



· 专家述评与论著 ·



**湛先保**，海军军医大学附属长海医院肿瘤科主任，肿瘤学教研室主任，主任医师、教授、博士研究生导师。专业方向：消化系统肿瘤。研究领域：肿瘤药敏模型、肿瘤免疫治疗。曾先后赴美国梅奥医院生物化学与分子生物学系、南卡罗来纳医科大学消化病中心访学，主编《胃黏膜损伤与保护的基础与临床》，参与发表SCI论文30余篇，先后兼任中国临床肿瘤学会理事暨胰腺癌、胃癌、免疫治疗等专委会委员，中华医学会肿瘤学专委会胃癌学组委员，中国抗癌协会胰腺癌等专委会委员，中国医师协会胰腺病专委会常务委员。同时担任《中华胰腺病杂志》编委、《中国肿瘤生物治疗杂志》特约审稿人。

## 嵌合抗原受体T细胞治疗胰腺癌的现状 及未来策略

潘泽雁 综述，湛先保 审校

海军军医大学附属长海医院肿瘤科，上海 200433

**[摘要]** 嵌合抗原受体(chimeric antigen receptor, CAR) T细胞作为肿瘤免疫治疗领域的新兴疗法在B细胞系血液系统肿瘤中已经获得了较为满意的疗效，因此，CAR-T细胞疗法也被列为包括胰腺癌在内的实体肿瘤治疗的新探索方向。尽管实体瘤本身的异质性、微环境的复杂性导致单纯的CAR-T细胞治疗效果不尽如人意，但随着新技术的开发，CAR结构的优化，各种免疫佐剂的联合应用使CAR-T细胞疗法值得进一步研究。该文就CAR-T细胞疗法的特点、治疗胰腺癌的现状及未来方向进行概述。

**[关键词]** 嵌合抗原受体T细胞；胰腺癌；免疫治疗

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2019.07.001

中图分类号: R735.9 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2019)07-0481-05

### Current status and future strategies of chimeric antigen receptor T-cells in the treatment of pancreatic cancer

PAN Zeyan, ZHAN Xianbao (Department of Oncology, Changhai Hospital Affiliated to the Naval Military Medical University, Shanghai 200433, China)

Correspondence to: ZHAN Xianbao E-mail: zhanxianbao@126.com

**[Abstract]** Chimeric antigen receptor (CAR) T-cells have recently provided promising advances as a novel immunotherapeutic approach for cancer treatment especially in B-cell malignancies. CAR T-cell therapy represents an emerging therapeutic option for pancreatic cancer as well. It has shown less success against solid tumors due to heterogeneity of the solid tumor and the specific characteristics of the tumor microenvironment. With development of the new technologies, optimization of CAR structure combined with other therapeutic immunologic adjuvants shows promising results in some clinical trials. This review summarized characteristics of CAR T-cell therapy, its current status in the treatment of pancreatic cancer and the strategies for future treatment.

**[Key words]** Chimeric antigen receptor T-cells; Pancreatic cancer; Immunotherapy

胰腺癌的发病率在全球范围内均呈上升趋势，由于其复杂的解剖结构及病理学特征，现有的

主流治疗方法不尽如人意，晚期胰腺癌的中位生存期为3~5个月，1年生存率<10%，因此亟待开发新的

有效的治疗方法。免疫治疗作为继手术、放疗和化疗后的肿瘤治疗策略,近年来快速发展,其中嵌合抗原受体(chimeric antigen receptor, CAR) T细胞治疗血液系统肿瘤效果显著,因此,人们同样寄希望于CAR-T细胞疗法攻克包括胰腺癌在内的实体肿瘤。本文就CAR-T细胞疗法在胰腺癌治疗中的现状及未来的发展方向进行综述。

