·综　述·

DOI:10.19803/j.1672-8629.20250551　中图分类号：R979.1　文献标志码：A　文章编号：1672–8629（2026）03–0349–06

CAR–T 疗法在未分化甲状腺癌中靶点探索的研究进展

刘艳琳[1]，白怀茜[1]，李志刚[2]，戴晓雁[3]，王娟[2*]（[1]甘肃中医药大学护理学院，甘肃 兰州 730000；[2]甘肃省肿瘤医院头颈二科，甘肃 兰州 730050；[3]甘肃省肿瘤医院药学部，甘肃 兰州 730050）

摘要：目的 探讨嵌合抗原受体 T 细胞（Chimeric Antigen Receptor T-cell, CAR-T）疗法在未分化甲状腺癌（Anaplastic Thyroid Cancer, ATC）治疗中的靶点研究与应用进展。**方法** 综合分析近年来国内外关于 CAR-T 疗法在 ATC 中的研究，归纳其主要靶点（如 *ICAM-1*、*TSHR*、*CSPG4*、*B7-H3*、*ROR1* 等）及作用机制，并分析其临床应用中的关键问题。**结果** CAR-T 可通过靶向多种 ATC 相关抗原发挥抗肿瘤作用，但治疗仍受到肿瘤异质性、免疫抑制微环境及安全风险等因素限制。**结论** 深入开展 ATC 相关抗原的探索与 CAR 结构优化，结合联合治疗策略，有望提升 CAR-T 疗法的治疗效能，为 ATC 的精准免疫治疗提供新的方向与理论基础。

关键词： 未分化甲状腺癌；嵌合抗原受体 T 细胞（CAR-T）；免疫治疗

Research Progress in Target Exploration of CAR-T Therapy for Anaplastic Thyroid Cancer

LIU Yanlin[1], BAI Huaixi[1], LI Zhigang[2], DAI Xiaoyan[3], WANG Juan[2*] ([1]School of Nursing, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou Gansu 730000, China; [2]The Second Department of Head and Neck Surgery, Gansu Provincial Cancer Hospital, Lanzhou Gansu 730050, China; [3]Department of Pharmacy, Gansu Provincial Cancer Hospital, Lanzhou Gansu 730050, China)

Abstract: Objective To explore the advances in targets and applications of chimeric antigen receptor T-cell (CAR-T) therapy in the treatment of anaplastic thyroid cancer (ATC). **Methods** Recent literature on studies on CAR-T therapy in anaplastic thyroid cancer (ATC) was retrieved to summarize the principal therapeutic targets, such as *ICAM-1*, *TSHR*, *CSPG4*, *B7-H3*, and *ROR1*, and their underlying mechanisms of action, and to identify major problems encountered in clinical applications. **Results** CAR-T cells exerted antitumor activity by targeting multiple ATC-associated antigens. However, their therapeutic efficacy was still limited by such factors as tumor heterogeneity, immunosuppressive tumor microenvironments, and potential safety concerns. **Conclusion** Insights into ATC-associated antigens and optimization of CAR design, in combination with integrated therapeutic strategies, may enhance the efficacy of CAR-T therapy and offer clues to precision immunotherapy in ATC.

Keywords: Anaplastic Thyroid Cancer; Chimeric Antigen Receptor T-Cell (CAR-T); Immunotherapy

甲状腺癌（Thyroid Cancer, TC）是常见的内分泌恶性肿瘤，2022 年全球甲状腺癌新发病例约 821 173 例[1]。未分化甲状腺癌（Anaplastic Thyroid Cancer, ATC）虽仅占甲状腺癌的 1% ~ 2%，却是最具侵袭性的亚型，导致约 80% 的甲状腺癌相关死亡，患者中位生存期通常为数月[2–3]。临床上，ATC 常表现为肿瘤快速生长、局部浸润及压迫症状；约 50% 病例确诊时已发生远处转移，肺为最常见受累器官之一[4–5]。ATC 目前以手术、放疗、化疗、靶向治疗、免疫治疗等综合治疗为主，治疗效果欠佳。过继细胞疗法（Adoptive T–Cell Therapy, ACT）中发展出的嵌合抗原受体 T 细胞（Chimeric Antigen Receptor T–cell, CAR–T）为难治性 ATC 提供了新的研究方向[7]。本文旨在综述 CAR–T 疗法在 ATC 中的研究进展，重点关注靶点探索、临床疗效、现有挑战及应对策略。

1　CAR–T 疗法的概述

嵌合抗原受体（Chimeric Antigen Receptor, CAR）于 1989 年提出[8]，其设计将 T 细胞受体（T–Cell Receptor, TCR）的细胞内信号域与抗体可变区融合，赋予 T 细胞识别肿瘤抗原并发挥细胞毒性的能力。基于此概念发展出 CAR–T 疗法是一种革新的免疫治疗

