

# 嵌合抗原受体 T 细胞治疗非小细胞肺癌的现状和挑战

顾玲 综述 魏霄滢, 衡伟 审校

苏州大学附属第一医院呼吸与危重症医学科, 江苏 苏州 215000

**【摘要】** 嵌合抗原受体(chimeric antigen receptor, CAR)-T 细胞治疗是继 PD-1/PD-L1 免疫检查点抑制剂之后, 针对非小细胞肺癌等实体瘤免疫治疗的新探索。目前已有不少体外试验及动物试验发现靶向 ROR1、PD-1/PD-L1、MSLN、EGFR 等的 CAR-T 细胞可以通过直接杀伤肿瘤细胞和/或释放具有抗肿瘤活性的细胞因子达到抗肿瘤效应, 但由于肿瘤免疫抑制的微环境、T 细胞衰竭及 CAR-T 细胞免疫相关毒性反应等机制及应对策略尚不明确, 临床研究尚未全面展开。就 CAR-T 细胞结构, 非小细胞肺癌常见的肿瘤相关抗原, 毒性反应发生机制等方面简述 CAR-T 细胞治疗的现状、挑战, 为 CAR-T 细胞治疗进一步研究提供思路。

**【关键词】** 嵌合抗原受体 T 细胞治疗; 非小细胞肺癌; 肿瘤相关抗原; 免疫治疗相关毒性反应; 联合治疗

**【中图分类号】** R734.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2022)19-2578-04

**Chimeric antigen receptor T cell therapy of non-small cell lung cancer: condition and opportunity.** GU Ling, WEI Xiao-ying, HENG Wei. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, the First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215000, Jiangsu, CHINA

**【Abstract】** Chimeric antigen receptor (CAR)-T cell therapy is a novel immunotherapy for solid tumors such as non-small cell lung cancer after PD-1/PD-L1 immune checkpoint inhibitors. *In vitro*, CAR-T cells targeting ROR1, PD-1/PD-L1, MSLN, EGFR can achieve anti-tumor effect by directly killing tumor cells and/or releasing cytokines. However, due to the unclear mechanisms of tumor immunosuppressive microenvironment and T cell exhaustion and the coping strategies of CAR-T cell immune-related toxic reactions, clinical research has not been fully carried out. This paper briefly describes the current situation and challenges of CAR-T cell therapy in terms of CAR-T cell structure, common tumor-associated antigens in non-small cell lung cancer, and the mechanism of toxic reactions, so as to provide ideas for further research on CAR-T cell therapy.

**【Key words】** CAR-T cell therapy; Non-small cell lung cancer (NSCLC); Tumor-associated antigens; Immunotherapy-related toxicity; Combination therapy

肺癌是世界上最常见的恶性肿瘤, 晚期肺癌的 5 年生存率仅 6%<sup>[1]</sup>。根据病理类型, 可将肺癌分为小细胞肺癌和非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC), 其中 NSCLC 占总病例的 85% 以上<sup>[2]</sup>。尽管 NSCLC 治疗层出不穷, 存在经典驱动基因突变的患者可口服靶向药物治疗, PD-1 抑制剂为基因突变野生型患者带来长生存希望<sup>[3]</sup>。但是仍有部分患者既无可选择的靶向药物, 也不能从程序性死亡受体 1 (programmed death 1, PD-1)/程序性死亡-配体 1 (Programmed cell death-ligand 1, PD-L1) 抑制剂中获益, 传统化疗疗效有限。因此, 可选择的新的治疗方式对这部分患者至关重要。

嵌合抗原受体(chimeric antigen receptor, CAR)-T 细胞治疗是过继免疫疗法(adoptive cell therapy, ACT) 之一。通过体外合成的工程化 CAR 修饰 T 细胞, 使其能够靶向特定肿瘤抗原、识别肿瘤细胞, 经过体外培养扩增后输注体内, 可达到肿瘤个体化治疗效果。以 CD19 为靶点的第二代 CAR-T 细胞已被批准用于淋巴

