

• 综述 •

## CAR-T 疗法在消化系统肿瘤中的研究进展\*

彭宇, 姚定康<sup>△</sup>

200003 上海, 海军军医大学附属长征医院 消化内科

[摘要] 嵌合抗原受体 T 细胞(chimeric antigen receptor T cell, CAR-T)免疫疗法在血液系统肿瘤中取得显著成效之后, CAR-T 疗法用于实体瘤亦逐渐成为研究热点。消化系统肿瘤是全世界最常见的癌症类型, 对于缺乏手术适应症及放疗、化疗效果不好的患者, 迫切需要寻找新颖而高效的治疗方式。CAR-T 疗法在消化系统肿瘤的治疗中已取得一些成果, 不过也存在一些需要克服的障碍。本文综述了 CAR-T 疗法在消化系统常见肿瘤中的治疗现状及面临的挑战。

[关键词] 嵌合抗原受体 T 细胞; 消化系统肿瘤; 免疫治疗

[中图分类号] R730.51 [文献标志码] A doi:10.3969/j.issn.1674-0904.2021.04.011

引文格式: Peng Y, Yao DK. Advances in studies on CAR-T therapy in digestive system neoplasms[J]. J Cancer Control Treat, 2021, 34(4): 353-358. [彭宇, 姚定康. CAR-T 疗法在消化系统肿瘤中的研究进展[J]. 肿瘤预防与治疗, 2021, 34(4): 353-358.]

### Advances in Studies on CAR-T Therapy in Digestive System Neoplasms

Peng Yu, Yao Ding kang

Department of Gastroenterology, Changzheng Hospital Affiliated to Naval Medical University, Shanghai 200003, China

Corresponding author: Yao Ding kang, E-mail: czaoydingkang@163.com

This study was supported by grants from Naval Medical University (No. FH2019235).

[Abstract] Since chimeric antigen receptor T-cell (CAR-T) immunotherapy has achieved remarkable results in hematological tumors, CAR-T therapy has gradually become a hot topic in solid tumors. Gastrointestinal tumor is the most common type of cancer in the world. It is urgent to find novel and efficient treatment methods for patients who lack surgical indications or those who with poor radiotherapy and chemotherapy outcomes. CAR-T therapy has made some achievements in the treatment of digestive system neoplasms, but there are still some obstacles to overcome. This paper reviews the current status and challenges in CAR-T therapy for common digestive system neoplasms.

[Key words] Chimeric antigen receptor T cell; Digestive system neoplasms; Immunotherapy

嵌合抗原受体 T 细胞(chimeric antigen receptor T cell, CAR-T)免疫疗法是一种改良的 T 细胞免疫治疗术, 是将抗体对抗原的高特异性与 T 细胞对靶肿瘤的细胞毒性相结合的一种方法。嵌合抗原受体(chimeric antigen receptor, CAR)的基本结构为胞外抗原识别结构域、跨膜结构域和胞内信号结构域<sup>[1]</sup>, 胞外抗原识别结构域是识别肿瘤相关抗原或肿瘤特异性抗原的单链可变区(single-chain variable

fragment, scFv), scFv 通过铰链区、跨膜区与胞内信号转导通路相连, 当 T 细胞识别肿瘤抗原后, scFv 段与肿瘤抗原结合可直接激活并启动 T 细胞杀伤机制。这种 CAR 结构使 T 细胞越过主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)提呈机制直接识别肿瘤细胞, 避免了由于 MHC 分子的限制和 MHC 分子表达下调引起的肿瘤免疫逃逸问题<sup>[2]</sup>; 且 MHC 只能提呈蛋白质片段, 而 CAR 得益于其抗原抗体机制还可识别细胞表面的多糖以及脂类蛋白; CAR-T 细胞回输到体内识别肿瘤并激活后可稳定增殖以形成持续杀伤力, 并通过释放细胞因子等方式召集其他免疫细胞协同作战。这些性质使得 CAR-T 疗法与单抗以及小分子靶向药物等血药

[收稿日期] 2020-06-29 [修回日期] 2021-03-17

[基金项目] \*海军军医大学 2019 本科学员创新实践能力孵化基地(编号: FH2019235)