基金项目：甘肃省卫生健康行业计划管理项目（GSWSZD2024-08）；甘肃省科技计划项目（25YFFA037）；甘肃省卫生健康行业科技计划项目（GSWSKY2020-19）。

作者简介：刘艳琳，女，硕士，肿瘤护理。

*** 通信作者：**王娟，女，本科，肿瘤护理。

E-mail：153212312@qq.com

方法，其核心原理是从患者体内分离 T 细胞，通过基因工程将识别肿瘤抗原的 CAR 导入细胞，扩增后回输给患者，使 T 细胞可非依赖主要组织相容性复合体（Major Histocompatibility Complex, MHC）识别并杀伤目标细胞 [9]。典型 CAR 结构包括 4 个关键模块：细胞外抗原识别域（Single–Chain Variable Fragment, *scFv*）、铰链区、跨膜域及细胞内信号域 [10]。自提出以来，CAR 设计经历多代优化：第 1 代 CAR 仅包含 *CD3* 信号域 [8]；第 2 代增加共刺激结构域（如 *CD28* 或 *CD137*）以增强 T 细胞活性 [11]；第 3 代进一步添加第 2 个共刺激结构域（如 *CD28*、*CD137* 或 *ICOS*）[12]；第 4 代 CAR（通用细胞因子介导杀伤重定向 T 细胞，*TRUCKs*）整合额外功能模块 [13]；第 5 代在第 2 代基础上引入可激活 *JAK-STAT* 信号的结构域（如 IL–2R 片段），以增强 T 细胞增殖、存活及抗肿瘤能力 [14]。CAR–T 疗法已成为癌症免疫治疗的重要里程碑，尤其在血液系统恶性肿瘤中表现突出。2017 年，美国食品药品监督管理局（FDA）批准 Kymriah，用于治疗难治性及复发性 B 细胞急性淋巴细胞白血病 [15]。目前，CAR–T 疗法的研究正在向实体瘤拓展，ATC 亦是潜在应用方向。

2 ATC 的治疗现状

随着分子生物学与免疫学的深入发展，ATC 的治疗策略已从传统手术、放疗和化疗拓展至靶向治疗、免疫治疗及纳米医学。SMALLRIDGE 等 [16] 总结 *BRAF*、*RAS*、*PIK3CA* 及 TP53 等基因突变及染色体异常，为靶向治疗提供了理论基础。基于此，靶向治疗取得突破：2018 年，FDA 批准达拉菲尼（Dabrafenib）联合曲美替尼（Trametinib）用于 *BRAF V600E* 突变阳性 ATC 患者，临床显示客观缓解率 69%，12 个月生存率达 80%[17]。在免疫治疗方面，有研究表明 ATC 肿瘤微环境中 $CD8^+$T 细胞存在浸润及耗竭特征，为免疫检查点抑制剂（Immune Checkpoint Inhibitors, ICIs）的应用奠定基础 [18]。CAR–T 疗法则聚焦于靶向细胞间黏附分子 –1（Intercellular Adhesion Molecule–1, *ICAM-1*），该分子在 ATC 中高表达，既促进肿瘤细胞增殖、迁移和抗凋亡，又增强肿瘤对 CAR–T 细胞的敏感性 [19]。靶向治疗联合免疫治疗显示出潜在前景，但现有临床研究多为单臂Ⅱ期试验 [20–21]。未来研究需纳入对照组并延长随访，以获得更可靠的疗效和安全性数据。此外，纳米医学在药物递送系统中表现出应用潜力。有团队开发的碘化钾修饰纳米黏土载体，通过特异性甲状腺组织靶向及调控细胞自噬 / 内吞，在动物模型中使 ATC 原发灶肿瘤抑制率达 90% 以上 [22]。虽然尚未有纳米药物获批临床，但其在化疗 – 靶向联合治疗中具备转化潜力。综上，ATC 治疗正朝向个体化、多模式整合方向发展。未来研究应聚焦关键肿瘤特异性靶点机制（包括突变基因及免疫逃逸通路）、优化靶向 – 免疫联合方案，并推动纳米技术临床转化，以期改善患者预后。

