

## 嵌合抗原受体 T 细胞免疫疗法治疗艾滋病及其他疾病的研究进展

曾紫微<sup>1</sup> 彭爽<sup>2</sup> 余维维<sup>2</sup> 王敏<sup>2</sup>

<sup>1</sup>南华大学衡阳医学院长沙市第一医院研究生协作培养基地, 湖南衡阳 421001;<sup>2</sup>长沙市第一医院艾滋病研究所, 长沙 410005

通信作者: 王敏, Email: wangmin2828@163.com

**【摘要】** 长期抗病毒治疗策略使得我国艾滋病形势有所缓解, 但由于 HIV 在急性感染期已形成病毒储存库, 因而难以彻底清除。嵌合抗原受体 T 细胞(CAR-T)免疫疗法利用单克隆抗体的抗原结合位点同 T 细胞的信号激活机制相结合, 摆脱了 MHC 限制, 其主要结构包括胞外、跨膜、胞内三个部分, 分别起着与抗原特异性结合、锚定受体和传输信号的作用, 但该疗法目前仍存在 HIV 易感性、扩增困难、脱靶效应、细胞因子释放综合征等问题。此外, CAR-T 免疫疗法在治疗白血病、胃癌、肝癌、慢性乙型肝炎等疾病中也有应用。本文对 CAR-T 免疫疗法在艾滋病及其他疾病方面的应用作一综述。

**【关键词】** 获得性免疫缺陷综合征; CAR-T 免疫疗法; 嵌合抗原受体; 细胞免疫疗法; 功能性治愈

**基金项目:** “十三五”国家重大科技专项(2017ZX10202101-001-014); 湖南省科学技术厅研究项目(2020SK21361)

DOI:10.3760/cma.j.cn331340-20210906-00182

### Research progress of chimeric antigen receptor T-cell immunotherapy in the treatment of AIDS and other diseases

Zeng Ziwei<sup>1</sup>, Peng Shuang<sup>2</sup>, Yu Weiwei<sup>2</sup>, Wang Min<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Graduate Collaboration Training Base of the First Hospital of Changsha, Hengyang Medical School, University of South China, Hengyang 421001, China; <sup>2</sup>The Institute of HIV/AIDS, the First Hospital of Changsha, Changsha 410005, China

Corresponding author: Wang Min, Email: wangmin2828@163.com

**【Abstract】** Long-term antiretroviral therapy has eased the AIDS situation in China, but it is difficult to completely remove HIV from the human body because of the HIV reservoir formed during the acute infection period. The chimeric antigen receptor T-cell (CAR-T) immunotherapy uses the antigen-binding site of monoclonal antibody combined with the signal activation mechanism of T cells to get rid of the MHC limitation. Its main structure includes extracellular, transmembrane and intracellular parts, which play the roles of specific binding to antigen, anchoring to receptor and signal transmission. At present, there are many problems to be solved in CAR-T immunotherapy, such as HIV susceptibility, difficult amplification, off-target effect and cytokine release syndrome, etc. In addition, CAR-T immunotherapy has also been applied to treat leukemia, gastric cancer, liver cancer, and chronic hepatitis B. In this article, the application of CAR-T immunotherapy in AIDS and other diseases are reviewed.

**【Key words】** Acquired immunodeficiency syndrome; CAR-T immunotherapy; Chimeric antigen receptor; Cellular immunotherapy; Functional cure

**Fund program:** National Science and Technology Major Project during the 13th Five-Year Plan Period (2017ZX10202101-001-014); Research Project by Hunan Provincial Department of Science and Technology (2020SK21361)

DOI: 10.3760/cma.j.cn331340-20210415-00076

抗病毒治疗(ART)的出现控制了 HIV 的复制, 但由于在急性感染期形成的病毒储存库, 病毒难以从人体清除<sup>[1]</sup>, 这也是目前艾滋病可以治疗但尚不能够彻底治愈的原因之一。

嵌合抗原受体 T 细胞(CAR-T)免疫疗法在治疗血液系统疾病以及实体瘤方面卓有成效<sup>[2]</sup>, 为其治疗艾滋病提供了新的契机。本综述概述了抗 HIV CAR-T 免疫疗法的不同设计策略、