[通讯作者] <sup>△</sup>姚定康, E-mail: czaoydingkang@163.com

浓度会随时间下降的治疗方式相比,具有明显的优势。本文将对 CAR-T 的发展以及在消化系统肿瘤中的进展做一个较为详尽的介绍,旨在为 CAR-T 未来的发展方向及在消化系统肿瘤的临床应用提供参考。

## 1 CAR-T 疗法的发展

CAR-T 疗法目前已发展至第四代,第一代 CAR 仅有 scFv 和一个 CD3 $\zeta$  胞内信号域,由于缺少必要的共刺激信号,在体内扩增能力有限;第二代增加了一个共刺激信号 CD28 或 4-1BB;第三代则包含两个共刺激信号,一个是 CD28 或 4-1BB,另一个为 OX40、DAP-10 或 ICOS,使得 CAR-T 细胞在体内持久稳定扩增并且分泌细胞因子增加从而有效杀伤癌细胞;第四代 CAR-T 细胞又被称为 TRUCK T 细胞 (T-cells redirected for universal cytokine killing),新加入的细胞因子序列使 CAR-T 细胞在肿瘤区域分泌特定的细胞因子,增强了抗肿瘤免疫反应,开启了 CAR-T 疗法应用于实体肿瘤的新思路。

## 2 CAR-T 疗法在消化系统肿瘤中的研究

### 2.1 肝癌

迄今为止,CAR-T 疗法在肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 治疗的临床前研究成果颇丰,磷脂酰肌醇聚糖 3 (glypican-3, GPC3) 是研究的热门靶点, $\alpha$  甲胎蛋白、粘蛋白 1 (mucin 1, MUC1)、上皮细胞粘附分子 (epithelial cell adhesion molecules, Ep-CAM) 和癌胚抗原 (carcino-embryonic antigen, CEA) 等亦是 HCC 患者 CAR-T 治疗的良好靶标<sup>[3]</sup>。GPC3 在 HCC 中高表达但在正常组织中表达受限,靶向 GPC3 的 CAR-T 细胞可有效消灭 GPC3 阳性的 HCC 细胞,为 GPC3 阳性的 HCC 提供了治疗策略,目前已有靶向 GPC3 的 CAR-T 细胞用于治疗 HCC 的十几个临床试验<sup>[4-5]</sup>。含有 hYP7 受体的 CAR-T 细胞对 GPC3 的 C 端具有高亲和力,CAR(hYP7)T 细胞可能通过诱导穿孔素和颗粒酶介导的癌细胞凋亡,或下调 Wnt 信号转导以清除 GPC3<sup>+</sup> HCC 细胞,研究结果显示被注射 CAR(hYP7)T 细胞的小鼠中,有 66% 的小鼠体内的 HCC 被消灭<sup>[6]</sup>。为减少单靶点 CAR-T 伴随的脱靶效应,Chen 等<sup>[7]</sup> 开发了靶向 GPC3 和唾液酸糖蛋白受体 1 (asialoglycoprotein receptor 1, ASGR1) 的 CAR-T,这种双重 CAR-T 可杀死同时表达 GPC3 和 ASGR1 抗原的 HCC 细胞,但不影响单独表达两种抗原的正常组织细胞,特异性、

安全性和抗肿瘤作用更强。

程序性死亡受体 1 (programmed cell death 1, PD-1) 及程序性死亡受体-配体 1 (programmed cell death-ligand 1, PD-L1) 介导的 T 细胞抑制与包括 HCC 在内的多种实体瘤的免疫逃逸有关,抑制 GPC3 CAR-T 的 PD-1 表达可以增强 CAR-T 对 HCC 细胞的杀伤作用<sup>[8]</sup>。与对照组 GPC3 CAR-T 细胞相比,阻断了 PD-1 / PD-L1 通路的 GPC3 CAR-T 细胞特异性识别并裂解 GPC3<sup>+</sup> HCC 细胞的能力更强,且治疗后的 HCC 异种移植小鼠血液循环和肿瘤组织中 CD3<sup>+</sup> T 细胞水平更高,而颗粒酶 B 和 Ki67 表达水平更低<sup>[9]</sup>。因此,构建一种同时阻断肿瘤免疫逃逸通路的新型 GPC3 CAR-T 细胞可能是治疗 HCC 的新型策略。