瘤和慢性粒细胞白血病的治疗<sup>[4]</sup>。实体瘤中, 多项临床前研究发现 CAR-T 治疗有效, 包括肺癌<sup>[5]</sup>、乳腺癌<sup>[5]</sup>、恶性间皮瘤<sup>[6]</sup>、恶性黑色素瘤<sup>[7]</sup>等。

## 1 CAR-T 细胞结构

CAR-T 细胞是工程化 T 细胞, 其通过表达特异性载体 CAR 识别并清除肿瘤细胞。CAR 是一种人工合成蛋白, 由细胞外的抗原结合域、铰链区、跨膜域和胞内的信号转导结构域构成<sup>[8]</sup>。CAR-T 细胞通过胞外抗原结合域中的单链可变片段(single-chain variable fragment, scFv) 与靶细胞表面抗原结合, 从而介导 MHC 非限制性肿瘤细胞杀伤<sup>[9]</sup>。铰链区可增加 CAR-T 细胞的迁移能力<sup>[10]</sup>。胞内的信号结构域是一种胞内 T 细胞激活复合物, 其通过调节 T 细胞活化的下游信号级联触发抗原结合, 通常包括一个激活结构域和一个或多个共刺激结构域<sup>[11]</sup>。CAR 可分为五代, 主要差异在胞内信号结构域, 一代胞内信号转导结构域包含 CD3 $\zeta$ , 二代包含 CD3 $\zeta$  和一个共刺激分子, 三代包含 CD3 $\zeta$  和两个共刺激结构域, 四代较其他不同的是加入

通讯作者: 衡伟, 主任医师, 博士, 研究生导师, E-mail: hengwei1106@163.com

一段活化T细胞的核因子(nuclear factor of activated T cells, NFAT)结构域,五代在二代的基础上加入一段IL-2受体 $\beta$  (IL-2R $\beta$ )<sup>[8,12]</sup>。

## 2 NSCLC相关靶抗原

理想的靶抗原应该具有高覆盖率、高特异性及高度稳定,即该抗原为多数肿瘤细胞所表达且基本只存在肿瘤细胞表面,并且稳定存在<sup>[13]</sup>。不同实体瘤表达的肿瘤抗原存在差异,NSCLC靶向抗原目前研究较多的是受体酪氨酸激酶样孤儿受体1 (receptor tyrosine kinase-like orphan receptor 1, ROR1)、PD-1/PD-L1、间皮素(mesothelin, MSLN)、表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)。

**2.1 ROR1** ROR1是受体酪氨酸激酶样孤儿受体家族成员之一,在部分卵巢癌、三阴乳腺癌、肺癌中表达,且不在正常成人重要组织,如心、肺、脑、肝脏中表达<sup>[14]</sup>。NSCLC中,肺腺癌表达ROR1阳性率最高(ROR1+为42%),鳞癌ROR1+占12%<sup>[14]</sup>。因此ROR1被认为可作为NSCLC CAR-T治疗靶点。在NSCLC 3D肿瘤模型中,有研究发现ROR1 CAR-T细胞可消除肺癌的大3D肿块<sup>[5]</sup>。然而在一项I期临床试验(NCT02706392)中,发现NSCLC患者输注表达ROR1 CAR的自体CD4<sup>+</sup>和CD8<sup>+</sup>T细胞后,外周血中能检测到CAR-T细胞扩增,但肿瘤组织中CAR-T细胞浸润不佳,同时CAR-T细胞上调多种抑制性受体,且不产生 $\gamma$ 干扰素(IFN- $\gamma$ )、肿瘤坏死因子(TNF- $\alpha$ )、粒细胞单核细胞集落刺激因子(GM-CSF)等抗肿瘤因子,最终未观察到实体肿瘤的消退<sup>[15]</sup>。尽管体外实验效果喜人,但在临床试验中并未取得阳性结果,如何使ROR1 CAR-T细胞在人体中发挥其杀伤肿瘤的作用仍需进一步研究。