3 CAR-T 在 ATC 治疗中的靶点

3.1 *ICAM-1*

ICAM-1 属于免疫球蛋白超家族，广泛分布于多种细胞表面 [23]。在 ATC 及其他恶性肿瘤中，*ICAM-1* 呈过表达状态，通过促进肿瘤细胞增殖、迁移并抑制凋亡，驱动肿瘤侵袭与转移 [24–25]。高表达 *ICAM-1* 可显著增强肿瘤对 CAR–T 疗法的敏感性。2017 年，MIN 等 [26] 报道靶向 *ICAM-1* 的 CAR–T 疗法，体外实验显示其对 *ICAM-1* 高表达的 ATC 细胞系具有高效特异性杀伤作用；*NSG* 小鼠转移瘤模型进一步证明该疗法可显著抑制肿瘤生长、延长生存并延缓疾病进展，同时对非肿瘤细胞毒性有限，无明显关键器官损伤。随后，该团队开发第 3 代 *ICAM-1 CAR-T*，通过优化靶向结合能力，实现对高表达肿瘤细胞的选择性杀伤，同时降低对低表达正常组织的影响 [27]。2025 年，美国癌症研究协会年会上，公布 *AIC100* 临床研究结果：第 3 代 CAR–T 采用亲和力优化技术靶向高表达 *ICAM-1*，并共表达生长抑素受体 2 以实现 DOTATATE PET 实时监测。Ⅰ期临床试验（NCT04420754）显示，在 DL2/DL3 剂量组（1×10^8 ~ 5×10^8 CAR–T 细胞）中，ATC 患者客观缓解率达 50%，疾病控制率为 56%；治疗相关毒性总体可控，而 DL4 组出现 3 级肺炎提示剂量上限。基于安全性与疗效，DL3（5×10^8）被确立为Ⅱ期推荐剂量，扩展研究预计于 2025 年启动 [28]。综上，靶向 *ICAM-1* 的 CAR–T 疗法已进入临床验证阶段，其良好的疗效和安全性表明，该策略有望成为复发 / 难治性 ATC 治疗的新突破。

3.2 促甲状腺激素受体（Thyroid Stimulating Hormone Receptor, *TSHR*）

TSHR 是甲状腺组织特异性抗原，在分化型甲状腺癌（Differentiated Thyroid Carcinoma, DTC）中高

表达，但在 ATC 中普遍失活 [29]。*TSHR* 靶点的一个挑战是其在 ATC 中因表观遗传变化而下调，使其失去疗效。研究发现，ATC 中 *TSHR* 基因启动子常被高度甲基化 [30]，并伴随组蛋白去乙酰化及其他抑制性表观遗传修饰，从而阻断 TSH 依赖的甲状腺分化基因表达 [31–32]。如 ATC 细胞中过表达的 HN1 蛋白可募集 *HDAC2* 去乙酰化 *H3K27*，降低甲状腺分化基因的可及性 [32]。此外，*SWI/SNF* 染色质重塑复合体的突变可导致染色质压缩，使得 *MAPK* 抑制剂（*MAPKi*）无法完全逆转分化基因的沉默 [33]。已有的临床研究多集中在非 ATC 类型，如 DING 等 [34] 报道分化不良甲状腺癌病例。值得注意的是，*MAPKi* 可在 ATC PDX 模型中诱导 *TSHR* 再表达，且需持续治疗维持 [35]。动物实验提示，*MAPKi* 联合 *TSHR CAR-T* 可协同抑瘤，而单用 *MAPKi* 仅能部分恢复甲状腺特异性基因表达 [33]。LI 等 [29] 开发的 *TSHR CAR-T* 在 DTC 模型中显示出强效杀伤作用且未见明显毒性。因此，在 ATC 中，通过 *MAPKi* “重编程”表观遗传状态以恢复 *TSHR* 表达，再结合 *TSHR CAR-T*，有望实现精准且时间窗口依赖的治疗，为未来联合治疗提供思路。

3.3　硫酸软骨素蛋白聚糖 4（Chondroitin Sulfate Proteoglycan 4，*CSPG4*）和 B7 同系物 3（B7 homolog 3，*B7-H3*）

CSPG4 和 *B7-H3* 均在多种实体瘤（如黑色素瘤、胶质瘤）中过表达 [36–37]，且在 ATC 组织及细胞系中显著上调，而正常甲状腺组织表达有限 [38–39]。*CSPG4* 可能通过激活整合素 /*FAK* 通路促进肿瘤侵袭和血管生成，而 *B7-H3* 则通过抑制 T 细胞功能促进免疫逃逸。CATTANEO 等 [39] 比较两者的 CAR–T 效果发现：*B7-H3 CAR-T* 在 ATC 小鼠模型中表现出更高的肿瘤清除率（5/5 小鼠完全缓解），而 *CSPG4 CAR-T* 仅在 2/5 小鼠中实现完全缓解；体外实验亦显示 *B7-H3 CAR-T* 诱导更强的细胞因子分泌和杀伤活性。然而，*CSPG4 CAR-T* 在 40% 动物中仍能清除 ATC 灶，尤其在 *BRAF V600E* 阴性或靶向治疗后复发病例中具有潜在价值 [40]。综上，*B7-H3* 是更具潜力的 ATC CAR–T 靶点，而 *CSPG4* 则可能为特定分子亚型的 ATC 提供补充选择。

