</sup>;激活蛋白-1(activator protein-1, AP-1)调控的c-Jun过表达可以抑制CAR-T 细胞耗竭<sup>[14]</sup>。此外,Bruton酪氨酸激酶(Bruton's tyrosine kinase, BTK)抑制剂可重塑淋巴瘤微环境并逆转CD19 CAR-T 细胞治疗的抵抗<sup>[15-16]</sup>。这些手段都将改善CAR-T 细胞功能而提升疗效(图1)。

## 2 CAR-T 细胞疗法在实体瘤中的困境及对策

CAR-T 细胞疗法最初旨在用于治疗实体瘤,但由于靶点的特异性、肿瘤异质性、肿瘤微环境的复杂性及T细胞浸润等因素,导致其在实体瘤中的疗效不佳<sup>[4]</sup>。目前,应用第二代CAR结构靶向不同抗原的安全性和有效性已在多种肿瘤类型中进行了评估,结果显示其应用于实体瘤中细胞因子释放综合征(cytokine release syndrome, CRS)发生率和反应性较低。肿瘤高度异质性、T细胞浸润能力、肿瘤微环境的复杂性等是影响CAR-T 细胞治疗实体瘤疗效的主要因素<sup>[17]</sup>,通过干预这些因素将提升CAR-T 细胞在实体瘤治疗中的疗效(图1)。

抗原识别是抗肿瘤免疫反应的先决条件,血液系统肿瘤免疫治疗取得成功的一个重要原因是存在明确、表达一致的肿瘤抗原,以及其毒性可控。实体瘤具有高度异质性,单一靶点的治疗策略很容易发生免疫逃逸,而采用双靶点或多靶点CAR-T 细胞则可以提升其疗效<sup>[18-19]</sup>。

$\gamma\delta$  T细胞具有固有的肿瘤微环境趋化性,靶向神经节苷脂GD2的GD2-CAR- $\gamma\delta$  T细胞具有较强的抗肿瘤免疫反应,提示CAR- $\gamma\delta$  T细胞在实体瘤中可能更具优势<sup>[20]</sup>。趋化因子-趋化因子受体轴是影响T细胞在肿瘤部位聚集的关键因素,肿瘤细胞释放的趋化因子与T细胞上的趋化因子受体结合,会促进T细胞向肿瘤部位浸润。而且,在神经母细胞瘤模型中,表达IL-7和CCR2b的GD2特异性CAR-T 细胞具有更强的肿瘤浸润能力和抗肿瘤作用<sup>[21]</sup>。过表达IL-7和CCL19( $7 \times 19$  CAR-T 细胞)的GPC3和间皮素(mesothelin, MSLN)CAR-T 细胞分别在肝癌和胰腺癌患者中产生有效的抗肿瘤反应<sup>[22]</sup>。在这些研究中,

趋化因子受体或细胞因子修饰的CAR-T细胞在体内表现出显著的肿瘤定位和抗肿瘤活性。

在肿瘤微环境中,髓源性抑制细胞(MDSC)、调节性T(Treg)细胞、肿瘤相关巨噬细胞(TAM)和各种细胞因子等能够抑制T细胞免疫反应,进而促进肿瘤发生免疫逃逸。重塑肿瘤微环境将提高实体瘤中过继T细胞治疗的抗肿瘤能力<sup>[23-25]</sup>。IL-12、IL-18、IL-15或IL-23等细胞因子编辑的CAR-T细胞可以重塑肿瘤微环境并提升其抗肿瘤能力<sup>[26-29]</sup>。转化生长因子 $\beta$ (TGF- $\beta$ )是肿瘤发生发展的重要因子,其对T细胞的抗肿瘤免疫起负性调节作用<sup>[30-31]</sup>。CRISPR/Cas9编辑的TGF- $\beta$ R2通过减少

Treg细胞的转化和T细胞耗竭来增强CAR-T细胞的抗肿瘤能力<sup>[32]</sup>。调控巨噬细胞的极化将重塑肿瘤微环境,叶酸受体 $\beta$ (folate receptor  $\beta$ , FR $\beta$ )在巨噬细胞表面高表达,FR $\beta$  CAR-T细胞可以通过清除TAM、增加促炎单核细胞和促进内源性肿瘤特异性CD8<sup>+</sup>T细胞的浸润来延缓肿瘤进展<sup>[33]</sup>。编辑具有分泌成纤维细胞活化蛋白和CD3抗体的MSLN CAR-T细胞显著提升在胰腺癌中的抗肿瘤效应<sup>[34]</sup>。此外,代谢重编程对CAR-T细胞的功能调节同样重要,调控代谢可增强CAR-T细胞的抗肿瘤作用<sup>[35-37]</sup>。