**2.2 PD-1/PD-L1** PD-1/PD-L1通路是T细胞转归和功能的重要调节器<sup>[16]</sup>,PD-1/PD-L1结合可抑制T细胞活化,使肿瘤逃避免疫系统的监视。针对PD-1/PD-L1信号通路的药物在NSCLC中显示良好的疗效<sup>[17]</sup>。目前临床上最常见的是免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs),其通过靶向PD-1/PD-L1通路,破坏T细胞活化抑制信号,从而使细胞毒性T细胞(cytotoxic lymphocyte, CTL)重新识别和清除肿瘤<sup>[18]</sup>。而靶向PD-1/PD-L1的CART治疗正在研究中。研究发现,肿瘤细胞上PD-L1可与CAR T细胞上的PD-1结合,从而影响CAR-T细胞介导的体内外清除和杀伤肿瘤的能力,通过CRISPR/Cas9技术破坏T细胞上的PD-1,制备的CART细胞具有更好的治疗效果<sup>[16]</sup>。另外,QIN等<sup>[19]</sup>设计了一种包含针对人PD-L1的高亲和力单链可变抗体的抗PD-L1 CAR-T细胞,即CARPD-L1z T细胞,在体外实验中观察到CARPD-L1z T细胞能分泌大量IL-2、IFN- $\gamma$ 、GM-CSF和TNF- $\alpha$ ,并在NSCLC小鼠模型中两次输

注CARPD-L1z T细胞后观察到肿瘤生长减慢。因此,除了ICIs,靶向PD-1/PD-L1的CAR T细胞治疗也有可能肺癌免疫治疗中占一席之地。

**2.3 MSLN** MSLN除了在腹膜、胸膜腔、心包的间皮细胞上低表达,其他大多数人体正常组织中检测不到<sup>[20]</sup>,但在肺癌中高表达(60%~70%)<sup>[21]</sup>,因此被当作CAR-T细胞治疗的靶点。YE等<sup>[22]</sup>将CAR-T MSLN细胞通过尾静脉输注肿瘤小鼠模型,发现靶向MSLN的第二代CAR T细胞可以抑制肿瘤生长,且随着效应靶比(effector to target ratio)的升高,抗肿瘤效果进一步增强。WANG等<sup>[23]</sup>进一步将CCR2b与MSLN-CAR共表达,制备CCR2b-MSLN-CAR-T细胞,发现CCR2b-MSLN-CAR-T细胞有强大的细胞毒作用并产生高水平的促炎细胞因子;另外将CCR2b-MSLN-CAR-T细胞输注于NSCLC CDX (cell line-derived xenograft, CDX)模型中,通过IHC分析发现CCR2b-MSLN-CAR-T细胞与传统MSLN-CAR-T细胞相较,其向肿瘤组织迁移、浸润能力更强。尽管间皮素在正常组织中存在表达,但两例输注靶向MSLN的CAR-T细胞后未出现腹膜炎等靶向/非肿瘤毒性<sup>[24]</sup>,需进一步扩大样本量证实其安全性。

