

嵌合抗原受体 T 细胞治疗实体瘤的研究现状及挑战

唐诗¹, 白俊²

1. 西安医学院, 陕西 西安 710021; 2. 陕西省人民医院肿瘤内科, 陕西 西安 710068

摘要: 嵌合抗原受体修饰的 T 细胞(chimeric antigen receptor T-cell, CAR-T)免疫疗法是当前肿瘤过继性免疫疗法领域中最具前景的研究方向之一。CAR-T 疗法在治疗血液系统恶性肿瘤方面的研究开展较早并取得惊人的疗效,近年来在实体肿瘤中 CAR-T 疗法也受到越来越多的关注。目前,国内外 CAR-T 治疗实体瘤的研究日渐涌现,新的靶点层出不穷,研究前景广阔,但仍存在诸多亟需解决的问题,如靶点的选择、肿瘤免疫抑制微环境安全性等。本文就 CAR-T 疗法应用于实体肿瘤治疗的研究现状及面临的挑战作一综述。

关键词: 嵌合抗原受体 T 细胞; 免疫治疗; 实体瘤; 靶点抗原

中图分类号: R 730.51 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2020)02-0255-04

目前对于恶性肿瘤临床上主要的治疗手段包括手术、放疗、化疗等。但随着对机体免疫系统在肿瘤发生发展作用的深入研究和基因工程技术的进步,肿瘤治疗进行着革命性的进展,免疫治疗现已逐渐成为第四大肿瘤治疗方法,其主要通过增强针对肿瘤细胞的免疫应答,达到治疗肿瘤、防止肿瘤复发及转移的目的,其中嵌合抗原受体修饰的 T 细胞(chimeric antigen receptor T-cell, CAR-T)成为近年来免疫治疗的研究热点,特别是在血液系统恶性肿瘤的治疗上已经取得了显著的疗效^[1]。2017 年 8 月,美国食品药品监督管理局(FDA)批准 CAR-T19(Kymriah)用于治疗小儿或年轻人复发或难治性急性淋巴细胞白血病,同年 10 月,另一种 CD19 靶向 CAR-T(Yescarta)被 FDA 批准用于成人复发或难治性大 B 细胞淋巴瘤^[2]。目前,越来越多的研究证实,CAR-T 细胞在实体肿瘤的治疗中也有显著疗效,但因存在着如何选择特异性靶点、如何克服肿瘤免疫抑制微环境等诸多问题,CAR-T 细胞在实体肿瘤中的研究仍进展缓慢,本文就 CAR-T 疗法应用于实体肿瘤治疗的研究现状及面临的挑战进行综述。

1 CAR-T 细胞的原理及发展

CAR-T 细胞免疫疗法是近年来迅速发展起来的一种过继免疫细胞治疗技术,其概念最早在 1989 年提出。嵌合抗原受体(chimeric antigen receptor CAR)是利用基因工程技术把能够与肿瘤表面特异性抗原结合的受体部分与细胞内的信号转导部分相结合形成的受体。目前,CAR 主要包括细胞外抗原识别区、铰链区、跨膜区以及细胞内信号区。CAR-T 疗法的原理即从患者血液中获得 T 细胞,进行修饰改造将 CAR 嵌入 T 细胞,将 T 细胞重编程为可以靶向杀伤肿瘤细胞。同时将改造后的 T 细胞经体外扩增后再回输到患者体内,输入后,CAR-T 细胞植入患者体内并广泛繁殖,通过非主要组织相容性抗原复合物限制性的方式识别特定抗原杀伤肿瘤细胞,并且 CAR-T 细胞可以通过抗原释放、协助肿瘤浸润性淋巴细胞攻

