

DOI:10.3872/j.issn.1007-385X.2026.06.013

· 综述 ·

CAR-T 细胞治疗恶性肿瘤面临的挑战及对策

Challenges and strategies in CAR-T cell therapy for malignant tumors

阙丽丽¹, 新昕², 肖庆桓³ (1. 盘锦辽油宝石花医院 药学部, 辽宁 盘锦 124010; 2. 沈阳市精神卫生中心 科教科, 辽宁 沈阳 110168; 3. 中国医科大学 药学院, 辽宁 沈阳 110122)

[摘要] 嵌合抗原受体T细胞(CAR-T细胞)疗法在复发/难治性恶性血液肿瘤中已显示出较好疗效,但在实体瘤中的疗效仍受多重因素限制。本文在简述CAR-T细胞疗法在血液肿瘤与实体瘤中临床研究进展的基础上,重点梳理其在靶点选择与抗原异质性、肿瘤免疫抑制性微环境、T细胞归巢与浸润不足、体内持续性不足、制备工艺限制,以及不良反应与安全性、可控性等方面面临的关键挑战,并总结多靶点或逻辑门控CAR设计、装甲CAR-T细胞与联合治疗、局部递送与归巢增强、安全开关与剂量优化、同种异体通用型CAR-T细胞等应对策略,以期对CAR-T细胞治疗恶性肿瘤的进一步优化与临床转化提供参考。

[关键词] 嵌合抗原受体T细胞;恶性肿瘤;实体瘤;肿瘤微环境;治疗相关不良反应

[中图分类号] R730.51 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2026)06-0703-06

嵌合抗原受体T细胞(chimeric antigen receptor T cell, CAR-T cell)疗法已成为备受关注的创新肿瘤治疗手段。尽管该细胞治疗概念的提出已有数十年,但经过持续的技术优化,近年来才逐步应用于临床实践。CAR-T细胞疗法的基本原理是:从患者体内提取T淋巴细胞,在体外利用基因工程技术转导编码特异性嵌合抗原受体(chimeric antigen receptor, CAR)的基因,使T细胞能够特异性识别肿瘤相关抗原并被激活^[1-2]。经过体外扩增后,将CAR-T细胞回输至患者体内,以定向杀伤表达相应靶抗原的肿瘤细胞。同时,一部分CAR-T细胞可分化为记忆T细胞在体内长期存续,从而实现持久的特异性抗肿瘤效应^[2]。鉴于CAR-T细胞的发展历程及临床研究进展已有较多综述报道,本文将重点聚焦其在恶性肿瘤治疗中的关键挑战及相应对策。

1 CAR-T细胞治疗的临床研究进展

近年来,CAR-T细胞疗法的相关临床试验数量快速增长,血液肿瘤领域的临床证据相对成熟,而实体瘤领域仍处于探索阶段,两者的代表性研究见表1和表2。

1.1 恶性血液肿瘤

恶性血液肿瘤是CAR-T细胞疗法临床转化最为成熟的领域。靶向CD19的CAR-T细胞在复发/难治性B细胞急性淋巴细胞白血病(B-cell acute lymphoblastic leukemia, B-ALL)中可获得较高的完全缓解(complete response, CR)率,并在部分患者中产生持久缓解^[2-5];在B细胞非霍奇金淋巴瘤(B-cell non-Hodgkin lymphoma, B-NHL)以及弥漫大B细胞淋巴瘤(diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL)中,

ZUMA-1等^[6-7]研究显示,靶向CD19的CAR-T细胞同样可带来较高的客观缓解率(objective response rate, ORR)和CR率。靶向B细胞成熟抗原(B-cell maturation antigen, BCMA)的CAR-T细胞在复发/难治性多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)中也带来较高的缓解率,而靶向BCMA的全人源CAR-T细胞疗法仍在持续优化^[8-10]。此外,CD19/BCMA双靶点CAR-T细胞治疗复发/难治性MM的探索提示,联合或序贯靶向策略具有一定应用价值^[11];在T细胞急性淋巴细胞白血病(T-cell acute lymphoblastic leukemia, T-ALL)治疗领域,靶向CD7的供者来源CAR-T细胞研究也初步显示可行性^[12]。