3.4　其他潜在靶点

除前述靶点外，胚胎型酪氨酸激酶受体 1（Receptor Tyrosine Kinase Like Orphan Receptor 1，*ROR1*）在多种恶性肿瘤中高表达，而在正常组织中几乎不表达。*ROR1* 能够同时激活 *PI3K-AKT*、*MEK-ERK*、*STAT3*、*c-Met* 和 *EGFR* 等多条信号通路，从而促进肿瘤细胞的增殖、转移及存活 [41]。体外实验表明，*ROR1 CAR-T* 可特异性识别并裂解 *ROR1*$^{+}$*ATC* 细胞，同时分泌大量 *IFN-γ*、*TNF-α* 等关键效应因子，显示出明显的靶点依赖性杀伤作用 [42]。值得注意的是，*ROR1* 的表达不受常用激酶抑制剂的影响，这提示其在联合治疗或耐药后的后续治疗中可能具有独特优势。虽然目前仍处于临床前研究阶段，但凭借高度特异性及多通路调控潜力，*ROR1 CAR-T* 有望成为 ATC 精准免疫治疗的重要新兴靶点。关于 *ICAM-1*、*TSHR*、*CSPG4*、*B7-H3* 及 *ROR1* 等 CAR–T 靶点研究进展见表 1。

4　CAR–T 治疗 ATC 的挑战与策略

CAR–T 疗法在血液系统肿瘤中已取得突破性进展 [43–44]，但在实体瘤领域的应用仍受到免疫抑制

表 1　不同靶点 CAR–T 疗法的研究进展

Table 1　Research Progress in CAR–T Therapies Targeting Different Antigens in Anaplastic Thyroid Cancer

靶点	表达特点	主要作用机制	研究进展	临床试验注册编号
ICAM-1	在 ATC 细胞表面高表达，正常组织低表达	促进细胞增殖、迁移并抑制凋亡	体外和小鼠模型显示显著抗瘤活性；Ⅰ期临床试验（*AIC100*）客观缓解率 50%，疾病控制率 56%，DL3 剂量推荐用于Ⅱ期扩展研究	NCT04420754
TSHR	DTC 中高表达，ATC 中常下调或沉默	表观遗传修饰（甲基化、去乙酰化）致下调；可通过 *MAPK* 抑制剂部分恢复	DTC 模型中 CAR–T 显示有效；ATC 中需联合 *MAPKi* 诱导再表达方可发挥疗效	NCT04925206
CSPG4	在 ATC 组织及细胞系显著上调，正常甲状腺组织有限表达	激活整合素 /*FAK* 通路，促进侵袭和血管生成	临床前研究中 CAR–T 具杀伤作用，部分小鼠模型完全缓解	暂无
B7-H3	ATC 中高表达，正常组织有限	抑制 T 细胞功能，促进免疫逃逸	临床前研究显示抗瘤效果优于 *CSPG4 CAR-T*，小鼠模型中实现完全缓解	暂无
ROR1	多种恶性肿瘤及 ATC 中高表达，正常组织不表达	激活 *PI3K-AKT*、*MEK-ERK*、*STAT3*、*c-Met*、*EGFR* 等通路，促进增殖与转移	体外研究显示 CAR–T 可特异性杀伤 *ROR1*$^{+}$ *ATC* 细胞并分泌效应因子，处于临床前阶段	暂无

性肿瘤微环境（Tumor Microenvironment, TME）的显著限制[45-47]。ATC 的 TME 不仅存在高度异质性的肿瘤细胞群，还伴随多种抑制性因子和免疫调节细胞，限制 CAR-T 细胞在局部的扩增和效应功能。其中，*IL-10* 和 *TGF-β* 是关键的抑制分子。*IL-10* 可通过激活 *JAK1/TYK2-STAT3* 通路，降低炎症性细胞因子（如 *IFN-γ*、*TNF-α*）的表达，并削弱树突状细胞的抗原呈递，从而限制 T 细胞的活化与增殖[48]。*TGF-β* 则通过 *SMAD* 依赖性信号抑制细胞毒分子生成，并促进 $FOXP3^+$ 调节性 T 细胞扩展，进一步维持局部免疫抑制环境。研究显示，阻断 *TGF-β* 信号通路有助于增强 CAR-T 细胞的持久性与抗肿瘤效应[49]。代谢失衡亦是影响 CAR-T 疗效的重要障碍。肿瘤微环境常伴随缺氧、乳酸积聚和低葡萄糖环境，这些因素导致 CAR-T 能量代谢受限，线粒体功能下降，并易进入耗竭状态[50]。由此可见，TME 中的细胞因子与代谢应激共同削弱了 CAR-T 的效应功能。为突破这些限制，多种优化策略被提出。如利用工程化细菌在肿瘤局部定植并释放人工抗原，从而实现“肿瘤再标记”，提高 CAR-T 的识别效率[51]；纳米递送平台能够将抗原或免疫刺激分子精确释放于肿瘤内，以激活机体已有的免疫记忆，从而间接增强 CAR-T 活性[52]；联合免疫检查点抑制剂或代谢调控手段也被认为具有潜力，可部分逆转 T 细胞耗竭并改善能量代谢状态[53]。

