

· 中青年学者论坛 ·



罗天航 海军军医大学（第二军医大学）第一附属医院胃肠外科行政副主任，教授、主任医师，普通外科学博士，通过美国腹腔镜外科学基础认证项目（FLS）考试认证。兼任中国康复医学会消化病康复专业委员会副主任委员，上海市抗癌协会胃癌分会副主任委员，中国医药教育协会肝胆智能装备分会副主任委员，国家自然科学基金评审专家，吴孟超基金会腔镜分会副理事长，上海市抗癌协会腔镜委员会委员。在胃肠道肿瘤的外科手术治疗尤其是微创手术治疗领域经验丰富，个人年手术量400余台，其中胃癌根治术超过300台，微创手术占70%以上。以主要研究者身份牵头多项全国多中心临床研究项目，在临床上创新性地对进展期胃癌应用嵌合抗原受体T细胞（CAR-T）治疗，在胃癌的全程化管理和免疫相关不良反应的管理方面积累了丰富的经验。以第一申请人获得多项国家自然科学基金项目，参与军队、省部级重点科研项目3项。在SCI收录期刊发表学术论文20余篇（单篇最高影响因子46.29分），参编医学著作及教材4部，获发明专利授权2项。荣获个人三等功1次。

DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20230501

嵌合抗原受体 T 细胞免疫疗法在晚期胃癌中的应用进展

王 皓，黎正行，罗天航*

海军军医大学（第二军医大学）第一附属医院胃肠外科，上海 200433

〔摘要〕 胃癌是最常见的恶性肿瘤之一，当前我国胃癌就诊患者仍以进展期为主，晚期患者就诊时多已失去手术治疗的机会，而传统的放疗、化疗和靶向治疗效果并不理想。嵌合抗原受体（CAR）-T 细胞（CAR-T）免疫疗法作为一种新的治疗手段，在血液系统恶性肿瘤中疗效显著，也为胃癌的免疫治疗开辟了新途径。然而，由于胃癌的异质性、肿瘤微环境免疫抑制、肿瘤靶抗原逃逸及脱靶毒性等问题，使得 CAR-T 免疫疗法在胃癌治疗中的应用存在挑战。本文综述了 CAR 的结构及 CAR-T 治疗原理、CAR-T 治疗晚期胃癌的主要靶点及治疗现状，并探讨了 CAR-T 治疗胃癌面临的挑战，旨在为晚期胃癌的临床免疫治疗提供新思路。

〔关键词〕 胃肿瘤；免疫疗法；嵌合抗原受体 T 细胞；密封蛋白 18.2；自然杀伤细胞活化型受体；上皮细胞黏附分子

〔引用本文〕 王皓，黎正行，罗天航. 嵌合抗原受体 T 细胞免疫疗法在晚期胃癌中的应用进展[J]. 海军军医大学学报, 2024, 45(11): 1336-1342. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20230501.

Chimeric antigen receptor T cell immunotherapy in advanced gastric cancer: research progress

WANG Hao, LI Zhengxing, LUO Tianhang*

Department of Gastrointestinal Surgery, The First Affiliated Hospital of Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200433, China

〔Abstract〕 Gastric cancer (GC) is one of the most common malignant tumors, and most GC patients in China are diagnosed as progressive GC at their first visit and late stage patients fail to have surgical treatment. The effects of conventional treatments, including chemotherapy, radiotherapy and targeted therapy, are limited and may induce poor prognosis. As a new treatment in hematological malignancy, chimeric antigen receptor (CAR)-T cell (CAR-T) immunotherapy is indicated as a promising treatment for advanced GC, which paves a new way for the GC immunotherapy. However, there are still some obstacles

〔收稿日期〕 2023-09-03

〔接受日期〕 2024-01-18

〔基金项目〕 国家自然科学基金面上项目(81372048). Supported by General Program of National Natural Science Foundation of China (81372048).

〔作者简介〕 王 皓，住院医师. E-mail: haoddlwat@foxmail.com

*通信作者(Corresponding author). Tel: 021-31161589, E-mail: luotianhang78@126.com

to overcome, such as the heterogeneity of GC, immunosuppression of tumor microenvironment, tumor target antigen escape and off-target toxicity. In this review, the CAR structure, therapeutic principle of CAR-T, and the main targets and treatment status of CAR-T immunotherapy for advanced GC are reviewed; the challenges faced by CAR-T immunotherapy in GC are discussed, so as to provide new ideas for the clinical immunotherapy of advanced GC.