血液肿瘤CAR-T细胞治疗的后续优化重点主要包括应对抗原逃逸、开展复发后序贯或联合治疗、提高CAR-T细胞体内持续性,以及对细胞因子释放综合征(cytokine release syndrome, CRS)和免疫效应细胞相关神经毒性综合征(immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS)等不良反应进行规范化管理^[5,13]。代表性研究见表1。

1.2 恶性实体瘤

与血液肿瘤相比,CAR-T细胞治疗实体瘤仍处于早期探索阶段,主要受限于肿瘤抗原异质性、靶抗原安全窗不足、免疫抑制性肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)和T细胞归巢与浸润障碍等因素^[14]。目前已围绕双唾液酸神经节苷脂GD2(disialoganglioside GD2, GD2)、白细胞介素13受体 α 2

[基金项目] 辽宁省科学技术计划项目
(2022-PJLH-08)

[作者简介] 阙丽丽,女,硕士

[通信作者] 肖庆桓(扫码获取作者通信方式)



(interleukin-13 receptor $\alpha 2$, IL-13R $\alpha 2$)、磷脂酰肌醇蛋白聚糖 3(glypican-3, GPC3)、间皮素(mesothelin, MSLN)、紧密连接蛋白 18.2(Claudin18.2)、前列腺特异性膜抗原(prostate-specific membrane antigen, PSMA)等靶点开

展临床研究,部分研究观察到客观缓解、疾病控制、肿瘤缩小或生物标志物水平下降等信号,但总体疗效仍受肿瘤类型、抗原表达水平、给药途径和患者基线状况等因素的影响。

表 1 CAR-T 细胞治疗主要恶性血液肿瘤的代表性临床研究概览

靶点	适应证	代表性研究	主要疗效	安全性
CD19	复发/难治性 B-ALL	I 期临床试验 ^[3-4]	ORR:67%,18 周 OS:56% ^[3] ;CR 率:93.3%,5 个月 OS:65.5% ^[4]	CRS、ICANS 等不良反应发生率较高,但多数均可经干预管理
CD19	复发/难治性 B-NHL、DLBCL 等	I / II 期临床试验 ^[6-7]	ORR:82%,CR 率:54%(部分缓解持久)	ICANS 发生率 < 28%,总体毒性可管理
BCMA	复发/难治性 MM	I / II 期临床试验 ^[8-9] ;II 期临床试验 ^[10]	ORR:85%,CR 率:45%(I 期);ORR:73%,CR 率:33%(II 期)	CRS 等不良反应常见,但经监测和对症处理可控
CD7	复发/难治性 T-ALL	I 期临床试验(异体 CAR-T ^[12])	CR 率约 90%	研究中未观察到严重脱靶毒性,安全性总体可控

OS:总生存期(overall survival)。

在代表性研究中, GD2-CART01 细胞用于治疗复发/难治性高危神经母细胞瘤显示出一定缓解率和长期生存信号^[15];局部递送靶向 IL-13R $\alpha 2$ 的 CAR-T 细胞用于治疗复发性高级别胶质瘤,提示了中枢神经系统肿瘤区域给药的可行性^[16];靶向 GPC3 的 CAR-T 细胞在晚期肝细胞癌中显示出初步安全性和抗肿瘤活性^[17];靶向 MSLN 的 CAR-T 细胞在胰腺癌转移灶中的 I 期研究显示出了治疗可行性,部分患

者出现疾病控制或代谢活性下降信号,但疗效仍有限^[18];靶向 Claudin18.2 的 CAR-T 细胞在胃癌、胃食管结合部癌及其他消化系统肿瘤中已有中期和最终结果报道^[19-20];PSMA 靶向且对 TGF- β 不敏感的装甲 CAR-T 细胞在转移性去势抵抗性前列腺癌(metastatic castration-resistant prostate cancer, mCRPC)中也观察到影像学或前列腺特异性抗原下降信号^[21]。代表性研究见表 2。