CAR-T 细胞能够在肿瘤区域分泌特定的细胞因子,目前主要是白介素 12 (interleukin 12, IL-12),在肝癌小鼠模型中诱导表达 IL-12 可以增强 GPC3 CAR-T 功能,并减少细胞因子过量释放的副作用<sup>[10]</sup>。另外,用 CAR-T 联合化疗亦可有效降低治疗副作用,低剂量的索拉非尼即可增强 CAR-T 细胞在肝癌小鼠体内的抗肿瘤作用,促进肿瘤相关巨噬细胞介导的 IL-12 分泌和癌细胞凋亡,表明索拉非尼与 GPC3 CAR-T 联合治疗 HCC 具有临床应用潜力<sup>[11]</sup>。异曲同工的是,Zhang 等<sup>[12]</sup> 开发了一种靶向 CD147 的新型诱导型 CAR-T,通过在 HCC 局部注射强力霉素,可增加 CAR-T 细胞在肿瘤组织中的驻留率并可减少全身吸收,且强力霉素的存在促进了 CD147 CAR-T 细胞增殖和细胞因子分泌,这或许是一种可行的 CAR-T 联合治疗策略。但 CD147 是肿瘤相关抗原,因此 CD147 CAR-T 细胞仍然可能识别并攻击表达 CD147 的正常组织,这也是其不足之处。

### 2.2 胰腺癌

胰腺导管腺癌 (pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC) 是胰腺最常见的恶性肿瘤,间皮素 (mesothelin, MSLN)、CEA、HER2、MUC-1、NK-R、前列腺特异性抗原 (prostate-specific antigen, PSA)、CD133 和 CD24 是 CAR-T 治疗 PDAC 的常见靶标<sup>[13]</sup>。MSLN 是一种细胞表面糖蛋白,其过表达会促进细胞增殖和迁移,MSLN 高表达的癌细胞中抗凋亡蛋白 Bcl-XL 和 Mcl-1 上调,从而抑制 TNF- $\alpha$  诱导的细胞凋亡<sup>[14]</sup>。与对照组 CAR-T 细胞相比,靶向 MSLN 的 CAR-T (CART-meso) 显著抑制肿瘤生长,IFN- $\gamma$  分泌水平更高,且在肿瘤缓解后更多的 CART-meso

细胞分化为记忆 T 细胞,并对胰腺癌异种移植小鼠的主要器官造成的损害最小<sup>[15]</sup>。I 期临床试验已证明 CART-meso 细胞治疗的 PDAC 患者未出现细胞因子释放综合征或神经系统症状,且六分之二的患者病情稳定<sup>[16]</sup>。

尽管目前 CAR-T 疗法在胰腺癌治疗的探索已初见成效,但是临床试验的副反应却不容忽视。在一项临床试验中 CEA 特异性 CAR-T 细胞治疗不仅效果短暂,还会诱导急性呼吸道毒性,细胞因子过量释放使得 IL-6 水平显著升高<sup>[17]</sup>。而当非肿瘤组织毒性受到控制,有效性又成了桎梏,一项 I 期临床试验使用 HER2 特异性 CAR-T 细胞治疗两名胰腺癌患者,尽管该实验的安全性得到了证实,但其肿瘤杀伤效应一般<sup>[18]</sup>。为了兼顾靶向性和安全性,研究人员设计了一种带有抗体开关的 HER2 CAR-T,它与常规 HER2 CAR-T 一样有效,这种“开关”是由肿瘤抗原特异性重组 fab 段剂量控制的,以调节 CAR-T 细胞活性的转换,因此带有开关的 CAR-T 可有效抵抗晚期 PDAC 患者肿瘤扩散,同时兼具开关控制的相对安全性<sup>[19]</sup>。