尽管针对 *ICAM-1*、*TSHR*、*CSPG4*、*B7-H3* 和 *ROR1* 等抗原的 CAR-T 在临床前研究中已展现出一定的抗 ATC 效果，但如何突破免疫抑制性 TME、降低脱靶毒性并确保长期安全性仍是亟需解决的问题。在此背景下，新型基于 CAR 的细胞疗法（如 *CAR-NK*、*CAR* 巨噬细胞和 *CAR-NKT* 等）逐渐受到重视[54-56]。这些策略通过多样化的免疫机制，可能在增强靶向性、克服耐药性及提升持久性方面展现优势。虽然仍处于探索阶段，但为 ATC 的治疗提供新的研究思路。

5 小结

CAR-T 疗法为侵袭性极强且传统疗法效果有限的 ATC 带来了新的治疗希望。当前研究已识别多种潜力靶点：其中 *ICAM-1* 因其在 ATC 中高度表达且可增强肿瘤对免疫细胞的敏感性，成为最有前景的临床转化靶标。第 3 代亲和力优化的 *ICAM-1 CAR-T*（*AIC100*）在Ⅰ期试验中显示较好疗效和安全性。尽管 *TSHR* 在 ATC 中表达下调限制了其靶向价值，但通过 *MAPKi* 暂时恢复 *TSHR* 表达并联用 *TSHR CAR-T* 的策略在临床前已证实可协同增效。新靶点如 *ROR1*、*CSPG4* 也展现出显著的靶点依赖性抗瘤活性，尤其对缺乏 *BRAF V600E* 突变的难治性 ATC 患者提供了新方向。然而，CAR-T 疗法仍面临复杂的肿瘤微环境抑制、靶点异质表达及免疫逃逸等多重挑战。未来优化策略可包括：重塑 TME、与免疫检查点抑制剂或靶向药物联用以提升疗效、研发 *CAR-NK/CAR-Ms* 等替代平台以增强稳定性并降低毒性等。同时，应加速新靶点（如 *ROR1*）和组合疗法的临床验证，设计多模式治疗方案以整合微环境调控与抗原激活，实现对 ATC 的多层次打击，并在更大规模临床试验中评估疗效与安全性，以期最终改善 ATC 患者的生存预后。

参考文献

[1] BRAY F, LAVERSANNE M, SUNG H, et al. Global Cancer Statistics 2022: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries[J]. CA Cancer J Clin, 2024, 74(3): 229-263.

[2] PAVLIDIS ET, GALANIS IN, PAVLIDIS TE. Update on Current Diagnosis and Management of Anaplastic Thyroid Carcinoma[J]. World J Clin Oncol, 2023, 14(12): 570-583.

[3] LUONG A, POEI D, CHOW L, et al. Impact of Modern Systemic Therapies on Survival in Patients with Anaplastic Thyroid Cancer: a Single-Center Retrospective Cohort Review[J]. Drugs Real World Outcomes, 2025, 12(2): 295-300.

[4] WU SS, LAMARRE ED, YALAMANCHALI A, et al. Association of Treatment Strategies and Tumor Characteristics with Overall Survival among Patients with Anaplastic Thyroid Cancer: a Single-Institution 21-Year Experience[J]. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg, 2023, 149(4): 300-309.

[5] JANNIN A, ESCANDE A, AL GHUZLAN A, et al. Anaplastic Thyroid Carcinoma: an Update[J]. Cancers (Basel), 2022, 14(4): 1061.

[6] TUNIO MA, HINDER D, EMERY B, et al. Modern Therapeutic Approaches in Anaplastic Thyroid Cancer: a Meta-Analytic Review of Randomised and Single Arm Studies on Efficacy and Survival[J]. Cancers (Basel), 2025, 17(5): 777.

[7] SUN Z, WANG C, ZHAO Y, et al. CAR-T Cell Therapy in Advanced Thyroid Cancer: from Basic to Clinical[J]. Front Immunol, 2024, 15: 1411300.

[8] GROSS G, WAKS T, ESHHAR Z. Expression of Immunoglobulin-T-Cell Receptor Chimeric Molecules as Functional Receptors with Antibody-Type Specificity[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1989, 86(24): 10024-10028.