[**Key words**] stomach neoplasms; immunotherapy; chimeric antigen receptor T cell; claudin 18.2; natural killer cell group 2 member D; epithelial cell adhesion molecule

[**Citation**] WANG H, LI Z, LUO T. Chimeric antigen receptor T cell immunotherapy in advanced gastric cancer: research progress[J]. Acad J Naval Med Univ, 2024, 45(11): 1336-1342. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20230501.

胃癌是全球最常见的第四大恶性肿瘤,其死亡率排在恶性肿瘤的第 2 位^[1]。2022 年我国新发胃癌病例超过 48 万例,约占全球新发病例的 50%^[2]。由于我国胃癌的早期筛查不够普及,许多患者就诊时已处于中晚期,导致胃癌患者的整体预后较差。胃癌具有高度的异质性,临床治疗选择有限,因此发掘新的临床治疗方法显得尤为重要。近年来,随着对免疫治疗理念认识的不断深入,胃癌也正式进入了免疫治疗时代^[3]。

目前的胃癌免疫治疗方法包括免疫检查点抑制剂、癌症疫苗、肿瘤浸润淋巴细胞疗法、T 细胞受体工程化 T 细胞疗法及嵌合抗原受体(chimeric antigen receptor, CAR)-T 细胞(CAR-T)疗法等^[4]。CAR-T 疗法作为一种细胞过继治疗方法,最初在血液肿瘤的治疗中取得初步成功,随后被广泛应用于恶性实体瘤的治疗并显示出一定的疗效。本综述系统介绍了 CAR-T 治疗在晚期胃癌治疗领域的最新进展。

1 CAR 的结构及 CAR-T 治疗原理

T 细胞通过其表面的受体与其他细胞表面的主要组织相容性复合体分子呈递的抗原相结合,发挥细胞识别的作用。然而肿瘤细胞往往会降低主要组织相容性复合体的表达水平,以逃脱 T 细胞的识别和杀伤。因此,为了增强 T 细胞识别肿瘤相关抗原的能力,科学家们利用 CAR 技术对 T 细胞进行修饰,使 T 细胞能够特异性识别具有某个特定靶抗原表达的肿瘤细胞^[5]。

CAR 的典型结构包括胞外区(细胞外抗原识别结构域)、跨膜区和胞内区(细胞内信号转导结构域)(图 1)。胞外区主要有单链可变区片段抗体,是 CAR-T 识别肿瘤相关抗原的关键部位。跨膜区一般由二聚体膜蛋白(CD3、CD8 或 CD28 等)

组成,其将 CAR 锚定在 T 细胞上,并与胞内区的信号转导结构域连接以传递信号,这不仅可以增强 CAR 的稳定性,更重要的是提供了内、外结构域之间的连接。胞内区的信号转导结构域是 CAR-T 中最复杂、更新最快的区域,通常包含促进 T 细胞增殖、淋巴因子分泌和效应器功能的共刺激信号域(如 CD28、CD137 或 CD3 ζ 等),而且根据具体信号分子的数量进行代次的更迭。第一代 CAR 的胞内区仅有 1 个单链可变片段(ScFv)和 CD3 ζ 信号域,虽然在一定程度上可以提供相应的刺激信号,但不足以诱导体内静息 T 细胞的增殖及抗肿瘤效应^[6]。第二代 CAR 额外增加了 1 个共刺激域(CD28、4-1BB 或 OX-40)以促进 T 细胞扩增^[7]。而第三代 CAR 是以第二代为基础,补充 1 个传递活化信号的片段(4-1BB 或 OX-40),旨在增强其效应信号和持续抗肿瘤反应^[8]。目前 CAR 已经发展至第四代^[9]。第四代 CAR 应用了多种新机制,如增加细胞因子表达、应用合成性天然杀伤受体等技术,以进一步增强 CAR 的靶向肿瘤能力和运输活性,同时降低脱靶毒性和免疫抑制作用^[10]。

所谓 CAR-T 疗法是指利用基因克隆技术对具有 Ig 的抗原结合区的 T 细胞受体进行基因改造,将带有特异性抗原识别结构域及 T 细胞激活信号的遗传物质转入 T 细胞,使 T 细胞直接与肿瘤细胞表面的特异性抗原结合并被激活。一旦 CAR 识别肿瘤抗原后,会激活 T 细胞免疫通路,使相关基因表达上调并分泌颗粒酶/穿孔素等物质直接介导肿瘤细胞溶解,同时还会分泌巨噬细胞集落刺激因子、干扰素等炎症因子,从而招募巨噬细胞等固有免疫细胞共同攻击并消灭肿瘤组织^[11]。

