

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2024.11.001

· 专家论坛 ·

## B细胞肿瘤抵抗CAR-T细胞治疗的机制及逆转策略

张杨, 伍志强, 韩为东(中国人民解放军总医院第一医学中心 生物治疗科, 北京 100036)



**韩为东** 教授、主任医师、博士生导师, 任职于中国人民解放军总医院生物治疗科。主要从事肿瘤治疗抵抗机制、肿瘤免疫治疗新技术研发及临床转化研究。入选国家百千万人才, 国务院政府津贴专家, 首都科技创新领军人才。获国家发明专利授权20余项。主编专著5部。以第一或通信作者身份在 *J Clin Oncol*、*Cell Res*、*Blood*、*Nat Cancer*、*Clin Cancer Res*、*Nucleic Acids Res*、*J Natl Cancer Inst*、*Signal Transduct Target Ther*、*Nat Commun*、*J Hematol Oncol*、*Cell Mol Immunol*、*Leukemia*、*Lancet Haematol*、*J Clin Invest*、*Mol Cancer*、*J Exp Med* 等学术期刊发表SCI论文180余篇, 累计影响因子超过1600, H指数61。2020—2023年连续4年被爱思唯尔评为临床医学领域中国高被引学者。2015年成立了中国研究型医院生物治疗学专业委员会(二级学会)并担任首届主任委员。

**[摘要]** 以CD19靶点为代表的嵌合抗原受体基因修饰T(CAR-T)细胞在B细胞恶性肿瘤治疗中取得突破性进展, 但随着CAR-T细胞治疗患者数量的增加, 复发、抵抗问题已成为临床亟待解决的问题和领域内研究热点。近年来除抗原丢失引发的免疫逃逸及CAR-T细胞失能导致的治疗不敏感外, 对于肿瘤细胞自身内在因素异常等导致的治疗抵抗的研究也取得了一定的进展。基于高通量的筛选体系, 促凋亡分子[如佛波醇-12-肉豆蔻酸-13-乙酸酯诱导蛋白-1(PMAIP1, 又称NOXA)、Fas相关死亡域蛋白(FADD)等]和黏附分子[如CD58、细胞间黏附分子-1(ICAM-1)等]表达降低或缺失介导的抵抗机制相继被识别。对于目前已被识别的抵抗机制, 已形成多种针对性的逆转策略, 如组蛋白去乙酰化酶(HDAC)抑制剂联合CAR-T细胞治疗NOXA低表达的非霍奇金淋巴瘤; 表观遗传学药物预处理CAR-T细胞增加其抗癌效能与持久性; 通过基因编辑技术解除相关基因的抑制作用从而增效CAR-T细胞; 过表达细胞因子改善肿瘤微环境等, 且部分策略已获得临床验证。本文综述已有CAR-T细胞治疗的抵抗机制及其针对性逆转策略, 分析了相关研究的临床转归, 旨在为提升CAR-T细胞在B细胞肿瘤中的疗效提供新的思路。

**[关键词]** 嵌合抗原受体T(CAR-T)细胞; B细胞肿瘤; 抵抗机制; CAR-T细胞失能; 逆转策略

**[中图分类号]** R733.3; R730.54 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2024)11-1043-08

## Mechanisms of resistance to CAR-T cell therapy of B-cell malignancies and reversal strategies

ZHANG Yang, WU Zhiqiang, HAN Weidong (Department of Bio-Therapeutic, The First Medical Center, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100036, China)

**[Abstract]** Chimeric antigen receptor gene-modified T-cell (CAR-T cell), represented by the target CD19, has achieved breakthrough progress in the treatment of B-cell malignancies. However, with the increasing number of patients undergoing CAR-T cell therapy, the issue of relapse and resistance has become particularly prominent and is now a major clinical challenge and a research hotspot in the field. In recent years, in addition to immune escape due to antigen loss and treatment insensitivity caused by CAR-T cells dysfunction, progress has been made in understanding resistance mechanisms caused by intrinsic factors of tumor cells. Using high throughput screening system, resistance mechanisms mediated by downregulation or deficient expression of pro-apoptotic molecules (such as NOXA, FADD) and adhesion molecules (such as CD58, ICAM1) have been identified. Several strategies have been developed to reverse these resistance mechanisms, such as HDAC inhibitors combined with CAR-T cell therapy to treat NOXA-low expressing non-Hodgkin lymphoma; pretreatment of CAR-T cells with epigenetic drugs to enhance their antitumor efficacy and persistence; using gene editing technologies to relieve gene suppression and enhance CAR-T cell activity; and overexpressing cytokines to improve tumor

**[基金项目]** 国家自然科学基金重点项目(No. 82430012); 国家自然科学基金面上项目(No. 82370226); 北京市自然科学基金项目(No. 7232160); 国家自然科学基金青年项目(No. 82400265)

**[作者简介]** 张杨(1989—), 女, 硕士, 主要从事肿瘤免疫治疗、CAR-T细胞治疗抵抗机制及逆转策略的应用研究。E-mail: zhangyang221222@163.com

**[通信作者]** 伍志强, E-mail: wuzhiqiang1006@163.com; 韩为东, E-mail: hanwdrsw@163.com

microenvironment. Some of these strategies have already been clinically validated. This review aims to summarize the existing resistance mechanisms to CAR-T cell therapy and their targeted reversal strategies, analyze the clinical outcomes of related studies, and provide new insights into enhancing CAR-T cell efficacy in B-cell malignancies.

