

实体瘤CAR-T治疗的临床突破与工程化优化： 从CLDN18.2胃癌到肿瘤微环境重塑的研究 进展

王 冰¹, 杨 浩², 张 诚^{3*}

¹南京传奇生物科技有限公司, 产品开发部, 江苏 南京

²杭州梅艾英生物医学科技有限责任公司, 科研部, 浙江 杭州

³江苏联环药业集团有限公司, 经济运行部, 江苏 扬州

收稿日期: 2026年6月15日; 录用日期: 2026年7月9日; 发布日期: 2026年7月16日

摘 要

嵌合抗原受体T细胞疗法(chimeric antigen receptor T-cell therapy, CAR-T)已在复发/难治性B细胞恶性肿瘤和多发性骨髓瘤中取得突破性疗效, 并推动肿瘤治疗进入“活细胞药物”时代。然而, 与血液系统肿瘤相比, CAR-T在实体瘤中的临床转化一直较为艰难。实体瘤并不是一团简单的肿瘤细胞, 而是由肿瘤细胞、基质细胞、异常血管、免疫抑制细胞、代谢产物和细胞因子共同构成的复杂生态系统。抗原异质性、T细胞浸润不足、肿瘤微环境免疫抑制、细胞耗竭、实体瘤屏障以及on-target/off-tumor毒性, 是限制实体瘤CAR-T疗效的核心因素。近年, CLDN18.2靶向CAR-T在晚期胃癌/胃食管结合部癌中取得随机对照II期阳性结果, 成为实体瘤CAR-T领域的重要临床突破。同时, GD2、B7-H3、EGFRvIII、IL13R α 2、GPC3、MSLN、HER2等靶点研究不断推进, 局部递送、双靶点/多靶点CAR-T、逻辑门控CAR-T、装甲CAR-T、通用型CAR-T和体内生成CAR-T等工程化策略也正在改写该领域的发展路径。本文围绕实体瘤CAR-T治疗的临床突破、靶点布局、治疗障碍、工程化优化和未来转化方向进行综述, 以期为实体瘤细胞治疗研究提供参考。

关键词

CAR-T, 实体瘤, CLDN18.2, 胃癌, 肿瘤微环境, 装甲CAR-T, 双靶点CAR-T, 细胞免疫治疗

*通讯作者。

Clinical Breakthroughs and Engineering Optimization of CAR-T Cell Therapy for Solid Tumors: Advances from CLDN18.2-Targeted Therapy in Gastric Cancer to Tumor Microenvironment Remodeling

Bing Wang¹, Hao Yang², Cheng Zhang^{3*}

¹Product Development Department, Nanjing Legend Biotech Co., Ltd., Nanjing Jiangsu

²Scientific Research Department, Hangzhou Mei'aiying Biomedical Technology Co., Ltd., Hangzhou Zhejiang

³Economic Operation Department, Jiangsu Lianhuan Pharmaceutical Group Co., Ltd., Yangzhou Jiangsu

Received: June 15, 2026; accepted: July 9, 2026; published: July 16, 2026

Abstract

Chimeric antigen receptor T-cell therapy (CAR-T) has achieved breakthrough efficacy in relapsed or refractory B-cell malignancies and multiple myeloma, marking the advent of the “living drug” era in cancer treatment. However, compared with hematological malignancies, the clinical translation of CAR-T therapy in solid tumors remains challenging. Solid tumors are not simply aggregates of malignant cells, but rather complex ecosystems composed of tumor cells, stromal cells, abnormal vasculature, immunosuppressive cells, metabolites, and cytokines. Antigen heterogeneity, insufficient T-cell infiltration, immunosuppressive tumor microenvironment, T-cell exhaustion, physical barriers within solid tumors, and on-target/off-tumor toxicity are key factors limiting the therapeutic efficacy of CAR-T cells in solid tumors. In recent years, CLDN18.2-targeted CAR-T therapy has demonstrated positive results in a randomized phase II trial for advanced gastric or gastroesophageal junction cancer, representing an important clinical breakthrough in the field of solid tumor CAR-T therapy. Meanwhile, increasing progress has been made in CAR-T strategies targeting GD2, B7-H3, EGFRvIII, IL13R α 2, GPC3, MSLN, HER2, and other tumor-associated antigens. In parallel, engineering strategies such as locoregional delivery, dual- or multi-targeted CAR-T cells, logic-gated CAR-T cells, armored CAR-T cells, universal CAR-T cells, and *in vivo*-generated CAR-T cells are reshaping the developmental landscape of this field. This review summarizes recent clinical breakthroughs, target selection, therapeutic barriers, engineering optimization strategies, and future translational directions of CAR-T therapy for solid tumors, with the aim of providing a reference for further research and clinical development of cellular immunotherapy in solid tumors.

