



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.XXXXX.XX.01

文章编号: 2095-1264(XXXXX)XX-0001-10

嵌合抗原受体介导的抗肿瘤细胞治疗的发展^{*}

秦浩越^{1,2}, 言欢^{1,2}, 张星^{1,2}, 黄哲², 陈阳倩^{1,2}, 张聿达^{1,2}, 向思琦², 张永昌^{1,2*}, 杨农^{1,2*}, 曾亮^{1,2*}

(¹南华大学衡阳医学院, 湖南省肿瘤医院研究生协作培养基地, 湖南衡阳, 421001;

²湖南省肿瘤医院肺胃肠内科, 湖南长沙, 410013)

摘要: 嵌合抗原受体(CAR)技术驱动的T细胞疗法在肿瘤治疗中展示了巨大的创新潜力,尤其在血液肿瘤方面取得了显著成果。通过精准改造患者或供体细胞,使其能够特异性识别并清除肿瘤细胞,此策略已进入临床实践的新阶段。尽管如此,CAR-T细胞疗法在实体瘤治疗中的效果尚未达到预期,并且其潜在的不良反应仍引起广泛关注。随着科技的不断进步,基于CAR技术改造的多种细胞类型,如NK细胞、巨噬细胞、NKT细胞及 $\gamma\delta$ T细胞等,正在被纳入肿瘤治疗研究,拓展了治疗前景。本综述深入探讨了CAR技术的最新进展及其在细胞疗法中的应用,为抗肿瘤治疗提供潜在的新思路和可能性。

关键词: 嵌合抗原受体; 临床试验; 免疫细胞; 造血干/祖细胞; 诱导性多能干细胞

中图分类号: R730.51;R318 **文献标识码:** A

Progression of chimeric antigen receptor-mediated antitumor cell-based therapy^{*}

QIN Haoyue^{1,2}, YAN Huan^{1,2}, ZHANG Xing^{1,2}, HUANG Zhe², CHEN Yangqian^{1,2}, ZHANG Yuda^{1,2}, XIANG Siqi²,

ZHANG Yongchang^{1,2*}, YANG Nong^{1,2*}, ZENG Liang^{1,2*}

(¹Graduate Collaborative Training Base of Hunan Cancer Hospital, Hengyang Medical School, University of South China, Hengyang, 421001, Hunan, China; ²Department of Pulmonary and Gastrointestinal Medicine, Hunan Cancer Hospital, Changsha, 410013, Hunan, China)

Abstract: Chimeric antigen receptor (CAR) technology-driven T cell therapies have demonstrated great innovation potential in the treatment of tumors, with notable results especially in hematological tumors. By precisely modifying patient or donor cells to specifically recognize and remove tumor cells, this strategy has entered a new phase of clinical practice. Nevertheless, CAR-T cell therapy has not yet achieved the expected results in the treatment of solid tumors, and its potential adverse effects still cause widespread concern. With the continuous advancement of science and technology, multiple cell types modified on the base of CAR technology, such as NK cells, macrophages, NKT cells, and $\gamma\delta$ T cells, are being included in tumor treatment studies, expanding the therapeutic outlook. This review delves into the latest advances in CAR technology and its application in cell therapy, providing potential new ideas and possibilities for anti-tumor therapy.

Keywords: Chimeric antigen receptor; Clinical trial; Immune cell; Hematopoietic stem/progenitor cell; Induced pluripotent stem cell

^{*}基金项目:湖南省科技创新计划临床医疗技术创新引导项目(2021SK51105);湖南省科技创新计划湖湘青年英才项目(2021RC3118)。

作者简介:秦浩越,男,硕士研究生,研究方向:肺胃肠道肿瘤。

^{*}通信作者:张永昌,男,博士,副主任医师,研究方向:肺胃肠道肿瘤;杨农,男,硕士研究生导师,主任医师,研究方向:肺胃肠道肿瘤;曾亮,女,博士,副主任医师,研究方向:肺胃肠道肿瘤。

0 前言

在近几十年的发展历程中,抗肿瘤治疗经历了从传统的手术切除、放疗及化疗逐渐向更为精准的分子靶向疗法和免疫治疗的转变^[1-2]。这些进步在一定程度上提升了特定肿瘤类型的治疗效果,然而,对于众多难以治疗和易于复发的肿瘤,有效的治疗手段依旧受限。尤其是实体肿瘤的治疗,其效果受到肿瘤微环境复杂性及肿瘤细胞异质性的显著影响,常导致治疗效果不佳及治疗耐药性的产生^[3-4]。

面对诸多挑战,科研人员开始探索新颖的治疗方案。细胞疗法,尤其是过继性细胞疗法(adoptive cell therapy, ACT),通过增强或改造患者自身或供体的细胞来攻击肿瘤细胞,已显示出巨大的潜力。其中,经抗原嵌合受体(chimeric antigen receptor, CAR)改造的T细胞(CAR-T)疗法作为ACT的代表,在抗血液肿瘤治疗中取得了显著成就^[5],标志着细胞疗法在肿瘤治疗领域的重大突破。尽管存在成本高、技术复杂和潜在不良反应等挑战,细胞疗法已成为抗肿瘤治疗研究的焦点,预示着治疗将朝向更加个性化和有效的方向发展。本综述将以CAR-T疗法为主,全面介绍CAR技术的发展历程,系统描述经CAR技术改造的各类细胞疗法在临床试验中的研究进展、面临的挑战及未来的发展方向。

1 CAR的构造

CAR是一种专门设计的合成蛋白,用于增强细胞特异性识别和清除肿瘤细胞的能力。它由三个主要部分组成:细胞外结构域、跨膜结构域和细胞内结构域^[6]。

细胞外结构域主要包括单链可变片段(single-chain variable fragment, scFv)和连接铰链区^[7]。scFv是一种工程化的蛋白结构,可以帮助CAR-T细胞识别和结合肿瘤细胞表面的特定标记,也称为肿瘤相关抗原(tumor-associated antigen, TAA)。这种识别机制不依赖于主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)系统,从而帮助免疫细胞绕过肿瘤细胞可能采取的MHC介导的免疫逃逸策略^[8]。连接铰链区则是一个关键的连接部位,通常来源于IgG或CD8 α /CD28等分子。这一区域的长度和结构可以进行调整,以调节CAR信号的强度和免疫细胞的功能^[9]。跨膜结构域对CAR在细胞表

面的表达和稳定性有重要影响,也是信号传递效率和CAR-T细胞功能的关键因素。常用的跨膜结构域来源于CD4、CD8 α 、CD28等蛋白^[9]。在细胞内结构域中,CAR包含共刺激结构域和激活结构域。其中,共刺激结构域的关键作用在于增强经CAR改造的免疫细胞的活性与持久性,如CD28促进T细胞的扩增和初期的杀伤功能,4-1BB延长改造细胞的生存时间并增强其记忆功能^[10]。激活结构域通常采用CD3 ζ 链,该链含有关键的信号传递元素——免疫受体酪氨酸激活基序(immunoreceptor tyrosine-based activation motif, ITAM)。在CAR结合到目标抗原时,这些元素能够传递激活信号给CAR-T细胞,从而促使这些细胞执行免疫功能,例如分泌细胞因子和直接杀伤肿瘤细胞^[7, 11]。