表 2 CAR-T 细胞治疗实体瘤的代表性研究与策略

靶点	肿瘤类型	策略	阶段	主要疗效	安全性
GD2	神经母细胞瘤	GD2 靶向 CAR-T 细胞单药	I / II 期临床试验 ^[15]	ORR 63%,CR 率 33%(治疗后 6 周);3 年 OS 约 40%,EFS 约 27%	治疗相关不良反应可管理,整体可耐受
IL-13R $\alpha 2$	复发高级别胶质瘤	IL-13R $\alpha 2$ 靶向 CAR-T 细胞局部给药	I 期临床试验 ^[16]	部分患者肿瘤缩小,部分患者疾病稳定时间较长	总体安全性可接受
GPC3	肝细胞癌	GPC3 靶向 CAR-T 细胞单药	I 期临床试验 ^[17]	部分患者病灶缩小或获得疾病控制	未观察到不可控的严重不良反应
MSLN	胰腺癌转移灶	MSLN 靶向 CAR-T 细胞区域/全身给药探索	I 期临床试验 ^[18]	提示治疗可行性,部分患者出现疾病控制或代谢活性下降信号	未观察到剂量限制性不良反应,整体可耐受
Claudin18.2	胃癌、胃食管结合部癌及其他消化系统肿瘤	Claudin18.2 靶向 CAR-T 细胞	I 期临床试验 ^[19]	中期和最终结果均提示一定的 ORR 和疾病控制信号	胃肠道相关不良反应及 CRS 需监测,多数可管理
PSMA	mCRPC	PSMA 靶向、TGF- β 不敏感装甲 CAR-T 细胞	I 期临床试验 ^[20]	部分病灶缩小,少数患者出现较明显影像学或 PSA 下降信号	总体可管理,但需警惕 CRS 及剂量相关不良反应

EFS:无事件生存率(event-free survival rate);PSA:前列腺特异性抗原(prostate-specific antigen)。

2 CAR-T细胞治疗恶性肿瘤面临的挑战及对策

尽管CAR-T细胞疗法在肿瘤治疗领域取得了显著进展,但仍面临诸多挑战。明确疗效受限的原因及机制并加以应对,才能充分发挥CAR-T细胞疗法的潜力,为患者提供更安全、持久的治疗方案并改善预后。鉴于此,本综述将从肿瘤特异性抗原、TME、T细胞归巢能力和治疗不良反应等方面展开讨论。

近年来,合成生物学与基因编辑等新技术的快速发展,为提升CAR-T细胞疗效与安全性开辟了新思路,涵盖多靶点或逻辑门控设计、装甲化改造、局部递送以及通用型(即用型)同种异体细胞制品等方向。CAR-T细胞疗法从血液肿瘤向实体瘤拓展时,面临的是靶点选择、TME、细胞迁移与浸润、产品制备和毒性控制等多环节共同交织的困境。已有研究^[21-23]对相关策略进行总结,本文进一步围绕临床转化瓶颈加以归纳。其中,同种异体通用型CAR-T细胞有助于缩短制备周期和提高可及性,但仍需解决其排斥反应与持久性问题^[24-25];多靶点、逻辑门控和synNotch等合成生物学设计,则为提高识别选择性与拓展安全窗提供了技术基础^[26-28]。

2.1 缺乏肿瘤特异性抗原

理想的CAR-T细胞靶点在肿瘤组织高表达而在正常组织不表达或低表达,并具有相对稳定的抗原密度。实体瘤中的多数靶点属于肿瘤相关抗原而非肿瘤特异性抗原,正常组织中的低水平表达可能导致脱靶效应。既往靶向人表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)的CAR-T细胞治疗曾出现严重不良反应,提示正常组织抗原表达谱和抗原密度阈值对于评估临床安全性至关重要^[29]。