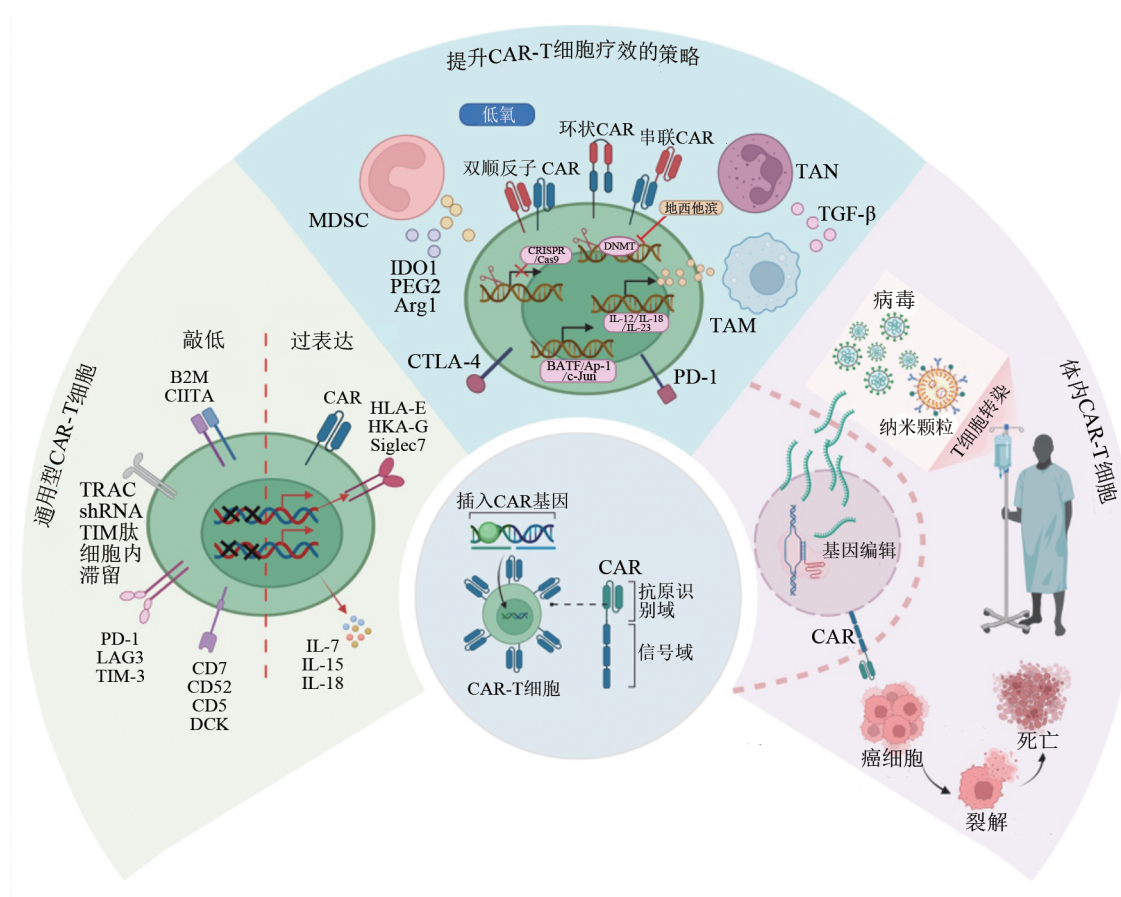


图1 CAR-T细胞治疗中关键临床问题及对策

### 3 CAR-T细胞产品生产成本昂贵及其对策

目前获批临床应用的CAR-T细胞产品均为个体化疗法,其制造工艺复杂、制备和质控周期较长,难以即时应用及高昂的治疗成本等因素限制了CAR-T细胞的规模化生产和广泛应用。因此,探索通用型CAR-T细胞或现货型细胞疗法已成为免疫治疗领域的焦点<sup>[38]</sup>(图1)。