效果、不良反应及可能的解决方法及在治疗其他疾病方面的应用等内容。

## 一、CAR-T 免疫疗法治疗艾滋病

### 1. 设计策略

CAR-T 细胞是将单克隆抗体的抗原结合位点与 T 细胞的信号激活机制结合,摆脱 MHC 的限制,扩大细胞治疗的应用范围<sup>[3]</sup>。嵌合抗原受体的主要结构包括胞外、跨膜及胞内 3 个部分:胞外结构也称细胞外域,起着与抗原特异性结合的作用,跨膜部分为锚定受体的作用,而胞内部分即信号传导域,负责传输信号<sup>[4]</sup>。细胞外域通常由单链可变抗体(ScFV)组成<sup>[5]</sup>,跨膜部分主要来源于 CD28、CD8 $\alpha$  或 CD4<sup>[6-7]</sup>,信号传导域由来自 T 细胞抗原受体(TCR)复合体的 CD3 $\zeta$  链组成<sup>[8]</sup>。利用上述特性,研究人员设计了嵌合抗原受体来识别特定抗原,并且激活嵌合抗原受体表达的效应细胞<sup>[9]</sup>。CAR-T 免疫疗法通常包括以下步骤:(1)从患者血液中分离出外周血单核细胞(PBMCs);(2)用嵌合抗原受体载体转染 T 细胞;(3)表达嵌合抗原受体的 T 细胞在体外扩增;(4)对表达嵌合抗原受体的 T 细胞进行质量评估后回输至患者体内<sup>[10]</sup>。

20 世纪 90 年代至今,抗 HIV 特异性 CAR-T 细胞已发展到第 4 代<sup>[11]</sup>。第 3 代 CAR-T 细胞则拥有两个共刺激域,在细胞持久性、细胞毒性以及长期生存等方面优于第 2 代<sup>[12]</sup>。第 4 代 CAR-T 细胞,即 T 细胞重定向通用细胞因子介导的杀伤 T 细胞,将 IL-12 基因添加至嵌合抗原受体盒中,故在嵌合抗原受体表达的同时,还存在着 IL-12 的释放,这一结构特点增强了 T 细胞的活化,并吸引及激活先天免疫细胞以消除靶向病变中的抗原阴性靶向细胞<sup>[13]</sup>。但有研究表明,基于 CD4<sup>+</sup>T 细胞为受体的嵌合抗原受体更易感染 HIV,研究人员针对该问题设计出了基于广泛中和抗体(bNAbs)的 ScFV。在约 20% 的 HIV 感染者体内发现了 bNAbs,它能与 HIV 的包膜糖蛋白(Env)特异性结合,有效中和大多数循环中的 HIV<sup>[13]</sup>,为设计 bNAb-CAR 提供了基础。Ali 等<sup>[14]</sup>设计并研究了 7 个基于 bNAbs 的不同序列,包括 10E8、3BNC117、PG9、PGT126、PGT128、VRC01 和 X5,发现病毒复制受到控制,并对 HIV 感染的细胞有激活及杀伤作用。Hale 等<sup>[15]</sup>发现在没有 HIV 复制的情况下,HIV 感染的细胞被基于 bNAbs 的抗 HIV CAR-T 细胞特异性激活和杀死。基于 ScFV 的嵌合抗原受体,其目标位点有 CD4 结合位点、糖蛋白 120(gp120)的几种抗原、gp41 的膜氧化区、富含甘露糖区和可变聚糖区等<sup>[14,16-17]</sup>。为了克服 HIV 突变逃逸机制、提高亲和力以及特异性,研究者们设计出了双特异性和三特异性嵌合抗原受体。CD4-甘露糖结合凝集素(MBL)嵌合抗原受体在与单独 CD4<sup>+</sup>和 CD4<sup>+</sup>抗 gp120 比较中,显示出最佳效力<sup>[18]</sup>。Anthony-Gonda 等<sup>[19]</sup>利用双特异性

和三特异性 CAR-T 细胞在人源化小鼠模型中有效杀死了 HIV 感染细胞,同时能够保护 CAR-T 细胞免受感染。目前,至少有 2 项用于消除潜伏性储存库的临床试验正在进行中:一项是使用改良的基于 bNAb 的 CAR-T 免疫疗法(NCT03240328),一项是使用基于 CD4 的 CAR-T 免疫疗法联合 CCR5 消融(NCT03617198)。