不容乐观的是,胰腺肿瘤常常采用免疫逃逸策略,比如产生抑制性细胞因子,从而限制 CAR-T 细胞的增殖与存活能力。为此,研究人员利用肿瘤来源的 IL-4<sup>[20]</sup>、IL-8<sup>[21]</sup>、TGF $\beta$ <sup>[22]</sup>、IL-10<sup>[23]</sup> 等,开发了阻断并逆转肿瘤来源的细胞因子抑制作用的 CAR-T,使得 CAR-T 疗法成为能够克服肿瘤微环境免疫抑制以助于治疗 PDAC 的潜在方法。

### 2.3 结直肠癌 (colorectal cancer, CRC)

目前 CRC 的常用临床试验靶点有 CD133、CEA、EGFR、EpCAM 及 HER2,并分别取得了不错的成效。现有数据表明,CD133 是复发或难治性恶性肿瘤的潜在治疗靶标,一项招募了 23 例患者(14 例 HCC,7 例胰腺癌和 2 例 CRC)的 I 期临床试验(NCT02541370)证实了 CD133 CAR-T 治疗 CD133 阳性晚期转移瘤的可行性、有效性和毒力可控性<sup>[24]</sup>。一项 I 期递增剂量试验(NCT02349724)纳入了 10 例 CEA 阳性转移性 CRC 患者,对其进行 CEA CAR-T 细胞疗法,结果显示即使是给予大剂量 CEA CAR-T 细胞治疗,患者依然耐受良好并且明显获益,外周血中 CAR-T 细胞持续增殖,多数患者的血清 CEA 水平也明显下降<sup>[25]</sup>。CAR-T 细胞通过靶向 EpCAM 可诱导对 EpCAM<sup>+</sup> 癌细胞的溶解性细胞毒性,并分泌包括 INF- $\gamma$  和 TNF- $\alpha$  在内的细胞因子,在 CRC 异种移植模型中,EpCAM CAR-T 治疗显

著抑制了肿瘤的生长<sup>[26]</sup>。一项研究通过观察 HER2 特异性 CAR-T 细胞对异种移植肿瘤的治疗效果,发现 HER2 CAR-T 细胞具有渗入肿瘤组织并选择性清除 HER2<sup>+</sup> CRC 细胞的能力<sup>[27]</sup>。

近三年来,CAR-T 在 CRC 的治疗领域涌现出一批新的靶点。靶向鸟苷酰环化酶 C (guanylyl cyclase C, GUCY2C) 的 CAR-T 细胞可识别并杀死表达 GUCY2C 的人源性 CRC 细胞,在免疫缺陷的 CRC 异种移植小鼠模型中 CAR-T 细胞可持久存在,并表明人 GUCY2C 特异性 CAR-T 疗法可用于治疗 GUCY2C 阳性的转移性 CRC<sup>[28]</sup>,另有研究也表明 GUCY2C CAR-T 细胞可以在免疫缺陷的小鼠模型中治疗转移性 CRC<sup>[29]</sup>。一项 I 期试验用靶向肿瘤相关糖蛋白 72 的 CAR-T (CAR-T72) 对转移性 CRC 进行了治疗,发现患者血清中肿瘤相关糖蛋白 72 急剧下降,但 CEA 并未急剧下降,证明了 CAR-T72 细胞的相对安全性<sup>[30]</sup>。双皮质素样激酶 1 (doublecortin-like kinase 1, DCLK1) 可在 CRC 遗传的小鼠模型中标记肿瘤干细胞,靶向 DCLK1 的 CAR-T 目的在于根除 CRC 肿瘤干细胞,与对照组 CAR-T 相比,这种新型的 DCLK1 CAR-T 细胞毒性更强,CRC 细胞中 IFN- $\gamma$  释放水平更高,肿瘤生长同比降低了约 50%,证明 DCLK1 CAR-T 可以在体外诱导细胞毒性,并在体内抑制异种移植物的生长<sup>[31]</sup>。以上结果都表明,CAR-T 细胞可在 CRC 中发挥治疗作用,并在实体瘤的治疗中显示出巨大的潜力。