EGFRvIII因主要表达于胶质母细胞瘤细胞而较少表达于正常组织,曾被视为相对理想的肿瘤特异性抗原。O'ROURKE等^[30]开展的靶向EGFRvIII的CAR-T细胞治疗复发性胶质母细胞瘤的临床研究显示,外周输注EGFRvIII CAR-T细胞具有可行性和一定安全性,但治疗后肿瘤组织可出现EGFRvIII抗原丢失及免疫抑制适应性改变,提示单靶点CAR-T细胞仍可能因抗原异质性和抗原逃逸而疗效受限。

针对上述问题,优化策略主要包括三类。第一,强化靶点筛选,在转录组水平、蛋白表达水平和正常组织交叉反应性层面系统评估抗原安全窗。第二,采用双靶点、多靶点或串联CAR设计,降低单一抗原丢失造成的复发风险。例如,CHOI等^[31]构建的可分泌双特异性T细胞接合分子(bispecific T-cell engager, BiTE)的CAR-T细胞,通过局部释放BiTE,

调动CAR-T细胞及旁观者T细胞攻击异质性肿瘤细胞。第三,采用逻辑门控或可控型CAR结构,如AND门要求两个抗原信号共同存在才能充分激活,NOT门通过识别正常组织抗原抑制CAR-T细胞活化,synNotch系统则可先由一个抗原触发后续CAR表达,从而提高肿瘤识别选择性并扩大安全窗^[26-28]。

2.2 TME的抑制作用

实体瘤TME通常含有多种免疫抑制性细胞和分子,如调节性T细胞(regulatory T cell, Treg)、髓源性抑制细胞(myeloid-derived suppressor cell, MDSC)、肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophage, TAM)、TGF- β 、IL-10、PD-1/PD-L1通路及代谢抑制因子等^[22-23]。这些因素可共同抑制CAR-T细胞扩增、细胞毒性功能和细胞因子分泌,是限制实体瘤疗效的重要原因。

应对TME抑制可从“增强CAR-T细胞抗抑制能力”和“重塑局部免疫生态”两方面展开。前者包括构建装甲CAR-T细胞,使其分泌IL-12、IL-18等细胞因子或趋化因子,表达共刺激分子,或通过显性负性受体、信号通路敲除等方式降低TGF- β 、PD-1等抑制信号影响^[20,32-33]。后者包括联合免疫检查点抑制剂、抗血管生成治疗、放疗、基质调控或溶瘤病毒等,以阶段性减弱局部免疫抑制并改善T细胞浸润条件^[33-34]。这类策略的共同目标并非单纯增强CAR-T细胞杀伤强度,而是在保证安全性的同时改善其在实体瘤组织中的存活、浸润和持续效应。

2.3 归巢与浸润不足

实体瘤治疗中,CAR-T细胞能否到达肿瘤局部、穿越血管和基质屏障并在肿瘤组织内持续存留,是决定疗效的重要环节。静脉输注后,CAR-T细胞通常需经历血管内黏附、趋化因子介导的迁移、跨内皮浸润和局部扩增等过程;肿瘤血管异常、趋化因子-受体不匹配及细胞外基质(extracellular matrix, ECM)致密化均会限制CAR-T细胞浸润肿瘤内部^[35]。

改善归巢和浸润可围绕“趋化、穿越、进入肿瘤”三个层面展开。工程化表达趋化因子受体可增强CAR-T细胞对肿瘤分泌趋化因子的响应。例如,强制表达CCR2b可增强GD2 CAR-T细胞向CCL2丰富的肿瘤区域迁移^[36];CXCR1或CXCR2改造可利用IL-8/CXCL8信号促进CAR-T细胞向实体瘤迁移并增强抗肿瘤效应^[37]。其次,表达肝素酶等ECM降解相关分子可削弱实体瘤基质屏障,促进CAR-T细胞浸润^[34]。最后,局部或区域给药(如肿瘤内、腔内、脑室内或鞘内)可缩短迁移距离并提高局部细胞暴露量,IL-13R α 2 CAR-T细胞在复发高级别胶质瘤中的区域给药研究即显示出一定可行性^[16]。