2 CAR-T细胞

2.1 T细胞在CAR的应用

T细胞是循环淋巴细胞的重要组成部分,在人体免疫系统中扮演核心角色。它们具有多种表面分子特征,这些特征使得T细胞可以根据其功能被细分为多种亚型,包括但不限于初始T细胞、细胞毒性T细胞、辅助T细胞、调节性T细胞和记忆性T细胞^[12]。根据T细胞表面受体(T cell receptor, TCR)的不同组成,T细胞可进一步分为 $\alpha\beta$ T细胞(表达由 α 链和 β 链组成的TCR)和 $\gamma\delta$ T细胞(表达由 γ 链和 δ 链组成的TCR)^[13]。其中, $\alpha\beta$ T细胞是目前研究最为广泛的T细胞亚型,特别是其内部的CD8⁺细胞毒性T细胞亚型,能够直接杀伤肿瘤细胞^[14],也是CAR-T细胞在抗肿瘤中最常使用的亚型。

针对肿瘤细胞的CAR-T疗法是CAR技术应用最早和最广泛的一种形式。Rosenberg最初提出了利用患者自身的免疫细胞攻击肿瘤细胞的概念,并通过使用黑色素瘤患者的肿瘤浸润性淋巴细胞(tumor-infiltrating lymphocytes, TILs)进行实验来展示这一思路^[15]。为了解决某些肿瘤的低免疫原性问题,以色列科学家Zelig Eshhar教授开发了CAR技术,研发出能够绕过MHC限制的第一代CAR-T细胞。他将特定的TAA对应的scFv与Fc ϵ RI受体(γ 链)或CD3复合物(ζ 链)融合构成了CAR,并成功通过基因工程技术在T细胞表面表达这些CAR,使得T细胞能直接特异性识别并结合TAA而实现对肿瘤细胞的杀伤^[16]。然而,这些细胞在维持长期活性方面表现不足^[16]。为改善这一局限,Carl H. June团队

设计了第二代 CAR-T 细胞,通过引入共刺激结构域(如 CD137),其疗效得到显著增强^[17]。第一个使用第二代 CAR-T 细胞治疗的急性淋巴细胞白血病患者自 2012 年接受治疗至今,无癌生存期已超过 10 年,成为医学史上的奇迹。第三代 CAR-T 细胞在第二代的基础上试图通过增加一个共刺激结构域提高活性,但研究显示其在抗肿瘤治疗中的效果并未明显优于第二代^[17]。第四代 CAR-T 细胞引入特异性细胞因子或自杀基因,旨在提升治疗效果的同时控制潜在毒性^[18]。第五代致力于实现通用 CAR-T 细胞的规模化生产,以提高治疗的可获得性与成本效益,但需克服更高的技术壁垒和满足更严格的安全性要求。尽管 CAR 技术不断创新发展,第二代 CAR 技术仍是目前用于细胞改造的首选技术(图 1)。

全球已有 10 款 CAR-T 细胞治疗产品获得美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)或中国国家药品监督管理局(National Medical Products Administration, NMPA)批准上市。其中,基于 ZUMA-1 研究的阿基仑赛注射液(Axicabtagene Ciloleuceel Injection)于 2021 年 6 月在中国获批^[19],成为针对特定大 B 细胞淋巴瘤的成人患者的首个 CAR-T 细胞治疗产品。此外,传奇生物开发

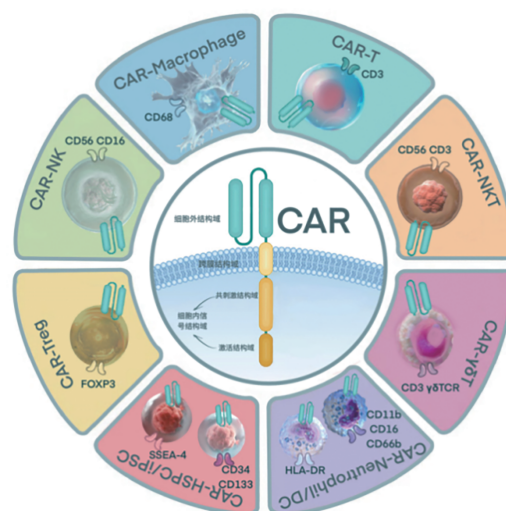


图 1 经 CAR 改造的十类细胞

Fig. 1 Ten types of cells modified by CAR

的 Carvykti 于 2022 年 2 月获 FDA 批准,并于同年 5 月获得欧盟的有条件批准,标志着首个获 FDA 认可的国产 CAR-T 治疗药物的诞生。然而,当前所有上市的 CAR-T 细胞治疗药物均针对血液肿瘤。在实体瘤治疗方面,CAR-T 疗法显示的临床效果尚未达到预期,这反映出 CAR 技术及 CAR-T 疗法在发展中仍面临重大挑战。

表 1 在全球推出的 10 种已获批准上市的 CAR-T 治疗药物

Tab.1 10 approved CAR-T drugs launched worldwide

研发公司	药物名称	靶点	适应证	批准机构	获批时间
复兴凯特	阿基仑赛注射液	CD19	大 B 细胞淋巴瘤	NMPA	2021-06
药明巨诺	瑞基奥仑赛注射液	CD19	大 B 细胞淋巴瘤	NMPA	2021-12
驯鹿生物	伊基奥仑赛注射液	BCMA	多发性骨髓瘤	NMPA	2023-06
合源生物	纳基奥仑赛注射液	CD19	B 细胞急性白血病	NMPA	2023-11
诺华	Kymriah	CD19	大 B 细胞淋巴瘤/急性白血病/滤泡性淋巴瘤	FDA	2017-08
复兴凯特	Yescarta	CD19	大 B 细胞淋巴瘤/滤泡性淋巴瘤	FDA	2017-10
复兴凯特	Tecartus	CD19	套细胞淋巴瘤/B 细胞急性白血病	FDA	2020-07
百时美施贵宝	Breyanzi	CD19	大 B 细胞淋巴瘤	FDA	2021-02
百时美施贵宝	Abecma	BCMA	多发性骨髓瘤	FDA	2021-03
传奇生物	Carvykti	BCMA	多发性骨髓瘤	FDA	2022-02

截至 2024 年 4 月,在 ClinicalTrials.gov 网站上已经登记了超过 1000 项关于 CAR-T 疗法的临床研究项目,其中约 50% 由中国研究者发起。此外,中国临床试验注册中心也已经注册了逾 200 项与 CAR-T 疗法相关的临床研究。这些数据充分显示了中国在 CAR-T 疗法研发领域正迈向一个加速发展的阶段。