TALEN和CRISPR/Cas9是两种最常用的基因编辑方法。2012年首次报道了沉默T细胞受体 $\alpha$ (TRAC)的同种异体CD19 CAR-T细胞;CD52<sup>-</sup>/TCR<sup>-</sup>CD19 CAR-T细胞

能高度特异性地杀死靶细胞,联合CD52单抗能够产生抗白血病的效应<sup>[39]</sup>。HLA-A<sup>-</sup>/B<sup>-</sup>/TRAC<sup>-</sup>CD19 CAR-T细胞具有一定的抗白血病优势<sup>[40]</sup>。通用型靶向CD7/BCMA CAR-T细胞在血液系统肿瘤治疗中也展示出一定潜力<sup>[41-42]</sup>,同自体CAR-T细胞疗法相比,总体面临着持续性不佳、疗效不足和易引起移植物抗宿主病(graft versus host disease, GVHD)等问题。在通用型CAR-T细胞结构的基础上,敲除PD-1或过表达细胞因子等策略可提升其抗肿瘤作用<sup>[43-44]</sup>。

体内编辑的CAR-T细胞疗法,即利用递送载体技术精确地将编码CAR的基因片段输送到T细胞中,实现在

患者体内直接将T细胞转化为CAR-T细胞<sup>[45]</sup>(图1)。由于体内编辑的CAR-T细胞无需在体外对细胞进行操作和制备,只需进行载体生产,因此工艺流程与生产成本可以极大地简化与降低;同时,由于体内编辑的CAR-T细胞采用的是患者自身的T细胞,有效规避了异体细胞疗法患者体内存续差和引起GVHD等问题。因此,体内编辑的CAR-T细胞技术被认为是一种极具开发价值的下一代现货型细胞疗法,不仅能够大大降低生产成本,且无GVHD等通用型存在的问题,具有巨大的潜力。

当前,体内编辑的CAR-T细胞疗法所用载体的研发主要集中在慢病毒载体与脂质体纳米颗粒(lipid nanoparticle, LNP)上,涌现出了诸如病毒样颗粒、融合体/脂质体等颇具创新性的新型载体<sup>[46]</sup>。多种模式的体内编辑CD19 CAR-T细胞具有体外和体内抗肿瘤能力,其临床试验正在进行,相关的临床数据也将逐步公布。体内编辑的CAR-T细胞疗法的成功将带来CAR-T细胞治疗领域内的重大变革。

#### 4 结 语

CAR-T细胞疗法在血液系统恶性肿瘤的巨大成功使其成为一种有前景的肿瘤治疗方法,推动了基因修饰T细胞疗法的快速发展。然而,在实体瘤治疗中存在着CAR-T细胞浸润性差、免疫抑制微环境和疗效差等问题。CAR结构的优化将进一步提高其疗效,通用型/现货型和体内CAR-T细胞疗法生产成本低,具备更广阔的应用前景。随着技术的发展和临床试验数据的积累,将促使更多CAR-T细胞产品/技术获得批准,使更多的肿瘤患者从CAR-T细胞疗法中获益。