[9] LABANIEH L, MACKALL CL. CAR Immune Cells: Design Principles,

Resistance and the Next Generation[J]. Nature, 2023, 614(7949): 635–648.

[10] SADELAIN M, BRENTJENS R, RIVIÈRE I. The Basic Principles of Chimeric Antigen Receptor Design[J]. Cancer Discov, 2013, 3(4): 388–398.

[11] MILONE MC, BHOJ VG. The Pharmacology of T Cell Therapies[J]. Mol Ther Methods Clin Dev, 2018, 8: 210–221.

[12] ZHONG XS, MATSUSHITA M, PLOTKIN J, et al. Chimeric Antigen Receptors Combining 4–1BB and CD28 Signaling Domains Augment PI3kinase/AKT/Bcl–XL Activation and $CD8^+$ T Cell–Mediated Tumor Eradication[J]. Mol Ther, 2010, 18(2): 413–420.

[13] CHMIELEWSKI M, ABKEN H. TRUCKs: the Fourth Generation of CARs[J]. Expert Opin Biol Ther, 2015, 15(8): 1145–1154.

[14] KAGOYA Y, TANAKA S, GUO T, et al. A Novel Chimeric Antigen Receptor Containing a JAK–STAT Signaling Domain Mediates Superior Antitumor Effects[J]. Nat Med, 2018, 24(3): 352–359.

[15] MULLARD A. FDA Approves First CAR T Therapy[J]. Nat Rev Drug Discov, 2017, 16(10): 669.

[16] SMALLRIDGE RC, MARLOW LA, COPLAND JA. Anaplastic Thyroid Cancer: Molecular Pathogenesis and Emerging Therapies[J]. Endocr Relat Cancer, 2009, 16(1): 17–44.

[17] KIMURA T, DOOLITTLE WKL, KRUHLAK M, et al. Inhibition of MEK Signaling Attenuates Cancer Stem Cell Activity in Anaplastic Thyroid Cancer[J]. Thyroid, 2024, 34(4): 484–495.

[18] RUAN X, TAO M, DONG Y, et al. Persistent Pre–Exhausted $CD8^+$T Cells Shape the Tumor Immune Microenvironment in Anaplastic Thyroid Cancer[J]. Endocr Relat Cancer, 2025, 32(3): e240169.

[19] FRENCH JD, HAUGEN BR. Thyroid Cancer: CAR T Cell Therapy–Potential in Advanced Thyroid Cancer?[J]. Nat Rev Endocrinol, 2018, 14(1): 10–11.

[20] WIRTH LJ, BROSE MS, SHERMAN EJ, et al. Open–Label, Single–Arm, Multicenter, Phase II Trial of Lenvatinib for the Treatment of Patients with Anaplastic Thyroid Cancer[J]. J Clin Oncol, 2021, 39(21): 2359–2366.

[21] YAMAZAKI H, YOKOSE T, HAYASHI H, et al. Expression of Fibroblast Growth Factor Receptor 4 and Clinical Response to Lenvatinib in Patients with Anaplastic Thyroid Carcinoma: a Pilot Study[J]. Eur J Clin Pharmacol, 2020, 76(5): 703–709.

[22] HUANG P, TANG N, MAO LF, et al. Nanoclay Drug–Delivery System Loading Potassium Iodide Promotes Endocytosis and Targeted Therapy in Anaplastic Thyroid Cancer[J]. Nano Lett, 2023, 23(17): 8013–8021.

[23] HAYDINGER CD, ASHANDER LM, TAN ACR, et al. Intercellular Adhesion Molecule 1: More than a Leukocyte Adhesion Molecule[J]. Biology (Basel), 2023, 12(5): 743.

[24] QIU Z, WANG Y, ZHANG Z, et al. Roles of Intercellular Cell Adhesion Molecule–1 (ICAM–1) in Colorectal Cancer: Expression, Functions, Prognosis, Tumorigenesis, Polymorphisms and Therapeutic Implications[J]. Front Oncol, 2022, 12: 1052672.

[25] BUI TM, WIESOLEK HL, SUMAGIN R. ICAM–1: a Master Regulator of Cellular Responses in Inflammation, Injury Resolution, and Tumorigenesis[J]. J Leukoc Biol, 2020, 108(3): 787–799.

[26] MIN IM, SHEVLIN E, VEDVYAS Y, et al. CAR T Therapy Targeting ICAM–1 Eliminates Advanced Human Thyroid Tumors[J]. Clin Cancer Res, 2017, 23(24): 7569–7583.

[27] VEDVYAS Y, MCCLOSKEY JE, YANG Y, et al. Manufacturing and Preclinical Validation of CAR T Cells Targeting ICAM–1 for Advanced Thyroid Cancer Therapy[J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 10634.