**[Key words]** chimeric antigen receptor gene-modified T-cell (CAR-T cell); B-cell malignancy; resistance mechanisms; CAR-T cell dysfunction; reversal strategies

[Chin J Cancer Biother, 2024, 31(11): 1043-1050. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2024.11.001]

嵌合抗原受体基因修饰T(chimeric antigen receptor gene-modified T, CAR-T)细胞是T细胞经基因改造后,通过表达特定受体对靶抗原识别,达到有效杀伤的一种精准靶向疗法<sup>[1]</sup>。目前,多款CAR-T细胞产品已经在国内外获批进入临床应用阶段,其中美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准6款[4款以CD19为靶点,2款以B细胞成熟抗原(B cell maturation antigen, BCMA)为靶点],中国国家药品监督管理局(National Medical Products Administration, NMPA)批准6款(以CD19和BCMA为靶点各3款)<sup>[2]</sup>。尽管CAR-T细胞疗法在B细胞肿瘤治疗中展现出令人喜悦的成效,但肿瘤在长期治疗压力下衍生出的抵抗机制,CAR-T细胞自身失能,肿瘤微环境等多种原因使部分患者未能长期获益<sup>[3]</sup>。因此,明确CAR-T细胞治疗抵抗原因,深入解析其机制,制定针对性逆转策略对提升疗效至关重要。本文主要系统回顾了CAR-T细胞治疗B细胞肿瘤的临床现状并分析抵抗相关机制,进一步总结针对性逆转策略的研究及应用进展,为提升B细胞肿瘤的CAR-T细胞疗效提供新的思路。

## 1 CAR-T细胞治疗B细胞肿瘤的临床现状

CAR-T细胞最早在美国FDA批准进入临床,目前,以CD19为靶点的CAR-T细胞应用较为广泛,其适应证包括急性B淋巴细胞白血病(acute B-lymphoblastic leukemia, B-ALL)、弥漫大B细胞淋巴瘤(diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL)、慢

性粒细胞白血病(chronic granulocytic leukemia, CGL)、套细胞淋巴瘤(mantle cell lymphoma, MCL)、滤泡细胞淋巴瘤(follicular lymphoma, FL),而以BCMA为靶点的CAR-T细胞主要用于治疗多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)<sup>[3]</sup>。早期临床试验<sup>[4-6]</sup>随访结果显示,CD19-CAR-T细胞虽在各类B细胞肿瘤中疗效不一,但均存在原发性和继发性治疗抵抗。针对不同CD19-CAR-T细胞产品开展的临床试验结果显示,DLBCL疗效最差,近半数患者存在原发性治疗抵抗,经治疗后完全缓解的患者多在半年内出现复发<sup>[4-6]</sup>。不同于DLBCL,B-ALL对CD19-CAR-T细胞治疗敏感性较高,这在儿童患者中尤为显著<sup>[7]</sup>,且B-ALL成人和儿童患者原发性和继发性治疗抵抗的发生率相较于其他B细胞肿瘤略低<sup>[8-9]</sup>。MCL与FL是非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma, NHL)占比较低的两种B细胞肿瘤,经CD19-CAR-T细胞治疗患者的初治响应率及持续缓解率是目前最好的<sup>[10-11]</sup>。浆细胞是B细胞的终末分化阶段,其表面BCMA是MM中CAR-T细胞治疗的重要靶点,据临床研究结果<sup>[4-7,9-13]</sup>显示,不同CAR-T细胞产品在MM中的原发性抵抗比例相差较大,但是患者总体获益率较高。CAR-T细胞治疗B细胞肿瘤的临床应用概况见表1。自2021年起,中国CAR-T细胞治疗进入快速发展阶段,截至2024年8月,在中国获批的6款CAR-T细胞产品同样用于治疗上述B细胞肿瘤,真实世界的临床疗效数据仍在积累中。

表1 CAR-T细胞产品治疗B细胞肿瘤概况

靶点	B细胞肿瘤分类	亚型	CAR-T细胞	原发治疗抵抗率	继发治疗抵抗率	参考文献
CD19	NHL	DLBCL	Axi-cel	17%	57%	[4]
		DLBCL	Tisa-cel	47%	50%~60%	[5]
		DLBCL	Liso-cel	30%	47%	[6]
	B-ALL	儿童B-ALL	Tisa-cel	19%	30%~40%	[9]
		成人B-ALL	Brexu-cel	17%	27%	[7]
	MCL	套细胞淋巴瘤	Brexu-cel	10%	32%	[10]
BCMA	FL	滤泡淋巴瘤	Axi-cel	8%	20%	[12]
			Axi-cel	3%~15%	30%	[12]
	MM	多发性骨髓瘤	Ide-cel	27%	26%	[11]
			Cilta-cel	3%	33%	[13]

通过表1中列举分析的患者临床转归可以看到,同一疾病对不同CAR-T细胞产品治疗的敏感性,或者同一产品在不同疾病中的疗效各异,缺乏提前预判CAR-T细胞治疗响应性的生物标志物可能是导致出现上述差异的关键原因之一。即原发抵抗的驱动机制研究欠缺及治疗压力下演化的继发抵抗机制未被识别,造成CAR-T细胞治疗缺乏分层标志物,导致整体疗效受限。因此,深入探究CAR-T细胞治疗的抵抗机制对于突破治疗现状至关重要。

## 2 B细胞肿瘤抵抗CAR-T细胞治疗的作用机制

CAR-T细胞清除肿瘤细胞是一个繁杂的过程,复杂的肿瘤免疫微环境、肿瘤细胞自身抵抗因素及CAR-T细胞功能特征共同决定是否能维持有效抗瘤<sup>[14]</sup>。目前,已明确的抵抗原因主要包括三方面:(1)肿瘤细胞本身预存或CAR-T细胞在长期免疫压力下演化出来的抵抗机制;(2)抑制性肿瘤微环境导致CAR-T细胞失能,缺乏持久的抗瘤效能<sup>[15]</sup>;(3)患者预处理如放化疗及使用细胞毒性药物损伤T细胞功能<sup>[16]</sup>(图1)。