Keywords

CAR-T, Solid Tumors, CLDN18.2, Gastric Cancer, Tumor Microenvironment, Armored CAR-T, Dual-Targeted CAR-T, Cellular Immunotherapy

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

CAR-T 细胞疗法的基本思路,是通过基因工程技术使 T 细胞表达能够识别肿瘤相关抗原的嵌合受体,从而绕过传统 T 细胞受体对 MHC 抗原递呈的依赖,直接识别并杀伤肿瘤细胞。自 CD19 CAR-T 在慢性淋巴细胞白血病、急性淋巴细胞白血病和弥漫大 B 细胞淋巴瘤中取得显著疗效以来, CAR-T 逐渐从实验室概念走向临床常规治疗,并在 BCMA 靶向多发性骨髓瘤中进一步证明了其治疗价值[1]-[6]。

不过,血液肿瘤的成功并没有简单复制到实体瘤。说白了,血液肿瘤更像“循环系统里的靶细胞”,CAR-T 细胞进入体内后较容易与肿瘤细胞接触;而实体瘤更像一座有城墙、有壕沟、有守卫的“堡垒”,CAR-T 细胞首先要到达肿瘤部位,然后进入肿瘤组织,再在缺氧、酸性、营养不足和免疫抑制的环境中持续发挥作用。这个过程远比想象中复杂。

截至 2026 年前后,已获批上市的 CAR-T 产品主要仍集中在 CD19 和 BCMA 相关血液系统肿瘤,实体瘤 CAR-T 尚处于从早期探索向关键临床验证过渡的阶段[7]。在这一背景下,CLDN18.2 CAR-T,尤其是 satricabtagene autoleucl (satri-cel/CT041)在晚期胃癌和胃食管结合部癌中的临床进展,具有标志性意义。该研究不只是“又一个 I 期信号”,而是首次在实体瘤 CAR-T 随机对照研究中显示出较标准治疗更优的无进展生存获益,为整个领域提供了一个可被严肃讨论的转化样板[8]-[10]。

2. CAR-T 治疗从血液肿瘤走向实体瘤:成功经验与现实落差

血液肿瘤 CAR-T 治疗的成功建立在以下几个关键基础之上,第一,CD19 和 BCMA 等靶点具有相对清晰的谱系特异性,虽然会造成 B 细胞缺如或浆细胞相关免疫影响,但总体可通过免疫球蛋白替代、抗感染管理等方式控制。第二,血液肿瘤细胞分布于血液、骨髓和淋巴组织中, CAR-T 细胞容易接触靶细胞。第三,血液肿瘤负荷和 CAR-T 扩增动力学较容易通过外周血或骨髓监测,从而为疗效和毒性管理提供依据[3]-[6]。

实体瘤则不同。实体瘤缺少真正意义上的“肿瘤特异性抗原”,多数靶点只是“肿瘤高表达、正常组织低表达”。这就带来一个非常棘手的问题:CAR-T 越强,杀伤越明显,但也越可能误伤正常组织。早期 HER2 CAR-T 严重毒性事件就提醒研究者,实体瘤 CAR-T 不能只追求高亲和力和强激活,而必须在疗效与安全性之间找到更精细的平衡[11]。

此外,实体瘤内部存在显著异质性,同一患者的原发灶和转移灶之间、同一肿瘤不同区域之间,抗原表达都可能不一致。CAR-T 治疗后,抗原阴性或低表达克隆可能被选择性保留,最终导致复发。换句话说,单一靶点 CAR-T 在实体瘤中经常面临“打得动一部分,但打不干净”的困境。

3. CLDN18.2 CAR-T: 实体瘤 CAR-T 临床突破的代表性方向

3.1. CLDN18.2 作为消化道肿瘤靶点的生物学基础

CLDN18.2 是紧密连接蛋白 claudin 18 的胃特异性剪接异构体。正常情况下,CLDN18.2 主要局限于胃黏膜分化上皮细胞,并位于紧密连接结构中,抗体或 CAR-T 细胞较难接触;而在胃癌、胃食管结合部癌、胰腺癌等恶性肿瘤中,细胞极性破坏和组织结构紊乱使 CLDN18.2 暴露于肿瘤细胞表面,成为较理想的治疗靶点[12] [13]。

CLDN18.2 的优势可能在于以下几点:其一,在胃癌和部分胰腺癌中表达比例较高;其二,正常组织表达相对局限;其三,已有抗 CLDN18.2 单抗、双抗、ADC 和 CAR-T 等多种药物形式进入临床研究,说明该靶点已经形成较完整的药物开发生态。对于 CAR-T 来说,CLDN18.2 尤其适合胃癌腹膜转移等传统治疗效果较差的场景。

3.2. CT041/satri-cel 早期临床结果

CT041/satri-cel 是靶向 CLDN18.2 的自体 CAR-T 细胞产品。2022 年 Nature Medicine 报道的 I 期中期结果显示, CLDN18.2 CAR-T 在既往多线治疗失败的消化系统肿瘤, 尤其是胃癌患者中表现出可观的客观缓解率和疾病控制率[8]。2024 年更新的 I 期最终结果进一步扩大了样本量, 也增强了外界对 CLDN18.2 CAR-T 治疗胃肠道肿瘤可行性的信心[9]。