2.2 挑战与展望

以 CAR-T 疗法为代表的细胞治疗在血液肿瘤治疗中已取得重大进展。然而,细胞因子释放综合征(cytokine release syndrome, CRS)、免疫效应细胞相关神经毒性综合征(immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS)及移植物抗宿主病(graft-versus-host disease, GVHD)等不良反应仍

是该疗法面临的重大挑战。研究显示,通过药物干预或基因编辑技术降低 CAR-T 细胞中的 IFN- γ 可以减轻这些副作用,并提高治疗的持久性与抗肿瘤效能^[20]。进一步探索使用抑制性抗体或小分子调节 CAR 活性的方法,可防止过度激活引发的严重不良反应^[21]。异体 CAR-T 细胞的应用因 GVHD 和免疫排斥问题而受到限制,因而增加了应用成本。与成人 T 细胞相比,脐带血来源的 T 细胞成熟度较低,免疫原性更低,且增殖能力更强,使用经过 CAR 改造的脐带血 T 细胞可以有效降低 GVHD 风险^[22]。利用 CRISPR/Cas9 技术将 CAR 插入 TRAC 位点,破坏 TCR 信号转导,也可有效抑制 GVHD,为同种异体及通用型 CAR-T 细胞的开发开辟新途径^[23-24]。此外,实体瘤的高异质性、肿瘤微环境的免疫抑制、对 CAR-T 细胞转运和浸润的干扰及脱靶效应均限制了 CAR-T 细胞治疗实体瘤的效果。这些问题需要通过不断优化 CAR 结构、选择 T 细胞来源及探索联合疗法来进一步解决。

3 CAR-自然杀伤细胞(natural killer, NK)细胞

3.1 NK 细胞在 CAR 的应用

NK 细胞是先天免疫系统的重要组成部分,不仅直接杀伤肿瘤细胞,还可通过调节 T 细胞和 B 细胞应答来影响适应性免疫,在肿瘤微环境中的作用尤为关键^[25-26]。NK 细胞约占循环淋巴细胞的 5%~10%,通常通过 CD56 和 CD16 的表面表达量进行分类^[27-28]。

自 20 世纪 70 年代以来,对 NK 细胞的研究不断深入。从美国的 Ronald Herberman 教授和瑞典的 Rolf Kiessling 对 NK 细胞的发现、早期的命名与分类^[29-30],到“自我缺失”假说的提出^[31],这些研究深化了对 NK 细胞抗肿瘤机制的理解。早期研究显示,自体或异体 NK 细胞治疗对血液肿瘤和实体瘤具有潜在疗效^[32]。CAR-T 疗法成功的同时也推动着 CAR-NK 疗法研究快速进展。NK-92 细胞系由于其无限增殖潜力,在 CAR-NK 疗法中得到应用,并在临床前研究中显示出对肿瘤细胞的有效杀伤^[33-34]。江苏省血液研究所针对复发和难治性急性髓性白血病(acute myeloid leukemia, AML)患者的 CD33-CAR NK-92 疗法安全性研究(NCT02944162)是 CAR NK-92 细胞治疗的首次人体临床试验,显示了较低的不良反应发生率^[35]。研究人员还通过 CAR 技术改造诱导性多能干细胞(induced pluripotent stem cell, iPSC)衍生的 NK 细胞^[36],旨在提供可

持续供应的 CAR-NK 细胞。此外,MD 安德森癌症中心利用从脐带血中提取的 NK 细胞,通过 CAR 技术改造,成功制备针对 CD19 的 CAR-NK 细胞。在治疗 B 细胞淋巴瘤的 11 例患者中,该疗法取得了 73%(8/11)的响应率,其中 7 例患者实现完全缓解。此外,治疗过程中未观察到 CRS、ICANS 及 GVHD 等毒性反应^[37]。

3.2 挑战与展望

与 CAR-T 细胞类似,经过 CAR 技术改造的 NK 细胞在临床应用中同样面临多个挑战,包括细胞在体内的持久性不足、转移至肿瘤部位的困难、免疫抑制微环境的影响、慢病毒转导效率低等。解决这些问题的策略可能包括使用外源性细胞因子、增强 NK 细胞的趋化因子受体表达、敲除抑制性分子如 TGF- β 2 的基因,或联合使用相关抑制剂。

尽管存在挑战,CAR-NK 疗法展现出比 CAR-T 疗法更高的安全性。异体来源的 NK 细胞输注具有更好的耐受性,较少引发如 GVHD 等严重不良反应。这使 CAR-NK 可能成为更安全的选择,特别适用于多样化患者群体。NK 细胞来源丰富,包括外周血、脐带血、多能干细胞及 NK 细胞系,便于大规模生产和临床应用。CAR-NK 疗法结合了 NK 细胞的自然杀伤能力与通过基因工程增强的特异性识别能力,展现出治疗实体瘤的巨大潜力。随着技术进步和临床试验的深入,CAR-NK 疗法有望在未来几年达到临床关键阶段,为肿瘤治疗带来新希望。

4 CAR-巨噬细胞(CAR-macrophage, CAR-M)

4.1 巨噬细胞在 CAR 的应用

巨噬细胞是免疫系统的关键组成部分,主要表达 CD68,对肿瘤免疫监视起到重要作用,并且能够穿透并浸润肿瘤组织,影响其生长与发展^[38-39]。随着 CAR 技术的发展,研究者开始将其应用于巨噬细胞以攻击实体瘤。2017 年,宾夕法尼亚大学的研究团队证实,成功改造后的巨噬细胞重新输回小鼠体内后能显著抑制实体瘤生长,并显示出良好的安全性^[40]。2020 年,研究人员展示了靶向 HER2 的 CAR-M 细胞在肿瘤小鼠模型中的显著抗肿瘤效果^[41]。基于这些进展,Carisma Therapeutics 公司开发的 CT-0508 获得 FDA 批准,启动针对复发/难治性 HER2 过表达实体瘤患者的首个 CAR-M 疗法临床试验(NCT04660929)。初步结果验证了 CAR-M 细胞疗法的安全性、耐受性和可行性,为实体瘤免疫

治疗开辟了新路径^[42]。Carisma Therapeutics 官方网站公布了两项针对 HER2 过表达实体瘤的研究,即 CT-0508 与 PD-1 单抗(帕博利珠单抗)的联合治疗方案,以及另一项单独的 CT-0525 疗法,均已进入 I 期临床开发阶段。由 MaxCyte 公司进行的 MCY-M11 相关的临床试验(NCT03608618),是一项利用针对间皮素(mesothelin)的 CAR-M 细胞疗法来治疗复发/难治性卵巢癌和腹膜间皮瘤的研究^[43],进一步证明了 CAR-M 疗法在实体瘤治疗领域的应用潜力。