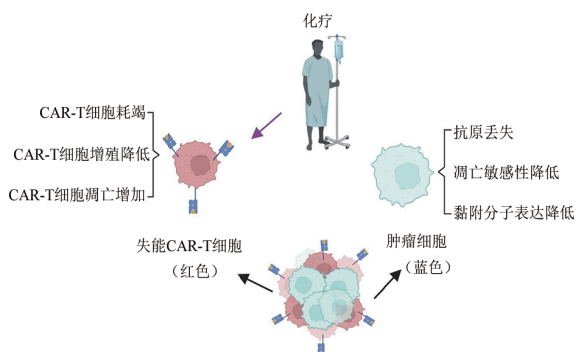


图1 CAR-T细胞治疗的抵抗机制

### 2.1 B细胞肿瘤内部存在的抵抗机制

CD19抗原缺失或突变是CAR-T细胞治疗原发和继发抵抗的共性机制<sup>[7,17-18]</sup>,CD19在遗传学水平发生基因突变、缺失及可变剪接常导致CD19分子表达缺失<sup>[19-20]</sup>;CD19蛋白的翻译后修饰异常或其伴侣分子CD81表达缺失可导致细胞膜定位的CD19减少<sup>[21-23]</sup>。除上述机制外,在儿童B-ALL中,经CAR-T细胞治疗后的肿瘤细胞可发生谱系改变(从淋巴细胞到髓系细胞的转变)造成CD19丢失<sup>[24]</sup>。在B细胞肿瘤接受其他靶点CAR-T细胞治疗的过程中,靶抗原丢失相关的抵抗途径同样存在,如CD22因修饰导致在细胞膜上的表达减少或治疗过程中发生内化<sup>[17,25]</sup>,BCMA因 $\gamma$ -分泌酶切割而丢失<sup>[26]</sup>等。

上述抵抗原因使CAR-T细胞无法识别抗原阴性肿瘤细胞导致免疫逃逸,而对于抗原阳性的肿瘤细

胞而言,其对CAR-T细胞杀伤的敏感性降低是主要抵抗原因。随着CRISPR全基因组筛选技术的应用,越来越多的研究<sup>[27]</sup>鉴定出肿瘤细胞中介导CAR-T细胞治疗抵抗的关键基因,其中凋亡通路相关基因发挥着重要作用。CAR-T细胞通过死亡受体方式诱导肿瘤细胞凋亡<sup>[28]</sup>,Fas/FasL信号轴关键基因改变或胞内调控凋亡信号的关键分子如佛波醇-12-肉豆蔻酸-13-乙酸酯诱导蛋白-1(phorbol-12-myristate-13-acetate-induced protein 1,PMAIP1,又称NOXA)表达降低均可以通过降低肿瘤细胞对CAR-T细胞杀伤敏感性介导治疗抵抗<sup>[29-30]</sup>。

笔者所在团队在利用CRISPR全基因组技术筛选抵抗基因的过程中,采用低效靶比长时间筛选条件还原CAR-T细胞体内抗瘤过程,除上述凋亡相关抵抗基因被富集,黏附分子相关蛋白CD58、细胞间黏附分子-1(intercellular cell adhesion molecule-1,ICAM-1)及IFN- $\gamma$ 信号通路基因同样被筛选出来<sup>[31]</sup>。多项CAR-T细胞在DLBCL疗效影响因素分析的研究<sup>[32-33]</sup>发现,肿瘤细胞CD58缺失及突变的DLBCL患者对CAR-T细胞治疗的反应率及持续缓解率均低于表达正常的患者。但是,IFN- $\gamma$ 信号通路在CAR-T细胞治疗抵抗中发挥的作用是有争议的,据麻省理工学院和哈佛大学罗德研究所合作研究报告<sup>[34]</sup>,该通路仅参与实体瘤中CAR-T细胞抵抗,而非血液肿瘤。而另一项研究<sup>[35]</sup>则证实其在血液肿瘤介导CAR-T细胞治疗抵抗,这与本团队的研究结论相一致,造成筛选结果差异的原因可能是由于不同团队的筛选体系不一致,导致结果发生偏倚。值得关注的是,尽管目前已在B细胞肿瘤中识别了多个介导CAR-T细胞治疗抵抗的基因,但是除NOXA等基因外,多数基因与实际临床响应性的关联并不明确,且无法形成相应的逆转策略应用于临床。这提示,目前缺乏对于抵抗机制的筛选体系的标准化和难以提高与体内肿瘤-CAR-T细胞互作模式的趋近性可能是限制更多机制解析的原因。因此,临床前研究应尽可能模拟肿瘤实际的微环境和肿瘤细胞-CAR-T细胞互作模式,这可能会促进更多真正有应用价值的抵抗机制被发现。

### 2.2 CAR-T细胞失能介导的治疗抵抗

除肿瘤细胞自身抵抗原因,CAR-T细胞在患者体内的功能状态同样决定抗瘤效能,部分患者疾病进展与CAR-T细胞失能相关<sup>[36]</sup>。细胞终末分化、抗原长期刺激下耗竭、增殖能力降低等因素均与CAR-T细胞失能导致肿瘤复发有关<sup>[37]</sup>。本团队研究结果<sup>[38]</sup>显示,DLBCL持续缓解患者回输的CAR-T细胞中,初始记忆分化亚群(CD45RA<sup>+</sup>CCR7<sup>+</sup>CD62L<sup>+</sup>)占比高于复发患者。CAR-T细胞回输体内接受过度的抗原刺激,低分



化CAR-T细胞接受抗原反复刺激可快速进行增殖和杀伤,而高分化CAR-T细胞则出现增殖能力降低与凋亡增加<sup>[39]</sup>,最终表面抑制性受体TIM-3、PD-1、LAG-3,CTLA-4、TIGIT等上调,从而出现耗竭<sup>[40-42]</sup>。