**2.4 EGFR** 基因扩增和突变导致EGFR过表达,促进肿瘤复发、转移、血管新生,特别是NSCLC,其是NSCLC治疗的有效靶点之一<sup>[25]</sup>,因此,NSCLC也被认为可受益于EGFR CAR-T细胞免疫治疗。不少临床前研究发现EGFR CAR-T细胞在NSCLC中的抗肿瘤活性。LI等<sup>[26]</sup>发现EGFR CAR-T细胞与肿瘤细胞共培养后细胞毒性T细胞显著扩增、EGFR CAR-T细胞也持续增殖,体外试验进一步发现EGFR CAR-T细胞的特异性裂解活性、促进细胞因子分泌作用及CAR-T细胞数的增加;在小鼠模型中,观察到EGFR CAR-T细胞显著降低了肿瘤负担,且未观察到肺、心、肝、脾和肾等非肿瘤组织的毒性反应。LI等<sup>[27]</sup>发现NSCLC患者血浆中CXCL13水平远高于健康对照组,且在肺癌组织中水平高于正常组织,CXCR5是CXCL13的唯一受体,基于此,构建了第二代CXCR5-EGFR-CAR-T细胞,并在体外试验和小鼠试验中观察到搭载了CXCR5的EGFR-CAR-T细胞较经典EGFR-CAR-T细胞向CXCL13阳性的肿瘤组织迁移作用增强,且对CXCL13阳性的肿瘤组织杀伤力增强。最近的一项I期临床试验(NCT03182816)证明了EGFR-CAR-T细胞治疗EGFR阳性晚期复发/难治性NSCLC的有效性和安全性,疾病控制率为77.8% (7/9),没有出现4级不良事件<sup>[28]</sup>,期待大样本数据进一步证实。

## 3 联合化疗增强CAR-T治疗的抗肿瘤疗效

含奥沙利铂(oxaliplatin, Ox)联合化疗被认为可以

诱导和维持免疫原性,刺激机体免疫应答,加强抗肿瘤效应<sup>[29]</sup>。SRIVASTAVA 等<sup>[15]</sup>通过分析经奥沙利铂/环磷酰胺(oxaliplatin/cyclophosphamide, Ox/Cy)处理的小鼠肺肿瘤的基因,发现参与内皮细胞炎症、固有免疫细胞激活和干扰素信号的相关基因显著上调,表明肿瘤微环境整体向促炎症状态转变,证明奥沙利铂用于肺肿瘤也可诱导免疫原性细胞杀伤;同时, CAR-T 细胞联合 Ox/Cy 治疗显著增强肿瘤中 CAR-T 细胞的积聚,抗肿瘤效果优于单 CAR-T 治疗,且未发现联合 Ox/Cy 对正常组织的影响增强。

#### 4 CAR-T 细胞免疫治疗的挑战

4.1 肿瘤免疫抑制微环境 肿瘤微环境主要由癌细胞、免疫细胞(包括 T 细胞、B 细胞、树突状细胞、髓源性抑制细胞、肿瘤相关巨噬细胞)、细胞因子、癌症相关成纤维细胞(CAFs)和细胞外基质构成,其中髓源性抑制细胞和 M2 表型肿瘤相关巨噬细胞起主要免疫抑制作用<sup>[30]</sup>;肿瘤细胞和髓样细胞通过表达大量吲哚胺 2,3 二氧化酶(Indoleamine 2,3 dioxygenase, IDO)催化色氨酸降解为犬尿氨酸,犬尿氨酸的大量累积抑制 CAR-T 细胞的扩增、细胞毒性和细胞因子分泌;成纤维细胞和基质细胞通过分泌生长因子、趋化因子,促进肿瘤生长、转移和血管生成<sup>[12]</sup>。另外,缺氧、营养缺乏的肿瘤微环境抑制正常细胞的功能,但癌细胞可以通过积累代谢相关基因突变,使其优先摄取或摄取非常规来源的葡萄糖和氨基酸,以维持自身生长、增殖,并利用选择性代谢物影响正常细胞功能<sup>[31]</sup>。肿瘤微环境的各组成成分从物理屏障、体液免疫、代谢等多方面限制了 CAR-T 细胞在体内发挥抗肿瘤作用。