## 1 CAR-T细胞的生物学特点及在实体瘤治疗中的困境

将编码CAR的外源基因在体外完成设计和合成,并通过病毒载体等方式转染T细胞,使T细胞稳定表达CAR结构,形成CAR-T细胞。CAR-T细胞在体外规模化扩增后回输至体内,进行抗肿瘤治疗的方法即为CAR-T细胞疗法。CAR-T细胞得以发挥抗肿瘤作用的原理在于CAR结构中包含一段细胞外的肿瘤相关抗原(tumor-associated antigen, TAA)结合区,该结合区通过铰链结构、跨膜段与T细胞的细胞内信号转导通路相联结,细胞外段的肿瘤抗原结合段通常来源于多克隆抗体的抗原结合区域的单链可变区(single-chain variable fragment, scFv)段,当T细胞遇到肿瘤抗原时,scFv段与肿瘤抗原特异性结合后可直接激活T细胞并启动杀伤机制。

CAR-T细胞疗法目前已发展至第四代,其中二代CAR-T细胞治疗血液系统肿瘤的成就最引人瞩目。然而,CAR-T细胞治疗实体瘤困难重重,缘于其具有复杂的肿瘤微环境,其内部的低氧、酸性代谢产物等均不利于T细胞激活,影响其增殖。肿瘤细胞本身亦在不断产生抑制性分子,影响T细胞的生存、激活及活化扩增。在肿瘤免疫微环境中,目前已知的抑制性免疫细胞包括:调节性T细胞(regulatory T cell, Treg)、髓源抑制性细胞(myeloid-derived suppressor cell, MDSC)、M2型的肿瘤相关巨噬细胞等,这些类型的免疫细胞成为CAR-T发挥治疗效应的主要障碍。人体免疫系统内抑制性免疫细胞同CAR-T细胞间的相互作用及影响尚不清楚,这也将可能成为未来CAR-T细胞治疗的研究重点和关键突破点。已有诸多研究表明,清除免疫抑制性细胞有助于CAR-T细胞的抗肿瘤效应,Burga等<sup>[1]</sup>报道清除Gr1<sup>+</sup>细胞(肿瘤相

关中性粒细胞及MDSC的表面分子标志)及癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)的CAR-T细胞可显著抑制大肠癌的肝转移灶。Treg在正常机体内参与维持免疫系统的动态平衡,防止自体免疫的产生。但在肿瘤患者体内,Treg的抑制性作用将会降低T细胞对肿瘤细胞的杀伤力。Perna等<sup>[2]</sup>研究发现,使用白细胞介素(interleukin, IL)-2培养的GD2 CAR-T细胞的功效减弱,很可能是IL-2培养的CAR-T细胞会产生较多数量的Treg,因此抑制了CAR-T细胞的活性和治疗作用。而在体外培养过程中,IL-7不能够使Treg扩增,因此对CAR-T细胞的增殖没有影响。由此我们得到的启示是,CAR-T细胞回输前的体外培养条件,很可能成为决定治疗结果好坏的关键因素之一。

## 2 CAR-T细胞治疗胰腺癌的临床前研究

目前,已有许多临床前研究结果证实了CAR-T细胞疗法在胰腺癌模型治疗中的有效性,包括在人源性移植瘤模型、人源性肿瘤组织异种移植(patient-derived xenografts, PDX)模型、免疫健全小鼠中的自发肿瘤模型、同基因移植瘤模型等。许多研究探索的主要目标都是为了发现胰腺癌的肿瘤特异性抗原,最大程度地减少CAR-T细胞治疗的脱靶效应。目前的研究数据已经呈现出一些候选抗原的巨大研发潜力,例如,临床前研究胰腺癌的TAA间皮素已进入了临床试验阶段。间皮素是在多种肿瘤包括胰腺癌细胞中高表达的糖蛋白,这种抗原存在于细胞表面。该蛋白在正常组织中的表达仅局限于间皮细胞,包括胸膜细胞、心包、腹膜、输卵管、气管、扁桃体和角膜,但表达在这些器官的间皮素蛋白的功能尚不清楚<sup>[2-5]</sup>。靶向间皮素的CAR-T细胞已广泛应用于临床前各种恶性肿瘤模型<sup>[6-8]</sup>的探索,为满足不同的治疗需求,靶向间皮素的CAR-T细胞类型和制备技术也在不断开发和尝试。Beatty等<sup>[9]</sup>对胰腺癌的一项研究表明,用电穿孔的方式将编码间皮素单链抗体的mRNA整合至具有CD3z和4-1BB信号转导结构域的T细胞,引起瞬时CAR表达,构建成为CAR-T细胞,这种构建CAR的方式相比传统的病毒转染更安全,抗肿瘤治疗过程中表现出更强的生物学活性。