### 2. 存在的问题和困难

#### (1) HIV 易感性

有研究表明,基于 CD4 的嵌合抗原受体使 CAR-T 细胞易受 HIV 感染<sup>[20]</sup>,其原因主要是在结合 CCR5 或 CXCR4 共受体蛋白之前,嵌合抗原受体中的胞外结构域(CD4 细胞或 bNAb)可以替代天然 CD4 细胞,从而能够感染 CD8<sup>+</sup>或 CCR5<sup>+</sup>T 细胞。配有 CD4 $\zeta$ CAR 病毒融合抑制剂(C46 肽)或利用短发夹 RNA(shRNA)敲除 CCR5 并降解病毒 RNA<sup>[21]</sup>,这两种方法都成功地使 CD4 $\zeta$ CAR-T 细胞对 HIV 感染产生耐药性,并使得它们具有长期的持久性以及部分控制体内的 HIV 感染<sup>[20-21]</sup>。此外,有研究使用了几种基因组编辑技术,比如锌指核酸酶(ZFNs)、转录激活因子样效应物核酸酶(TALENs)、CRISPR/CAS9 等来敲除 T 细胞中的 CCR5,以赋予其对 HIV 感染的永久耐受性<sup>[22]</sup>。

#### (2) 扩增困难

Scholler 等<sup>[23]</sup>观察到基于 CD4<sup>+</sup>细胞的 CAR-T 细胞在体内并未出现扩增现象,而 CAR-T 细胞在治疗肿瘤时,同样存在着扩增困难的问题<sup>[24-25]</sup>。为此,Soekolovsky 等<sup>[26]</sup>对 IL-2 进行了设计,避免了其他效应 T 细胞受到刺激而扩增,这使得 CAR-T 细胞均匀表达效应增大,还延迟了效应 T 细胞的分化和衰竭。此外,Fraietta 等<sup>[27]</sup>通过敲除甲基胞嘧啶双加氧酶 2(TET2)基因来促进 CAR-T 细胞的扩增。

#### (3) 脱靶效应

CAR-T 细胞能够攻击 HIV 感染细胞,但也能够攻击表达相同或相似靶抗原的其他健康细胞,这一现象称之为脱靶效应<sup>[28]</sup>。正常细胞可以表达 CD19,而恶性 B 细胞同样能够表达。所幸,目前尚无证据表明表达 MHC-II 的细胞在与 CD4 CAR-T 细胞结合后会出现细胞溶解的情况<sup>[29]</sup>,而基于 bNAb 的 CAR-T 免疫疗法甚至更安全,因为 bNAb 是 HIV 特异性靶向包膜糖蛋白。

#### (4) 细胞因子释放综合征

当 CAR-T 细胞输入人体,它们与感染 HIV 的细胞特异性结合后,短时间内能够分泌大量的 TNF- $\alpha$ 、IL-6 和 IFN- $\gamma$  等,导致人体出现高热、肌肉酸痛、疲劳等症状,甚至可能出现低血压、气促乃至器官功能衰竭,这被称为细胞因子释放综合征(CRS),多发生于输注 CAR-T 细胞后的 1 周内。在

CAR-T 细胞介导清除的过程中 IL-6 水平明显升高,故将 IL-6 视为 CRS 的标志性细胞因子。CRS 期间 IL-6 最重要的来源是 PBMC,因此去除人单核细胞或托珠单抗阻断 IL-6 受体均可预防 CRS。

## 二、CAR-T 免疫疗法治疗其他疾病

许多研究显示,CAR-T 免疫疗法在治疗慢性乙型肝炎、恶性血液系统疾病、实体瘤等方面也同样有效。对于治疗慢性乙型肝炎,研究方向多集中在第 2 代 CAR-T 细胞上<sup>[29-30]</sup>。有研究以 HBV 表面的 L、S 蛋白为靶点,设计出 L-CAR 以及 S-CAR 细胞,注入构建的小鼠模型中,结果表明这两种细胞均能裂解 HBV 感染的细胞,并且该过程仅有短暂的肝损伤甚至没有出现肝衰竭或是肝损伤<sup>[29]</sup>,而最近设计出的针对 HBsAg 的 CAR,即 HBs-CAR 细胞,注入小鼠模型后,小鼠血浆 HBsAg 和 HBV DNA 水平显著降低<sup>[30]</sup>,这些研究对于 CAR 疗法治疗慢性乙型肝炎提供了强有力的证据。