4.2 CAR-T 细胞衰竭 T 细胞衰竭是在癌症中出现的一种 T 细胞功能障碍状态,可表现为功能失调、抑制性受体持续表达及不同于效应 T 细胞或记忆 T 细胞的转录状态,失去对癌细胞的控制能力(T cell exhaustion)。类似的, CAR-T 细胞衰竭也在许多临床研究中报道,一代 CAR-T 细胞对实体瘤无效。LONG 等<sup>[32]</sup>进一步研究发现 tonic CAR CD3 $\zeta$  的磷酸化在 CAR-T 细胞衰竭中起核心作用,预示 CAR-T 细胞较 T 细胞更易出现衰竭。另外一些基础研究发现 CAR 共刺激分子 CD28、c-Jun (一种典型的 AP-1 因子)缺陷、E3 泛素连接酶 Cbl-b 介导 T 细胞衰竭,从而影响 CAR-T 细胞抗肿瘤效力<sup>[32-34]</sup>。

4.3 CAR-T 细胞治疗的毒性反应 CAR-T 细胞治疗毒性发生机制可分为两个方面,一方面来自 T 细胞活化、细胞因子释放所致的全身毒性反应,常见的是细胞因子释放综合征(cytokine-release syndrome, CRS),可表现为血清炎症性细胞因子水平升高、发热、低血压、缺氧和器官功能障碍<sup>[11]</sup>,与细胞治疗存在合理的时间关系,但较少出现在细胞治疗 14 d 以后<sup>[35]</sup>; CRS

治疗上常使用 IL-6 受体单克隆抗体 Tocilizumab 来打破细胞因子的反馈回路,皮质类固醇也经常与托西利珠单抗联合使用<sup>[36]</sup>。另外较少见的全身性毒性反应有免疫效应细胞相关性神经毒性(immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS)和嗜血细胞性淋巴细胞增多症(haemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH)<sup>[11]</sup>。另一方面是 CAR 针对人体正常组织/非恶性肿瘤的靶抗原产生的毒性,称为靶向/非肿瘤效应<sup>[11]</sup>。尚未发现仅在肿瘤细胞生长上表达,且不在正常人体组织中表达的抗原,故在 CAR-T 细胞针对肿瘤细胞杀伤的同时,也会有正常人体组织损伤<sup>[37]</sup>。一项靶向抗羧基脱水酶 IX (CAIX)的 CAR-T 细胞治疗转移性肾细胞癌试验中,发生 2-4 级肝酶升高,肝活检提示 CAIX 在胆管上皮上表达,伴有 CAR-T 细胞浸润,提示 CAIX 靶向 CAR T 细胞在体内产生抗正常组织上抗原的靶向效应,出现肝毒性<sup>[38]</sup>。另外有病例报道,靶向 ERBB2 的 CAR-T 细胞在治疗一例转移性肺癌后 15 min 出现呼吸窘迫,40 min 后胸片提示肺水肿,继而出现严重低血压、心跳骤停,5 d 后死亡<sup>[39]</sup>。该病例中检测到肺组织 ERBB2 的表达,故考虑是 T 细胞攻击肺组织出现的不良事件。但目前 CAR-T 治疗用于实体瘤的临床数据较少,无法统计相关靶器官的毒性。

#### 5 总结

尽管非小细胞肺癌的 CAR-T 细胞免疫治疗正处在临床前研究及一期临床试验阶段,仍存在许多问题亟待解决。寻找特异性靶向 NSCLC 肿瘤细胞而肿瘤外毒性可忽略的 CAR-T 治疗靶点至关重要;通过联合治疗、多靶点修饰等方式加强 CAR-T 细胞浸润至肿瘤部位,增强抗肿瘤疗效。虽然困难重重,但是随着肿瘤治疗逐渐倾向个体化,工程化 CAR-T 细胞治疗仍是一种极具潜力的治疗方式,有望在肺癌个体化治疗中发挥作用。