靶向胰腺癌的CAR-T细胞疗法在临床前研究中不断被尝试,另一种表现较为突出的是靶向CEA的CAR-T细胞。CEA是进展期胃肠道恶性肿瘤持续产生的肿瘤抗原,在胰腺癌中阳性率高达70%,因此成为了潜在的治疗靶点。同样在临床前研究中有潜力的胰腺癌靶点还包括前列腺干细胞抗原(prostate stem cell antigen, PSCA)、人表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)、CD24和黏蛋白1(mucin 1, MUC1)<sup>[10-13]</sup>。基于对肿瘤抗原复杂性的考虑,定位靶抗原的思路和方法也在不断创新。Posey等<sup>[14]</sup>报道,将肿瘤靶抗原定位于MUC1的一种糖基化变体,针对这种靶抗原的CAR-T细胞疗法在胰腺癌及白血病的小鼠移植瘤模型中被证实有效。这一结果给我们的启示是在选择治疗靶点时,从蛋白的结构及修饰的角度去挖掘新抗原可能会有令人欣喜的发现。

### 3 CAR-T治疗胰腺癌存在的问题及治疗现状

相比血液系统肿瘤,CAR-T细胞治疗实体瘤的情况要复杂许多。首先,实体瘤细胞表面缺乏特异性靶抗原分子,目标抗原在肿瘤细胞及正常组织中同时表达则预示着潜在的“脱靶”不良反应;而最大的障碍是免疫抑制作用限制了CAR-T细胞的扩增及归巢至肿瘤部位,使用环磷酰胺或氟达拉滨进行淋巴细胞清除是解决T细胞体内扩增受限方法,目前最为常用。在CAR-T细胞治疗前,会首先采用清除T细胞的方法对机体进行预处理,CAR-T细胞疗法成功与否的关键之一在于T细胞的扩增能力,多数患者在接受CAR-T细胞疗法时已接受了多个周期细胞毒药物的治疗,已经造成了记忆性T细胞和天然T细胞的大量损失,胰腺癌患者面临的也是同样的状况。近期已有报道,患者的T细胞质量会影响CAR-T细胞疗法的成败,特别是在经过多次化疗后CD27/CD28表达丢失的淋巴瘤的患者中尤为明显<sup>[15]</sup>。由于CAR-T细胞目前还不是治疗实体瘤的一线疗法,因此,多次化疗后机体内环境的变化应该作为影响因素,应在使用CAR-T细胞治疗前予以考虑。

目前胰腺癌的CAR-T细胞治疗临床经验最多的是靶向间皮素。间皮素是现阶段胰腺癌治疗的

主要靶点<sup>[2]</sup>。最近一项研究关于靶向间皮素的CAR-T细胞治疗6例难治性转移性胰腺癌患者,采用静脉输注CAR-T细胞,每周3次,共3周。在治疗期间,未发生与治疗剂量相关细胞因子风暴及神经毒性的不良反应,其中2例患者病情稳定<sup>[9]</sup>。此外已开展多项靶向CEA的CAR-T细胞临床试验,然而随后的临床试验数据显示,在使用靶向CEA的CAR-T细胞治疗时要谨慎衡量,因为有报道显示,靶向CEA的CAR-T细胞治疗后,有患者出现明显的呼吸系统不良反应,可能的原因为肺上皮细胞表达CEA,而CAR-T细胞释放的细胞因子 $\gamma$ -干扰素(interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ )同时也会上调细支气管上皮细胞表达更多的CEA,因此加重不良反应<sup>[16]</sup>。CAR-T细胞“脱靶”最严重的报道来自于2010年,一项针对结直肠癌患者的靶向ERBB2的CAR-T治疗临床事件。在接受了CAR-T细胞的输注5 d后,患者出现了细胞因子风暴及随之而来的多器官衰竭,患者最终死亡,其原因为正常肺上皮细胞也表达靶抗原并受到了CAR-T细胞的攻击<sup>[17]</sup>,因此,寻找肿瘤细胞表面表达的肿瘤特异性抗原是消除CAR-T细胞“脱靶”不良反应最重要的方面。此外,为了减少不良反应的发生概率,CAR-T细胞输注的剂量应该谨慎研究选择。