2 CAR-T 治疗晚期胃癌的主要靶点

从 CAR 的结构及 CAR-T 工作原理不难得知,

CAR-T 最佳的靶点抗原是仅存在于肿瘤细胞表面的抗原,从而最大限度地避免了 T 细胞对正常细胞的攻击^[12]。目前研究已经证实对胃癌有确切治疗效果且有望成为 CAR-T 靶点的有密封蛋白 18.2 (claudin 18.2, CLDN18.2)、自然杀伤细胞活化型受体 (natural killer cell group 2 member D, NKG2D)、上皮细胞黏附分子 (epithelial cell adhesion molecule, EpCAM)、

人表皮生长因子受体 2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER-2)、癌胚抗原 (carcinoembryonic antigen, CEA)、黏蛋白 1 (mucin 1, MUC1)、间皮素 (mesothelin, MSLN) 和程序性死亡蛋白 1 (programmed death-1, PD-1) 等 (表 1)^[13]。本文选取其中 3 个最有应用前景的靶点予以详细论述。

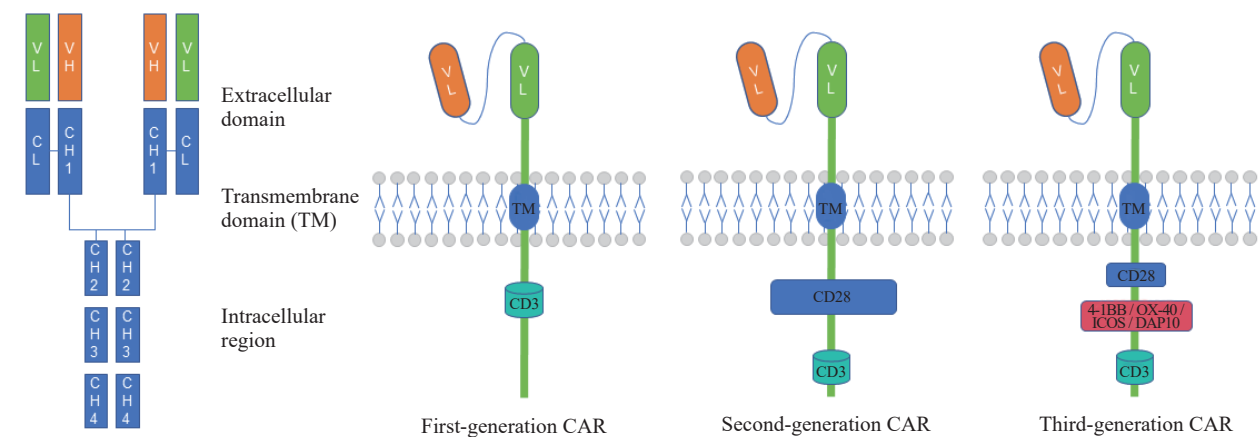


图 1 CAR 的结构及发展

Fig 1 Structure and development of CAR

CAR: Chimeric antigen receptor; VL: Light-chain variable region; VH: Heavy-chain variable region; CL: Light-chain constant region; CH: Heavy-chain constant region.

表 1 治疗晚期胃癌的常见 CAR-T 靶点^[13]

Tab 1 Common CAR-T targets for treating advanced gastric cancer^[13]

Target site	Registered test number ^a
CLDN18.2	NCT03159819, NCT05277987, NCT05620732, NCT05393986, NCT04404595, NCT05472857, NCT05952375, NCT05539430
EpCAM	NCT03563326, NCT03013712, NCT02915445, NCT02725125, NCT05028933
NKG2D	NCT05583201, NCT04107142
HER-2	NCT02713984, NCT04650451
CEA	NCT06010862, NCT04348643, NCT05396300, NCT05415475
MUC1	NCT05239143
MSLN	NCT04427449
PD-1	NCT02862028

^a: All the clinical trials are available at www.clinicaltrials.gov. CAR-T: Chimeric antigen receptor T cell; CLDN18.2: Claudin 18.2; EpCAM: Epithelial cell adhesion molecule; NKG2D: Natural killer cell group 2 member D; HER-2: Human epidermal growth factor receptor 2; CEA: Carcinoembryonic antigen; MUC1: Mucin 1; MSLN: Mesothelin; PD-1: Programmed death-1.