### 2.4 胃癌 (gastric cancer, GC)

在过去的几年中,应用 CAR-T 治疗 GC 的临床试验靶点有 MSLN、EpCAM、CEA、MUC1、HER2 和 PSCA 等。MSLN 中的表位选择至关重要,Zhang 等<sup>[32]</sup>构建了分别靶向 MSLN 的 I 区和 III 区的 meso1 CAR-T 与 meso3 CAR-T,与 meso1 CAR-T 相比,meso3 CAR-T 的 CD107 $\alpha$ 、IL-2 和 TNF- $\alpha$  等细胞因子的表达水平更高,在 GC 小鼠模型中,meso3 CAR-T 介导的抗肿瘤效应更强。靶向 MSLN 的 CAR-T 细胞在体外对 GC 细胞表现出强大的细胞毒性和细胞因子分泌能力,并显著抑制 GC 皮下移植瘤模型中肿瘤细胞的生长<sup>[33]</sup>。靶向 PSCA 的 CAR-T 细胞表现出与 T 细胞毒性相关的细胞因子增加,向体内的 GC 组织周围注射抗 PSCA CAR-T 细胞成功阻止了肿瘤进展,证实了抗 PSCA CAR-T 细胞的可行性及其抗 GC 的功效,提示 PSCA CAR-T 细胞用于治疗 GC 患者的临床应用潜力<sup>[34]</sup>。

NKG2D 是 NK 细胞的强激活受体,也是 T 细胞

的共刺激受体,靶向 NKG2D 的 CAR-T 细胞在体内可显著抑制 GC 异种移植物的生长,此外,顺铂可上调 GC 细胞中 NKG2D 配体的表达并增强 NKG2D CAR-T 细胞介导的细胞毒性<sup>[35]</sup>。另一项研究发现,靶向 NKG2D 配体的 CAR-T 细胞可裂解 GC 细胞系和腹水来源的人原代 GC 细胞,表明 NKG2D 配体特异性 CAR-T 细胞是治疗伴有腹膜转移的 GC 患者的潜在疗法<sup>[36]</sup>。

GC 患者中有一些特异性表达的蛋白可以作为 CAR-T 设计的潜在靶标。胃特异性紧密连接蛋白 18.2 (Claudin18.2, CLDN18.2) 属于紧密连接蛋白家族中的一种亚型,在所有 GC 患者中的阳性率近 60%,即使是在 GC 转移病灶中同样有较高的表达水平,且研究观察到 CLDN18.2 特异性 CAR-T 细胞在 CLDN18.2<sup>+</sup> GC 异种移植模型中介导了肿瘤消退<sup>[37]</sup>。此外,超过 1/3 的 GC 患者叶酸受体 1 (folate receptor 1, FOLR1) 在癌细胞表面过表达,但在正常组织中很少表达,现有研究也证明了 FOLR1 特异性 CAR-T 细胞可诱导多种细胞因子分泌促使 FOLR1 阳性的 GC 细胞死亡<sup>[38]</sup>。因此,这些在 GC 组织中高表达但在正常组织中低表达的特异性蛋白,或在 CAR-T 领域具有出色的 GC 治疗潜力。

## 2.5 其他消化系统肿瘤

目前胆管癌 CAR-T 治疗的靶点有 CD133、EGFR 和 HER2。使用 CAR-T 鸡尾酒免疫疗法治疗晚期胆管癌患者,通过 EGFR 特异性 CAR-T 治疗获得了 8.5 个月的部分缓解,CD133 CAR-T 治疗获得了持续 4.5 个月的部分缓解,但都伴随一些 CAR-T 相关副反应<sup>[39]</sup>。一项临床试验 (NCT01869166) 评估了 EGFR-CAR T 细胞疗法在 EGFR<sup>+</sup> 晚期胆道癌的疗效,在 17 位患者中,1 位获得了完全缓解,10 位病情稳定<sup>[40]</sup>。另一项 I 期临床试验 (NCT01935843) 评估了 HER2 特异性 CAR-T 免疫疗法在晚期胆道癌和胰腺癌患者中的安全性和可行性,11 名患者中,1 例有 4.5 个月的部分反应,5 例病情稳定<sup>[41]</sup>。