击肿瘤或其自身持续存在这三种方式加强免疫监视,以防止肿瘤复发。

自 1989 年 GROSS 等设计出第一代 CAR 到现在,CAR-T 技术已经历了 4 代。第一代 CAR-T 胞内信号结构域只包含一个活化结构域,抗肿瘤效果较低。为弥补该缺陷,第二代 CAR-T 胞内信号传导结构域增加了一个共刺激分子,如 CD28、4-1BB 等。有了共刺激分子和细胞内信号的双重活化,第二代明显增强了 CAR-T 细胞存活持久性和杀伤能力^[3]。第三代 CAR-T 则增加了更多的共刺激分子,临床前研究显示,与第二代相比,第三代表现出优异的抗肿瘤效力^[4]。但因其导致细胞因子释放综合征(cytokine releasing syndrome CRS)的可能性增加^[5],目前在大多数临床试验中更多的是用第二代 CAR-T 细胞。第四代 CAR-T 细胞,又称“TRUCK”T 细胞,除了共刺激因子外还增加可以编码 CAR 的载体,如白细胞介素(IL)-12 等细胞因子,增强活化 CAR 的信号通路并募集先天免疫细胞来清除肿瘤细胞^[6]。同时一项新的研究显示,研究人员构造了一种装载编码靶向清除肿瘤的 CAR 基因的纳米颗粒,可将体内 T 细胞转变成 CAR-T 细胞。这一研究为新一代 CAR-T 研发细胞提供了新的可能^[7]。

近年来 CAR-T 疗法在血液系统恶性肿瘤治疗中取得了突飞猛进的疗效,最主要的原因之一是血液恶性肿瘤细胞存在特异性的靶点。相比于血液系统肿瘤,实体肿瘤组织成分及免疫特点复杂,缺乏特异性靶点抗原。CAR-T 细胞在杀伤肿瘤细胞的同时,也会不可避免地对人体正常细胞或组织器官进行攻击,从而造成正常组织器官损伤甚至死亡等严重后果。因此特异性靶点的选择就成为了 CAR-T 疗法在治疗实体瘤中的最关键步骤。

1.1 表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR) EGFR 是一种跨膜糖蛋白,是原癌基因 C-erbB1 的表达产物,具有酪氨酸激酶活性。许多研究表明 EGFR 在许多实体肿瘤中存在高表达或异常表达,并与肿瘤细胞的增殖、血

管生成、侵袭转移等密切相关。因此 EGFR 是 CAR-T 细胞治疗的热门靶点。Feng 等^[8]进行了一项靶向 EGFR 的 CAR-T 细胞治疗晚期复发/难治性肺癌的 I/II 期临床研究,数据显示在 11 例可评估患者中,2 例患者获得部分缓解 (partial response, PR), 5 例患者病情稳定 (stable disease, SD), 并可持续 2~8 个月。2 例 PR 患者治疗后 EGFR 阳性肿瘤细胞在肿瘤活检中被观察到病理根除。之后该团队又将靶向 EGFR 的 CAR-T 细胞治疗推进到晚期不可切除/转移性胆管癌,报告显示 1 例晚期胆管癌患者在接受 EGFR-CAR-T 方案治疗后获得 8.5 个月的 PR, 在确认对治疗产生耐药性后,又进行了靶向 CD133 的 CAR-T 免疫治疗,并再次获得 4.5 个月的 PR^[9]。

EGFRv III 是 EGFR 最常见的一种肿瘤源性突变类型,在正常组织中无表达,因此是 CAR-T 治疗的理想靶标^[10]。已有多项研究证明,在多形性胶质母细胞瘤中 EGFRv III 过表达。在临床实验中,O'Rourke 等^[11]报道了 10 例复发性 EGFRv III 阳性恶性胶质瘤患者,在接受第二代针对 EGFR-v III 的 CAR-T 治疗后,有 7 例患者 EGFRv III 表达水平下降,获得了 SD 反应并后续接受手术治疗,1 例患者在治疗 18 个月后仍处于 SD。此外,Jiang 等^[12]开发了一种人源化单抗抗体 M27,该抗体具有单一特异性,可与野生型 EGFR 和 EGFRv III 过表达肿瘤细胞上的表位结合,但不与野生型 EGFR 高表达的正常细胞结合。因此 M27 来源的 CAR-T 细胞能有效地裂解 EGFRv III 或 EGFR 过表达肿瘤细胞,但对正常细胞无明显毒性。这表明,肿瘤选择性、双靶向性抗 EGFR/EGFRv III CAR-T 细胞可能是治疗胶质母细胞瘤的一种有希望的方案。目前还有以 EGFR 为靶点 CAR-T 治疗结直肠癌、胆囊癌、胰腺癌等多种实体肿瘤的临床试验正在进行。相信不久的将来 EGFR-CAR-T 能用于更多实体肿瘤治疗。