2.1 CLDN18.2 CLDN18.2 是密封连接蛋白家族成员,是一种胃特异性膜蛋白,参与胃黏膜上皮屏障的形成,从发现伊始就被认为是胃癌的潜在治疗靶点^[14]。CLDN18.2 是一种高度选择性的胃谱系抗原,研究表明 CLDN18.2 在正常组织中的表达局限于分化的胃黏膜上皮细胞,而不是胃干细胞区^[15]。CLDN18.2 在短期分化的胃上皮细胞中也有表达,

特别在胃癌的发生过程中会被异源激活从而参与肿瘤进展^[16],其在约 80% 的胃癌组织中呈阳性表达,并且在约 50% 的胃癌组织中呈中-强阳性^[17]。研究证实 CLDN18.2 是一个高抗肿瘤活性,特别是具有细胞毒性的靶点,有很高的安全性^[18]。因此,CLDN18.2 是治疗 CLDN18.2 阳性胃恶性肿瘤的理想靶点^[19]。

值得一提的是,人 *CLDN18* 基因有 2 个不同的 1 号外显子,转录后经过可变剪接最终生成仅在氨基末端具有不同序列的 2 个蛋白亚型(*CLDN18.1* 和 *CLDN18.2*),2 个亚型在胞外区 loop1 仅有 8 个氨基酸的差异,而且异构体 *CLDN18.1* 在正常组织中仅表达于肺组织,*CLDN18.2* 主要表达于胃组织^[20]。因此,当靶向 *CLDN18.2* 的 CAR-T 特异性不足时可能会引起严重的肺损伤。

2.2 NKG2D NKG2D 是一种活化性受体(跨膜蛋白),属于 C 型凝集素样受体 NKG2 家族,NKG2D 由 *KLRK1* (杀伤细胞凝集素样受体 K1) 基因编码,该基因位于小鼠 6 号染色体和人类 12 号染色体上的 *NK* 基因复合体中。NKG2D 主要表达于 *NK* 细胞和 *CD8⁺* T 淋巴细胞。NKG2D 参与多种免疫途径,可以激活 T 淋巴细胞增加细胞毒性,还可诱导趋化因子反应性和炎症细胞因子的产生^[21]。NKG2D 可以识别多种配体,这些配体主要包括人主要组织相容性复合体 I 类相关蛋白 A 和 B、UL16 结合蛋白 1~6。在正常生理条件下这些配体表达水平极低,当细胞受到外界刺激如 DNA 损伤、炎症、氧化应激和内质网应激等时,NKG2D 配体的表达水平会升高,从而直接诱发机体免疫应答^[22]。NKG2D 配体在多种肿瘤细胞中表达,对乳腺癌、肺癌、前列腺癌、结直肠癌等癌细胞进行分析发现,人主要组织相容性复合体 I 类相关蛋白 A 和 B 等的表达水平高于正常细胞,胃癌与肝癌中 UL16 结合蛋白的表达水平明显升高,因此,NKG2D 配体作为一种肿瘤治疗靶点具有很大潜力。研究表明,靶向 NKG2D 的 CAR-T 已经显示出对多发性骨髓瘤、淋巴瘤和小鼠卵巢癌等肿瘤细胞的杀伤特异性^[23]。

2.3 EpCAM EpCAM 是分子量为 37 000~42 000 的 I 型跨膜糖蛋白,其胞外区包含 2 个表皮生长因子样重复序列;胞内区较短,有 2 个 α 肌动蛋白结合位点^[24]。EpCAM 胞内区可用来连接细胞骨架上的肌动蛋白。研究表明,EpCAM 通过 Wnt 信号通路进行信号转导,从而参与细胞增殖过程^[25]。同时 EpCAM 还是一种肿瘤相关抗原,其在多种肿瘤组织中高表达,并在人类上皮组织及祖细胞和干细胞中表达^[26]。已有研究表明,EpCAM 的细胞外结构域可通过激活表皮生长因子受体和下游 ERK1/2 信号转导通路促进结肠癌细胞迁移、增殖及肿瘤生