在血液肿瘤方面,研究人员利用自体 CD19 特异性 CAR-T 细胞,实现了如慢性淋巴细胞白血病<sup>[31]</sup>、急性淋巴细胞白血病(ALL)<sup>[32]</sup>、弥漫大 B 细胞淋巴瘤和滤泡性淋巴瘤<sup>[33]</sup>、顽固性免疫化疗和移植或治疗后复发的完全缓解。Zhang 等<sup>[34]</sup>设计了一种以 OX40 为共刺激体的,针对难治性复发转移性 B 淋巴瘤的 CAR-T 细胞,该项研究共纳入了 5 例难治性复发转移性 B 淋巴瘤患者,在经过 CAR-T 免疫疗法后,所有患者症状均得到缓解,其中 3 例达到部分缓解,2 例更是达到了完全缓解。2017 年,由诺华制药生产的 CAR-T 细胞 Kymriah 以及凯特制药生产的 Yescarta,均已被美国 FDA 批准用于 B 细胞淋巴瘤的治疗<sup>[35]</sup>。2021 年,美国食品药品监督管理局批准由 Juno Therapeutics 公司开发的 Breyanzi 上市<sup>[36]</sup>,同年,由百时美施贵宝和 Bluebird 公司开发的治疗复发或难治性多发性骨髓瘤的 Abecma 也已被批准上市<sup>[37]</sup>。

在实体瘤方面,CAR-T 多应用于儿童神经母细胞瘤、胃癌、肝癌、卵巢癌等疾病。在一项由 19 例儿童神经母细胞瘤患者参加的研究中,3 例患者出现完全缓解的情况,并且体内持续存在 CAR-T 细胞<sup>[38]</sup>。有研究表明,1 例经过多次化疗的晚期卵巢浆液性腺癌患者,在复发后使用了 CAR-T 免疫疗法,肿瘤 5 个月内无进展,患者生存时间达到了 17 个月,未曾出现明显的不良反应<sup>[39]</sup>。在胃癌、肝癌等消化系统肿瘤中,患者经过 CAR-T 免疫疗法后的效果也十分显著<sup>[40]</sup>。

## 三、展望

CAR-T 免疫疗法作为细胞免疫治疗的一个重大突破,不论是在感染性疾病,还是在血液系统疾病、实体瘤等方面,其优势及有效性日益显现,带来了新的希望。但不可否认的是,其存在的扩增困难、脱靶效应、细胞因子释放综合征等问题,

阻碍着 CAR-T 免疫疗法的进一步发展。国内外对于 CAR-T 免疫疗法的研究越来越多,相信在不久的将来,CAR-T 免疫疗法将发展得更加成熟,包括艾滋病在内的越来越多的疾病能够从中获益。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参 考 文 献

- [1] 张秋月,张彤. 艾滋病抗病毒治疗现状及其研究进展[J]. 中国病毒病杂志, 2018, 8(2): 103-108. DOI: 10.16505/j.2095-0136.2018.0020.
- [2] Rust BJ, Kiem HP, Uldrick TS. CAR T-cell therapy for cancer and HIV through novel approaches to HIV-associated haematological malignancies[J]. Lancet Haematol, 2020, 7(9): e690-e696. DOI: 10.1016/S2352-3026(20)30142-3.
- [3] Ramos CA, Dotti G. Chimeric antigen receptor (CAR)-engineered lymphocytes for cancer therapy[J]. Expert Opin Biol Ther, 2011, 11(7): 855-873. DOI: 10.1517/14712598.2011.573476.
- [4] Gross G, Waks T, Eshhar Z. Expression of immunoglobulin-T-cell receptor chimeric molecules as functional receptors with antibody-type specificity[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1989, 86(24): 10024-10028. DOI: 10.1073/pnas.86.24.10024.
- [5] Subklewe M, von Bergwelt-Baildon M, Humpe A. Chimeric antigen receptor T cells: a race to revolutionize cancer therapy[J]. Transfus Med Hemother, 2019, 46(1): 15-24. DOI: 10.1159/000496870.
- [6] Kochenderfer JN, Feldman SA, Zhao Y, et al. Construction and preclinical evaluation of an anti-CD19 chimeric antigen receptor [J]. J Immunother, 2009, 32(7): 689-702. DOI: 10.1097/CJI.0b013e3181ac6138.
- [7] Imai C, Mihara K, Andreansky M, et al. Chimeric receptors with 4-1BB signaling capacity provoke potent cytotoxicity against acute lymphoblastic leukemia[J]. Leukemia, 2004, 18(4):676-684. DOI: 10.1038/sj.leu.2403302.
- [8] Gong MC, Latouche JB, Krause A, et al. Cancer patient T cells genetically targeted to prostate-specific membrane antigen specifically lyse prostate cancer cells and release cytokines in response to prostate-specific membrane antigen[J]. Neoplasia, 1999, 1(2):123-127. DOI: 10.1038/sj.neo.7900018.
- [9] Sadelain M, Brentjens R, Rivière I. The basic principles of chimeric antigen receptor design[J]. Cancer Discov, 2013, 3(4): 388-398. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-12-0548.
- [10] Namdari H, Rezaei F, Teymoori-Rad M, et al. CAR T cells: living HIV drugs[J]. Rev Med Virol, 2020, 30(6):1-14. DOI: 10.1002/rmv.2139.
- [11] Subklewe M, von Bergwelt-Baildon M, Humpe A. Chimeric antigen receptor T cells: a race to revolutionize cancer therapy[J]. Transfus Med Hemother, 2019, 46(1): 15-24. DOI: 10.1159/000496870.
- [12] Tammana S, Huang X, Wong M, et al. 4-1BB and CD28 signaling plays a synergistic role in redirecting umbilical cord blood T cells