目前已有以 EpCAM (NCT03013712) 和 HER2 (NCT00889954) 为靶点进行 CAR-T 治疗食管癌的临床试验。肝配蛋白 A 型受体 2 (erythropoietin-producing hepatocellular receptor A2, EphA2) 是受体酪氨酸蛋白激酶家族中的一员,EphA2 的表达在食管癌组织和细胞中显著上调,EphA2 CAR-T 细胞表现出对食管癌细胞的剂量依赖性杀伤作用,并促进细胞因子的产生,为免疫疗法治疗食管癌开辟了一条新途径<sup>[42]</sup>。总体看来,CAR-T 免疫疗法在一些发病

率较低的消化系统肿瘤中的治疗卓有成效,但寥落晨星,要应用到临床尚且任重道远。

## 3 总结与展望

目前多项 CAR-T 治疗消化系统肿瘤的临床试验正在进行中,也涌现了一些振奋人心的临床结果,但依然面临着 CAR-T 治疗的特异性不够高、副作用较大和肿瘤微环境免疫抑制的挑战。为解决这一系列问题,很多学者着力于研究双靶点 CAR-T, CAR-T 联合化疗、放疗和其他免疫疗法的有效性和安全性。实体瘤具有丰富的肿瘤基质, CAR-T 细胞必须渗透到肿瘤基质中才能发挥抗肿瘤作用,这可能解释了为何 CAR-T 疗法在实体瘤中的疗效不及血液肿瘤。CAR-T 疗法的一个关键点是选择肿瘤特异性抗原,然而目前研究的大多数肿瘤抗原是肿瘤相关抗原,其虽在肿瘤细胞中高表达,但在正常组织中也有表达,因此攻击肿瘤组织的 CAR-T 细胞也会对正常组织或器官造成损害。对此我们在 CAR-T 设计优化方面提出一些见解:1) 提高靶点选择的针对性和特异性;2) 开发利用多靶点 CAR-T 技术,减少脱靶效应;3) 利用细胞因子受体提高 CAR-T 细胞的趋化性;4) 增强对肿瘤免疫抑制微环境的抵抗力;5) 增强 CAR-T 的安全性,一些“开关”设计已被开发并用于患者,可选择性地控制 CAR-T 细胞的激活或失活,降低与 CAR-T 相关的副作用。

**作者声明:** 本文全部作者对于研究和撰写的论文出现的不端行为承担相应责任;并承诺论文中涉及的原始图片、数据资料等已按照有关规定保存,可接受核查。

**学术不端:** 本文在初审、返修及出版前均通过中国知网 (CNKI) 科技期刊学术不端文献检测系统的学术不端检测。

**同行评议:** 经同行专家双盲外审,达到刊发要求。

**利益冲突:** 所有作者均声明不存在利益冲突。

**文章版权:** 本文出版前已与全体作者签署了论文授权书等协议。

### [参考文献]

- [1] Cartellieri M, Bachmann M, Feldmann A, et al. Chimeric antigen receptor-engineered T cells for immunotherapy of cancer[J]. J Biomed Biotechnol, 2010,2010 :956304.
- [2] June CH, O' Connor RS, Kawalekar OU, et al. CAR T cell immunotherapy for human cancer[J]. Science, 2018,359(6382) :