2.4 制备工艺与可及性

目前临床应用仍以自体CAR-T细胞产品为主。自体产品通常需要经历白细胞单采、T细胞分选与活化、基因转导、体外扩增、质量控制、运输和回输等流程,生产周期较长,且患者既往治疗状态可能影响T细胞的数量和功能,进而造成制备失败或批次间差异。生产设施、物流体系和质量控制要求也会限制CAR-T细胞治疗的可及性并增加治疗成本^[38]。

同种异体通用型CAR-T细胞是提高可及性的重要方向。其核心在于通过基因编辑降低移植物抗宿主病(graft-versus-host disease, GVHD)风险,并减轻宿主免疫排斥,同时可结合免疫逃逸、自杀开关或可调控表达系统以提升安全性和可控性^[24,25]。然而,通用型CAR-T细胞仍需解决宿主排斥、持久性不足、基因编辑安全性、规模化质量控制和适应证选择等问题。

2.5 CAR-T细胞疗法相关不良反应与风险控制

CAR-T细胞治疗相关不良反应以CRS和ICANS最受关注。CRS主要表现为发热、低血压、低氧血症和多器官炎症反应;ICANS可表现为意识改变、语言障碍、震颤、癫痫发作乃至脑水肿,需结合神经系统体征和动态评分量表进行评估^[39]。此外,长期B细胞缺如、感染风险、肿瘤溶解综合征、血细胞减少及靶向相关组织损伤也应纳入综合监测。

现有指南和共识强调分级监测与早期干预。对于持续或进展性CRS,应在支持治疗基础上按分级使用IL-6受体拮抗剂托珠单抗,必要时联合糖皮质激素;对于中重度ICANS,则以糖皮质激素和支持治疗为主,同时加强神经系统评估和感染鉴别^[39-40]。在给药策略上,可通过分次输注、阶梯式加量、优化淋巴清除预处理强度及严密监测炎症指标来降低峰值炎症反应。

工程化安全设计是另一类重要策略。诱导型caspase-9、单纯疱疹病毒胸苷激酶(herpes simplex virus thymidine kinase, HSV-TK)等自杀开关,可在严重毒性发生时通过特定药物触发CAR-T细胞清除;合成遗传开关还可实现对CAR-T细胞活性的时空调控^[41-42]。但安全开关一旦启动可能导致CAR-T细胞大量清除并削弱抗肿瘤疗效,因此其应用时机需谨慎权衡。对于托珠单抗或糖皮质激素处理后仍难以控制的炎症毒性,IL-1通路抑制剂阿那白滞素(anakinra)等补救策略也在临床实践中受到关注^[43]。

3 展望

CAR-T细胞疗法已经在复发/难治性恶性血液肿瘤中证明了其临床价值,但实体瘤治疗仍处于从“初

步有效信号”向“可重复、可规模化、可安全管理”转化的关键阶段。其核心挑战可概括为靶点安全窗有限、抗原异质性和抗原逃逸、免疫抑制性TME、归巢与浸润不足、体内持续性不足和制备可及性受限,以及CRS、ICANS等毒性管理问题。

未来优化路径可归纳为“靶点、细胞、递送、联合、安全”五个层级:靶点层面,通过双靶点、多靶点、逻辑门控或可切换CAR拓宽安全窗;细胞层面,通过装甲化改造、记忆表型优化和代谢调控提升持续性与抗抑制能力;递送层面,探索局部或区域给药、趋化受体工程化改造和基质屏障调控;联合层面,与免疫检查点抑制剂、靶向药物、放化疗或溶瘤病毒等进行序贯或联合应用;安全层面,结合风险分层、实时监测、分次给药和可调控安全开关,实现疗效与毒性之间的动态平衡。

总体而言,CAR-T细胞疗法仍是肿瘤精准免疫治疗中的重要发展方向之一。随着合成生物学、基因编辑、细胞制造工艺和多学科临床管理体系的不断成熟,CAR-T细胞治疗有望在保证安全性的前提下进一步扩大受益人群,并为更多恶性肿瘤患者提供新的治疗选择。