目前,多种CAR-T细胞失能相关机制已被识别。早期,CD19-CAR-T细胞原发治疗抵抗被认为是回输产品输注时就因体外培养过程中出现部分T细胞功能损伤的结果<sup>[43-44]</sup>。随着对抵抗机制认识的不断深入,研究<sup>[29]</sup>还发现,肿瘤抗凋亡状态下允许抗原持续刺激CAR分子,诱导CAR-T细胞功能损伤效应被积累放大,最终导致CAR-T细胞失能。肿瘤细胞对CAR-T细胞的影响远不如此,配体-受体的互作对CAR-T细胞的功能影响也具有双向性,胞啃效应是依赖于细胞接触发生的膜物质交换过程<sup>[45]</sup>,这种现象导致与CD19结合的CAR分子通过胞啃方式转移至肿瘤细胞,诱导CAR-T细胞的耗竭和激活信号不足的同时,还会导致肿瘤细胞抗原掩蔽,造成免疫逃逸和诱导CAR-T细胞失能的双重结果<sup>[46]</sup>。CAR-T细胞是否有效激活依赖于共刺激信号与共抑制信号的平衡。本团队<sup>[31]</sup>及其他研究<sup>[33]</sup>相继发现,CD2共刺激信号的缺失,会导致CAR-T细胞分泌和连续杀伤等功能损伤,而耗竭CAR-T细胞表面表达PD-1等含有免疫受体酪氨酸抑制基序(immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motif, ITIM)的共抑制受体通过传导抑制信号诱导失能<sup>[47]</sup>。随着单细胞测序及多组学测序技术用于鉴定CAR-T细胞失能驱动因素的研究不断开展,证实了T细胞接受抗原反复刺激压力和免疫抑制性微环境影响下逐步发生转录特征改变<sup>[48]</sup>,如表观层面发生染色质开放程度增加易于耗竭转录谱发生<sup>[49]</sup>;IRF4和BATF转录因子驱动以耗竭为特征的分化等多种因素诱导失能<sup>[50-51]</sup>。

### 2.3 患者自身内环境条件相关的抵抗因素

多数B细胞肿瘤患者在接受CAR-T细胞治疗前经历了放化疗或者靶向药物治疗,多数患者体内环境处于免疫抑制状态,如使用糖皮质激素或者具有淋巴细胞毒性的药物<sup>[52]</sup>、肿瘤负荷过重产生的免疫抑制微环境<sup>[53]</sup>、髓源性免疫抑制细胞增多<sup>[54]</sup>等多种因素均影响CAR-T细胞在体内的存活及功能,导致CAR-T细胞治疗抵抗。可见,与肿瘤自身抵抗机制不同,CAR-T细胞失能是多因素相互作用的复杂环境所导致的最终结果。

尽管CAR-T细胞失能的部分机制已被识别鉴定,但CAR-T细胞作为一种基因编辑的免疫疗法,其终产品的质量和治疗过程中CAR-T细胞功能的连续评估缺乏完善的质控和检测方案,这就无法通过一些检验手段精准监控体内CAR-T细胞功能及预判CAR-T

细胞失能节点,因此难以在此基础上预先制定下一步输注计划,这同样限制了CAR-T细胞的疗效。未来应分析CAR-T细胞疗效与筛查指标的精准性,建立规范化评估体系,制定针对性输注方案,完善复发预判筛查及应急预案,更进一步推动CAR-T细胞治疗的精准性和有效性的提升。

## 3 B细胞肿瘤抵抗CAR-T细胞治疗的逆转策略

### 3.1 针对肿瘤自身存在抵抗机制的逆转策略

世界范围内,诸多团队尝试制定逆转策略克服CAR-T细胞治疗抵抗困境。针对抗原丢失导致CAR-T细胞治疗抵抗的问题,本团队<sup>[55]</sup>采用双靶点CAR-T细胞(Tandem CD19/CD20 CAR-T细胞)治疗难治/复发性(refractory/recurrent, r/r)NHL,不仅显著降低了抗原阴性肿瘤的复发率,同时将完全缓解率提高至71%,体外及临床水平的证据均显示双靶点CAR-T细胞具有较单靶点CAR-T细胞更强的抗瘤效能和低毒副作用等特征。本团队认为,双靶点CAR-T细胞并不是简单地增加一个靶点和提高肿瘤抗原的覆盖度,更为重要的是CAR分子膜外端的优化可改变CAR-T细胞与肿瘤细胞的作用模式及CAR分子下游信号的转导。为克服抗原阴性导致的复发,同时或贯序输注靶向两种抗原的CAR-T细胞<sup>[56-57]</sup>或在T细胞上同时表达两种CAR分子的策略也被应用于临床研究<sup>[58]</sup>。在免疫系统中,肿瘤细胞免疫原性死亡可以激活内源性T细胞<sup>[59]</sup>,根据免疫系统这一特征,输注CAR-T细胞激活内源性T细胞成为清除靶抗原阴性的肿瘤细胞的策略之一,通过基因修饰手段使CAR-T细胞分泌IL-12<sup>[60]</sup>或者构建CD40L稳定表达的CAR-T细胞都可以通过激活内源性T细胞清除抗原阴性的肿瘤<sup>[61]</sup>。

通过临床前与组织标本的研究,本团队发现NOXA不仅可作为生物标志物指导临床分层治疗,还是一个重要的治疗靶点<sup>[30]</sup>。通过西达本胺[组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylase, HDAC)抑制剂]上调NOXA并恢复抵抗肿瘤对CAR-T细胞敏感性,临床上,西达本胺预处理联合CD19-CAR-T细胞治疗方案可提升CAR-T细胞对复发DLBCL的客观响应率<sup>[30]</sup>。另一项关于CD19-CAR-T细胞治疗慢性淋巴细胞白血病的临床研究(NCT02640209)<sup>[62]</sup>结果显示,伊布替尼联合CAR-T细胞治疗后患者两年总生存率为84%,无进展生存率为70%。其他小分子药物,如来那度胺联合两种CAR-T(CD19-CAR-T和BCMA-CAR-T)细胞治疗MM患者的两年无进展生存率达到70%<sup>[63]</sup>。未来筛选更多小分子药物有助于建立新的CAR-T细胞疗效增敏策略。

目前,尽管现有的逆转策略能提升CAR-T细胞疗效,但多数联合治疗方案缺乏生物学监测指标,无法

提前对此联合方案敏感的患者群体。联合治疗仍缺乏前瞻性研究,这可能是部分患者未能获益的主要原因,因此,建立精准生物学标志物检测体系将有望进一步提升逆转策略的疗效。本团队于2022年正式启动的临床试验(NCT05370547)旨在实现生物学标志物检测指导下的CAR-T细胞精准治疗方案,依据NOXA的表达水平对患者进行评估分类,对于NOXA低表达患者,通过西达本胺上调NOXA表达联合CAR-T细胞治疗,已有临床数据显示可显著提高CAR-T细胞治疗r/rNHL的临床疗效。