与许多实体瘤 CAR-T 研究只停留在个案或小样本 I 期不同, satri-cel 的意义在于其逐步走向了随机对照验证。2025 年 CT041-ST-01 研究报道, satri-cel 用于既往至少两线治疗失败的 CLDN18.2 阳性晚期胃癌/胃食管结合部癌患者, 相比医生选择治疗显著延长无进展生存, 中位 PFS 约为 3.25 个月 vs 1.77 个月, 并显示总体生存改善趋势[10]。从绝对数值看, 这个 PFS 并不算特别长; 但放在实体瘤 CAR-T 历史中看, 它是一个很关键的节点。因为它说明 CAR-T 在实体瘤里不是完全走不通, 而是需要选对靶点、选对瘤种、选对人群和治疗窗口。

3.3. CLDN18.2 CAR-T 仍需解决的问题

CLDN18.2 CAR-T 的成功信号并不意味着问题已经解决。首先, CLDN18.2 表达检测标准仍需统一, 包括抗体平台、阳性阈值、H-score、肿瘤细胞阳性比例等, 不同检测标准可能直接影响入组人群和疗效解释。其次, CLDN18.2 在正常胃黏膜中仍有表达, 治疗后胃肠道毒性需要持续关注。第三, 胃癌患者常伴腹膜转移、营养状态差、肿瘤负荷高、腹水和炎症反应, 这些因素均可能影响 CAR-T 扩增、疗效和安全性。

因此, CLDN18.2 CAR-T 未来的核心问题并不是“有没有效果”, 而是如何把效果做得更稳定、更持久、更安全。比如是否前移到二线或一线维持治疗? 是否联合免疫检查点抑制剂、抗血管生成药物或腹腔局部给药? 是否可以通过空间转录组筛选更适合 CAR-T 浸润的患者? 这些问题都值得继续深入。

4. 其他实体瘤 CAR-T 靶点研究进展

4.1. 中枢神经系统肿瘤：局部递送带来的新机会

脑胶质瘤是实体瘤 CAR-T 研究近年来进展较快的方向之一。胶质母细胞瘤和弥漫性中线胶质瘤具有高度侵袭性, 传统手术、放疗、替莫唑胺和靶向治疗效果有限。由于血脑屏障和肿瘤局部免疫抑制, 系统给药 CAR-T 难以充分进入病灶, 因此脑室内、鞘内或瘤腔内局部递送成为重要策略。

EGFRvIII 是胶质母细胞瘤经典靶点, 但其表达异质性强, 单独靶向容易出现抗原逃逸。2024 年 NEJM 报道的 CARv3-TEAM-E 策略较有代表性: CAR-T 细胞不仅识别 EGFRvIII, 还分泌靶向野生型 EGFR 的 T 细胞接合分子, 从而形成局部双机制攻击[14]。该研究样本量很小, 但部分患者出现快速影像学反应, 提示“CAR-T + 局部分泌抗体样分子”的设计有望克服胶质瘤异质性。

GD2 CAR-T 在 H3K27M 突变弥漫性中线胶质瘤中也显示出积极信号。GD2 在该类肿瘤中高表达, 既往临床研究提示静脉和颅内递送 GD2 CAR-T 可诱导肿瘤反应, 但神经炎症、脑水肿、颅压变化等风险需要严密监测[15]。B7-H3 CAR-T 则在儿童和青年 DIPG 患者中通过反复脑室内给药证明了可行性, 部分患者生存期延长, 尽管仍需 II 期研究进一步验证[16]。

中枢神经系统肿瘤 CAR-T 的启示在于: 实体瘤 CAR-T 不一定都要依赖全身静脉给药。某些解剖部位明确、局部递送可行的肿瘤, 反而可能更适合 CAR-T 突破。

4.2. GPC3 CAR-T 与肝细胞癌

GPC3 在肝细胞癌中高表达, 而在多数正常成人组织中表达较低, 因此长期被视为肝癌 CAR-T 的重

要靶点。早期研究显示 GPC3 CAR-T 具有一定安全性和抗肿瘤活性,但总体疗效仍有限。肝癌患者常合并肝硬化、门脉高压、免疫耐受和复杂炎症背景,这些都可能削弱 CAR-T 功能。未来 GPC3 CAR-T 可能更适合与局部治疗、抗血管生成治疗、免疫检查点抑制剂或代谢重塑策略联合使用[17]。

4.3. MSLN CAR-T 与胰腺癌、卵巢癌、间皮瘤

MSLN 在胰腺癌、卵巢癌、胸膜间皮瘤和部分肺癌中高表达,是实体瘤 CAR-T 研究较早的靶点之一。MSLN CAR-T 的主要问题不是没有靶点,而是肿瘤组织太“硬”、太“冷”。尤其在胰腺癌中,致密基质、癌相关成纤维细胞、TGF- β 、MDSC 和肿瘤相关巨噬细胞共同构成强免疫抑制屏障,使 CAR-T 细胞即使到达肿瘤附近,也很难充分发挥作用[18] [19]。