由于单用CAR-T细胞难以保障实体瘤疗效,因此联合免疫疗法应运而生并迅速进入临床试验阶段。促成这一想法主要是溶细胞性T淋巴细胞相关抗原4(cytolytic T-lymphocyte antigen-4, CTLA-4)和程序性死亡[蛋白]-1(programmed death-1, PD-1)这类免疫检查点抑制剂的诞生,通过这些抗体的输注,使原本在体内过度活化后耗竭的T细胞得以逆转。这种联合疗法在血液系统肿瘤治疗中已经开展应用,同时,包括胰腺癌在内的实体瘤治疗的相关研究已迅速开展[靶向间皮素的CAR-T细胞联合PD-1、CTLA-4抗体针对复发及难治性非血液系统恶性肿瘤的临床试验(NCT03182803, NCT03030001)]。同时,诸如CRISPR/Cas9基因编辑技术也同样引入到CAR-T细胞疗法当中,通过敲除CAR-T细胞的PD-1防止T细胞耗

竭<sup>[18]</sup>, 或利用该技术制作通用型CAR-T细胞。一些相关的基因工程策略也在不断投入到CAR-T细胞研发中, 包括将自杀基因纳入以解决CAR-T细胞过度活化扩增后造成的不良反应问题。这些技术的引入及对CAR-T细胞的不断改进均有望提高CAR-T细胞治疗的安全性及有效性。

#### 4 CAR-T细胞治疗胰腺癌的未来策略

通过个体化定制CAR-T细胞来克服治疗中可能存在的障碍, 现有策略包括诸如优化结构、克服肿瘤微环境的抑制作用及实现T细胞持久生存。Guedan等<sup>[19]</sup>通过研究T细胞内部共刺激分子组合如可诱导共刺激分子(inducible costimulator, ICOS)或4-1BB的平衡作用, 分别提高持久扩增及杀伤效率。这些数据表明, CAR-T细胞可以通过改变内部共刺激信号的结构这种“特别定制”的方法突破功能局限性。Sukumaran等<sup>[20]</sup>令CAR-T细胞能够同时识别PSCA、转化生长因子- $\beta$ (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ )和IL-4, 这些细胞通过激活、共刺激及细胞因子的辅助作用能够更有效地传递信号。T细胞通过这些特殊结构“装配”后在胰腺癌治疗中有更强的杀伤肿瘤的功效, 同时伴随着CAR-T细胞的持久扩增及存活。许多联合免疫治疗的探索如CAR-T细胞联合天然免疫激活剂STING<sup>[21]</sup>、溶瘤病毒<sup>[22]</sup>, 异硫氰酸荧光素(fluorescein isothiocyanate, FITC)标记的肿瘤导向性抗体加强CAR-T细胞的识别及扩增<sup>[23]</sup>结果乐观, 为今后的细胞治疗提供了发展方向。此外, 一些设计还包括针对肿瘤基质的成纤维细胞<sup>[24]</sup>或血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)<sup>[25]</sup>的CAR-T细胞。第4代CAR-T细胞设计为在原有二代CAR-T细胞的基础上共表达功能性蛋白分子, 目的在于充分调动机体免疫系统与CAR-T细胞协同杀伤肿瘤, 目前研究较多的是CAR-T细胞携带IL-12分子, 前期的动物实验中已经展示了较为满意的结果<sup>[26]</sup>, 然而在临床应用中, 这种类型的CAR-T细胞却产生了令人意想不到的毒性作用<sup>[27]</sup>。尽管IL-12分子设计成由活化T细胞核因子(nuclear factor of activated T cell, NFAT)启动子连接CAR-T细胞, 使IL-12