- 1361-1365.
- [3] Chen Y, Chang-Yong E, Gong ZW, *et al.* Chimeric antigen receptor-engineered T-cell therapy for liver cancer [J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2018,17(4):301-309.
- [4] Jiang Z, Jiang XF, Chen SM, *et al.* Anti-GPC3-CAR T cells suppress the growth of tumor cells in patient-derived xenografts of hepatocellular carcinoma[J]. *Front Immunol*, 2017,7:690.
- [5] Gao HP, Li KS, Tu H, *et al.* Development of T cells redirected to glypican-3 for the treatment of hepatocellular carcinoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2014,20(24):6418-6428.
- [6] Li D, Li N, Zhang YF, *et al.* Persistent polyfunctional chimeric antigen receptor T cells that target glypican 3 eliminate orthotopic hepatocellular carcinomas in mice[J]. *Gastroenterology*, 2020, 158(8):2250-2265.
- [7] Chen C, Li KS, Jiang H, *et al.* Development of T cells carrying two complementary chimeric antigen receptors against glypican-3 and asialoglycoprotein receptor 1 for the treatment of hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2017,66(4):475-489.
- [8] Guo XL, Jiang H, Shi BZ, *et al.* Disruption of PD-1 enhanced the anti-tumor activity of chimeric antigen receptor T cells against hepatocellular carcinoma[J]. *Front Pharmacol*, 2018,9:1118.
- [9] 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.
- [10] Liu Y, Di SM, Shi BZ, *et al.* Armored inducible expression of IL-12 enhances antitumor activity of glypican-3-targeted chimeric antigen receptor-engineered T cells in hepatocellular carcinoma[J]. *J Immunol*, 2019,203(1):198-207.
- [11] Wu XQ, Luo H, Shi BZ, *et al.* Combined antitumor effects of sorafenib and GPC3-CAR T cells in mouse models of hepatocellular carcinoma[J]. *Mol Ther*, 2019,27(8):1483-1494.
- [12] Zhang RY, Wei D, Liu ZK, *et al.* Doxycycline inducible chimeric antigen receptor T cells targeting CD147 for hepatocellular carcinoma therapy[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2019,7:233.
- [13] Li TJ, Li H, Li S, *et al.* Research progress and design optimization of CAR-T therapy for pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *Cancer Med*, 2019,8(11):5223-5231.
- [14] Bharadwaj U, Marin-Muller C, Li M, *et al.* Mesothelin confers pancreatic cancer cell resistance to TNF-alpha-induced apoptosis through Akt/PI3K/NF-kappaB activation and IL-6/Mcl-1 overexpression[J]. *Mol Cancer*, 2011,10:106.
- [15] He JC, Zhang ZW, Lv SQ, *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.
- [16] 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.
- [17] Thistlethwaite FC, Gilham DE, Guest RD, *et al.* The clinical efficacy of first-generation carcinoembryonic antigen (CEACAM5)-specific CAR T cells is limited by poor persistence and transient pre-conditioning-dependent respiratory toxicity[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2017,66(11):1425-1436.
- [18] Feng KC, Liu Y, Guo YL, *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.
- [19] Raj D, Yang MH, Rodgers D, *et al.* Switchable CAR-T cells mediate remission in metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. *Gut*, 2019,68(6):1052-1064.
- [20] Mohammed S, Sukumaran S, Bajgain P, *et al.* Improving chimeric antigen receptor-modified T cell function by reversing the immunosuppressive tumor microenvironment of pancreatic cancer[J]. *Mol Ther*, 2017,25(1):249-258.
- [21] Whilding LM, Halim L, Draper B, *et al.* CAR T-cells targeting the integrin alphavbeta6 and co-expressing the chemokine receptor CXCR2 demonstrate enhanced homing and efficacy against several solid malignancies[J]. *Cancers (Basel)*, 2019,11(5):674.
- [22] Sukumaran S, Watanabe N, Bajgain P, *et al.* Enhancing the potency and specificity of engineered T cells for cancer treatment [J]. *Cancer Discov*, 2018,8(8):972-987.
- [23] Batchu RB, Gruzdyn OV, Mahmud EM, *et al.* Inhibition of Interleukin-10 in the tumor microenvironment can restore mesothelin chimeric antigen receptor T cell activity in pancreatic cancer in vitro[J]. *Surgery*, 2018,163(3):627-632.
- [24] Wang Y, Chen MX, Wu ZQ, *et al.* CD133-directed CAR T cells for advanced metastasis malignancies: A phase I trial[J]. *Oncoimmunology*, 2018,7(7):e1440169.
- [25] 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.
- [26] Zhang BL, Li D, Gong YL, *et al.* Preclinical evaluation of chimeric antigen receptor-modified T cells specific to epithelial cell adhesion molecule for treating colorectal cancer[J]. *Hum Gene Ther*, 2019,30(4):402-412.
- [27] Teng RD, Zhao JJ, Zhao YD, *et al.* Chimeric antigen receptor-modified T cells repressed solid tumors and their relapse in an established patient-derived colon carcinoma xenograft model[J]. *J Immunother*, 2019,42(2):33-42.
- [28] Magee MS, Abraham TS, Baybutt TR, *et al.* Human GUCY2C-targeted chimeric antigen receptor (CAR)-expressing T cells eliminate colorectal cancer metastases [J]. *Cancer Immunol Res*, 2018,6(5):509-516.
- [29] Magee MS, Kraft CL, Abraham TS, *et al.* GUCY2C-directed CAR-T cells oppose colorectal cancer metastases without autoimmunity[J]. *Oncoimmunology*, 2016,5(10):e1227897.
- [30] Hege KM, Bergsland EK, Fisher GA, *et al.* Safety, tumor trafficking and immunogenicity of chimeric antigen receptor (CAR)-T cells specific for TAG-72 in colorectal cancer[J]. *J Immunother Cancer*, 2017,5:22.
- [31] Sureban SM, Berahovich R, Zhou H, *et al.* DCLK1 monoclonal antibody-based CAR-T cells as a novel treatment strategy against human colorectal cancers[J]. *Cancers (Basel)*, 2019,12(1):54.