1.2 人表皮生长因子受体 2 (human epidermal growth factor receptor, HER-2) HER-2 为 HER 家族的成员,在乳腺癌、胃癌、卵巢癌、胶质瘤等多种实体瘤组织中高表达。2015 年,Ahmed 等^[13]进行了一项靶向 HER-2 的 CAR-T 细胞治疗 HER-2 阳性骨肉瘤的临床 I 期实验,在 17 例可评估患者中有 4 例患者获得 SD 反应,最长者持续达 14 个月,其中 1 例患者治疗后肿瘤组织出现了 $\geq 90\%$ 的坏死,19 例患者的中位总生存期为 10.3 个月,实验过程中患者耐受良好。这初步证实了以 HER-2 为靶点 CAR-T 细胞治疗的有效性及其安全性。2018 年,Feng 等^[14]发表了靶向 HER-2 的 CAR-T 细胞治疗复发难治型胆管癌和胰腺癌的 I 期临床数据。在 11 例可评估患者中,有 1 例获得了大于 4.5 个月的 PR 反应,有 5 例患者获得了 SD 反应,且安全性耐受。在 2018 年,Han 等^[15]在皮下异种移植和腹膜转移模型中,发现靶向 HER-2 的 CAR-T 可促进胃癌细胞系的减少及肿瘤存活时间,还证实了 CAR-T 细胞可在体内持续存在,并具有积累在肿瘤部位的能力。此外,在乳腺癌并脑转移的原位异种移植模型中,研究人员发现 HER-2 CAR-T 细胞局部经脑室传递治疗多灶性脑转移和脑膜病变也有强大的抗肿瘤效果^[16]。上述研究结果均表明,靶向 HER-2 的 CAR-T 细胞在治疗实体瘤上效果喜人,但今后仍需更深入的研究去保证其有效性及安全性。同时,靶向 HER-3 的 CAR-T 细胞也正

在研发之中,为治疗提供新的可能^[17]。

1.3 癌胚抗原 (carcino embryonic antigen, CEA) CEA 是具有人类胚胎抗原决定簇的酸性糖蛋白,是消化系统肿瘤常见的肿瘤标志物。Katz 等^[18]对 6 例 CEA 阳性的肝转移患者行 I 期临床试验,结果显示 6 例患者均未出现与 CAR-T 治疗相关的 3 或 4 级不良事件,在 CAR-T 治疗后 23 个月,仍有 1 例存活且病情稳定。此外,另一项 I 期临床试验数据显示 10 例 CEA 阳性结直肠癌转移患者在接受靶向 CEA 的 CAR-T 治疗后,大多数患者的血清 CEA 水平明显下降,7 例患者获得 SD 反应,其中 2 例患者病情稳定达 30 周以上;另 2 例患者经影像学检查显示肿瘤病灶明显缩小。此外,该实验还观察到了 CAR-T 细胞可在体内增殖并具有持久性^[19]。上述研究表明,随着研究的深入及技术的完善,CAR-T 疗法治疗 CEA 阳性实体瘤的有效性和安全性都会不断提高。