#### 参考文献

- [1] SIEGEL RL, MILLER KD, FUCHS HE, et al. Cancer statistics, 2021 [J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(1): 7-33.
- [2] ZHENG M. Classification and pathology of lung cancer [J]. Surg Oncol Clin N Am, 2016, 25(3): 447-468.
- [3] 周彩存, 王洁, 王宝成, 等. 中国非小细胞肺癌免疫检查点抑制剂治疗专家共识(2020年版)[J]. 中国肺癌杂志, 2021, 24(4): 217-235.
- [4] WEI J, LIU Y, WANG C, et al. The model of cytokine release syndrome in CAR T-cell treatment for B-cell non-Hodgkin lymphoma [J]. Signal Transduct Target Ther, 2020, 5(1): 134.
- [5] WALLSTABE L, GOTTLICH C, NELKE L C, et al. ROR1-CAR T cells are effective against lung and breast cancer in advanced microphysiologic 3D tumor models [J]. JCI Insight, 2019, 4(18): e126345.
- [6] KIESGEN S, CHICAYBAM L, CHINTALA N K, et al. Chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy for thoracic malignancies [J]. J Thorac Oncol, 2018, 13(1): 16-26.
- [7] FORSBERG EMV, LINDBERG MF, JESPERSEN H, et al. HER2