长。EpCAM 通常在健康胃黏膜中不表达,但在胃癌组织中会重新表达^[27]。对多数肿瘤的研究结果显示,EpCAM 的重新表达或高表达往往预示着较差的预后^[28]。在胃癌的研究中,发现 EpCAM 在 77% 的原发肿瘤和 85% 的淋巴结转移组织中高表达,而在原发肿瘤中,58% 的肿瘤内 EpCAM 呈均一性表达^[29]。EpCAM 的表达与 Ki-67 的表达呈正相关,说明 EpCAM 与肿瘤增殖有关,并且 EpCAM 高表达与胃癌患者生存期缩短显著关联^[30]。此外,一项于 2019 年完成的临床试验结果证实,CAR-T 疗法治疗 EpCAM 过表达的胃癌是安全有效的^[13]。因此,EpCAM 是一个很有希望的治疗胃癌的潜在靶点。

3 CAR-T 治疗晚期胃癌的现状

对于晚期胃癌的治疗,目前各指南主要推荐的仍是化疗、放疗、靶向治疗和以 PD-1 为主的免疫治疗等姑息治疗手段。尽管 CAR-T 疗法晚期胃癌治疗领域的的数据仅限于少数的临床研究,但已公布的部分临床数据均提示 CAR-T 治疗晚期胃癌有着非常好的前景。一项主要针对晚期胃癌、靶向 *CLDN18.2* 的 CAR-T I 期临床研究结果显示出良好的疗效,共 37 例患者中有 30 例 (83.3%) 患者的靶病灶缩小,客观缓解率和疾病控制率分别为 48.6% 和 73.0%,中位无进展生存期为 3.7 个月,6 个月时的总生存率为 80.1%^[19]。另一项靶向 HER-2 的 CAR-T 临床研究结果显示,靶向 HER-2 的 CAR-T 不仅对晚期胃癌有效,即使对于 HER-2 低表达的胃癌也有很好的结合杀伤能力,改善了患者的生活质量,还减少了联合用药的剂量^[31]。Zhao 等^[32] 构建了同时靶向 Trop2 和 PD-L1 的新型双特异性 CAR-T 并尝试用于治疗晚期胃癌,结果显示双特异性 CAR-T 对 Trop2 和 PD-L1 均呈阳性表达的胃癌表现出较强的杀伤活性。目前有更多的关于 CAR-T 治疗晚期胃癌的临床研究正在进行中,我们期待着相关临床数据的公布,以揭示 CAR-T 治疗胃癌的有效靶点。

4 CAR-T 治疗胃癌面临的挑战

4.1 胃癌微环境限制 CAR-T 发挥抗肿瘤应答 胃癌等实体肿瘤与血液系统肿瘤的最大不同点在于实体瘤存在肿瘤微环境,其对肿瘤的生长及肿瘤细胞增

殖有重要作用,而且肿瘤微环境中存在的纤维、基质不仅通过物理方式阻止免疫细胞进入肿瘤实质,还可以促进肿瘤细胞的增殖和侵袭能力^[33]。既往有研究发现,实体瘤组织中存在相当数量的免疫细胞,但是肿瘤微环境免疫屏障抑制了其对于肿瘤的免疫应答^[34]。肿瘤微环境中调节性T细胞、髓系来源的抑制细胞和M2巨噬细胞均会表达T细胞抑制信号分子,如PD-L1、IL-10和TGF- β 等,这些免疫抑制分子也会发挥独特的免疫抑制作用^[35]。此外,胃癌微环境中的低pH、缺氧状态和营养物质缺乏均不利于CAR-T长时间的存活和增殖。

4.2 CAR-T治疗靶点的特异性和敏感性 对于CAR-T而言,靶点抗原的选择是治疗的基础,但是由于胃癌的高异质性,选择理想的靶点抗原非常困难。一般而言,肿瘤表面的抗原可分为肿瘤相关抗原和肿瘤特异性抗原2类,而CAR-T治疗多靶向的是胃癌的肿瘤相关抗原,较容易产生“脱靶效应”并损伤正常组织^[36]。重要脏器功能的严重损害是CAR-T免疫治疗不耐受及不能得到预期疗效的重要原因。对于胃癌来说,一般没有一个单独的靶点可以覆盖整个肿瘤,如果仅仅构建单靶点的CAR-T,可能无法杀伤所有肿瘤细胞,存在复发的可能。因此,有研究提出可以在CAR-T中串联双特异性靶抗原,从而充分并有效地发挥杀伤肿瘤细胞的作用^[37]。

4.3 CAR-T的归巢 T细胞与肿瘤细胞之间的空间距离对T细胞抗肿瘤的准确定位、激活和信号转导起着重要作用,而CAR-T向胃癌病灶的归巢是决定其治疗效果的重要因素。晚期胃癌可能分泌大量趋化因子和作用于T细胞上游因子的“错配效应”使CAR-T难以到达病灶,同时胃癌相关成纤维细胞组成的物理屏障和细胞运输配体的分泌减少也进一步阻碍了CAR-T的归巢^[38]。