致谢 感谢王芮颖、李佳楠、王寅州、李姗姗在资料整理与文稿审阅过程中所做的工作。

[参考文献]

- [1] JUNE C H, O'CONNOR R S, KAWALEKAR O U, et al. CAR T cell immunotherapy for human cancer[J]. *Science*, 2018, 359(6382): 1361-1365. DOI:10.1126/science.aar6711.
- [2] MAUDE S L, LAETSCH T W, BUECHNER J, et al. Tisagenlecleucel in children and young adults with B-cell lymphoblastic leukemia[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(5): 439-448. DOI:10.1056/nejmoa1709866.
- [3] DAVILA M L, RIVIERE I, WANG X Y, et al. Efficacy and toxicity management of 19-28z CAR T cell therapy in B cell acute lymphoblastic leukemia[J]. *Sci Transl Med*, 2014, 6(224): e3008226. DOI:10.1126/scitranslmed.3008226.
- [4] HU Y X, WU Z, LUO Y, et al. Potent anti-leukemia activities of chimeric antigen receptor-modified T cells against CD19 in Chinese patients with relapsed/refractory acute lymphocytic leukemia[J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(13): 3297-3306. DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-16-1799.
- [5] PARK J H, RIVIERE I, GONEN M, et al. Long-term follow-up of CD19 CAR therapy in acute lymphoblastic leukemia[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(5): 449-459. DOI:10.1056/nejmoa1709919.
- [6] NEELAPU S S, LOCKE F L, BARTLETT N L, et al. Axicabtagene ciloleucel CAR T-cell therapy in refractory large B-cell lymphoma [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(26): 2531-2544. DOI: 10.1056/nejmoa1707447.
- [7] LOCKE F L, GHOBADI A, JACOBSON C A, et al. Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large