国内对于 CAR-M 疗法开发的研究也较活跃。浙江大学研究的 CAR-iMac 源自 iPSC,在小鼠的血液瘤和实体瘤模型中显示了显著的抗肿瘤效果^[44]。张进教授团队设计的第二代 iPSC 来源的 CAR-M 为实体瘤治疗提供了进一步的理论支持^[45]。赛元生物开发的 CAR-M 产品 SY001 细胞注射液相关的临床试验于 2023 年 4 月启动,成为国内首个 CAR-M 疗法研究的临床起点。2023 年 5 月和 7 月,鲲石生物和元迈生物分别通过徐州医科大学附属医院和中国人民解放军东部战区总医院启动了针对实体瘤的 CAR-M 疗法研究者主导的临床研究(investigator-initiated trial, IIT)。

4.2 挑战与展望

CAR-M 疗法面临的挑战包括外源性 CAR-M 细胞在体内的增殖能力较低,这限制了其广泛的抗肿瘤治疗能力。此外,多数 CAR-M 细胞经过肺部循环后主要聚集在肝脏,限制了其在肿瘤局部的浓度和治疗效果。随着治疗的进行,肿瘤细胞的抗原逃逸和耐药复发问题也逐渐显现。研究者正通过基因编辑技术和联合疗法提高 CAR-M 的活性和增殖能力,实现对多个抗原靶点的识别,并促进其向肿瘤部位的迁移。尽管 CAR-M 的体内循环时间较短,但其不良反应率更低,更易于浸润肿瘤微环境。CAR-M 能直接吞噬肿瘤细胞,并促进抗原提呈,增强 T 细胞的杀伤作用^[46],在实体瘤治疗中显示出独特优势。与传统的 CAR-T 细胞相比,CAR-M 细胞的这些特性使其特别适用于难以被 CAR-T 渗透的肿瘤微环境。虽然相关的临床研究不多,且大多数处于临床前阶段,但 CAR-M 作为一种新兴的细胞治疗手段,在实体瘤治疗领域已逐步显示出潜力。

5 CAR-自然杀伤 T 细胞(natural killer T cells, NKT)

5.1 NKT 细胞在 CAR 的应用

NKT 细胞自 1986 年首次被科学家发现以来,逐

步受到研究者关注,尤其是在 2004 年《Nature Reviews Immunology》对其进行详细描述后^[47]。NKT 细胞是一种独特的 T 细胞亚群,具备 T 细胞的特性与 NK 细胞的部分功能,其表面通常共表达 CD3 和 CD56,不仅具备特异性和非特异性的杀伤能力,还能通过分泌多种细胞因子和趋化因子或直接相互作用调节免疫细胞的招募、激活和免疫反应^[48-49]。2014 年,研究者开发了靶向 GD2 的特异性 CAR-NKT 细胞,并验证了其对神经母细胞瘤的抗肿瘤活性^[50]。该团队随后公布的相关的 I 期临床试验(NCT03294954)数据标志着全球首个 CAR-NKT 疗法的临床应用,并展现了良好的安全性和有效性^[51]。目前,还有 4 项 CAR-NKT 疗法相关的临床试验正在进行,其中 3 项针对 B 细胞恶性肿瘤(NCT04814004、NCT03774654、NCT05487651),1 项针对肾细胞癌(NCT06182735)。

5.2 挑战与展望

CAR-NKT 疗法面临的一个重要问题是 NKT 细胞数量不足,但最新研究已通过使用造血干细胞(hematopoietic stem cell, HSC)诱导分化,成功产生了大量的恒定自然杀伤 T 细胞(invariant natural killer T cell, iNKT)^[52]。尽管如此,如何长期维持 CAR-NKT 细胞在体内的抗肿瘤活性和增殖能力仍是一大挑战。研究者已尝试将如 IL-15 等细胞因子集成到 CAR 结构中,以提高其活性和增殖能力^[53-54]。

与传统的 CAR-T 疗法相比,CAR-NKT 细胞的不良反应发生率更低,且尚未报告发生 GVHD,显著提高了疗法的安全性。此外,CAR-NKT 细胞显示出更强的抗肿瘤效果,能消除复发的淋巴瘤,并能穿过血脑屏障消灭脑肿瘤^[55]。这些特性使 CAR-NKT 疗法成为治疗脑肿瘤及其他难治性实体瘤的有希望的新方法。

6 CAR- $\gamma\delta$ T 细胞

6.1 $\gamma\delta$ T 细胞在 CAR 的应用

$\gamma\delta$ T 细胞可特征性地表达 CD3 与 $\gamma\delta$ TCR(γ 链和 δ 链组成的受体),占 T 细胞总数的 0.5%~5%,同时具有适应性免疫的 TCR 标志和无需 MHC 分子介导的先天性免疫功能^[13, 19, 56]。Rischer 等人首次报道了经 CAR 改造后 $\gamma\delta$ T 细胞的细胞毒性^[57]。后续的临床前研究证实了 CAR- $\gamma\delta$ T 细胞的抗原依赖与非依赖的双重靶向抗肿瘤能力^[58-59]。2022 年,MD 安德森癌症中心公布了针对 CD20 的同种异体 CAR- $\gamma\delta$ T

疗法(ADI-001)的 I 期临床试验(NCT04735471)数据。ADI-001 作为全球首款进入临床试验的 CAR- $\gamma\delta$ T 疗法,其初步结果显示,在 9 例患者中,最佳总体反应率和完全应答率均达到 78%(7/9)。更重要的是,试验中没有发生 3 级或更高级别的 CRS 或 ICANS,也没有发生 GVHD 事件(数据来自第 64 届美国血液学会年会报告)。截至 2024 年 3 月,已有 10 余项 CAR- $\gamma\delta$ T 疗法的临床试验在 ClinicalTrials.gov 注册,涉及治疗血液肿瘤或实体瘤。

6.2 挑战与展望

$\gamma\delta$ T 细胞面临数量稀少和需要体内持久激活的挑战。研究显示,CAR 结构可能导致 $\gamma\delta$ T 细胞呈现耗竭表型^[60]。为此,Fisher 等人提出使用嵌合共刺激受体(chimeric costimulatory receptor,CCR)增强肿瘤抗原依赖性激活,同时保留 $\gamma\delta$ T 细胞的天然 TCR 功能和特异性^[61]。

CAR- $\gamma\delta$ T 细胞的主要优势在于其兼具适应性免疫和先天性免疫的特点,能在不依赖 MHC 的情况下识别和攻击肿瘤细胞,对抗 MHC 介导的免疫逃逸。此外, $\gamma\delta$ T 细胞的快速和强烈的免疫响应,特别是其能产生大量细胞因子如 IFN- γ ,使其成为攻击肿瘤细胞的理想工具。虽然 CAR- $\gamma\delta$ T 细胞疗法还处于研究初期阶段,但它结合适应性免疫和先天性免疫的能力在抗肿瘤领域具有巨大的发展潜力,有潜力成为一种通用型的免疫治疗方法,并有望为治疗难治性实体瘤提供新策略。