因此,MSLN CAR-T 未来更适合于基质重塑、溶瘤病毒、TGF- β 阻断、CXCR 趋化因子工程化或局部递送联合。单独依赖 CAR-T “硬冲进去”,效果往往有限。

4.4. HER2、B7-H3 及其他泛实体瘤靶点

HER2 是乳腺癌、胃癌、肺癌、肉瘤等多种实体瘤的重要靶点,但由于正常组织低水平表达,HER2 CAR-T 的安全性一直备受关注。未来 HER2 CAR-T 需要依赖亲和力调控、安全开关、mRNA 瞬时表达或局部给药来降低风险[11] [20]。

B7-H3 在多种实体瘤和儿童肿瘤中表达较广,尤其在脑肿瘤、神经母细胞瘤、骨肉瘤等方向具有开发潜力。与传统单一靶点相比,B7-H3 的优势是表达覆盖面广,缺点也很明显,即正常组织低水平表达和靶点生物学功能复杂,需要更细致的安全性评估[16] [21]。

5. 实体瘤 CAR-T 疗效受限的关键机制

5.1. 抗原异质性：实体瘤 CAR-T 的第一道坎

实体瘤 CAR-T 失败的常见原因之一是抗原异质性。肿瘤细胞并非整齐划一地表达某个靶点,而是存在高表达、低表达和阴性克隆。CAR-T 治疗后,靶点阳性细胞被清除,阴性细胞得以扩增,最终形成抗原逃逸。这也是为什么单一靶点 CAR-T 在实体瘤中很难产生像 CD19 CAR-T 那样深而持久的缓解。

解决这一问题的方向包括双靶点 CAR-T、串联 CAR-T、OR 门 CAR-T、AND 门 CAR-T、NOT 门 CAR-T 以及诱导表位扩展的联合治疗。例如 EGFRvIII/EGFR、GD2/B7-H3、HER2/IL13R α 2 等组合均在不同程度上体现出克服异质性的潜力。

5.2. 浸润不足：CAR-T 进不去，谈不上杀伤

CAR-T 治疗实体瘤的另一个现实问题是“到不了现场”。异常血管、缺氧、致密基质、肿瘤间质高压以及趋化因子错配,都会限制 CAR-T 细胞进入肿瘤核心区域。这个问题在胰腺癌、胶质母细胞瘤和肝癌中尤其明显。

工程化增强浸润的策略包括让 CAR-T 表达 CXCR2、CXCR3、CCR2b 等趋化因子受体,或联合放疗、溶瘤病毒、抗血管生成治疗来改善肿瘤局部免疫进入条件。局部递送也是一种更直接的办法,尤其适用于脑肿瘤、胸膜肿瘤和腹腔转移病灶。

5.3. 免疫抑制微环境：真正“卡脖子”的地方

实体瘤微环境中充满了抑制 CAR-T 功能的因素,包括 TGF- β 、IL-10、腺苷、乳酸、低氧、ROS、Treg、MDSC、M2 型巨噬细胞、癌相关成纤维细胞以及 PD-L1 等免疫检查点分子,这些因素会使 CAR-T 细胞增殖不足、细胞毒功能下降、代谢适应失败并逐渐耗竭[22]-[24]。

所以, 实体瘤 CAR-T 不是简单把 T 细胞输进去就完事。更准确地说, 它需要同时完成三件事: 找到肿瘤、进入肿瘤、在肿瘤里活下来并持续杀伤。任何一个环节失败, 疗效都会打折。

5.4. 代谢压力与 T 细胞耗竭

实体瘤常处于缺氧、低葡萄糖、高乳酸和酸性环境中。肿瘤细胞和免疫抑制细胞竞争营养, 导致 CAR-T 细胞能量供应不足。长期抗原刺激还会诱导 PD-1、TIM-3、LAG-3、TOX、NR4A 等耗竭相关分子上调, 使 CAR-T 细胞逐渐失去效应功能, 未来通过调控线粒体代谢、增强记忆样表型、敲除耗竭相关转录因子或优化共刺激结构, 可能改善 CAR-T 持久性[25]。

5.5. 典型失败或受挫临床案例: 从教训中优化实体瘤 CAR-T

实体瘤 CAR-T 的受挫经验提示, 疗效不佳往往并非单一技术问题, 而是靶点选择、正常组织表达、给药路径和免疫抑制微环境共同作用的结果。HER2 CAR-T 严重毒性事件显示, 即使靶点在肿瘤中高表达, 若关键正常组织存在低水平表达, 也可能诱发致命性 on-target/off-tumor 反应[11]。因此, 实体瘤 CAR-T 需重视正常组织表达谱、亲和力调控、剂量递增、安全开关和逻辑门控设计。EGFRvIII CAR-T 治疗复发胶质母细胞瘤疗效有限, 则提示单一靶点难以应对抗原异质性和适应性免疫抑制。治疗后 EGFRvIII 表达下降, 并伴 PD-L1、IDO1 和 Treg 等抑制信号增强[14]。后续研究应转向多靶点覆盖、局部递送和微环境重塑。