1.4 间皮素 (mesothelin, MSLN) MSLN 是一种具有免疫原性的蛋白质,研究发现恶性胸膜间皮瘤、胰腺癌、卵巢癌等恶性肿瘤中都有 MSLN 的高表达,其中约有 70% 的卵巢癌组织中存在 MSLN 的表达,以 MSLN 为靶点的 CAR-T 治疗在各项研究中显示出良好的效果^[20]。2012 年,在构建的卵巢癌小鼠模型中发现,靶向 MSLN 的 CAR-T 细胞在体外与 MSLN 阳性肿瘤细胞共培养时能够有效杀伤靶细胞,体内回输 MSLN-CAR-T 细胞的移植小鼠模型表现出一定的抗肿瘤效应^[21]。随后以 MSLN 为靶点的 CAR-T 治疗开展了一系列临床研究。有研究团队对 1 例恶性胸膜间皮瘤患者使用靶向 MSLN 的 CAR-T 治疗,该患者获得了 PR 并维持达 6 个月^[22]。之后,Brown 等^[23]给 1 例胶质母细胞瘤患者使用靶向 MSLN 的 CAR-T 治疗,该患者获得 SD 反应,维持 2 月余。另一项研究报告利用靶向 MSLN 的 CAR-T 细胞治疗 1 例晚期复发转移的卵巢癌患者,21 d 后影像学提示肿瘤病灶有轻微的缩小,并且胸水中的恶性肿瘤细胞消失^[24]。在 2018 年,研究人员对 6 例难治性转移性胰腺导管腺癌患者进行靶向 MSLN 的 CAR-T 治疗,数据显示其中 2 例患者获得 SD 反应,无疾病进展生存期 (progression-free survival time, PFS) 分别为 3.8 个月及 5.4 个月;3 例患者的单个肿瘤病灶的代谢活性容积保持稳定;1 例经活检证实 MSLN 表达下降 69.2%,且所有患者均未见严重的治疗副反应,无剂量限制毒性^[25]。近年以 MSLN 为靶标的 CAR-T 治疗实体瘤显示了一定的疗效,现仍有一系列 MSLN 相关临床研究正在进行^[26-28]。

1.5 其他靶向抗原 Louis 团队^[29]采用靶向神经节苷脂 (ganglioside D2, GD2) 的 CAR-T 细胞治疗 19 例神经母细胞瘤患者,研究结果显示,受试者中 8 例患者获得 PR,3 例患者获得完全缓解。Geldres 等^[30]报道硫酸软骨素蛋白聚糖-4 (chondroitin sulfate proteoglycan-4, CSPG4) 在多种肿瘤组织中高表达,他们使用第二代 GSPG-CAR-T 细胞在黑色素瘤、乳腺癌和头颈部鳞状细胞癌等多种 CSPG4 阳性实体瘤治疗中均有明显疗效。Wei 等^[31]使用靶向前列腺干细胞抗原 (prostate stem cell antigen, PSCA) 和粘蛋白 1 (mucin, MUC1) 的 CAR-T 细胞可识别杀伤肺癌细胞,并有效抑制肿瘤生长。Li 等^[32]报道靶向 EphA2 的 CAR-T 细胞在异种移植裸鼠模型中明显抑制肿

瘤生长,并且在体外实验中可有效杀伤肿瘤细胞。此外,还有以碳酸酐酶 IX(carboxy anhydrase IX,CAIX)为靶点 CAR-T 细胞治疗肾细胞癌;以磷脂酰肌醇蛋白聚糖 3、甲胎蛋白、CD133 为靶点治疗肝细胞癌;以叶酸受体 α (folic acid receptor α , FR α)、黏蛋白 MUC16 为靶点治疗卵巢癌;以 CD70 为靶点治疗头颈部鳞癌和胶质瘤等一系列研究,都为 CAR-T 细胞治疗实体瘤提供了多样的可能性^[33-36]。