4.4 CAR-T的持久性 既往CAR-T疗法在血液系统肿瘤中虽显示出良好的疗效,但已获批的CAR-T疗法面临的主要问题之一是其持续性的不确定性。有研究发现CAR-T输注1年后的累积复发率为24%,而在输注1年内累积复发率为61%^[39],提示CAR-T已经出现了明显的凋亡。此外,胃癌病灶周围往往伴随着杂乱的血管和纤维组织增生,形成低氧、酸性、营养缺乏的微环境,更不利于浸润T细胞存活并达到预期的抗肿瘤效果。因此,为提

高CAR-T的持久性和最大限度地预防肿瘤复发,有研究设计了结合可诱导共刺激因子以增强其抗肿瘤效果和在内体的持久性^[40];还有研究使CAR-T过表达硫氧还蛋白1以适应肿瘤微环境中的低氧和低营养环境,从而延长T细胞的持续时间^[41],这均可能成为今后胃癌治疗研究的方向。

5 结 语

目前,尽管CAR-T疗法被认为是治疗晚期胃癌的一种非常有效的方法,但将其应用于胃癌的临床治疗中仍面临着诸多挑战和困难。随着技术水平的不断完善,对CAR结构的进一步优化有望提升CAR-T的疗效,如用组织穿透性更佳的纳米体来替代传统CAR结构中的单链抗体等^[42]。总体而言,CAR-T技术的发展、CAR-T与其他疗法的结合应用及对CAR的修饰改造均为持续改善晚期胃癌患者的预后提供了新的治疗策略。

【参 考 文 献】

- [1] BRENNER H, ROTHENBACHER D, ARNDT V. Epidemiology of stomach cancer[J]. *Methods Mol Biol*, 2009, 472: 467-477. DOI: 10.1007/978-1-60327-492-0_23.
- [2] WANG Y, YAN Q, FAN C, et al. Overview and countermeasures of cancer burden in China[J]. *Sci China Life Sci*, 2023, 66(11): 2515-2526. DOI: 10.1007/s11427-022-2240-6.
- [3] HÖGNER A, MOEHLER M. Immunotherapy in gastric cancer[J]. *Curr Oncol*, 2022, 29(3): 1559-1574. DOI: 10.3390/curroncol29030131.
- [4] JIN X, LIU Z, YANG D, et al. Recent progress and future perspectives of immunotherapy in advanced gastric cancer[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 948647. DOI: 10.3389/fimmu.2022.948647.
- [5] STERNER R C, STERNER R M. CAR-T cell therapy: current limitations and potential strategies[J]. *Blood Cancer J*, 2021, 11(4): 69. DOI: 10.1038/s41408-021-00459-7.
- [6] ESHHAR Z, WAKS T, GROSS G, et al. Specific activation and targeting of cytotoxic lymphocytes through chimeric single chains consisting of antibody-binding domains and the gamma or zeta subunits of the immunoglobulin and T-cell receptors[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1993, 90(2): 720-724. DOI: 10.1073/pnas.90.2.720.
- [7] HONG M, CLUBB J D, CHEN Y Y. Engineering CAR-T cells for next-generation cancer therapy[J].