- against B-cell malignancies[J]. *Hum Gene Ther*, 2010,21(1):75-86. DOI: 10.1089/hum.2009.122.
- [13] Chmielewski M, Abken H. TRUCKS: the fourth generation of CARs[J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2015,15(8):1145-1154. DOI: 10.1517/14712598.2015.1046430.
- [14] Ali A, Kitchen SG, Chen I, et al. HIV-1-specific chimeric antigen receptors based on broadly neutralizing antibodies[J]. *J Virol*, 2016, 90(15):6999-7006. DOI: 10.1128/JVI.00805-16.
- [15] Hale M, Mesojednik T, Romano Ibarra GS, et al. Engineering HIV-resistant, anti-HIV chimeric antigen receptor T cells[J]. *Mol Ther*, 2017,25(3):570-579. DOI: 10.1016/j.ymthe.2016.12.023.
- [16] Leibman RS, Richardson MW, Ellebrecht CT, et al. Supraphysiologic control over HIV-1 replication mediated by CD8 T cells expressing a re-engineered CD4-based chimeric antigen receptor[J]. *PLoS Pathog*, 2017,13(10):e1006613. DOI: 10.1371/journal.ppat.1006613.
- [17] Liu B, Zou F, Lu L, et al. Chimeric antigen receptor T cells guided by the single-chain fv of a broadly neutralizing antibody specifically and effectively eradicate virus reactivated from latency in CD4<sup>+</sup> T lymphocytes isolated from HIV-1-infected individuals receiving suppressive combined antiretroviral therapy[J]. *J Virol*, 2016,90(21):9712-9724. DOI: 10.1128/JVI.00852-16.
- [18] Ghanem MH, Bolivar-Wagers S, Dey B, et al. Bispecific chimeric antigen receptors targeting the CD4 binding site and high-mannose glycans of gp120 optimized for anti-human immunodeficiency virus potency and breadth with minimal immunogenicity [J]. *Cytherapy*, 2018,20(3):407-419. DOI: 10.1016/j.jcyt.2017.11.001.
- [19] Anthony-Gonda K, Bardhi A, Ray A, et al. Multispecific anti-HIV duoCAR-T cells display broad *in vitro* antiviral activity and potent *in vivo* elimination of HIV-infected cells in a humanized mouse model[J]. *Sci Transl Med*, 2019, 11(504): eaav5685. DOI: 10.1126/scitranslmed.aav5685.
- [20] Liu L, Patel B, Ghanem MH, et al. Novel CD4-based bispecific chimeric antigen receptor designed for enhanced anti-HIV potency and absence of HIV entry receptor activity[J]. *J Virol*, 2015,89(13):6685-6694. DOI: 10.1128/JVI.00474-15.
- [21] Zhen A, Kamata M, Rezek V, et al. HIV-specific immunity derived from chimeric antigen receptor-engineered stem cells[J]. *Mol Ther*, 2015,23(8):1358-1367. DOI: 10.1038/mt.2015.102.
- [22] Kwarteng A, Ahuno ST, Kwakye-Nuako G. The therapeutic landscape of HIV-1 via genome editing[J]. *AIDS Res Ther*, 2017, 14(1):32. DOI: 10.1186/s12981-017-0157-8.
- [23] Scholler J, Brady TL, Binder-Scholl G, et al. Decade-long safety and function of retroviral-modified chimeric antigen receptor T cells[J]. *Sci Transl Med*, 2012,4(132):132ra53. DOI: 10.1126/scitranslmed.3003761.
- [24] Jena B, Dotti G, Cooper LJ. Redirecting T-cell specificity by introducing a tumor-specific chimeric antigen receptor[J]. *Blood*, 2010,116(7):1035-1044. DOI: 10.1182/blood-2010-01-043737.