### 3.2 增强CAR-T细胞抗癌效能的逆转策略

为满足CAR-T细胞临床治疗需求,针对T细胞的基因编辑通常用于改善CAR-T细胞功能和提升疗效<sup>[64]</sup>。如在CAR-T细胞中过表达FOXO1可以促使CAR-T细胞的转录特征向记忆性转化,代谢增强,从而使CAR-T细胞表现出持久的抗癌活性<sup>[65-66]</sup>。CAR-T细胞耗竭是抗原持续刺激的最终结局,利用CRISPR/Cas9敲除CAR-T细胞表面几种经典的耗竭分子,包括PD-1、TIM-3、LAG-3及CTLA-4,可以逆转CAR-T细胞因耗竭而过早失能<sup>[67-68]</sup>。除了在基因组水平敲除耗竭分子,CAR-T细胞联合免疫检查点抑制剂(ICI)的治疗方案同样可以提升CAR-T细胞临床疗效<sup>[69]</sup>。细胞因子是CAR-T细胞活化和维持功能的第三信号,在CAR-T细胞中过表达细胞因子或趋化因子受体,如IL-7分泌,保证CAR-T细胞有效激活的同时还抑制了耗竭、维持记忆<sup>[70]</sup>。为避免引起细胞因子释放综合征(cytokine release syndrome, CRS),需保证CAR-T细胞所产生的细胞因子是抗癌依赖的,研究者将细胞因子通路的关键基序构建到CAR-T细胞中,以抗原依赖形式激活JAK/STAT通路,不仅可以维持CAR-T细胞的抗癌持久性,还降低了CRS产生的风险<sup>[71]</sup>。

通过基因编辑优化CAR-T细胞的治疗策略正处于快速发展阶段,尽管上述逆转策略在临床前研究中展现出卓越的增效作用,但是其在临床应用中的发展还是相对滞后。随着组学技术的不断应用,功能分子结构域的功能基序对CAR-T细胞生物学的作用越来越明确,未来应根据CAR-T细胞的抗癌需求针对性构建功能模块,以更加精准高效的形式提升CAR-T细胞疗效。

## 3 结 语

目前,对于B细胞肿瘤抵抗CAR-T细胞治疗机制的研究虽然已有一些新的认识,也已建立了对应的逆转策略提升CAR-T细胞疗效,但在临床应用中依旧面临的困境:(1)逆转策略仍处于传统的筛选阶段,如在双靶点CAR-T细胞构建中虽尝试了不同的表位

组合,但缺乏底层逻辑的充分识别,尚未形成系统性生物学理论,无法做到理论指导下的逆转策略和新型CAR结构的建立;(2)多数逆转策略仅处于临床前研究,由于体内外实验结果的不一致性及其他物种与人体之间的差异性,导致目前无法评估预判这类逆转策略在真实世界中是否可以提升疗效,难以向临床转化和临床应用过渡;(3)进入临床研究的逆转策略使患者获益有限,根本原因在于多数逆转策略缺乏精准的生物学标志物,治疗方案并非在生物学标志物指导下制定,无法判定患者异质性带来的疗效差异;(4)对于逆转策略获益的患者,还需要长期随访和大样本数据的支撑。

因此,未来需要深挖CAR-T细胞治疗抵抗的分子机制,形成明确的基础理论;进一步识别各类与临床疗效相关的生物学标志物,实现细致的分层治疗;此外,建立完善的产品质控,有效的诊疗过程评估,及时预判患者治疗过程中抵抗机制形成的演化过程和驱动因素。这将不仅使CAR-T细胞整个诊疗过程更加系统、规范、可控、真正做到精准免疫治疗,也便于从真实世界的研究中识别新的抵抗机制。

## [参 考 文 献]

- [1] OGBA N, ARWOOD N M, BARTLETT N L, *et al.* Chimeric antigen receptor T-cell therapy[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2018, 16(9): 1092-1106. DOI: 10.6004/jncn.2018.0073.
- [2] GRÉGOIRE C, COUTINHO DE OLIVEIRA B, CAIMI P F, *et al.* Chimeric antigen receptor T-cell therapy for haematological malignancies: insights from fundamental and translational research to bedside practice[J]. *Br J Haematol*, 2024, 205(5): 1699-1713. DOI: 10.1111/bjh.19751.
- [3] ZHOU Z K, WANG J H, WANG J J, *et al.* Deciphering the tumor immune microenvironment from a multidimensional omics perspective: insight into next-generation CAR-T cell immunotherapy and beyond [J/OL]. *Mol Cancer*, 2024, 23(1): 131[2024-08-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11201788/>. DOI: 10.1186/s12943-024-02047-2.
- [4] 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.
- [5] SCHUSTER S J, TAM C S, BORCHMANN P, *et al.* Long-term clinical outcomes of tisagenlecleucel in patients with relapsed or refractory aggressive B-cell lymphomas (JULIET): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study[J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(10): 1403-1415. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00375-2.
- [6] ABRAMSON J S, PALOMBA M L, GORDON L I, *et al.* Lisocabtagene maraleucel for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphomas (TRANSCEND NHL 001): a multicentre seamless design study[J]. *Lancet*, 2020, 396(10254): 839-852. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31366-0.