的分泌呈激活表达的形式, 但IL-12的精准剂量控制依然是难题, 尚待新技术的发展来进一步解决。同样能够招募免疫细胞的分子如CD40的配体CD40L, 将CD40L共表达于CAR-T细胞的表面<sup>[28]</sup>, 这种类型的CAR-T细胞被证实可以充分激活T细胞, 同时可以刺激并招募肿瘤微环境中的其他免疫细胞如树突状细胞等, 由此调动机体自身的免疫力协同杀灭肿瘤。

#### 5 总结和展望

无论是在血液系肿瘤还是非血液系肿瘤, 目前已有的研究成果给未来的胰腺癌研究提供了治疗经验及参考, 今后的治疗方向依然在于攻克肿瘤微环境、减少脱靶效应、发现并开发新靶点及适当的佐剂联合CAR-T细胞治疗, 以期实现更好的临床疗效。CAR-T细胞治疗胰腺癌才刚起步, 在总结和借鉴其他类型肿瘤治疗经验的前提下, 不断研究发展。

笔者近2年尝试胰腺癌的CAR-T细胞治疗多例, 但从患者接受CAR-T细胞治疗的临床实践经验来看, 该方法治疗胰腺癌目前技术上尚处于探索阶段, 诸多方面仍不成熟, 尤其是安全性方面存在巨大隐患。对于临床和研究经验不足的医务工作者而言, 进行胰腺癌的CAR-T细胞治疗需格外谨慎, 以免损害患者健康, 甚至危及患者生命。

#### [参 考 文 献]

- [1] BURGA R A, THORN M, POINT G R, et al. Liver myeloid-derived suppressor cells expand in response to liver metastases in mice and inhibit the anti-tumor efficacy of anti-CEA CAR-T [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2015, 64 (7): 817-829.
- [2] PERNA S K, PAGLIARA D, MAHENDRAVADA A, et al. Interleukin-7 mediates selective expansion of tumor-redirection cytotoxic T lymphocytes (CTLs) without enhancement of regulatory T-cell inhibition [J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20 (1): 131-139.
- [3] CHANG K, PASTAN I, WILLINGHAM M C. Isolation and characterization of a monoclonal antibody, K1, reactive with ovarian cancers and normal mesothelium [J]. *Int J Cancer*, 1992, 50(3): 373-381.
- [4] JIRSOVA K, NEUWIRTH A, KALASOVA S, et al. Mesothelial proteins are expressed in the human cornea [J]. *Exp Eye Res*, 2010, 91(5): 623-629.
- [5] O'HARA M, STASHWICK C, HAAS A R, et al. Mesothelin as a target for chimeric antigen receptor-modified T cells as