#### [参 考 文 献]

- [1] WANG M, MUNOZ J, GOY A, *et al.* KTE-X19 CAR T-cell therapy in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(14): 1331-1342. DOI:10.1056/nejmoa1914347.
- [2] RAJE N, BERDEJA J, LIN Y, *et al.* Anti-BCMA CAR T-cell therapy bb2121 in relapsed or refractory multiple myeloma[J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(18): 1726-1737. DOI:10.1056/nejmoa1817226.
- [3] CAPPELL K M, KOCHENDERFER J N. Long-term outcomes following CAR T cell therapy: what we know so far[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2023, 20(6): 359-371. DOI:10.1038/s41571-023-00754-1.
- [4] ALBELDA S M. CAR T cell therapy for patients with solid tumours: key lessons to learn and unlearn[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2024, 21(1): 47-66. DOI:10.1038/s41571-023-00832-4.
- [5] RUELLA M, KORELL F, PORAZZI P, *et al.* Mechanisms of resistance to chimeric antigen receptor-T cells in haematological malignancies[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2023, 22(12): 976-995. DOI:10.1038/s41573-023-00807-1.
- [6] TONG C, ZHANG Y J, LIU Y, *et al.* Optimized tandem CD19/CD20 CAR-engineered T cells in refractory/relapsed B-cell lymphoma[J]. *Blood*, 2020, 136(14): 1632-1644. DOI:10.1182/blood.2020005278.
- [7] GHORASHIAN S, LUCCHINI G, RICHARDSON R, *et al.* CD19/CD22 targeting with cotransduced CAR T cells to prevent antigen-negative relapse after CAR T-cell therapy for B-cell ALL[J]. *Blood*, 2024, 143(2): 118-123. DOI:10.1182/blood.2023020621.
- [8] SHI M, WANG J J, HUANG H M, *et al.* Bispecific CAR T cell therapy targeting BCMA and CD19 in relapsed/refractory multiple myeloma: a phase I/II trial[J]. *Nat Commun*, 2024, 15: 3371 [2025-01-01]. <https://doi.org/10.1038/s41467-024-47801-8>. DOI: 10.1038/s41467-024-47801-8.
- [9] 张杨, 伍志强, 韩为东. B细胞肿瘤抵抗CAR-T细胞治疗的机制及逆转策略[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2024, 31(11): 1043-1050. DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2024.11.001.
- [10] SANG W, WANG X M, GENG H Z, *et al.* Anti-PD-1 therapy enhances the efficacy of CD30-directed chimeric antigen receptor T cell therapy in patients with relapsed/refractory CD30<sup>+</sup> lymphoma[J/OL]. *Front Immunol*, 2022, 13: 858021[2025-01-01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35432352/>. DOI:10.3389/fimmu.2022.858021.
- [11] WANG C M, SHI F X, LIU Y, *et al.* Correction to: Anti-PD-1 antibodies as a salvage therapy for patients with diffuse large B cell lymphoma who progressed/relapsed after CART19/20 therapy[J/OL]. *J Hematol Oncol*, 2021, 14(1): 150[2025-01-01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34556168/>. DOI:10.1186/s13045-021-01154-7.
- [12] ZHANG J Q, HU Y X, YANG J X, *et al.* Non-viral, specifically targeted CAR-T cells achieve high safety and efficacy in B-NHL[J]. *Nature*, 2022, 609(7926): 369-374. DOI:10.1038/s41586-022-05140-y.
- [13] WANG Y, TONG C, DAI H R, *et al.* Low-dose decitabine priming endows CAR T cells with enhanced and persistent antitumour potential via epigenetic reprogramming[J/OL]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 409 [2025-01-01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33462245/>. DOI: 10.1038/s41467-020-20696-x.
- [14] LYNN R C, WEBER E W, SOTILLO E, *et al.* C-Jun overexpression in CAR T cells induces exhaustion resistance[J]. *Nature*, 2019, 576 (7786): 293-300. DOI:10.1038/s41586-019-1805-z.
- [15] LIU M J, DENG H B, MU J, *et al.* Ibrutinib improves the efficacy of anti-CD19-CAR T-cell therapy in patients with refractory non-Hodgkin lymphoma[J]. *Cancer Sci*, 2021, 112(7): 2642-2651. DOI: 10.1111/cas.14915.
- [16] LUO W J, LI C G, WU J H, *et al.* Bruton tyrosine kinase inhibitors preserve anti-CD19 chimeric antigen receptor T-cell functionality and reprogram tumor micro-environment in B-cell lymphoma[J]. *Cytotherapy*, 2023, 25(7): 739-749. DOI:10.1016/j.jcyt.2023.03.005.
- [17] AI K X, LIU B W, CHEN X M, *et al.* Optimizing CAR-T cell therapy for solid tumors: current challenges and potential strategies[J/OL]. *J Hematol Oncol*, 2024, 17(1): 105[2025-01-01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39501358/>. DOI:10.1186/s13045-024-01625-7.
- [18] HIRABAYASHI K, DU H W, XU Y, *et al.* Dual targeting CAR-T cells with optimal costimulation and metabolic fitness enhance antitumor activity and prevent escape in solid tumors[J]. *Nat Cancer*, 2021, 2(9): 904-918. DOI:10.1038/s43018-021-00244-2.
- [19] TIMPANARO A, PICCAND C, DZHUMASHEV D, *et al.* CD276-CAR T cells and dual-CAR T cells targeting CD276/FGFR4 promote rhabdomyosarcoma clearance in orthotopic mouse models[J/OL]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2023, 42(1): 293[2025-01-01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37924157/>. DOI:10.1186/s13046-023-02838-3.
- [20] CAPSOMIDIS A, BENTHALL G, VAN ACKER H H, *et al.*