2 CAR-T 细胞治疗实体瘤的挑战与改进

CAR-T 作为当今最具特色的免疫疗法之一,在各种血液恶性肿瘤的治疗中表现出非凡的临床疗效,然而,在 CAR-T 取得阶段性的辉煌时,也会遇到挑战和障碍。在实体瘤的应用上目前面临的挑战如下。(1)缺乏肿瘤特异性抗原:前文介绍了如 CEA、HER-2、EGFR 等诸多靶点,但大多数为肿瘤相关性抗原,且因肿瘤异质性的存在,仍有较大脱靶风险。(2)安全性:治疗中出现的移植物抗宿主病 (graft-versus-host disease, GVHD)、细胞因子释放综合征 (CRS)、肿瘤溶解综合征等严重并发症也是目前亟待解决的问题。(3)CAR-T 细胞的归巢及维持能力:回输的 CAR-T 细胞需要穿过细胞外基质到达局部肿瘤组织才能发挥杀伤作用,如何提高 CAR-T 细胞迁移至肿瘤组织的能力及效率是一个重要的研究方向。(4)肿瘤免疫抑制微环境的限制:肿瘤微环境中的免疫抑制细胞因子如转化生长因子(TGF)- β 和 IL-10、免疫抑制细胞、免疫检查点抑制蛋白等均会显著抑制 CAR-T 细胞的功能和活力,影响治疗效果。面对上述挑战,研究人员利用基因工程手段设计抑制性 CAR 分子、双靶点或者多靶点的 CAR-T 细胞来提高肿瘤杀伤效应,降低脱靶风险。为避免治疗副作用,有研究发现在 CAR-T 治疗中 CRS 的发生可以采用 IL-6 受体阻断剂托珠单抗和糖皮质激素类药物进行干预,同时,Cho 等^[37] 构建了一种名为“SUPRA CAR”的 CAR-T 细胞,加入竞争性片段来调节 CAR-T 细胞活性,避免或减轻 CRS。此外,有研究团队通过 CRISPR/Cas9 构建了通用型 CAR-T 细胞,发现其可以减少宿主针对异体细胞发生的免疫排斥反应,避免 GVHD^[38]。另一方面研究人员通过改造 CAR-T 细胞使其不表达免疫抑制分子、设计同时靶向肿瘤细胞及免疫抑制细胞的 CAR-T、将 CAR-T 细胞与免疫检查点抑制剂联合治疗或者制备靶向免疫检查点的 CAR-T 细胞等方案来改善全身或局部免疫抑制微环境^[39]。最后,CAR-T 细胞疗法通过与手术、化疗和放疗等传统治疗的联合,有望大幅度提升 CAR-T 细胞治疗的疗效,这也将是 CAR-T 细胞疗法未来的发展趋势。

3 展望

随着越来越多研究的进行,作为新型过继免疫治疗手段之一的 CAR-T 细胞在肿瘤治疗中展现出了精准医疗的美好前景。当然,走得越远,面临的挑战也会越多。但是,随着越来越多的新型 CAR-T 细胞加入到实体瘤治疗中以及对肿瘤发生发展的深入研究,面临的困难也终会迎刃而解。与癌症的斗争是艰难的,选择一个完美无缺的方案仍然很困难。但相信在不久的将来,一种更强大、更安全的 CAR-T 细胞免疫治疗是