6. 工程化优化策略

6.1. 双靶点和多靶点 CAR-T

双靶点 CAR-T 可通过扩大抗原覆盖范围降低抗原逃逸。OR 门设计允许 CAR-T 识别任一靶点即可激活, 适合抗原异质性强的肿瘤; AND 门设计要求同时识别两个抗原才充分激活, 更适合提高肿瘤选择性、降低正常组织毒性。串联 CAR、双 CAR、组合 CAR 和 synNotch 系统均属于该方向的重要技术路线[26]。

6.2. 装甲 CAR-T

装甲 CAR-T 是指在传统 CAR 基础上增加细胞因子、趋化因子、共刺激分子、免疫检查点阻断模块或抗抑制信号模块。例如 IL-12、IL-15、IL-18 装甲 CAR-T 可增强 T 细胞扩增和抗肿瘤效应; 显性负性 TGF- β 受体或 TGF- β trap 可抵抗 TGF- β 介导的免疫抑制; PD-1 敲除或分泌抗 PD-1 抗体样分子可缓解检查点抑制[27]。

但装甲 CAR-T 也不是越强越好。细胞因子释放过强可能增加 CRS、神经毒性或局部组织炎症损伤。因此, 未来装甲 CAR-T 更需要“可控表达”和“肿瘤局部激活”, 而不是简单堆叠功能模块。

6.3. 局部递送 CAR-T

局部递送可提高肿瘤部位 CAR-T 浓度, 同时降低全身暴露和系统毒性。脑室内、鞘内、瘤腔内、胸腔内、腹腔内和肝动脉区域灌注等路径都值得探索。脑肿瘤 CAR-T 研究已经显示, 局部递送能够绕开血脑屏障, 并在中枢局部诱导免疫反应[14]-[16]。对于胃癌腹膜转移和卵巢癌腹腔转移, 腹腔内 CAR-T 也可能具有优势。

6.4. 安全开关与亲和力调控

实体瘤 CAR-T 必须重视安全性。常见策略包括诱导型 caspase-9 安全开关、EGFRt 清除标签、mRNA

瞬时 CAR 表达、低亲和力 CAR 设计以及 NOT 门抑制性 CAR。亲和力调控尤其重要,因为高亲和力 CAR 可能识别正常组织低表达抗原,而适度降低亲和力有助于 CAR-T 更偏向识别肿瘤高表达细胞[28]。

6.5. 通用型 CAR-T 与体内生成 CAR-T: 从个体化制备走向平台化治疗

传统自体 CAR-T 需经历 T 细胞采集、体外转导扩增、质控和回输,制备周期长、成本高,且产品质量受患者年龄、既往治疗、肿瘤负荷和炎症状态影响。对于进展较快的晚期实体瘤患者,等待制备本身就可能错过治疗窗口。因此,通用型 CAR-T 和体内生成 CAR-T 被视为提高 CAR-T 可及性的重要方向[29]。

通用型 CAR-T 主要来源于健康供者或 iPSC,目标是实现“现货化”供应和质量稳定。其技术路线包括:供者来源异体 $\alpha\beta$ T 细胞 CAR-T,通过敲除 TRAC/TCR 降低 GVHD 风险,并进一步调控 B2M、CIITA 或 HLA 相关分子以减少宿主免疫清除; iPSC 来源 CAR-T 可建立标准化细胞库,但分化成熟度、长期安全性和潜在致癌风险仍需验证; $\gamma\delta$ T 细胞、NKT 细胞和 CAR-NK 细胞因 GVHD 风险较低,也被用于现货型细胞治疗探索。其主要瓶颈仍是 GVHD、免疫排斥、基因编辑脱靶、染色体异常、体内持久性不足和重复给药受限。对实体瘤而言,现货化只能解决制备问题,并不能自动突破抗原异质性、浸润不足和免疫抑制微环境。

体内生成 CAR-T 则试图跳过体外制造流程,通过病毒载体、脂质纳米颗粒或其他靶向递送系统,直接在患者体内将 CAR 基因递送至 T 细胞,使其原位转化为 CAR-T 细胞。现有策略大致包括两类:一类是 mRNA-LNP 等非整合型短暂表达方式,可控性较好,但表达时间有限;另一类是病毒样颗粒、AAV 供体模板或 CRISPR 系统介导的整合型/定点编辑策略,可获得更持久表达,但需警惕插入突变、脱靶编辑和长期基因组安全性。2026 年体内定点工程化研究提示, T 细胞特异性递送和原位重编程具有较大转化潜力。

总体看,通用型 CAR-T 解决“来得快、用得上”的问题,体内生成 CAR-T 解决“能否跳过体外制备”的问题。但实体瘤 CAR-T 真正的难点仍在于能否进入肿瘤、持续存活、精准杀伤并避免误伤。未来更可行的路径,是将这些平台技术与多靶点识别、逻辑门控、安全开关、局部递送和微环境干预结合起来。