7 CAR-调节性 T 细胞(regulatory T cells, Treg)

7.1 Treg 细胞在 CAR 的应用

Treg 细胞属于 CD4⁺ T 细胞家族,其表面高表达 FOXP3,关键作用是抑制免疫过度激活和维护免疫平衡^[27]。CAR-Treg 疗法的研究目前主要集中在治疗慢性过敏性疾病如哮喘、自身免疫疾病如 1 型糖尿病、炎症性疾病如炎症性肠病、GVHD 等方面^[62-63]。最近在 ClinicalTrials.gov 注册的一项 I/II 期临床试验(NCT05114837)采用同种异体抗 CD19 CAR-Treg 细胞治疗成人复发/难治性急性淋巴细胞白血病,显示 CAR-Treg 疗法也在向抗肿瘤治疗方向发展。

7.2 挑战与展望

与传统 CAR-T 疗法主要增强免疫细胞对肿瘤细胞的攻击能力不同,CAR-Treg 疗法在调控免疫反应和防止免疫系统过度激活方面展现了其独特价

值。CAR-Treg 的免疫调节作用不仅有望在抗肿瘤治疗中发挥重要作用,还可能降低由传统 CAR-T 疗法引起的严重不良反应,如 CRS 和 GVHD。通过特定的靶向机制精确调节免疫系统,CAR-Treg 有助于减少对正常组织的攻击,从而降低不良反应的发生。不过,目前仍还需要更多临床研究去探索和验证。

8 CAR-中性粒细胞(neutrophil)/树突状细胞(dendritic cell, DC)

8.1 Neutrophil/DC 在 CAR 的应用

中性粒细胞是循环血液中最常见的白细胞类型,占有白细胞的 50%~70%,常表达 CD11b、CD16 和 CD66b 标志^[27, 64]。在肿瘤微环境中,中性粒细胞的角色复杂,它们既能促进肿瘤生长,也可能抑制肿瘤发展,显示出在抗肿瘤免疫治疗中的潜力^[64]。在前期研究中,已有研究者通过改造使中性粒细胞表达针对 HIV 的特异性嵌合免疫受体(chimeric immune receptor, CIR),这些改造后的细胞对 HIV 包膜蛋白表达的肿瘤细胞显示出显著的细胞毒性。但目前尚无 CAR-neutrophil 疗法的临床试验注册。

DC 细胞是最强大的抗原呈递细胞之一,通常高表达 HLA-DR,在启动和调节抗肿瘤免疫应答中发挥关键作用^[65]。目前,针对 CAR-DC 疗法的临床试验还较少。其中一项研究(NCT05585996)针对复发难治性 B 细胞淋巴瘤,探索靶向 CD19 的 CAR-T 与 CAR-DC 的联合治疗。此外,中国解放军总医院与浙江大学合作的研究正在进行针对 EphA2 蛋白及带有 KRAS 或 TP53 肿瘤突变肽的 CAR-DC 细胞治疗,旨在治疗难治性复发晚期或转移性实体肿瘤(NCT05631899、NCT05631886)。

8.2 挑战与展望

相较于 T 细胞,中性粒细胞和 DC 细胞的生命周期较短,且获取、改造及体外扩增更为困难。为此,目前研究中考虑使用 iPSC 或造血干细胞/祖细胞(hematopoietic stem/progenitor cell, HSPC)诱导分化成目标细胞^[66-67]。随着 CRISPR-Cas9 等基因编辑技术的进步,未来预计将开发出更有效、更安全的细胞改造方法。

在 CAR 疗法中,中性粒细胞和 DC 细胞各有其独特优势。中性粒细胞广泛存在于免疫系统中且反应迅速,一旦转化为 CAR-neutrophil,能够快速被动员至肿瘤微环境,直接参与肿瘤细胞的吞噬和杀

伤。而 DC 细胞作为抗原呈递的关键细胞,主要负责捕获、处理和提呈抗原以激活 T 细胞和其他免疫细胞。将 CAR 技术应用于 DC 细胞可以显著增强其抗原提呈能力,从而不仅促进针对肿瘤的特异性免疫应答,还能改善免疫环境,抵抗肿瘤微环境中的免疫抑制。在实体肿瘤治疗中,CAR-DC 尤其有望突破传统 CAR-T 疗法在渗透和活化肿瘤特异性免疫反应方面的局限。

9 CAR-HSPC/iPSC

9.1 HSPC/iPSC 在 CAR 的应用

HSPC 广泛存在于骨髓、脐带血及外周血中,典型标记为 CD34 和 CD133,通过自我更新及分化成为成熟血细胞,对人体终生造血功能至关重要^[68]。iPSC 则通过重新编程成体细胞以达到与胚胎干细胞相似的多能状态,通常高表达 SSEA-4、TRA-1-60 和 TRA-1-81,具有向任意细胞类型分化的能力^[69]。这两类干细胞在实现 CAR 疗法的持续性抗肿瘤免疫反应和克服免疫细胞获取难题中潜力巨大,因而受到关注。尽管基于 HSPC 的 CAR 基因修饰研究已表明 HSPC 可作为生成 CAR-M 的潜在来源^[70],但這些衍生细胞尚未进入临床试验。而由 iPSC 衍生的免疫细胞,如 Fate Therapeutics 公司开发的 FT819 (一种针对 CD19 的由 iPSC 衍生而来的 CAR-T 细胞治疗药物),已经 FDA 获批进入 I 期临床试验 (NCT04629729),标志着该领域的进展及 iPSC 技术在细胞疗法方面的创新潜力。

9.2 挑战与展望

CAR-HSPC 和 CAR-iPSC 的开发拓宽了 CAR 技术在不同免疫细胞应用的可能性。特别是 iPSC,因其从几乎所有体细胞获取的灵活性、无限量生产的潜力及易于遗传修饰的特性,成为极具吸引力的细胞来源。然而,这些技术的应用仍需谨慎处理一些问题,如确保 CAR-HSPC 能长期维持并产生多谱系细胞,避免脱靶效应及正常组织受损。同时,需控制 CAR-HSPC 和 CAR-iPSC 的生长和分化,防止过度增殖或恶性转化的风险。未来将需借助更精准的基因编辑和细胞工程技术来调控这些干细胞,并通过更多的临床研究来验证其效果和安全性。

10 总结与展望

细胞疗法已成为抗肿瘤治疗研究领域的焦点,尤其是 CAR-T 疗法在血液肿瘤治疗中已取得显著

进展。尽管 CAR-T 疗法对实体瘤的治疗效果有限,但研究者已开始将 CAR 技术应用于 NKT 细胞、 $\gamma\delta$ T 细胞和巨噬细胞等,以增强对实体瘤的治疗能力。目前的临床前研究和早期临床研究表明,这些经 CAR 改造的免疫细胞在实体瘤治疗中展现出强大的抗肿瘤潜力,并且这些细胞的抗肿瘤活性不完全依赖于 MHC 介导的抗原识别,从而具有更低的免疫排斥和 GVHD 风险,因而成为通用型 CAR 细胞疗法开发的有力候选。