- Chimeric antigen receptor-engineered human gamma delta T cells: enhanced cytotoxicity with retention of cross presentation[J]. *Mol Ther*, 2018, 26(2): 354-365. DOI:10.1016/j.ymthe.2017.12.001.
- [21] LI G C, ZHANG Q, HAN Z P, *et al*. IL-7 and CCR2b co-expression-mediated enhanced CAR-T survival and infiltration in solid tumors [J/OL]. *Front Oncol*, 2021, 11: 7345938[2025-01-01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34778046/>. DOI:10.3389/fonc.2021.734593.
- [22] PANG N Z, SHI J X, QIN L, *et al*. IL-7 and CCL19-secreting CAR-T cell therapy for tumors with positive glypican-3 or mesothelin[J]. *J Hematol Oncol*, 2021, 14(1): 118[2025-01-01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34325726/>. DOI:10.1186/s13045-021-01128-9.
- [23] TIAN Y G, LI Y L, SHAO Y P, *et al*. Gene modification strategies for next-generation CAR T cells against solid cancers[J/OL]. *J Hematol Oncol*, 2020, 13(1): 54[2025-01-01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32423475/>. DOI:10.1186/s13045-020-00890-6.
- [24] LIU G N, RUI W, ZHAO X Q, *et al*. Enhancing CAR-T cell efficacy in solid tumors by targeting the tumor microenvironment[J]. *Cell Mol Immunol*, 2021, 18(5): 1085-1095. DOI:10.1038/s41423-021-00655-2.
- [25] SHI R C, TANG Y Q, MIAO H M. Metabolism in tumor microenvironment: implications for cancer immunotherapy[J/OL]. *MedComm*, 2020, 1(1): 47-68[2025-01-01]. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8489668/>. DOI:10.1002/mco2.6.
- [26] CHMIELEWSKI M, KOPECKY C, HOMBACH A A, *et al*. IL-12 release by engineered T cells expressing chimeric antigen receptors can effectively Muster an antigen-independent macrophage response on tumor cells that have shut down tumor antigen expression[J]. *Cancer Res*, 2011, 71(17): 5697-5706. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-11-0103.
- [27] HU B L, REN J T, LUO Y P, *et al*. Augmentation of antitumor immunity by human and mouse CAR T cells secreting IL-18[J]. *Cell Rep*, 2017, 20(13): 3025-3033. DOI:10.1016/j.celrep.2017.09.002.
- [28] MA X C, SHOU P S, SMITH C, *et al*. Interleukin-23 engineering improves CAR T cell function in solid tumors[J]. *Nat Biotechnol*, 2020, 38(4): 448-459. DOI:10.1038/s41587-019-0398-2.
- [29] STEFFIN D, GHATWAI N, MONTALBANO A, *et al*. Interleukin-15-armoured GPC3 CAR T cells for patients with solid cancers[J]. *Nature*, 2025, 637(8047): 940-946. DOI:10.1038/s41586-024-08261-8.
- [30] MARIATHASAN S, TURLEY S J, NICKLES D, *et al*. TGF $\beta$  attenuates tumour response to PD-L1 blockade by contributing to exclusion of T cells[J]. *Nature*, 2018, 554(7693): 544-548. DOI: 10.1038/nature25501.
- [31] CHEN X F, WANG L P, LI P P, *et al*. Dual TGF- $\beta$  and PD-1 blockade synergistically enhances MAGE-A3-specific CD8<sup>+</sup> T cell response in esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Int J Cancer*, 2018, 143(10): 2561-2574. DOI:10.1002/ijc.31730.
- [32] TANG N, CHENG C, ZHANG X Y, *et al*. TGF- $\beta$  inhibition via CRISPR promotes the long-term efficacy of CAR T cells against solid tumors[J/OL]. *JCI Insight*, 2020, 5(4): e133977[2025-01-01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31999649/>. DOI: 10.1172/jci.insight.133977.