7. 安全管理

CAR-T 相关毒性主要包括细胞因子释放综合征(CRS)、免疫效应细胞相关神经毒性综合征(ICANS)、血液学毒性、感染、肿瘤溶解综合征、IEC-HS 样高炎症综合征以及继发性恶性肿瘤风险[30] [31]。实体瘤 CAR-T 还需额外关注靶点相关正常组织毒性,例如胃肠道损伤、肺毒性、肝毒性和中枢神经系统炎症。

CRS 仍是最常见毒性之一,主要与 CAR-T 扩增、肿瘤负荷、炎症因子释放和单核/巨噬细胞激活有关,ASTCT 分级体系已成为 CRS 和 ICANS 评估的重要标准[30]。此外, FDA 已要求 CD19 和 BCMA 靶向自体 CAR-T 产品增加继发 T 细胞恶性肿瘤相关黑框警示,并建议患者接受长期监测[32]。虽然该警示主要针对已上市血液肿瘤 CAR-T 产品,但对实体瘤 CAR-T 开发同样具有提示意义。

对于实体瘤 CAR-T 临床研究,安全管理应前移到患者筛选阶段。靶点表达谱、正常组织表达、肿瘤负荷、炎症状态、器官功能、既往治疗、营养状态和合并感染都应纳入风险评估。尤其是胃癌、胰腺癌、肝癌等晚期患者,基础状态往往较差,不能只看靶点阳性就贸然入组。

8. 未来方向: 从“杀伤肿瘤细胞”走向“重塑肿瘤生态”

未来实体瘤 CAR-T 的发展方向,很可能不是单纯追求更强杀伤,而是从整体上重塑肿瘤生态。具体

来说,可从以下几方面推进。

第一,建立基于多组学和空间组学的靶点筛选体系。单细胞转录组、空间转录组、蛋白组和组织芯片可帮助判断靶点是否真正覆盖肿瘤细胞、是否避开关键正常组织、是否与免疫抑制区域共定位。

第二,推动 CAR-T 与肿瘤微环境干预联合。包括抗 PD-1/PD-L1、抗 TGF- β 、抗 VEGF、溶瘤病毒、放疗、低剂量化疗、靶向 CAF 或 TAM 等。实体瘤 CAR-T 需要“开路”,也需要“续航”。

第三,优化治疗时机。晚期多线治疗失败患者虽然是当前主要研究对象,但其 T 细胞质量差、肿瘤负荷高、免疫微环境恶劣,未必是 CAR-T 最佳窗口,未来可探索二线、维持治疗、术后微小残留病灶清除或新辅助场景。

第四,强化可控性和可撤回性。实体瘤靶点安全窗口窄, CAR-T 产品必须具备安全开关、可调控表达或局部激活机制。

第五,利用人工智能辅助 CAR 设计和患者筛选。AI 可整合组织表达数据库、单细胞图谱、空间转录组、临床结局和毒性数据,帮助筛选靶点组合、预测 off-tumor 风险和优化 CAR 结构。但这类工具只能作为辅助,最终仍需严格实验验证和临床试验确认。

9. 总结

实体瘤 CAR-T 治疗经历了长期低谷,但近年来正在出现真正有分量的临床突破。CLDN18.2 CAR-T 在晚期胃癌/胃食管结合部癌中的随机对照阳性结果,说明实体瘤 CAR-T 并非没有前景,而是必须依赖更精准的靶点选择、更合理的患者筛选、更聪明的工程化设计和更严格的安全管理。与此同时,脑肿瘤局部递送 CAR-T、GD2/B7-H3/EGFRvIII 等靶点研究,以及装甲 CAR-T、逻辑门控 CAR-T、通用型和体内生成 CAR-T 的发展,正在不断拓宽实体瘤 CAR-T 的边界。

从未来看,实体瘤 CAR-T 的核心目标不应只是“做出更强的 T 细胞”,而应是让 CAR-T 能够在复杂肿瘤生态中找到位置、持续生存、精准杀伤并避免误伤。说到底,实体瘤 CAR-T 真正要解决的是一个系统工程问题,谁能把靶点、细胞、微环境、递送路径和安全控制整合起来,谁就可能在下一阶段取得突破。