- Cancer Cell, 2020, 38(4): 473-488. DOI: 10.1016/j.ccell.2020.07.005.
- [8] MEISTER H, LOOK T, ROTH P, et al. Multifunctional mRNA-based CAR T cells display promising antitumor activity against glioblastoma[J]. Clin Cancer Res, 2022, 28(21): 4747-4756. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-21-4384.
- [9] LIU J, ZHOU G, ZHANG L, et al. Building potent chimeric antigen receptor T cells with CRISPR genome editing[J]. Front Immunol, 2019, 10: 456. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00456.
- [10] CLUBB J D, GAO T A, CHEN Y Y. Synthetic biology in the engineering of CAR-T and CAR-NK cell therapies: facts and hopes[J]. Clin Cancer Res, 2023, 29(8): 1390-1402. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-22-1491.
- [11] FISCHER J W, BHATTARAI N. CAR-T cell therapy: mechanism, management, and mitigation of inflammatory toxicities[J]. Front Immunol, 2021, 12: 693016. DOI: 10.3389/fimmu.2021.693016.
- [12] ZHANG J, DONG R, SHEN L. Evaluation and reflection on claudin 18.2 targeting therapy in advanced gastric cancer[J]. Chin J Cancer Res, 2020, 32(2): 263-270. DOI: 10.21147/j.issn.1000-9604.2020.02.13.
- [13] BĘBNOWSKA D, GRYWALSKA E, NIEDŹWIEDZKA-RYSTWEJ P, et al. CAR-T cell therapy—an overview of targets in gastric cancer[J]. J Clin Med, 2020, 9(6): 1894. DOI: 10.3390/jcm9061894.
- [14] CAO W, XING H, LI Y, et al. Claudin 18.2 is a novel molecular biomarker for tumor-targeted immunotherapy[J]. Biomark Res, 2022, 10(1): 38. DOI: 10.1186/s40364-022-00385-1.
- [15] NIIMI T, NAGASHIMA K, WARD J M, et al. Claudin-18, a novel downstream target gene for the T/EBP/NKX2.1 homeodomain transcription factor, encodes lung- and stomach-specific isoforms through alternative splicing[J]. Mol Cell Biol, 2001, 21(21): 7380-7390. DOI: 10.1128/MCB.21.21.7380-7390.2001.
- [16] ZHANG D, HUANG G, LIU J, et al. Claudin 18.2-targeted cancer theranostics[J]. Am J Nucl Med Mol Imaging, 2023, 13(2): 64-69.
- [17] ROHDE C, YAMAGUCHI R, MUKHINA S, et al. Comparison of claudin 18.2 expression in primary tumors and lymph node metastases in Japanese patients with gastric adenocarcinoma[J]. Jpn J Clin Oncol, 2019, 49(9): 870-876. DOI: 10.1093/jjco/hyz068.
- [18] JIANG H, SHI Z, WANG P, et al. Claudin 18.2-specific chimeric antigen receptor engineered T cells for the treatment of gastric cancer[J]. J Natl Cancer Inst, 2019, 111(4): 409-418. DOI: 10.1093/jnci/djy134.
- [19] QI C, GONG J, LI J, et al. Claudin18.2-specific CAR T cells in gastrointestinal cancers: phase 1 trial interim results[J]. Nat Med, 2022, 28(6): 1189-1198. DOI: 10.1038/s41591-022-01800-8.
- [20] FAN L, CHONG X, ZHAO M, et al. Ultrasensitive gastric cancer circulating tumor cellular CLDN18.2 RNA detection based on a molecular beacon[J]. Anal Chem, 2021, 93(2): 665-670. DOI: 10.1021/acs.analchem.0c04055.
- [21] ZHANG Y, HU R, XI B, et al. Mechanisms of senescence-related NKG2D ligands release and immune escape induced by chemotherapy in neuroblastoma cells[J]. Front Cell Dev Biol, 2022, 10: 829404. DOI: 10.3389/fcell.2022.829404.
- [22] KUCUK B, YILMAZ E, CACAN E. Expression profiles of natural killer group 2D ligands (NGK2DLs) in colorectal carcinoma and changes in response to chemotherapeutic agents[J]. Mol Biol Rep, 2021, 48(5): 3999-4008. DOI: 10.1007/s11033-021-06404-y.
- [23] SALLMAN D A, KERRE T, HAVELANGE V, et al. CYAD-01, an autologous NKG2D-based CAR T-cell therapy, in relapsed or refractory acute myeloid leukaemia and myelodysplastic syndromes or multiple myeloma (THINK): haematological cohorts of the dose escalation segment of a phase 1 trial[J]. Lancet Haematol, 2023, 10(3): e191-e202. DOI: 10.1016/S2352-3026(22)00378-7.
- [24] BALZAR M, WINTER M J, DE BOER C J, et al. The biology of the 17-1A antigen (Ep-CAM)[J]. J Mol Med, 1999, 77(10): 699-712. DOI: 10.1007/s001099900038.
- [25] BALZAR M, PRINS F A, BAKKER H A, et al. The structural analysis of adhesions mediated by Ep-CAM[J]. Exp Cell Res, 1999, 246(1): 108-121. DOI: 10.1006/excr.1998.4263.
- [26] KARPOV O, LAHAV M, WOLACH O, et al. Identification of cancer cells in the human body by anti-telomerase peptide antibody: towards the isolation of circulating tumor cells[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(21): 12872. DOI: 10.3390/ijms232112872.
- [27] ZHAO X, ZHAO R, FENG Y, et al. The roles EpCAM plays to enhance the malignancy of gastric cancer[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2023, 149(11): 8495-8505. DOI: 10.1007/s00432-023-04767-2.
- [28] ZHOU L, ZHU Y. The EpCAM overexpression is associated with clinicopathological significance and prognosis in hepatocellular carcinoma patients: a systematic review and meta-analysis[J]. Int J Surg, 2018, 56: 274-280. DOI: 10.1016/j.ijso.2018.06.025.
- [29] KROEPIL F, DULIAN A, VALLBÖHMER D, et al. High EpCAM expression is linked to proliferation and lauren classification in gastric cancer[J]. BMC Res Notes, 2013, 6: 253. DOI: 10.1186/1756-0500-6-253.
- [30] GÓMEZ-GALLEGOS A A, RAMÍREZ-VIDAL L, BECERRIL-RICO J, et al. CD24⁺CD44⁺CD54⁺