目前,CAR 技术在实体瘤的应用仍面临诸多挑战,如靶抗原的异质性和表达不稳定性导致的靶向难度、肿瘤微环境的免疫抑制特性,以及 CAR 细胞在体内以及肿瘤部位的持久性和浸润能力不足。为应对这些挑战,开发多抗原靶向的 CAR 结构、改善 CAR 细胞对抑制性微环境的适应性、增强其迁移和浸润肿瘤组织的能力的策略,以及发掘和应用更多新的抗原靶点如 B7H3、EphA2、SLC45A2 和 Ex-NeoEpitopes,将是未来研究的关键方向。此外,CAR 细胞疗法可能引发的不良反应如 CRS 等,也是临床应用中必须谨慎管理的问题。不良反应的发生主要是由于 CAR 细胞激活后,大量细胞因子的急剧释放可能引起的一系列严重的系统性炎症反应。不良反应的临床表现多样,如 CRS 的症状范围从轻微的发热、乏力到重症的高热、低血压、多器官衰竭,神经毒性表现为头痛、精神状态改变、抽搐等。当前的管理策略包括使用靶向 IL-6 受体的抗体药物(托珠单抗)以及糖皮质激素来控制严重炎症反应。因此,进一步改善 CAR 的结构从而精确调控 CAR 介导的细胞活性和持久性,同时控制不良反应的发生,是未来 CAR 技术发展的关键方向。

细胞疗法的一个核心优势在于其能够与溶瘤病毒、放射疗法、免疫检查点抑制剂、细胞因子及癌症疫苗等多种治疗策略相结合,提供协同增效的治疗效果。随着细胞治疗技术的持续进步,联合更高安全性和疗效的药物将成为治疗癌症和其他疾病的优先选择。展望未来,更多的研究将致力于探索基于细胞的治疗方法,推动个性化医疗和精准治疗策略的发展,为患者提供更精确更有效的治疗方案。

参考文献

- [1] YE F, DEWANJEE S, LI Y H, et al. Advancements in clinical aspects of targeted therapy and immunotherapy in breast cancer [J]. Mol Cancer, 2023, 22(1): 105. DOI: 10.1186/s12943-

- 023-01805-y.
- [2] WANG C S, YUAN X, XUE J X. Targeted therapy for rare lung cancers: status, challenges, and prospects [J]. *Mol Ther*, 2023, 31(7): 1960-1978. DOI: 10.1016/j.ymlthe.2023.05.007.
- [3] NALLASAMY P, NIMMAKAYALA R K, PARTE S, et al. Tumor microenvironment enriches the stemness features: the architectural event of therapy resistance and metastasis [J]. *Mol Cancer*, 2022, 21(1): 225. DOI: 10.1186/s12943-022-01682-x.
- [4] DZOBO K, SENTHEBANE D A, DANDARA C. The tumor microenvironment in tumorigenesis and therapy resistance revisited [J]. *Cancers*, 2023, 15(2): 376. DOI: 10.3390/cancers15020376.
- [5] HASLAUER T, GREIL R, ZABORSKY N, et al. CAR T-cell therapy in hematological malignancies [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(16): 8996. DOI: 10.3390/ijms22168996.
- [6] ZHENG Z B, LI S Y, LIU M H, et al. Fine-tuning through generations: advances in structure and production of CAR-T therapy [J]. *Cancers*, 2023, 15(13): 3476. DOI: 10.3390/cancers15133476.
- [7] STOIBER S, CADILHA B L, BENMEBAREK M R, et al. Limitations in the design of chimeric antigen receptors for cancer therapy [J]. *Cells*, 2019, 8(5): 472. DOI: 10.3390/cells8050472.
- [8] ALNEFAIE A, ALBOGAMI S, ASIRI Y, et al. Chimeric antigen receptor T-cells: an overview of concepts, applications, limitations, and proposed solutions [J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2022, 10: 797440. DOI: 10.3389/fbioe.2022.797440.
- [9] FUJIWARA K, TSUNEI A, KUSABUKA H, et al. Hinge and transmembrane domains of chimeric antigen receptor regulate receptor expression and signaling threshold [J]. *Cells*, 2020, 9(5): 1182. DOI: 10.3390/cells9051182.
- [10] ROSELLI E, BOUCHER J C, LI G B, et al. 4-1BB and optimized CD28 co-stimulation enhances function of human mono-specific and bi-specific third-generation CAR T cells [J]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9(10): e003354. DOI: 10.1136/jitc-2021-003354.
- [11] SMIRNOV S, MATEIKOVICH P, SAMOCHERNYKH K, et al. Recent advances on CAR-T signaling pave the way for prolonged persistence and new modalities in clinic [J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1335424. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1335424.
- [12] SUN L N, SU Y H, JIAO A J, et al. T cells in health and disease [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 235. DOI: 10.1038/s41392-023-01471-y.
- [13] HU Y, HU Q L, LI Y S, et al. $\gamma\delta$ T cells: origin and fate, subsets, diseases and immunotherapy [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 434. DOI: 10.1038/s41392-023-01653-8.
- [14] RASKOV H, ORHAN A, CHRISTENSEN J P, et al. Cytotoxic CD8⁺ T cells in cancer and cancer immunotherapy [J]. *Br J Cancer*, 2021, 124(2): 359-367. DOI: 10.1038/s41416-020-01048-4.
- [15] ROSENBERG S A, SPIESS P, LAFRENIERE R. A new approach to the adoptive immunotherapy of cancer with tumor-infiltrating lymphocytes [J]. *Science*, 1986, 233(4770): 1318-1321. DOI: 10.1126/science.3489291.
- [16] QIAN S Y, VILLAREJO-CAMPOS P, GUIJO I, et al. Update for advance CAR-T therapy in solid tumors, clinical application in peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer and future prospects [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 841425. DOI: 10.3389/fimmu.2022.841425.
- [17] 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.
- [18] HOSSEINKHANI N, DERAKHSHANI A, KOOSHKAKI O, et al. Immune checkpoints and CAR-T cells: the pioneers in future cancer therapies? [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(21): 8305. DOI: 10.3390/ijms21218305.
- [19] 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.
- [20] BAILEY S R, VATSA S, LARSON R C, et al. Blockade or deletion of IFN γ reduces macrophage activation without compromising CAR T-cell function in hematologic malignancies [J]. *Blood Cancer Discov*, 2022, 3(2): 136-153. DOI: 10.1158/2643-3230.BCD-21-0181.
- [21] PARK S, PASCUA E, LINDQUIST K C, et al. Direct control of CAR T cells through small molecule-regulated antibodies [J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 710. DOI: 10.1038/s41467-020-20671-6.
- [22] CAËL B, GALAINE J, BARDEY I, et al. Umbilical cord blood as a source of less differentiated T cells to produce CD123 CAR-T cells [J]. *Cancers*, 2022, 14(13): 3168. DOI: 10.3390/cancers14133168.
- [23] HU Y X, ZHOU Y L, ZHANG M M, et al. CRISPR/Cas9-engineered universal CD19/CD22 dual-targeted CAR-T cell therapy for relapsed/refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia [J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(10): 2764-2772. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-20-3863.
- [24] GHAFFARI S, KHALILI N, REZAEI N. CRISPR/Cas9 revitalizes adoptive T-cell therapy for cancer immunotherapy [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2021, 40(1): 269. DOI: 10.1186/s13046-021-02076-5.
- [25] JIANG H W, JIANG J T. Balancing act: the complex role of NK cells in immune regulation [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1275028. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1275028.
- [26] ZHOU Y Q, CHENG L, LIU L, et al. NK cells are never alone: crosstalk and communication in tumour microenvironments [J]. *Mol Cancer*, 2023, 22(1): 34. DOI: 10.1186/s12943-023-01737-7.
- [27] MAZINANI M, RAHBARIZADEH F. New cell sources for CAR-based immunotherapy [J]. *Biomark Res*, 2023, 11(1): 49. DOI: 10.1186/s40364-023-00482-9.
- [28] LU H, ZHAO X Y, LI Z Y, et al. From CAR-T cells to CAR-NK cells: a developing immunotherapy method for hematological malignancies [J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 720501. DOI: 10.3389/fonc.2021.720501.
- [29] HERBERMAN R B, NUNN M E, LAVRIN D H. Natural cytotoxic reactivity of mouse lymphoid cells against syngeneic acid allogeneic tumors. I. Distribution of reactivity and specificity [J]. *Int J Cancer*, 1975, 16(2): 216-229. DOI: 10.1002/ijc.2910160204.
- [30] KIESSLING R, KLEIN E, WIGZELL H. "Natural" killer cells in the mouse. I. Cytotoxic cells with specificity for mouse Moloney leukemia cells: specificity and distribution according to genotype [J]. *Eur J Immunol*, 1975, 5(2): 112-117. DOI:

- 10.1002/eji.1830050208.
- [31] LJUNGGREN H G, KÄRRE K. In search of the 'missing self': MHC molecules and NK cell recognition [J]. *Immunol Today*, 1990, 11(7): 237–244. DOI: 10.1016/0167-5699(90)90097-s.
- [32] CHU J F, GAO F C, YAN M M, et al. Natural killer cells: a promising immunotherapy for cancer [J]. *J Transl Med*, 2022, 20(1): 240. DOI: 10.1186/s12967-022-03437-0.
- [33] MONTAGNER I M, PENNA A, FRACASSO G, et al. Anti-PSMA CAR-engineered NK-92 cells: an off-the-shelf cell therapy for prostate cancer [J]. *Cells*, 2020, 9(6): 1382. DOI: 10.3390/cells9061382.
- [34] CAO B H, LIU M T, HUANG J J, et al. Development of mesothelin-specific CAR NK-92 cells for the treatment of gastric cancer [J]. *Int J Biol Sci*, 2021, 17(14): 3850–3861. DOI: 10.7150/ijbs.64630.
- [35] TANG X W, YANG L, LI Z, et al. Erratum: first-in-man clinical trial of CAR NK-92 cells: safety test of CD33-CAR NK-92 cells in patients with relapsed and refractory acute myeloid leukemia [J]. *Am J Cancer Res*, 2018, 8(9): 1899.
- [36] LI Y R, DUNN Z S, ZHOU Y, et al. Development of stem cell-derived immune cells for off-the-shelf cancer immunotherapies [J]. *Cells*, 2021, 10(12): 3497. DOI: 10.3390/cells10123497.
- [37] LIU E L, MARIN D, BANERJEE P, et al. Use of CAR-transduced natural killer cells in CD19-positive lymphoid tumors [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(6): 545–553. DOI: 10.1056/NEJMoa1910607.
- [38] CORTESE N, CARRIERO R, LAGHI L, et al. Prognostic significance of tumor-associated macrophages: past, present and future [J]. *Semin Immunol*, 2020, 48: 101408. DOI: 10.1016/j.smim.2020.101408.
- [39] MANTOVANI A, ALLAVENA P, MARCHESI F, et al. Macrophages as tools and targets in cancer therapy [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2022, 21(11): 799–820. DOI: 10.1038/s41573-022-00520-5.
- [40] ALVEY C M, SPINLER K R, IRIANTO J, et al. SIRPA-inhibited, marrow-derived macrophages engorge, accumulate, and differentiate in antibody-targeted regression of solid tumors [J]. *Curr Biol*, 2017, 27(14): 2065–2077. e6. DOI: 10.1016/j.cub.2017.06.005.
- [41] KLICHINSKY M, RUELLA M, SHESTOVA O, et al. Human chimeric antigen receptor macrophages for cancer immunotherapy [J]. *Nat Biotechnol*, 2020, 38(8): 947–953. DOI: 10.1038/s41587-020-0462-y.
- [42] DOHERTY K. CAR-M Therapy CT-0508 Shows Promise in HER2-Overexpressing Recurrent/Metastatic Solid Tumors [EB/OL]. *OncLive*, 2023-11-19 [2024-04-04]. <https://www.onclive.com/view/car-m-therapy-ct-0508-shows-promise-in-her2-overexpressing-recurrent-metastatic-solid-tumors>.
- [43] GHOBADI A, THAKER P, WENG D, et al. Abstract CT159: A phase 1 study of intraperitoneal MCY-M11 therapy for women with platinum resistant high grade serous adenocarcinoma of the ovary, primary peritoneum, or fallopian tube, or subjects with peritoneal mesothelioma with recurrence after prior chemotherapy [J]. *Cancer Res*, 2019, 79(13 Suppl): CT159. DOI: 10.1158/1538-7445.AM2019-CT159.
- [44] ZHANG L, TIAN L, DAI X Y, et al. Pluripotent stem cell-derived CAR-macrophage cells with antigen-dependent anti-cancer cell functions [J]. *J Hematol Oncol*, 2020, 13(1): 153. DOI: 10.1186/s13045-020-00983-2.
- [45] LEI A H, YU H, LU S, et al. A second-generation M1-polarized CAR macrophage with antitumor efficacy [J]. *Nat Immunol*, 2024, 25(1): 102–116. DOI: 10.1038/s41590-023-01687-8.
- [46] CHEN Y Z, YU Z Y, TAN X W, et al. CAR-macrophage: a new immunotherapy candidate against solid tumors [J]. *Biomedicine Pharmacother*, 2021, 139: 111605. DOI: 10.1016/j.biopha.2021.111605.
- [47] GODFREY D I, MACDONALD H R, KRONENBERG M, et al. NKT cells: what's in a Name? [J]. *Nat Rev Immunol*, 2004, 4(3): 231–237. DOI: 10.1038/nri1309.
- [48] KASZUBOWSKA L, FOERSTER J, KMIEĆ Z. NKT-like (CD3 + CD56⁺) cells differ from T cells in expression level of cellular protective proteins and sensitivity to stimulation in the process of ageing [J]. *Immun Ageing*, 2022, 19(1): 18. DOI: 10.1186/s12979-022-00274-z.
- [49] LIU X, LI L Y, SI F S, et al. NK and NKT cells have distinct properties and functions in cancer [J]. *Oncogene*, 2021, 40(27): 4521–4537. DOI: 10.1038/s41388-021-01880-9.
- [50] HECZEY A, LIU D F, TIAN G W, et al. Invariant NKT cells with chimeric antigen receptor provide a novel platform for safe and effective cancer immunotherapy [J]. *Blood*, 2014, 124(18): 2824–2833. DOI: 10.1182/blood-2013-11-541235.
- [51] HECZEY A, XU X, COURTNEY A N, et al. Anti-GD2 CAR-NKT cells in relapsed or refractory neuroblastoma: updated phase 1 trial interim results [J]. *Nat Med*, 2023, 29(6): 1379–1388. DOI: 10.1038/s41591-023-02363-y.
- [52] ZHU Y N, SMITH D J, ZHOU Y, et al. Development of hematopoietic stem cell-engineered invariant natural killer T cell therapy for cancer [J]. *Cell Stem Cell*, 2019, 25(4): 542–557. e9. DOI: 10.1016/j.stem.2019.08.004.
- [53] HECZEY A, COURTNEY A N, MONTALBANO A, et al. Anti-GD2 CAR-NKT cells in patients with relapsed or refractory neuroblastoma: an interim analysis [J]. *Nat Med*, 2020, 26(11): 1686–1690. DOI: 10.1038/s41591-020-1074-2.
- [54] NGAI H, TIAN G W, COURTNEY A N, et al. IL-21 selectively protects CD62L⁺ NKT cells and enhances their effector functions for adoptive immunotherapy [J]. *J Immunol*, 2018, 201(7): 2141–2153. DOI: 10.4049/jimmunol.1800429.
- [55] HADILOO K, TAHMASEBI S, ESMAEILZADEH A. CAR-NKT cell therapy: a new promising paradigm of cancer immunotherapy [J]. *Cancer Cell Int*, 2023, 23(1): 86. DOI: 10.1186/s12935-023-02923-9.
- [56] RIBOT J C, LOPES N, SILVA-SANTOS B. $\gamma\delta$ T cells in tissue physiology and surveillance [J]. *Nat Rev Immunol*, 2021, 21(4): 221–232. DOI: 10.1038/s41577-020-00452-4.
- [57] RISCHER M, PSCHERER S, DUWE S, et al. Human gammadelta T cells as mediators of chimaeric-receptor redirected anti-tumour immunity [J]. *Br J Haematol*, 2004, 126(4): 583–592. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2004.05077.x.
- [58] NISHIMOTO K P, BARCA T, AZAMEERA A, et al. Allogeneic CD20-targeted $\gamma\delta$ T cells exhibit innate and adaptive anti-tumor activities in preclinical B-cell lymphoma models [J]. *Clin Transl Immunology*, 2022, 11(2): e1373. DOI: 10.1002/cti2.1373.
- [59] ROZENBAUM M, MEIR A, AHARONY Y, et al. Gamma-delta CAR-T cells show CAR-directed and independent activity