参考文献

- [1] Rosa, R., Liu, J., Lu, C., Abou-el-Enein, M., Murad, J.P. and Priceman, S.J. (2026) Current State of CAR-T Cell Therapies for Solid Tumors. *Med*, 7, Article ID: 101028. <https://doi.org/10.1016/j.medj.2026.101028>
- [2] Zhang, Z., Cui, D., Wang, H., Wu, L. and Liu, X. (2026) Unleashing CAR-T Potential in Solid Tumors: Overcoming Intrinsic and Extrinsic Hurdles to Improve Therapy. *Cancer Immunology, Immunotherapy*, 75, Article No. 37. <https://doi.org/10.1007/s00262-025-04278-8>
- [3] Han, M., Lou, J., Pan, M., Xu, S., Jiang, X. and Jing, W. (2026) Engineering Immune Cells for Next-Generation Therapies. *Journal of Controlled Release*, 395, Article ID: 115012. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2026.115012>
- [4] Qi, C., Liu, C., Peng, Z., Zhang, Y., Wei, J., Qiu, W., et al. (2025) Claudin-18 Isoform 2-Specific CAR T-Cell Therapy (Satri-Cel) versus Treatment of Physician's Choice for Previously Treated Advanced Gastric or Gastro-Oesophageal Junction Cancer (CT041-ST-01): A Randomised, Open-Label, Phase 2 Trial. *The Lancet*, 405, 2049-2060. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(25\)00860-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(25)00860-8)
- [5] Qi, C., Liu, C., Gong, J., Liu, D., Wang, X., Zhang, P., et al. (2024) Claudin18.2-Specific CAR T Cells in Gastrointestinal Cancers: Phase 1 Trial Final Results. *Nature Medicine*, 30, 2224-2234. <https://doi.org/10.1038/s41591-024-03037-z>
- [6] Nakayama, I., Qi, C., Chen, Y., Nakamura, Y., Shen, L. and Shitara, K. (2024) Claudin 18.2 as a Novel Therapeutic Target. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 21, 354-369. <https://doi.org/10.1038/s41571-024-00874-2>
- [7] Fan, X., Zhang, W., Liao, Q., Song, Y., Wei, Z. and Liu, G. (2026) The Landscape of Clinical Trials for Claudin18.2-Positive Gastric Cancer. *American Journal of Clinical Oncology*. <https://doi.org/10.1097/coc.0000000000001307>
- [8] Biocchi, F., Almazan, A.J., Parker, A., Bouffard, A.A., Goncalves, S., Kelly, C., et al. (2025) On-Target Off-Tumor Toxicity of Claudin18.2-Directed CAR-T Cells in Preclinical Models. *Nature Communications*, 16, Article No. 9650.