[28] SROUR SA, LORCH JH, ZAFEREO ME, et al. ICAM–1 Directed Chimeric Antigen Receptor (CAR) T Cells (AIC100) in Patients with Advanced Thyroid Cancers: Clinical and Translational Data from the Phase 1 Dose Escalation Study[J]. Cancer Research, 2025, 85(Suppl 8): CT206.

[29] LI H, ZHOU X, WANG G, et al. CAR–T Cells Targeting TSHR Demonstrate Safety and Potent Preclinical Activity Against Differentiated Thyroid Cancer[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2022, 107(4): 1110–1126.

[30] ZHANG J, ZHENG S, XIE R, et al. Epigenetic Control in Thyroid Cancer: Mechanisms and Clinical Perspective[J]. Cell Death Discov, 2025, 11(1): 387.

[31] OISHI N, VUONG H G, MOCHIZUKI K, et al. Loss of 5–Hydroxy–methylcytosine is an Epigenetic Hallmark of Thyroid Carcinomas with TERT Promoter Mutations[J]. Endocr Pathol, 2020, 31(4): 359–366.

[32] PAN Z, LU X, XU T, et al. Epigenetic Inhibition of CTCF by HN1 Promotes Dedifferentiation and Stemness of Anaplastic Thyroid Cancer[J]. Cancer Lett, 2024, 580: 216496.

[33] SAQCENA M, LEANDRO–GARCIA LJ, MAAG JLV, et al. SWI/SNF Complex Mutations Promote Thyroid Tumor Progression and Insensitivity to Redifferentiation Therapies[J]. Cancer Discov, 2021, 11(5): 1158–1175.

[34] DING J, LI D, LIU X, et al. Chimeric Antigen Receptor T–Cell Therapy for Relapsed and Refractory Thyroid Cancer[J]. Exp Hematol Oncol, 2022, 11(1): 59.

[35] ROMAN CM, SIEGLER E, DEMIRER AA, et al. Optimization of TSHR–CART Cell Therapy to Translate into a First in Human Phase I Clinical Trial in Metastatic Thyroid Cancers[J]. Cytotherapy, 2024, 26(Suppl 6): S182–S183.

[36] DU H, HIRABAYASHI K, AHN S, et al. Antitumor Responses in the Absence of Toxicity in Solid Tumors by Targeting B7–H3 via Chimeric Antigen Receptor T Cells[J]. Cancer Cell, 2019, 35(2): 221–237.e8.

[37] WANG K, OSEI–HWEDIEH DO, WALHART TA, et al. B7–H3 CAR–T Cell Therapy Combined with Irradiation is Effective in Targeting Bulk and Radiation–Resistant Chordoma Cancer Cells[J]. J Immunother Cancer, 2025, 13(1): e009544.

[38] EGAN CE, STEFANOVA D, AHMED A, et al. CSPG4 Is a Potential Therapeutic Target in Anaplastic Thyroid Cancer[J]. Thyroid, 2021, 31(10): 1481–1493.

[39] CATTANEO G, VENTIN M, ARYA S, et al. B7–H3 and CSPG4–Targeted CAR T Cells as Potent Effectors in Anaplastic Thyroid

Cancer[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2025, 44(1): 248.

[40] GIULIA C, MARCO V, VENKATA RAO V, et al. CSPG4-Targeted CAR T Cells Demonstrate Potent Antitumor Activity in an Orthotopic Murine Model of Anaplastic Thyroid Cancer[J]. J Immunother Cancer, 2023, 11(Suppl 1): A1-A1731.

[41] QIN AC, QIAN Y, MA YY, et al. Long Non-Coding RNA RP11-395G23.3 Acts as a Competing Endogenous RNA of miR-124-3p to Regulate ROR1 in Anaplastic Thyroid Carcinoma[J]. Front Genet, 2021, 12: 673242.

[42] CHERNYAKOV D, SKOROBOHATKO O, EDEMIR B, et al. ROR1-CAR T-Cells as Novel Treatment Strategy for Anaplastic Thyroid Carcinoma[J]. Journal for ImmunoTherapy of Cancer, 2022, 10: A22-A23.

[43] YOUNG RM, ENGEL NW, USLU U, et al. Next-Generation CAR T-Cell Therapies[J]. Cancer Discov, 2022, 12(7): 1625-1633.

[44] ALBELDA SM. 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.

[45] HOU AJ, CHEN LC, CHEN YY. Navigating CAR-T Cells through the Solid-Tumour Microenvironment[J]. Nat Rev Drug Discov, 2021, 20(7): 531-550.

[46] LANDONI E, WOODCOCK MG, BARRAGAN G, et al. IL-12 Reprograms CAR-Expressing Natural Killer T Cells to Long-Lived Th1-Polarized Cells with Potent Antitumor Activity[J]. Nat Commun, 2024, 15(1): 89.