- [25] Sadelain M, Brentjens R, Rivière I. The promise and potential pitfalls of chimeric antigen receptors[J]. *Curr Opin Immunol*, 2009, 21(2):215-223. DOI: 10.1016/j.coi.2009.02.009.
- [26] Sockolosky JT, Trotta E, Parisi G, et al. Selective targeting of engineered T cells using orthogonal IL-2 cytokine-receptor complexes[J]. *Science*, 2018, 359(6379): 1037-1042. DOI: 10.1126/science.aar3246.
- [27] Fraietta JA, Nobles CL, Sammons MA, et al. Disruption of TET2 promotes the therapeutic efficacy of CD19-targeted T cells [J]. *Nature*, 2018, 558(7709): 307-312. DOI: 10.1038/s41586-018-0178-z.
- [28] Neelapu SS, Tummala S, Kebriaei P, et al. Chimeric antigen receptor T-cell therapy - assessment and management of toxicities [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2018,15 (1):47-62. DOI: 10.1038/nrclinonc.2017.148.
- [29] Festag MM, Festag J, Fräßle SP, et al. Evaluation of a fully human, hepatitis B virus-specific chimeric antigen receptor in an immunocompetent mouse model[J]. *Mol Ther*, 2019,27(5):947-959. DOI: 10.1016/j.ymthe.2019.02.001.
- [30] Kruse RL, Shum T, Tashiro H, et al. HBsAg-redirected T cells exhibit antiviral activity in HBV-infected human liver chimeric mice[J]. *Cytherapy*, 2018,20(5):697-705. DOI: 10.1016/j.jcyt.2018.02.002.
- [31] Porter DL, Levine BL, Kalos M, et al. Chimeric antigen receptor-modified T cells in chronic lymphoid leukemia[J]. *N Engl J Med*, 2011,365(8):725-733. DOI: 10.1056/NEJMoa1103849.
- [32] Maude SL, Frey N, Shaw PA, et al. Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia[J]. *N Engl J Med*, 2014,371(16):1507-1517. DOI: 10.1056/NEJMoa1407222.
- [33] Schuster SJ, Svoboda J, Chong EA, et al. Chimeric antigen receptor T cells in refractory B-cell lymphomas[J]. *N Engl J Med*, 2017,377(26):2545-2554. DOI: 10.1056/NEJMoa1708566.
- [34] Zhang H, Li F, Cao J, et al. A chimeric antigen receptor with antigen-independent OX40 signaling mediates potent antitumor activity[J]. *Sci Transl Med*, 2021, 13(578): eaba7308. DOI: 10.1126/scitranslmed.aba7308.
- [35] Mullard A. FDA approves first CAR T therapy[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2017,16(10):669. DOI: 10.1038/nrd.2017.196.
- [36] Mullard A. FDA approves fourth CAR-T cell therapy[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2021,20(3):166. DOI: 10.1038/d41573-021-00031-9.
- [37] Mullard A. FDA approves first BCMA-targeted CAR-T cell therapy[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2021,20(5):332. DOI: 10.1038/d41573-021-00063-1.
- [38] 杜璇. CAR-T 疗法的研发现状与展望[J]. *中国医药工业杂志*, 2019,50(12):1524-1529.
- [39] Fang J, Ding N, Guo X, et al.  $\alpha$ PD-1-mesoCAR-T cells partially inhibit the growth of advanced/refractory ovarian cancer in a patient along with daily apatinib[J]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9(2): e001162. DOI: 10.1136/jitc-2020-001162.
- [40] 黄明燕. CAR-T 细胞治疗实体瘤临床转化的研究进展[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2017,24(2):183-188. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2017.02.014.