值得医学研究者去追求和期待的。

参考文献

- [1] Wang JH, Chen SY, Xiao W, et al. CAR-T cells targeting CLL-1 as an approach to treat acute myeloid leukemia [J]. *J Hematol Oncol*, 2018, 11(1):7.
- [2] U. S. Food and Drug Administration. FDA approves CAR-T cell therapy to treat adults with certain types of large B-cell lymphoma [EB/OL]. (2017-10-18) https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/FDA_approves_CAR-T_cell_therapy_to_treat_adults_with_certain_types_of_large_B-cell_lymphoma.
- [3] Song DG, Ye QR, Poussin M, et al. A fully human chimeric antigen receptor with potent activity against cancer cells but reduced risk for off-tumor toxicity [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(25):21533-21546.
- [4] 葛玉凤, 韩东晖, 吴介恒, 等. CAR-T 细胞治疗用于实体瘤的研究进展 [J]. *转化医学电子杂志*, 2017, 4(10):50-55.
- [5] Teachey DT, Lacey SF, Shaw PA, et al. Identification of predictive biomarkers for cytokine release syndrome after chimeric antigen receptor T-cell therapy for acute lymphoblastic leukemia [J]. *Cancer Discov*, 2016, 6(6):664-679.
- [6] Chmielewski M, Abken H. TRUCKs: the fourth generation of CARs [J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2015, 15(8):1145-1154.
- [7] Sommermeyer D, Hill T, Shamah SM, et al. Fully human CD19-specific chimeric antigen receptors for T-cell therapy [J]. *Leukemia*, 2017, 31(10):2191-2199.
- [8] Feng K, Guo Y, Dai H, et al. Chimeric antigen receptor-modified T cells for the immunotherapy of patients with EGFR-expressing advanced relapsed/refractory non-small cell lung cancer [J]. *Sci China Life Sci*, 2016, 59(5):468-479.
- [9] Guo YL, Feng KC, Liu Y, et al. Phase I study of chimeric antigen receptor-modified T cells in patients with EGFR-positive advanced biliary tract cancers [J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(6):1277-1286.
- [10] Yusufi N, Mall S, Bianchi HO, et al. In-depth characterization of a TCR-specific tracer for sensitive detection of tumor-directed transgenic T cells by immuno-PET [J]. *Theranostics*, 2017, 7(9):2402-2416.
- [11] O'Rourke DM, Nasrallah MP, Desai A, et al. A single dose of peripherally infused EGFRvIII-directed CAR T cells mediates antigen loss and induces adaptive resistance in patients with recurrent glioblastoma [J]. *Sci Transl Med*, 2017, 9(399):eaaa0984.
- [12] Jiang H, Guo HP, Kong J, et al. Selective targeting of glioblastoma with EGFRvIII/EGFR bi-targeted chimeric antigen receptor T cell [J]. *Cancer Immunol Res*, 2018, 6(1):1314-1326.
- [13] Ahmed N, Brawley VS, Hegde M, et al. Human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-specific chimeric antigen receptor-modified T cells for the immunotherapy of HER2 positive sarcoma [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(15):1688-1696.
- [14] Feng K, Liu Y, Guo Y, et al. Phase I study of chimeric antigen receptor modified T cells in treating HER2-positive advanced biliary tract cancers and pancreatic cancers [J]. *Protein Cell*, 2018, 9(10):838-847.
- [15] Han YL, Liu CY, Li GH, et al. Antitumor effects and persistence of a novel HER2 CAR T cells directed to gastric cancer in preclinical