- B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1-2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(1): 31-42. DOI:10.1016/s1470-2045(18)30864-7.
- [8] 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.
- [9] MUNSHI N C, ANDERSON L D Jr, SHAH N, et al. Idecabtagene vicleucel in relapsed and refractory multiple myeloma[J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(8): 705-716. DOI:10.1056/nejmoa2024850.
- [10] CHEN W M, FU C C, FANG B J, et al. Phase II study of zevorcabtagene autoleucel, a fully human BCMA-targeting CAR T cell therapy, in patients with relapsed/refractory multiple myeloma [J]. *Exp Hematol Oncol*, 2025, 14(1): 119. DOI: 10.1186/s40164-025-00710-y.
- [11] YAN Z L, CAO J, CHENG H, et al. A combination of humanised anti-CD19 and anti-BCMA CAR T cells in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: a single-arm, phase 2 trial[J]. *Lancet Haematol*, 2019, 6(10): e521-e529. DOI: 10.1016/s2352-3026(19)30115-2.
- [12] PAN J, TAN Y, WANG G L, et al. Donor-derived CD7 chimeric antigen receptor T cells for T-cell acute lymphoblastic leukemia: first-in-human, phase I trial[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(30): 3340-3351. DOI:10.1200/jco.21.00389.
- [13] GHORASHIAN S, KRAMER A M, ONUOHA S, et al. Enhanced CAR T cell expansion and prolonged persistence in pediatric patients with ALL treated with a low-affinity CD19 CAR[J]. *Nat Med*, 2019, 25(9): 1408-1414. DOI:10.1038/s41591-019-0549-5.
- [14] 贾琳, 李丽茹, 张清媛. 嵌合抗原受体T细胞治疗实体瘤的研究进展[J]. *癌症进展*, 2022, 20(3): 221-225. DOI: 10.11877/j.issn.1672-1535.2022.20.03.02.
- [15] DEL BUFALO F, DE ANGELIS B, CARUANA I, et al. GD2-CART01 for relapsed or refractory high-risk neuroblastoma[J]. *N Engl J Med*, 2023, 388(14): 1284-1295. DOI: 10.1056/nejmoa2210859.
- [16] BROWN C E, HIBBARD J C, ALIZADEH D, et al. Locoregional delivery of IL-13Rα2-targeting CAR-T cells in recurrent high-grade glioma: a phase 1 trial[J]. *Nat Med*, 2024, 30(4): 1001-1012. DOI: 10.1038/s41591-024-02875-1.
- [17] SHI D H, SHI Y P, KASEB A O, et al. Chimeric antigen receptor-glypican-3 T-cell therapy for advanced hepatocellular carcinoma: results of phase I trials[J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(15): 3979-3989. DOI:10.1158/1078-0432.ccr-19-3259.
- [18] BEATTY G L, O' HARA M H, LACEY S F, et al. Activity of mesothelin-specific chimeric antigen receptor T cells against pancreatic carcinoma metastases in a phase 1 trial[J]. *Gastroenterology*, 2018, 155(1): 29-32. DOI:10.1053/j.gastro.2018.03.029.
- [19] QI C S, GONG J F, LI J, et al. Claudin18.2-specific CAR T cells in gastrointestinal cancers: phase 1 trial interim results[J]. *Nat Med*, 2022, 28(6): 1189-1198. DOI:10.1038/s41591-022-01800-8.
- [20] NARAYAN V, BARBER-ROTENBERG J S, JUNG I Y, et al. PSMA-targeting TGFβ-insensitive armored CAR T cells in metastatic castration-resistant prostate cancer: a phase 1 trial[J]. *Nat Med*, 2022, 28(4): 724-734. DOI:10.1038/s41591-022-01726-1.
- [21] ZUGASTI I, ESPINOSA-AROCHA L, FIDYT K, et al. CAR-T cell therapy for cancer: current challenges and future directions[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2025, 10: 210. DOI:10.1038/s41392-025-02269-w.
- [22] DAEI SORKHABI A, MOHAMED KHOSROSHAHI L, SARKESH A, et al. The current landscape of CAR T-cell therapy for solid tumors: mechanisms, research progress, challenges, and counterstrategies[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1113882. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1113882.
- [23] PENG L, SFERRUZZA G, YANG L J, et al. CAR-T and CAR-NK as cellular cancer immunotherapy for solid tumors[J]. *Cell Mol Immunol*, 2024, 21(10): 1089-1108. DOI: 10.1038/s41423-024-01207-0.
- [24] CHEN S, VAN DEN BRINK M R M. Allogeneic “off-the-shelf” CAR T cells: challenges and advances[J]. *Best Pract Res Clin Haematol*, 2024, 37(3): 101566. DOI:10.1016/j.beha.2024.101566.
- [25] LV Z X, LUO F F, CHU Y W. Strategies for overcoming bottlenecks in allogeneic CAR-T cell therapy[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1199145. DOI:10.3389/fimmu.2023.1199145.
- [26] SHIRZADIAN M, MOORI S, RABBANI R, et al. SynNotch CAR-T cell, when synthetic biology and immunology meet again[J]. *Front Immunol*, 2025, 16: 1545270. DOI:10.3389/fimmu.2025.1545270.
- [27] HAMIEH M, MANSILLA-SOTO J, RIVIÈRE I, et al. Programming CAR T cell tumor recognition: tuned antigen sensing and logic gating[J]. *Cancer Discov*, 2023, 13(4): 829-843. DOI: 10.1158/2159-8290.cd-23-0101.
- [28] PARTIN A C, BRUNO R, SHAFAT TALAB S, et al. Geometric parameters that affect the behavior of logic-gated CAR T cells[J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1304765. DOI:10.3389/fimmu.2024.1304765.
- [29] MORGAN R A, YANG J C, KITANO M, et al. Case report of a serious adverse event following the administration of T cells transduced with a chimeric antigen receptor recognizing ERBB2[J]. *Mol Ther*, 2010, 18(4): 843-851. DOI:10.1038/mt.2010.24.
- [30] O'ROURKE D M, NASRALLAH M P, DESAI A, et al. A single dose of peripherally infused EGFRv III -directed CAR T cells mediates antigen loss and induces adaptive resistance in patients with recurrent glioblastoma[J]. *Sci Transl Med*, 2017, 9(399): eaaa0984. DOI:10.1126/scitranslmed.aaa0984.
- [31] CHOI B D, YU X L, CASTANO A P, et al. CAR-T cells secreting BiTEs circumvent antigen escape without detectable toxicity[J]. *Nat Biotechnol*, 2019, 37(9): 1049-1058. DOI:10.1038/s41587-019-0192-1.
- [32] PEGRAM H J, LEE J C, HAYMAN E G, et al. Tumor-targeted T cells modified to secrete IL-12 eradicate systemic tumors without need for prior conditioning[J]. *Blood*, 2012, 119(18): 4133-4141. DOI:10.1182/blood-2011-12-400044.
- [33] TAYLOR C A, GLOVER M, MAHER J, et al. CAR-T cell technologies that interact with the tumour microenvironment in solid tumours[J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2024, 20(8): 849-871. DOI:10.1080/1744666x.2024.2380894.
- [34] CARUANA I, SAVOLDO B, HOYOS V, et al. Heparanase promotes tumor infiltration and antitumor activity of CAR-redirected T lymphocytes[J]. *Nat Med*, 2015, 21(5): 524-529. DOI: 10.1038/nm.3833.
- [35] PESKE J D, WOODS A B, ENGELHARD V H. Control of CD8 T-cell infiltration into tumors by vasculature and microenvironment[J]. *Adv Cancer Res*, 2015, 128: 263-307. DOI:10.1016/bs.acr.2015.05.001.