- EpCAM⁺ gastric cancer stem cells predict tumor progression and metastasis: clinical and experimental evidence[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2023, 14(1): 16. DOI: 10.1186/s13287-023-03241-7.
- [31] SUN J, LI X, CHEN P, et al. From anti-HER-2 to anti-HER-2-CAR-T cells: an evolutionary immunotherapy approach for gastric cancer[J]. *J Inflamm Res*, 2022, 15: 4061-4085. DOI: 10.2147/JIR.S368138.
- [32] ZHAO W, JIA L, ZHANG M, et al. The killing effect of novel bi-specific Trop2/PD-L1 CAR-T cell targeted gastric cancer[J]. *Am J Cancer Res*, 2019, 9(8): 1846-1856.
- [33] JIANG Y, ZHOU K, SUN Z, et al. Non-invasive tumor microenvironment evaluation and treatment response prediction in gastric cancer using deep learning radiomics[J]. *Cell Rep Med*, 2023, 4(8): 101146. DOI: 10.1016/j.xcrm.2023.101146.
- [34] ZHANG Y, ZHANG Z. The history and advances in cancer immunotherapy: understanding the characteristics of tumor-infiltrating immune cells and their therapeutic implications[J]. *Cell Mol Immunol*, 2020, 17(8): 807-821. DOI: 10.1038/s41423-020-0488-6.
- [35] KERSTEN K, HU K H, COMBES A J, et al. Spatiotemporal co-dependency between macrophages and exhausted CD8⁺ T cells in cancer[J]. *Cancer Cell*, 2022, 40(6): 624-638.e9. DOI: 10.1016/j.ccell.2022.05.004.
- [36] XIN M, LIN D, YAN N, et al. Oxaliplatin facilitates tumor-infiltration of T cells and natural-killer cells for enhanced tumor immunotherapy in lung cancer model[J]. *Anticancer Drugs*, 2022, 33(2): 117-123. DOI: 10.1097/CAD.0000000000001248.
- [37] ZHANG P, ZHANG G, WAN X. Challenges and new technologies in adoptive cell therapy[J]. *J Hematol Oncol*, 2023, 16(1): 97. DOI: 10.1186/s13045-023-01492-8.
- [38] CARUANA I, SAVOLDO B, HOYOS V, et al. Heparanase promotes tumor infiltration and antitumor activity of CAR-redirected T lymphocytes[J]. *Nat Med*, 2015, 21(5): 524-529. DOI: 10.1038/nm.3833.
- [39] ZINZI A, GAIO M, LIGUORI V, et al. Late relapse after CAR-T cell therapy for adult patients with hematologic malignancies: a definite evidence from systematic review and meta-analysis on individual data[J]. *Pharmacol Res*, 2023, 190: 106742. DOI: 10.1016/j.phrs.2023.106742.
- [40] HONIKEL M M, OLEJNICZAK S H. Co-stimulatory receptor signaling in CAR-T cells[J]. *Biomolecules*, 2022, 12(9): 1303. DOI: 10.3390/biom12091303.
- [41] LIANG X, HUANG Y, LI D, et al. Distinct functions of CAR-T cells possessing a dectin-1 intracellular signaling domain[J]. *Gene Ther*, 2023, 30(5): 411-420. DOI: 10.1038/s41434-021-00257-7.
- [42] XIA B, LIN K, WANG X, et al. Nanobody-derived bispecific CAR-T cell therapy enhances the anti-tumor efficacy of T cell lymphoma treatment[J]. *Mol Ther Oncolytics*, 2023, 30: 86-102. DOI: 10.1016/j.omto.2023.07.007.

[本文编辑] 杨亚红