[32] Zhang ZW, Jiang DQ, Yang H, *et al.* Modified CAR T cells targeting membrane-proximal epitope of mesothelin enhances the anti-tumor function against large solid tumor [J]. *Cell Death Dis*, 2019,10(7):476.

[33] Lv J, Zhao RC, Wu D, *et al.* Mesothelin is a target of chimeric antigen receptor T cells for treating gastric cancer[J]. *J Hematol Oncol*, 2019,12(1):18.

[34] Wu D, Lv J, Zhao RC, *et al.* PSCA is a target of chimeric antigen receptor T cells in gastric cancer[J]. *Biomark Res*, 2020,8:3.

[35] Tao KL, He M, Tao F, *et al.* Development of NKG2D-based chimeric antigen receptor-T cells for gastric cancer treatment [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2018,82(5):815-827.

[36] Liu XQ, Sun ML, Yu S, *et al.* Potential therapeutic strategy for gastric cancer peritoneal metastasis by NKG2D ligands-specific T cells[J]. *Onco Targets Ther*, 2015,8:3095-3104.

[37] Jiang H, Shi ZM, Wang P, *et al.* Claudin18.2-specific chimeric antigen receptor engineered T cells for the treatment of gastric cancer[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2019,111(4):409-418.

[38] Kim M, Pyo S, Kang CH, *et al.* Folate receptor 1 (FOLR1) targeted chimeric antigen receptor (CAR) T cells for the treatment of gastric cancer[J]. *PLoS One*, 2018,13(6):e198347.

[39] Feng KC, Guo YL, Liu Y, *et al.* Cocktail treatment with EGFR-specific and CD133-specific chimeric antigen receptor-modified T cells in a patient with advanced cholangiocarcinoma[J]. *J Hematol Oncol*, 2017,10(1):4.

[40] 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.

[41] Feng KC, Liu YL, Guo YL, *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.

[42] Shi H, Yu F, Mao YT, *et al.* EphA2 chimeric antigen receptor-modified T cells for the immunotherapy of esophageal squamous cell carcinoma[J]. *J Thorac Dis*, 2018,10(5):2779-2788.



· 读者 · 作者 · 编者 ·

### 关于研究生毕业论文投稿版权问题的声明

依照教育部门相关规定,研究生在读期间所撰写的学位论文,版权归属于所就读院校。据此,本刊规定凡研究生发表的与其学位论文密切相关的学术文章,均应在文章中明确写明版权单位,如作者同时具有其他单位的,可以一并列出。欢迎广大研究生将学位论文以论著、综述等形式投稿本刊,原则上稿件第一作者与学位论文完成人一致,稿件与学位论文重复率不能超过 20%。对于优秀研究生稿件,本刊将开通绿色通道,减免部分版面费,优先发表。

本刊编辑部