- [33] RODRIGUEZ-GARCIA A, LYNN R C, POUSSIN M, *et al*. CAR-T cell-mediated depletion of immunosuppressive tumor-associated macrophages promotes endogenous antitumor immunity and augments adoptive immunotherapy[J/OL]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 877[2025-01-01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33563975/>. DOI:10.1038/s41467-021-20893-2.
- [34] WEHRLI M, GUINN S, BIROCCCHI F, *et al*. Mesothelin CAR T cells secreting anti-FAP/anti-CD3 molecules efficiently target pancreatic adenocarcinoma and its stroma[J]. *Clin Cancer Res*, 2024, 30(9): 1859-1877. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-23-3841.
- [35] PENG J J, WANG L M, LI Z Y, *et al*. Metabolic challenges and interventions in CAR T cell therapy[J/OL]. *Sci Immunol*, 2023, 8(82): eabq3016[2025-01-01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37058548/>. DOI:10.1126/sciimmunol.abq3016.
- [36] CHAN J D, SCHEFFLER C M, MUNOZ I, *et al*. FOXO1 enhances CAR T cell stemness, metabolic fitness and efficacy[J]. *Nature*, 2024, 629(8010): 201-210. DOI:10.1038/s41586-024-07242-1.
- [37] 刘莎莎, 田永贵, 张毅. 免疫细胞疗法在实体瘤治疗中的挑战与对策[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2022, 29(9): 781-790. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2022.09.001.
- [38] ZHAO J J, LIN Q D, SONG Y P, *et al*. Universal CARs, universal T cells, and universal CAR T cells[J/OL]. *J Hematol Oncol*, 2018, 11(1): 132[2025-01-01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30482221/>. DOI:10.1186/s13045-018-0677-2.
- [39] BENJAMIN R, GRAHAM C, YALLOP D, *et al*. Genome-edited, donor-derived allogeneic anti-CD19 chimeric antigen receptor T cells in paediatric and adult B-cell acute lymphoblastic leukaemia: results of two phase 1 studies[J]. *Lancet*, 2020, 396(10266): 1885-1894. DOI:10.1016/S0140-6736(20)32334-5.
- [40] CHEN X F, TAN B H, XING H Z, *et al*. Allogeneic CAR-T cells with of HLA-A/B and TRAC disruption exhibit promising antitumor capacity against B cell malignancies[J/OL]. *Cancer Immunol Immunother*, 2024, 73(1): 13[2025-01-01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38231412/>. DOI:10.1007/s00262-023-03586-1.
- [41] MAILANKODY S, MATOUS J V, CHHABRA S, *et al*. Allogeneic BCMA-targeting CAR T cells in relapsed/refractory multiple myeloma: phase 1 UNIVERSAL trial interim results[J]. *Nat Med*, 2023, 29(2): 422-429. DOI:10.1038/s41591-022-02182-7.
- [42] CHIESA R, GEORGIADIS C, SYED F, *et al*. Base-edited CAR7 T cells for relapsed T-cell acute lymphoblastic leukemia[J]. *N Engl J Med*, 2023, 389(10): 899-910. DOI:10.1056/NEJMoa2300709.
- [43] CHOI B D, YU X L, CASTANO A P, *et al*. CRISPR-Cas9 disruption of PD-1 enhances activity of universal EGFRvIII CAR T cells in a preclinical model of human glioblastoma[J/OL]. *J Immunother Cancer*, 2019, 7(1): 304[2025-01-01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31727131/>. DOI:10.1186/s40425-019-0806-7.
- [44] CHEN X F, GAO Y X, ZHANG Y. Allogeneic CAR-T cells for cancer immunotherapy[J]. *Immunotherapy*, 2024, 16(16/17): 1079-1090. DOI:10.1080/1750743X.2024.2408048.
- [45] NICOLAI C J, PARKER M H, QIN J, *et al*. *In vivo* CAR T-cell generation in nonhuman primates using lentiviral vectors displaying a multidomain fusion ligand[J]. *Blood*, 2024, 144(9): 977-987. DOI: 10.1182/blood.2024024523.
- [46] MULLARD A. *In vivo* CAR T cells move into clinical trials[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2024, 23(10): 727-730. DOI: 10.1038/d41573-024-00150-z.

[收稿日期] 2025-01-02

[修回日期] 2025-01-13

[本文编辑] 党瑞山