- models[J]. *Am J Cancer Res*, 2018, 8(1):106-119.
- [16] Priceman SJ, Tilakawardane D, Jeang B, et al. Regional delivery of chimeric antigen receptor-engineered T cells effectively targets HER2+ breast cancer metastasis to the brain[J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(1):95-105.
- [17] Zuo BL, Yan B, Zheng GX, et al. Targeting and suppression of HER3-positive breast cancer by T lymphocytes expressing a heregulin chimeric antigen receptor[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2018, 67(3):393-401.
- [18] Katz SC, Burga RA, McCormack E, et al. Phase I hepatic immunotherapy for metastases study of intra-arterial chimeric antigen receptor-modified T-cell therapy for CEA+ liver metastases[J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(14):3149-3159.
- [19] Zhang CC, Wang Z, Yang Z, et al. Phase I escalating-dose trial of CAR-T therapy targeting CEA+ metastatic colorectal cancers[J]. *Mol Ther*, 2017, 25(5):1248-1258.
- [20] Hassan R, Thomas A, Alewine C, et al. Mesothelin immunotherapy for cancer: ready for prime time? [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(34):4171-4179.
- [21] Lanitis E, Poussin M, Hagemann IS, et al. Redirected antitumor activity of primary human lymphocytes transduced with a fully human anti-mesothelin chimeric receptor [J]. *Mol Ther*, 2012, 20(3):633-643.
- [22] Beatty GL, Haas AR, Maus MV, et al. Mesothelin-specific chimeric antigen receptor mRNA-engineered T cells induce anti-tumor activity in solid malignancies [J]. *Cancer Immunol Res*, 2014, 2(2):112-120.
- [23] Brown CE, Alizadeh D, Starr R, et al. Regression of glioblastoma after chimeric antigen receptor T-cell therapy [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(26):2561-2569.
- [24] Tanyi JL, Stashwick C, Plesa G, et al. Possible compartmental cytokine release syndrome in a patient with recurrent ovarian cancer after treatment with mesothelin-targeted CAR-T cells [J]. *J Immunother*, 2017, 40(3):104-107.
- [25] Beatty GL, O'Hara MH, Lacey SF, et al. Activity of mesothelin-specific chimeric antigen receptor T cells against pancreatic carcinoma metastases in a phase I trial [J]. *Gastroenterology*, 2018, 155(1):29-32.
- [26] Owens GL, Sheard VE, Kalaitidou M, et al. Preclinical assessment of CAR T-cell therapy targeting the tumor antigen 5T4 in ovarian cancer [J]. *J Immunother*, 2018, 41(3):130-140.
- [27] Kiesgen S, Chicaybam L, Chintala NK, et al. Chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy for thoracic malignancies [J]. *J Thorac Oncol*, 2018, 13(1):16-26.
- [28] He JC, Zhang ZW, Lv S, et al. Engineered CAR T cells targeting mesothelin by piggyBac transposon system for the treatment of pancreatic cancer [J]. *Cell Immunol*, 2018, 329:31-40.
- [29] Louis CU, Savoldo B, Dotti G, et al. Antitumor activity and long-term fate of chimeric antigen receptor-positive T cells in patients with neuroblastoma [J]. *Blood*, 2011, 118(23):6050-6056.
- [30] Geldres C, Savoldo B, Hoyos V, et al. T lymphocytes redirected against the chondroitin sulfate proteoglycan-4 control the growth of multiple solid tumors both in vitro and in vivo [J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(4):962-971.
- [31] Wei XR, Lai YX, Li J, et al. PSCA and MUC1 in non-small-cell lung cancer as targets of chimeric antigen receptor T cells [J]. *Oncoimmunology*, 2017, 6(3):e1284722.
- [32] Li N, Liu SH, Sun MJ, et al. Chimeric antigen receptor-modified T cells redirected to EphA2 for the immunotherapy of non-small cell lung cancer [J]. *Transl Oncol*, 2018, 11(1):11-17.
- [33] Pan ZY, Di SM, Shi BZ, et al. Increased antitumor activities of glypican-3-specific chimeric antigen receptor-modified T cells by coexpression of a soluble PD1-CH3 fusion protein [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2018, 67(10):1621-1634.
- [34] Liu H, Xu YY, Xiang JY, et al. Targeting alpha-fetoprotein (AFP)-MHC complex with CAR T-cell therapy for liver cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(2):478-488.
- [35] Park YP, Jin LC, Bennett KB, et al. CD70 as a target for chimeric antigen receptor T cells in head and neck squamous cell carcinoma [J]. *Oral Oncol*, 2018, 78:145-150.
- [36] Jin LC, Ge HT, Yang CL, et al. Imst-25. cd70-a novel target of car-t-cell therapy for gliomas [J]. *Neuro-Oncology*, 2016, 18(Suppl 6):vi91-vi92.
- [37] Cho JH, Collins JJ, Wong WW. Universal chimeric antigen receptors for multiplexed and logical control of T cell responses [J]. *Cell*, 2018, 173(6):1426-1438.
- [38] Ren J, Liu X, Fang C, et al. Multiplex genome editing to generate universal CAR T cells resistant to PD1 inhibition [J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(9):2255-2266.
- [39] Khalil DN, Smith EL, Brentjens RJ, et al. The future of cancer treatment: immunomodulation, CARs and combination immunotherapy [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2016, 13(6):394.

收稿日期:2019-05-23 修回日期:2019-06-22 编辑:石嘉莹