- [7] 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.
- [8] SHAH B D, BISHOP M R, OLUWOLE O O, *et al.* KTE-X19 anti-CD19 CAR T-cell therapy in adult relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia: ZUMA-3 phase 1 results[J]. *Blood*, 2021, 138(1): 11-22. DOI: 10.1182/blood.2020009098.
- [9] LAETSCH T W, MAUDE S L, RIVES S, *et al.* Three-year update of tisagenlecleucel in pediatric and young adult patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia in the ELIANA trial[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(9): 1664-1669. DOI: 10.1200/JCO.22.00642.
- [10] WANG M, MUNOZ J, GOY A, *et al.* Three-year follow-up of KTE-X19 in patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma, including high-risk subgroups, in the ZUMA-2 study[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(3): 555-567. DOI: 10.1200/JCO.21.02370.
- [11] 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.
- [12] JACOBSON C A, CHAVEZ J C, SEHGAL A R, *et al.* Axicabtagene ciloleucel in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (ZUMA-5): a single-arm, multicentre, phase 2 trial[J]. *The lancet oncology*, 2022, 23(1): 91-103. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00591-X.
- [13] BERDEJA J G, MADDURI D, USMANI S Z, *et al.* Ciltacabtagene autoleucel, a B-cell maturation antigen-directed chimeric antigen receptor T-cell therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CARTITUDE-1): a phase 1b/2 open-label study [J]. *The Lancet*, 2021, 398(10297): 314-324. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00933-8.
- [14] BENMEBAREK M R, KARCHES C H, CADILHA B L, *et al.* Killing mechanisms of chimeric antigen receptor (CAR) T cells [J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(6): 1283[2024-08-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30875739/>. DOI: 10.3390/ijms20061283.
- [15] RUELLA M, KORELL F, PORAZZI P, *et al.* Mechanisms of resistance to chimeric antigen receptor-T cells in haematological malignancies[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2023, 22(12): 976-995. DOI: 10.1038/s41573-023-00807-1.
- [16] XIA A L, ZHANG Y, XU J, *et al.* T cell dysfunction in cancer immunity and immunotherapy[J/OL]. *Front Immunol*, 2019, 10: 1719[2024-08-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31379886/>. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01719.
- [17] FRY T J, SHAH N N, ORENTAS R J, *et al.* CD22-targeted CAR T cells induce remission in B-ALL that is naive or resistant to CD19-targeted CAR immunotherapy[J]. *Nat Med*, 2018, 24(1): 20-28. DOI: 10.1038/nm.4441.
- [18] PLAKS V, ROSSI J M, CHOU J, *et al.* CD19 target evasion as a mechanism of relapse in large B-cell lymphoma treated with axicabtagene ciloleucel[J]. *Blood*, 2021, 138(12): 1081-1085. DOI: 10.1182/blood.2021010930.
- [19] SOTILLO E, BARRETT D M, BLACK K L, *et al.* Convergence of acquired mutations and alternative splicing of CD19 enables resistance to CAR T-19 immunotherapy[J]. *Cancer Discov*, 2015, 5(12): 1282-1295. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-15-1020.
- [20] FISCHER J, PARET C, EL MALKI K, *et al.* CD19 isoforms enabling resistance to CAR T-19 immunotherapy are expressed in B-ALL patients at initial diagnosis[J]. *J Immunother*, 2017, 40(5): 187-195. DOI: 10.1097/CJI.000000000000169.
- [21] ZHAO Y Q, ALDOSS I, QU C X, *et al.* Tumor-intrinsic and-extrinsic determinants of response to blinatumomab in adults with B-ALL[J]. *Blood*, 2021, 137(4): 471-484. DOI: 10.1182/blood.2020006287.
- [22] BRAIG F, BRANDT A, GOEBELER M, *et al.* Resistance to anti-CD19/CD3 BiTE in acute lymphoblastic leukemia may be mediated by disrupted CD19 membrane trafficking[J]. *Blood*, 2017, 129(1): 100-104. DOI: 10.1182/blood-2016-05-718395.
- [23] HEARD A, LANDMANN J H, HANSEN A R, *et al.* Antigen glycosylation regulates efficacy of CAR T cells targeting CD19[J/OL]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 3367[2024-08-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9188573/>. DOI: 10.1038/s41467-022-31035-7.
- [24] GARDNER R, WU D, CHERIAN S, *et al.* Acquisition of a CD19-negative myeloid phenotype allows immune escape of MLL-rearranged B-ALL from CD19 CAR-T-cell therapy[J]. *Blood*, 2016, 127(20): 2406-2410. DOI: 10.1182/blood-2015-08-665547.
- [25] SINGH N, FREY N V, ENGELS B, *et al.* Antigen-independent activation enhances the efficacy of 4-1BB-costimulated CD22 CAR T cells[J]. *Nat Med*, 2021, 27(5): 842-850. DOI: 10.1038/s41591-021-01326-5.
- [26] TANG F, LU Y, GE Y Q, *et al.* Infusion of chimeric antigen receptor T cells against dual targets of CD19 and B-cell maturation antigen for the treatment of refractory multiple myeloma[J/OL]. *J Int Med Res*, 2020, 48(1): 300060519893496[2024-08-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7114292/>. DOI: 10.1177/0300060519893496.
- [27] RAMOS A, KOCH C E, LIU-LUPO Y, *et al.* Leukemia-intrinsic determinants of CAR-T response revealed by iterative *in vivo* genome-wide CRISPR screening[J/OL]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 8048[2024-08-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10698189/>. DOI: 10.1038/s41467-023-43790-2.
- [28] MEIRAZ A, GARBER O G, HARARI S, *et al.* Switch from perforin-expressing to perforin-deficient CD8<sup>+</sup> T cells accounts for two distinct types of effector cytotoxic T lymphocytes *in vivo*[J]. *Immunology*, 2009, 128(1): 69-82. DOI: 10.1111/j.1365-2567.2009.03072.x.
- [29] SINGH N, LEE Y G, SHESTOVA O, *et al.* Impaired death receptor signaling in leukemia causes antigen-independent resistance by inducing CAR T-cell dysfunction[J]. *Cancer Discov*, 2020, 10(4): 552-567. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-19-0813.
- [30] YAN X, CHEN D Y, WANG Y, *et al.* Identification of NOXA as a pivotal regulator of resistance to CAR T-cell therapy in B-cell malignancies[J/OL]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 98[2024-08-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8977349/>. DOI: 10.1038/s41392-022-00915-1.
- [31] YAN X, CHEN D Y, MA X R, *et al.* CD58 loss in tumor cells confers functional impairment of CAR T cells[J]. *Blood Adv*, 2022, 6(22): 5844-5856. DOI: 10.1182/bloodadvances.2022007891.
- [32] MAJZNER R G, FRANK M J, MOUNT C, *et al.* CD58 aberrations limit durable responses to CD19 CAR in large B cell lymphoma patients treated with axicabtagene ciloleucel but can be overcome through novel CAR engineering[J]. *Blood*, 2020, 136(Supplement 1): 53-54. DOI: 10.1182/blood-2020-139605.
- [33] ROMAIN G, STRATI P, REZVAN A, *et al.* Multidimensional single-cell analysis identifies a role for CD2-CD58 interactions in clinical antitumor T cell responses[J/OL]. *J Clin Invest*, 2022, 132