- against leukemia [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 1347. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01347.
- [60] FERRY G M, ANDERSON J. Augmenting human gamma delta lymphocytes for cancer therapy with chimeric antigen receptors [J]. *Explor Immunol*, 2022: 168–179. DOI: 10.37349/ei.2022.00042.
- [61] FISHER J, SHARMA R, DON D W, et al. Engineering $\gamma\delta$ T cells limits tonic signaling associated with chimeric antigen receptors [J]. *Sci Signal*, 2019, 12(598): eaax1872. DOI: 10.1126/scisignal.aax1872.
- [62] RIET T, CHMIELEWSKI M. Regulatory CAR–T cells in autoimmune diseases: progress and current challenges [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 934343. DOI: 10.3389/fimmu.2022.934343.
- [63] ZHANG Q F, LU W H, LIANG C L, et al. Chimeric antigen receptor (CAR) Treg: a promising approach to inducing immunological tolerance [J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 2359. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02359.
- [64] MCKENNA E, MHAONAIGH A U, WUBBEN R, et al. Neutrophils: need for standardized nomenclature [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 602963. DOI: 10.3389/fimmu.2021.602963.
- [65] CABEZA–CABRERIZO M, CARDOSO A, MINUTTI C M, et al. Dendritic cells revisited [J]. *Annu Rev Immunol*, 2021, 39: 131–166. DOI: 10.1146/annurev-immunol-061020-053707.
- [66] SATOH T, TOLEDO M A S, BOEHNKE J, et al. Human DC3 antigen presenting dendritic cells from induced pluripotent stem cells [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 667304. DOI: 10.3389/fcell.2021.667304.
- [67] CHANG Y, SYAHIRAH R, WANG X P, et al. Engineering chimeric antigen receptor neutrophils from human pluripotent stem cells for targeted cancer immunotherapy [J]. *Cell Rep*, 2022, 40(3): 111128. DOI: 10.1016/j.celrep.2022.111128.
- [68] HURWITZ S N, JUNG S K, KURRE P. Hematopoietic stem and progenitor cell signaling in the niche [J]. *Leukemia*, 2020, 34(12): 3136–3148. DOI: 10.1038/s41375-020-01062-8.
- [69] MESHRKEY F, SCHEULIN K M, LITTLEJOHN C M, et al. Induced pluripotent stem cells derived from patients carrying mitochondrial mutations exhibit altered bioenergetics and aberrant differentiation potential [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2023, 14(1): 320. DOI: 10.1186/s13287-023-03546-7.
- [70] PAASCH D, MEYER J, STAMOPOULOU A, et al. *Ex vivo* generation of CAR macrophages from hematopoietic stem and progenitor cells for use in cancer therapy [J]. *Cells*, 2022, 11(6): 994. DOI: 10.3390/cells11060994.

校稿: 王娟

本文引用格式: 秦浩越, 言欢, 张星, 等. 嵌合抗原受体介导的抗肿瘤细胞治疗的发展[J]. *肿瘤药学*, XXXX, XX(XX): 1–10. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.XXXX.XX.01.

Cite this article as: QIN Haoyue, YAN Huan, ZHANG Xing, et al. Progression of chimeric antigen receptor–mediated antitumor cell–based therapy[J]. *Anti-tumor Pharmacy*, XXXX, XX(XX): 1–10. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.XXXX.XX.01.