[47] LEE D, DUNN ZS, GUO W, et al. Unlocking the Potential of Allogeneic Vδ2 T Cells for Ovarian Cancer Therapy Through CD16 Biomarker Selection and CAR/IL-15 Engineering[J]. Nat Commun, 2023, 14(1): 6942.

[48] OUYANG W, O'GARRA A. IL-10 Family Cytokines IL-10 and IL-22: from Basic Science to Clinical Translation[J]. Immunity, 2019, 50(4): 871-891.

[49] REA A, SANTANA-HERNÁNDEZ S, VILLANUEVA J, et al. Enhancing Human NK Cell Antitumor Function by Knocking out SMAD4 to Counteract TGF-β and Activin A Suppression[J]. Nat Immunol, 2025, 26(4): 582-594.

[50] NIU C, WEI H, PAN X, et al. Foxp3 Confers Long-Term Efficacy of Chimeric Antigen Receptor-T Cells via Metabolic Reprogramming[J]. Cell Metab, 2025, 37(6): 1426-1441. e7.

[51] VINCENT RL, GURBATRI CR, LI F, et al. Probiotic-Guided CAR-T Cells for Solid Tumor Targeting[J]. Science, 2023, 382(6667): 211-218.

[52] KUAI R, OCHYL LJ, BAHJAT KS, et al. Designer Vaccine Nanodiscs for Personalized Cancer Immunotherapy[J]. Nat Mater, 2017, 16(4): 489-496.

[53] WANG Y, WANG Y, REN Y, et al. Metabolic Modulation of Immune Checkpoints and Novel Therapeutic Strategies in Cancer[J]. Semin Cancer Biol, 2022, 86(Pt 3): 542-565.

[54] CAO Q, WANG Y, CHEN J, et al. Targeting Inflammation with Chimeric Antigen Receptor Macrophages Using a Signal Switch[J]. Nat Biomed Eng, 2025, 9(9): 1502-1516.

[55] ZHOU X, ZHANG S, YANG W, et al. Restoring NK Cell Cytotoxicity Post-Cryopreservation via Synthetic Cells[J/OL]. Adv Sci (Weinh), (2025-09-18)[2025-10-19]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40966444/.

[56] LI YR, ZHU Y, LI Z, et al. Allogeneic Stem Cell-Engineered EGFRvIII-Specific CAR-NKT Cells for Treating Glioblastoma with Enhanced Efficacy and Safety[J/OL]. Molecular Therapy, (2025-09-12)[2025-10-19]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40946163/.

（收稿日期：2025-08-15 编辑：徐璐雨）

（上接第 345 页）

[13] NARANJO CA, BUSTO U, SELLERS EM, et al. A Method for Estimating the Probability of Adverse Drug Reactions[J]. Clin Pharmacol Ther, 1981, 30(2): 239-245.

[14] HUSEBYE ES, CASTINETTI F, CRISENO S, et al. Endocrine-Related Adverse Conditions in Patients Receiving Immune Checkpoint Inhibition: an ESE Clinical Practice Guideline[J]. Eur J Endocrinol, 2022, 187(6): G1-G21.

[15] HAANEN J, OBEID M, SPAIN L, et al. Management of Toxicities from Immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guideline for Diagnosis, Treatment and Follow-Up[J]. Ann Oncol, 2022, 33(12): 1217-1238.

[16] The Joint Committee of Cardiomyopathy Specialty Alliance, National Center for Cardiovascular Diseases; Cardiovascular Precision Medicine Branch of China International Exchange and Promotive Association for Medical and Health Care. 2024 Guideline for Diagnosis and Treatment of Adult Patients with Myocarditis[J]. Chinese Circulation Journal(中国循环杂志), 2024, 9(6): 521-536.

[17] DRAZNER MH, BOZKURT B, COOPER LT, et al. 2024 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Strategies and Criteria for the Diagnosis and Management of Myocarditis: a Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee[J]. Journal of the American College of Cardiology, 2025, 4(85): 391-431.

[18] Society of Integrative Cardio-Oncology China Anti-Cancer Association, The Cardio-Oncology Group of the Chinese Society of Cardiovascular Diseases of Chinese Medical Association, Chinese College of Cardiovascular Physicians Specialized Committee on Cardio-Oncology Chinese Medical Doctor Association, et al. Chinese Expert Consensus on the Surveillance and Management of Immune Checkpoint Inhibitor-Related Myocarditis(2020 Version)[J]. Chinese Journal of Clinical Oncology(中国肿瘤临床), 2020, 47(20): 1027-1038.

（收稿日期：2025-05-16 编辑：徐璐雨）