- CAR-T cells eradicate uveal melanoma and T-cell therapy-resistant human melanoma in IL2 transgenic NOD/SCID IL2 receptor knock-out mice [J]. *Cancer Res*, 2019, 79(5): 899-904.
- [8] QU J, MEI Q, CHEN L, et al. Chimeric antigen receptor (CAR)-T-cell therapy in non-small-cell lung cancer (NSCLC): current status and future perspectives [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2021, 70(3): 619-631.
- [9] BENMEBAREK MR, KARCHES CH, CADILHA BL, et al. Killing mechanisms of chimeric antigen receptor (CAR) T cells [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(6): 1283.
- [10] QIN L, LAI Y, ZHAO R, et al. Incorporation of a hinge domain improves the expansion of chimeric antigen receptor T cells [J]. *J Hematol Oncol*, 2017, 10(1): 68.
- [11] RAFIQ S, HACKETT C S, BRENTJENS R J. Engineering strategies to overcome the current roadblocks in CAR T cell therapy [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2020, 17(3): 147-167.
- [12] SCARFO I, MAUS MV. Current approaches to increase CAR T cell potency in solid tumors: targeting the tumor microenvironment [J]. *J Immunother Cancer*, 2017, 5(1): 1-8.
- [13] WEI J, HAN X, BO J, et al. Target selection for CAR-T therapy [J]. *J Hematol Oncol*, 2019, 12(1): 62.
- [14] BALAKRISHNAN A, GOODPASTER T, RANDOLPH-HABECKER J, et al. Analysis of ROR1 protein expression in human cancer and normal tissues [J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(12): 3061-3071.
- [15] SRIVASTAVA S, FURLAN SN, JAEGER-RUCKSTUHL CA, et al. Immunogenic chemotherapy enhances recruitment of CAR-T cells to lung tumors and improves antitumor efficacy when combined with checkpoint blockade [J]. *Cancer Cell*, 2021, 39(2): 193-208.
- [16] RUPP L J, SCHUMANN K, ROYBAL K T, et al. CRISPR/Cas9-mediated PD-1 disruption enhances anti-tumor efficacy of human chimeric antigen receptor T cells [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 737.
- [17] EGUREN-SANTAMARIA I, SANMAMED MF, GOLDBERG SB, et al. PD-1/PD-L1 blockers in NSCLC brain metastases: challenging paradigms and clinical practice [J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(16): 4186-4197.
- [18] YANG J, CHEN J, WEI J, et al. Immune checkpoint blockade as a potential therapeutic target in non-small cell lung cancer [J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2016, 16(10): 1209-1223.
- [19] QIN L, ZHAO R, CHEN D, et al. Chimeric antigen receptor T cells targeting PD-L1 suppress tumor growth [J]. *Biomark Res*, 2020, 8(1): 1-12.
- [20] HE X, WANG L, RIEDEL H, et al. Mesothelin promotes epithelial-to-mesenchymal transition and tumorigenicity of human lung cancer and mesothelioma cells [J]. *Mol Cancer*, 2017, 16(1): 63.
- [21] MORELLO A, SADELAIN M, ADUSUMILLI PS. Mesothelin-targeted CARs: driving T cells to solid tumors [J]. *Cancer Discov*, 2016, 6(2): 133-146.
- [22] YE L, LOU Y, LU L, et al. Mesothelin-targeted second generation CAR-T cells inhibit growth of mesothelin-expressing tumors in vivo [J]. *Exp Ther Med*, 2019, 17(1): 739-747.
- [23] WANG Y, WANG J, YANG X, et al. Chemokine receptor CCR2b enhanced anti-tumor function of chimeric antigen receptor T cells targeting mesothelin in a non-small-cell lung carcinoma model [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 407.
- [24] 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.
- [25] KE EE, WU YL. EGFR as a Pharmacological target in EGFR-mutant non-small-cell lung cancer: where do we stand now? [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2016, 37(11): 887-903.
- [26] LI H, HUANG Y, JIANG DQ, et al. Antitumor activity of EGFR-specific CAR T cells against non-small-cell lung cancer cells in vitro and in mice [J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(2): 177.
- [27] LI G, GUO J, ZHENG Y, et al. CXCR5 guides migration and tumor eradication of anti-EGFR chimeric antigen receptor T cells [J]. *Mol Ther Oncolytics*, 2021, 22: 507-517.
- [28] ZHANG Y, ZHANG Z, DING Y, et al. Phase I clinical trial of EGFR-specific CAR-T cells generated by the iggyback transposon system in advanced relapsed/refractory non-small cell lung cancer patients [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2021, 147(12): 3725-3734.
- [29] BAINS SJ, ABRAHAMSSON H, FLATMARK K, et al. Immunogenic cell death by neoadjuvant oxaliplatin and radiation protects against metastatic failure in high-risk rectal cancer [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2020, 69(3): 355-364.
- [30] OSIPOV A, SAUNG M T, ZHENG L, et al. Small molecule immunomodulation: the tumor microenvironment and overcoming immune escape [J]. *J Immunother Cancer*, 2019, 7(1): 224.
- [31] PAVLOVA NN, THOMPSON CB. The emerging hallmarks of cancer metabolism [J]. *Cell Metab*, 2016, 23(1): 27-47.
- [32] LONG AH, HASO WM, SHERN JF, et al. 4-1BB costimulation ameliorates T cell exhaustion induced by tonic signaling of chimeric antigen receptors [J]. *Nat Med*, 2015, 21(6): 581-590.
- [33] KUMAR J, KUMAR R, KUMAR SINGH A, et al. Deletion of Cbl-b inhibits CD8(+) T-cell exhaustion and promotes CAR T-cell function [J]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9(1): e001688.
- [34] LYNN RC, WEBER EW, SOTILLO E, et al. c-Jun overexpression in CAR T cells induces exhaustion resistance [J]. *Nature*, 2019, 576(7786): 293-300.
- [35] LEE DW, SANTOMASSO BD, LOCKE FL, et al. ASTCT consensus grading for cytokine release syndrome and neurologic toxicity associated with immune effector cells [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2019, 25(4): 625-638.
- [36] LARSON RC, MAUS MV. Recent advances and discoveries in the mechanisms and functions of CAR T cells [J]. *Nat Rev Cancer*, 2021, 21(3): 145-161.
- [37] YU S, YI M, QIN S, et al. Next generation chimeric antigen receptor T cells: safety strategies to overcome toxicity [J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1): 125.
- [38] LAMERS CH, SLEIJFER S, VAN STEENBERGEN S, et al. Treatment of metastatic renal cell carcinoma with CAIX CAR-engineered T cells: clinical evaluation and management of on-target toxicity [J]. *Mol Ther*, 2013, 21(4): 904-912.
- [39] MORGAN RA, YANG JC, 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.

(收稿日期:2021-11-23)