- <https://doi.org/10.1038/s41467-025-61858-z>
- [9] Shitara, K., Xu, R., Ajani, J.A., Moran, D., Guerrero, A., Li, R., *et al.* (2024) Global Prevalence of Claudin 18 Isoform 2 in Tumors of Patients with Locally Advanced Unresectable or Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma. *Gastric Cancer*, **27**, 1058-1068. <https://doi.org/10.1007/s10120-024-01518-1>
 - [10] Inamoto, R., Takahashi, N. and Yamada, Y. (2023) Claudin18.2 in Advanced Gastric Cancer. *Cancers*, **15**, Article 5742. <https://doi.org/10.3390/cancers15245742>
 - [11] Zhong, G., Zhang, X., Zhao, R., Guo, Z., Wang, C., Yu, C., *et al.* (2025) The High Efficacy of Claudin18.2-Targeted CAR-T Cell Therapy in Advanced Pancreatic Cancer with an Antibody-Dependent Safety Strategy. *Molecular Therapy*, **33**, 2778-2788. <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2025.01.012>
 - [12] Ma, M., Liu, C., Jiang, L., Liu, D., Zhang, P., Tao, M., *et al.* (2025) Exploring the Therapeutic Efficacy Difference in Claudin18.2-Targeted Cell Therapy Revealed by Single-Cell Sequencing. *iScience*, **28**, Article ID: 111768. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2025.111768>
 - [13] Du, S., Zhang, Y., Hao, R., Qiu, L., Li, C., Li, Y., *et al.* (2025) Preclinical Development and a Case Report of a Nanobody-Based CLDN18.2 CAR-T IMC002 with Reduced On-Target Off-Tumor Toxicity. *Molecular Cancer Therapeutics*, **25**, 701-716. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.mct-25-0171>
 - [14] Choi, B.D., Gerstner, E.R., Frigault, M.J., Leick, M.B., Mount, C.W., Balaj, L., *et al.* (2024) Intraventricular CARv3-TEAM-E T Cells in Recurrent Glioblastoma. *New England Journal of Medicine*, **390**, 1290-1298. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2314390>
 - [15] Brown, C.E., Hibbard, J.C., Alizadeh, D., Blanchard, M.S., Natri, H.M., Wang, D., *et al.* (2024) Author Correction: Locoregional Delivery of IL-13R α 2-Targeting CAR-T Cells in Recurrent High-Grade Glioma: A Phase 1 Trial. *Nature Medicine*, **30**, 1501-1501. <https://doi.org/10.1038/s41591-024-02928-5>
 - [16] Monje, M., Mahdi, J., Majzner, R., Yeom, K.W., Schultz, L.M., Richards, R.M., *et al.* (2025) Intravenous and Intracranial GD2-CAR T Cells for H3K27M⁺ Diffuse Midline Gliomas. *Nature*, **637**, 708-715. <https://doi.org/10.1038/s41586-024-08171-9>
 - [17] Vitanza, N.A., Ronsley, R., Choe, M., Seidel, K., Huang, W., Rawlings-Rhea, S.D., *et al.* (2025) Intracerebroventricular B7-H3-Targeting CAR T Cells for Diffuse Intrinsic Pontine Glioma: A Phase 1 Trial. *Nature Medicine*, **31**, 861-868. <https://doi.org/10.1038/s41591-024-03451-3>
 - [18] Vitanza, N.A., Wilson, A.L., Huang, W., Seidel, K., Brown, C., Gustafson, J.A., *et al.* (2023) Intraventricular B7-H3 CAR T Cells for Diffuse Intrinsic Pontine Glioma: Preliminary First-in-Human Bioactivity and Safety. *Cancer Discovery*, **13**, 114-131. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.cd-22-0750>
 - [19] Song, E.Z., Timpanaro, A., Meechan, M., Elena-Sanchez, L., Li, L.Z., Jamet, S., *et al.* (2025) Engineered CXCR3-A Expression Enhances B7-H3-Targeting CAR T Cell Migration and Efficacy against Diffuse Intrinsic Pontine Glioma. *Nature Communications*, **16**, Article No. 9914. <https://doi.org/10.1038/s41467-025-64861-6>
 - [20] Hegde, M., Joseph, S.K., Pashankar, F., DeRenzo, C., Sanber, K., Navai, S., *et al.* (2020) Tumor Response and Endogenous Immune Reactivity after Administration of HER2 CAR T Cells in a Child with Metastatic Rhabdomyosarcoma. *Nature Communications*, **11**, Article No. 3549. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17175-8>
 - [21] Majzner, R.G., Theruvath, J.L., Nellan, A., Heitzeneder, S., Cui, Y., Mount, C.W., *et al.* (2019) CAR T Cells Targeting B7-H3, a Pan-Cancer Antigen, Demonstrate Potent Preclinical Activity against Pediatric Solid Tumors and Brain Tumors. *Clinical Cancer Research*, **25**, 2560-2574. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-18-0432>
 - [22] Li, N., Rodriguez, J.L., Yin, Y., Logun, M.T., Zhang, L., Yu, S., *et al.* (2024) Armored Bicistronic CAR T Cells with Dominant-Negative TGF- β Receptor II to Overcome Resistance in Glioblastoma. *Molecular Therapy*, **32**, 3522-3538. <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2024.07.020>
 - [23] Nguyen, R., Doubrovina, E., Mousset, C.M., Jin, B.Y., Okada, R., Zhang, X., *et al.* (2024) Cooperative Armoring of CAR and TCR T Cells by T Cell-Restricted IL15 and IL21 Universally Enhances Solid Tumor Efficacy. *Clinical Cancer Research*, **30**, 1555-1566. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-23-1872>
 - [24] Du, B., Qin, J., Lin, B., Zhang, J., Li, D. and Liu, M. (2025) CAR-T Therapy in Solid Tumors. *Cancer Cell*, **43**, 665-679. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2025.03.019>
 - [25] Escobar, G., Berger, T.R. and Maus, M.V. (2025) CAR-T Cells in Solid Tumors: Challenges and Breakthroughs. *Cell Reports Medicine*, **6**, Article ID: 102353. <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2025.102353>
 - [26] Arora, S., Sethi, P., Banerjee, A., Akanda, M.K.M., Abd El Hafeez, M.S., Mehjabin, S., *et al.* (2026) Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy for Solid Tumors: A Review of the Intricate Mechanisms and Potential Strategies. *International Immunopharmacology*, **168**, Article ID: 115838. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2025.115838>
 - [27] Li, W., Zhao, D., Chen, M. and Yan, X. (2025) Emerging Advances in CAR-T Therapy for Solid Tumors: Latest Clinical Trial Updates from 2025 ASCO Annual Meeting. *Journal of Hematology & Oncology*, **18**, Article No. 104. <https://doi.org/10.1186/s13045-025-01760-9>

-
- [28] Sanomachi, T., Katsuya, Y., Nakatsura, T. and Koyama, T. (2025) Next-Generation CAR-T and TCR-T Cell Therapies for Solid Tumors: Innovations, Challenges, and Global Development Trends. *Cancers*, **17**, Article 1945. <https://doi.org/10.3390/cancers17121945>
 - [29] Li, J., Liu, C., Zhang, P., Shen, L. and Qi, C. (2025) Optimizing CAR T Cell Therapy for Solid Tumours: A Clinical Perspective. *Nature Reviews Clinical Oncology*, **22**, 953-968. <https://doi.org/10.1038/s41571-025-01075-1>
 - [30] Misawa, K., Bhat, H., Adusumilli, P.S. and Hou, Z. (2025) Combinational CAR T-Cell Therapy for Solid Tumors: Requisites, Rationales, and Trials. *Pharmacology & Therapeutics*, **266**, Article ID: 108763. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2024.108763>
 - [31] Uslu, U., Castelli, S. and June, C.H. (2024) CAR T Cell Combination Therapies to Treat Cancer. *Cancer Cell*, **42**, 1319-1325. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2024.07.002>
 - [32] Shirzadian, M., Moori, S., Rabbani, R. and Rahbarizadeh, F. (2025) Synnotch CAR-T Cell, When Synthetic Biology and Immunology Meet Again. *Frontiers in Immunology*, **16**, Article 1545270. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1545270>