- (17): e159402[2024-08-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9433104/>. DOI: 10.1172/JCI159402.
- [34] LARSON R C, KANN M C, BAILEY S R, *et al.* CAR T cell killing requires the IFN $\gamma$ R pathway in solid but not liquid tumours[J]. *Nature*, 2022, 604(7906): 563-570. DOI: 10.1038/s41586-022-04585-5.
- [35] BAILEY S R, VATSA S, LARSON R C, *et al.* Blockade or deletion of IFN $\gamma$  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.
- [36] POOREBRAHIM M, MELIEF J, PICO DE COAÑA Y, *et al.* Counteracting CAR T cell dysfunction[J]. *Oncogene*, 2021, 40(2): 421-435. DOI: 10.1038/s41388-020-01501-x.
- [37] ZHAO Y J, SHAO Q X, PENG G Y. Exhaustion and senescence: two crucial dysfunctional states of T cells in the tumor microenvironment[J]. *Cell Mol Immunol*, 2020, 17(1): 27-35. DOI: 10.1038/s41423-019-0344-8.
- [38] WANG Y, TONG C, LU Y T, *et al.* Characteristics of premanufacture CD8<sup>+</sup> T cells determine CAR-T efficacy in patients with diffuse large B-cell lymphoma[J/OL]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 409[2024-08-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10598004/>. DOI: 10.1038/s41392-023-01659-2.
- [39] SINGH N, PERAZZELLI J, GRUPP S A, *et al.* Early memory phenotypes drive T cell proliferation in patients with pediatric malignancies[J/OL]. *Sci Transl Med*, 2016, 8(320): 320ra3[2024-08-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26738796/>. DOI: 10.1126/scitranslmed.aad5222.
- [40] WOO S R, TURNIS M E, GOLDBERG M V, *et al.* Immune inhibitory molecules LAG-3 and PD-1 synergistically regulate T-cell function to promote tumoral immune escape[J]. *Cancer Res*, 2012, 72(4): 917-927. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-11-1620.
- [41] JOHNSTON R J, COMPS-AGRAR L, HACKNEY J, *et al.* The immunoreceptor TIGIT regulates antitumor and antiviral CD8<sup>+</sup> T cell effector function[J]. *Cancer Cell*, 2014, 26(6): 923-937. DOI: 10.1016/j.ccell.2014.10.018.
- [42] CHAUVIN J M, PAGLIANO O, FOURCADE J, *et al.* TIGIT and PD-1 impair tumor antigen-specific CD8<sup>+</sup> T cells in melanoma patients[J]. *J Clin Invest*, 2015, 125(5): 2046-2058. DOI: 10.1172/JCI80445.
- [43] FRAIETTA J A, LACEY S F, ORLANDO E J, *et al.* Determinants of response and resistance to CD19 chimeric antigen receptor (CAR) T cell therapy of chronic lymphocytic leukemia[J]. *Nat Med*, 2018, 24(5): 563-571. DOI: 10.1038/s41591-018-0010-1.
- [44] FINNEY O C, BRAKKE H M, RAWLINGS-RHEA S, *et al.* CD19 CAR T cell product and disease attributes predict leukemia remission durability[J]. *J Clin Invest*, 2019, 129(5): 2123-2132. DOI: 10.1172/JCI125423.
- [45] JOLY E, HUDRISIER D. What is trogocytosis and what is its purpose?[J/OL]. *Nat Immunol*, 2003, 4(9): 815[2024-08-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12942076/>. DOI: 10.1038/ni0903-815.
- [46] ZHAI Y, DU Y C, LI G Z, *et al.* Trogocytosis of CAR molecule regulates CAR-T cell dysfunction and tumor antigen escape[J/OL]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 457[2024-08-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10749292/>. DOI: 10.1038/s41392-023-01708-w.
- [47] GOOD C R, AZNAR M A, KURAMITSU S, *et al.* An NK-like CAR Tcell transition in CAR Tcell dysfunction[J/OL]. *Cell*, 2021, 184(25): 6081-6100. DOI: 10.1016/j.cell.2021.11.016.
- [48] LEE J C, LYONS P A, MCKINNEY E F, *et al.* Gene expression profiling of CD8<sup>+</sup> T cells predicts prognosis in patients with Crohn disease and ulcerative colitis[J]. *J Clin Invest*, 2011, 121(10): 4170-4179. DOI: 10.1172/JCI159255.
- [49] JIANG P L, ZHANG Z R, HU Y X, *et al.* Single-cell ATAC-seq maps the comprehensive and dynamic chromatin accessibility landscape of CAR-T cell dysfunction[J]. *Leukemia*, 2022, 36(11): 2656-2668. DOI: 10.1038/s41375-022-01676-0.
- [50] MAN K, GABRIEL S S, LIAO Y, *et al.* Transcription factor IRF4 promotes CD8<sup>+</sup> T cell exhaustion and limits the development of memory-like T cells during chronic infection[J]. *Immunity*, 2017, 47(6): 1129-1141. DOI: 10.1016/j.immuni.2017.11.021.
- [51] QUIGLEY M, PEREYRA F, NILSSON B, *et al.* Transcriptional analysis of HIV-specific CD8<sup>+</sup> T cells shows that PD-1 inhibits T cell function by upregulating BATF[J]. *Nat Med*, 2010, 16(10): 1147-1151. DOI: 10.1038/nm.2232.
- [52] SESQUES P, FERRANT E, SAFAR V, *et al.* Commercial anti-CD19 CAR T cell therapy for patients with relapsed/refractory aggressive B cell lymphoma in a European center[J]. *Am J Hematol*, 2020, 95(11): 1324-1333. DOI: 10.1002/ajh.25951.
- [53] LOCKE F L, ROSSI J M, NEELAPU S S, *et al.* Tumor burden, inflammation, and product attributes determine outcomes of axicabtagene ciloleucel in large B-cell lymphoma[J]. *Blood Adv*, 2020, 4(19): 4898-4911. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020002394.
- [54] JAIN M D, ZHAO H, WANG X F, *et al.* Tumor interferon signaling and suppressive myeloid cells are associated with CAR T-cell failure in large B-cell lymphoma[J]. *Blood*, 2021, 137(19): 2621-2633. DOI: 10.1182/blood.2020007445.
- [55] TONG C, ZHANG Y, LIU Y, *et al.* Optimized tandem CD19/CD20 CAR-engineered T cells in refractory/relapsed B-cell lymphoma [J/OL]. *Blood*, 2023, 141(15): 1896[2024-08-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37052938/>. DOI: 10.1182/blood.2022017502.
- [56] FREY N V, GILL S, HWANG W T, *et al.* CART22-65s co-administered with huCART19 in adult patients with relapsed or refractory ALL[J/OL]. *Blood*, 2021, 138(Supplement 1): 469[2024-08-10]. <https://doi.org/10.1182/blood-2021-153955>. DOI: 10.1182/blood-2021-153955.
- [57] PAN J, TANG K T, LUO Y C, *et al.* Sequential CD19 and CD22 chimeric antigen receptor T-cell therapy for childhood refractory or relapsed B-cell acute lymphocytic leukaemia: a single-arm, phase 2 study[J]. *Lancet Oncol*, 2023, 24(11): 1229-1241. DOI: 10.1016/S1470-2045(23)00436-9.
- [58] KOKALAKI E, MA B, FERRARI M, *et al.* Dual targeting of CD19 and CD22 against B-ALL using a novel high-sensitivity aCD22 CAR[J]. *Mol Ther*, 2024, 32(2): 556-558. DOI: 10.1016/j.ymthe.2023.12.006.
- [59] JAIME-SANCHEZ P, URANGA-MURILLO I, AGUILO N, *et al.* Cell death induced by cytotoxic CD8<sup>+</sup> T cells is immunogenic and primes caspase-3-dependent spread immunity against endogenous tumor antigens[J/OL]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(1): e000528 [2024-08-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/>