- [36] CRADDOCK J A, LU A, BEAR A, et al. Enhanced tumor trafficking of GD2 chimeric antigen receptor T cells by expression of the chemokine receptor CCR2b[J]. *J Immunother*, 2010, 33(8): 780-788. DOI:10.1097/cji.0b013e3181ee6675.
- [37] JIN L C, TAO H P, KARACHI A, et al. CXCR1- or CXCR2-modified CAR T cells co-opt IL-8 for maximal antitumor efficacy in solid tumors[J]. *Nat Commun*, 2019, 10: 4016. DOI: 10.1038/s41467-019-11869-4.
- [38] DIAS J, GARCIA J, AGLIARDI G, et al. CAR-T cell manufacturing landscape-lessons from the past decade and considerations for early clinical development[J]. *Mol Ther Methods Clin Dev*, 2024, 32(2): 101250. DOI:10.1016/j.omtm.2024.101250.
- [39] SHIMABUKURO-VORNHAGEN A, BÖLL B, SCHELLONGOWSKI P, et al. Critical care management of chimeric antigen receptor T-cell therapy recipients[J]. *CA Cancer J Clin*, 2022, 72(1): 78-93. DOI: 10.3322/caac.21702.
- [40] SANTOMASSO B D, NASTOUPIL L J, ADKINS S, et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with chimeric antigen receptor T-cell therapy: ASCO guideline[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(35): 3978-3992. DOI:10.1200/jco.21.01992.
- [41] MCNERNEY M P, DOIRON K E, NG T L, et al. Theranostic cells: emerging clinical applications of synthetic biology[J]. *Nat Rev Genet*, 2021, 22(11): 730-746. DOI:10.1038/s41576-021-00383-3.
- [42] LU L, XIE M Q, YANG B, et al. Enhancing the safety of CAR-T cell therapy: synthetic genetic switch for spatiotemporal control[J]. *Sci Adv*, 2024, 10(8): eadj6251. DOI:10.1126/sciadv.adj6251.
- [43] GAZEAU N, LIANG E C, WU Q, et al. Anakinra for refractory cytokine release syndrome or immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome after chimeric antigen receptor T cell therapy[J]. *Transplant Cell Ther*, 2023, 29(7): 430-437. DOI: 10.1016/j.jtct.2023.04.001.

[收稿日期] 2026-02-11

[修回日期] 2026-05-22

[本文编辑] 邢一凡