- PMC7174069/. DOI: 10.1136/jitc-2020-000528.
- [60] KUEBERUWA G, KALAITSIDOU M, CHEADLE E, *et al.* CD19 CAR T cells expressing IL-12 eradicate lymphoma in fully lymphoreplete mice through induction of host immunity[J]. *Mol Ther Oncolytics*, 2018, 8: 41-51. DOI: 10.1016/j.omto.2017.12.003.
- [61] KUHN N F, LOPEZ A V, LI X H, *et al.* CD103<sup>+</sup> cDC1 and endogenous CD8<sup>+</sup> T cells are necessary for improved CD40L-overexpressing CAR T cell antitumor function[J/OL]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 6171[2024-08-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7710757/>. DOI: 10.1038/s41467-020-19833-3.
- [62] GILL S, VIDES V, FREY N V, *et al.* Anti-CD19 CAR T cells in combination with ibrutinib for the treatment of chronic lymphocytic leukemia[J/OL]. *Blood Adv*, 2023, 7(21): 6567[2024-08-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10692278/>. DOI: 10.1182/bloodadvances.2023011694.
- [63] SHI X L, YAN L Z, SHANG J J, *et al.* Anti-CD19 and anti-BCMA CAR T cell therapy followed by lenalidomide maintenance after autologous stem-cell transplantation for high-risk newly diagnosed multiple myeloma[J]. *Am J Hematol*, 2022, 97(5): 537-547. DOI: 10.1002/ajh.26486.
- [64] HUANG R H, LI X P, HE Y D, *et al.* Recent advances in CAR-T cell engineering[J/OL]. *J Hematol Oncol*, 2020, 13(1): 86[2024-08-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32616000/>. DOI: 10.1186/s13045-020-00910-5.
- [65] CHAN J D, SCHEFFLER C M, MUNOZ I, *et al.* FOXO1 enhances CAR T cell stemness, metabolic fitness and efficacy[J]. *Nature*, 2024, 629(8010): 201-210. DOI: 10.1038/s41586-024-07242-1.
- [66] DOAN A E, MUELLER K P, CHEN A Y, *et al.* FOXO1 is a master regulator of memory programming in CAR T cells[J]. *Nature*, 2024, 629(8010): 211-218. DOI: 10.1038/s41586-024-07300-8.
- [67] ZHANG Y P, ZHANG X Y, CHENG C, *et al.* CRISPR-Cas9 mediated LAG-3 disruption in CAR-T cells[J]. *Front Med*, 2017, 11(4): 554-562. DOI: 10.1007/s11684-017-0543-6.
- [68] 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/OL]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 737[2024-08-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5428439/>. DOI: 10.1038/s41598-017-00462-8.
- [69] CHONG E A, ALANIO C, SVOBODA J, *et al.* Pembrolizumab for B-cell lymphomas relapsing after or refractory to CD19-directed CAR T-cell therapy[J]. *Blood*, 2022, 139(7): 1026-1038. DOI: 10.1182/blood.2021012634.
- [70] ADACHI K, KANO Y, NAGAI T, *et al.* IL-7 and CCL19 expression in CAR-T cells improves immune cell infiltration and CAR-T cell survival in the tumor[J]. *Nat Biotechnol*, 2018, 36(4): 346-351. DOI: 10.1038/nbt.4086.
- [71] KAGOYA Y, TANAKA S, GUO T X, *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. DOI: 10.1038/nm.4478.

[收稿日期] 2024-08-12

[修回日期] 2024-10-27

[本文编辑] 向正华