- anticancer therapy [J]. *Immunotherapy*, 2016, 8(4): 449–460.
- [ 6 ] ADUSUMILLI P S, CHERKASSKY L, VILLENA-VARGAS J, et al. Regional delivery of mesothelin-targeted CAR T cell therapy generates potent and long-lasting CD4-dependent tumor immunity [J]. *Sci Transl Med*, 2014, 6(261): 261ra151.
- [ 7 ] CARPENITO C, MILONE M C, HASSAN R, et al. Control of large, established tumor xenografts with genetically retargeted human T cells containing CD28 and CD137 domains [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106(9): 3360–3365.
- [ 8 ] LANITIS E, POUSSIN M, HAGEMANN I S, et al. Redirected antitumor activity of primary human lymphocytes transduced with a fully human anti-mesothelin chimeric receptor [J]. *Mol Ther*, 2012, 20(3): 633–643.
- [ 9 ] BEATTY G L, O'HARA M H, LACEY S F, et al. Activity of mesothelin-specific chimeric antigen receptor T cells against pancreatic carcinoma metastases in a phase 1 trial [J]. *Gastroenterology*, 2018, 155(1): 29–32.
- [ 10 ] ARGANI P, ROSTY C, REITER R E, et al. Discovery of new markers of cancer through serial analysis of gene expression: prostate stem cell antigen is overexpressed in pancreatic adenocarcinoma [J]. *Cancer Res*, 2001, 61(11): 4320–4324.
- [ 11 ] ABATE-DAGA D, LAGISETTY K H, TRAN E, et al. A novel chimeric antigen receptor against prostate stem cell antigen mediates tumor destruction in a humanized mouse model of pancreatic cancer [J]. *Hum Gene Ther*, 2014, 25 (12): 1003–1012.
- [ 12 ] KATARI U L, KEIRNAN J M, WORTH A C, et al. Engineered T cells for pancreatic cancer treatment [J]. *HPB (Oxford)*, 2011, 13(9): 643–650.
- [ 13 ] MALIAR A, SERVAIS C, WAKS T, et al. Redirected T cells that target pancreatic adenocarcinoma antigens eliminate tumors and metastases in mice [J]. *Gastroenterology*, 2012, 143(5): 1375–1384.
- [ 14 ] POSEY A D JR, SCHWAB R D, BOESTEANU A C, et al. Engineered CAR T cells targeting the cancer-associated Tn-glycoform of the membrane mucin MUC1 control adenocarcinoma [J]. *Immunity*, 2016, 44(6): 1444–1454.
- [ 15 ] PETERSEN C T, HASSAN M, MORRIS A B, et al. Improving T-cell expansion and function for adoptive T-cell therapy using *ex vivo* treatment with PI3Kdelta inhibitors and VIP antagonists [J]. *Blood Adv*, 2018, 2(3): 210–223.
- [ 16 ] THISTLETHWAITE F C, GILHAM D E, GUEST R D, 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.
- [ 17 ] MORGAN R A, YANG J C, KITANO M, et al. Case report of a serious adverse event following the administration of T cells transduced with a chimeric antigen receptor recognizing ERBB2 [J]. *Mol Ther*, 2010, 18(4): 843–851.
- [ 18 ] REN J, LIU X, FANG C, et al. Multiplex genome editing to generate universal CAR T cells resistant to PD1 inhibition [J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(9): 2255–2266.
- [ 19 ] GUEDAN S, POSEY A D JR, SHAW C, et al. Enhancing CAR T cell persistence through ICOS and 4-1BB costimulation [J]. *JCI Insight*, 2018, 3(1): 96976.
- [ 20 ] SUKUMARAN S, WATANABE N. Enhancing the potency and specificity of engineered T cells for cancer treatment [J]. *Cancer Discov*, 2018, 8(8): 972–987.
- [ 21 ] SMITH T T, MOFFETT H F, STEPHAN S B, et al. Biopolymers codelivering engineered T cells and STING agonists can eliminate heterogeneous tumors [J]. *J Clin Invest*, 2017, 127(6): 2176–2191.
- [ 22 ] WATANABE K, LUO Y, DA T, et al. Pancreatic cancer therapy with combined mesothelin-redirected chimeric antigen receptor T cells and cytokine-armed oncolytic adenoviruses [J]. *JCI Insight*, 2018, 3(7): 99573.
- [ 23 ] TAMADA K, GENG D, SAKODA Y, et al. Redirecting gene-modified T cells toward various cancer types using tagged antibodies [J]. *Clin Cancer Res*, 2012, 18(23): 6436–6445.
- [ 24 ] WANG L C, LO A, SCHOLLER J, et al. Targeting fibroblast activation protein in tumor stroma with chimeric antigen receptor T cells can inhibit tumor growth and augment host immunity without severe toxicity [J]. *Cancer Immunol Res*, 2014, 2(2): 154–166.
- [ 25 ] CHINNASAMY D, TRAN E, YU Z, et al. Simultaneous targeting of tumor antigens and the tumor vasculature using T lymphocyte transfer synergize to induce regression of established tumors in mice [J]. *Cancer Res*, 2013, 73(11): 3371–3380.
- [ 26 ] CHMIELEWSKI M, HOMBACH A A, ABKEN H. Of CARs and TRUCKs: chimeric antigen receptor (CAR) T cells engineered with an inducible cytokine to modulate the tumor stroma [J]. *Immunol Rev*, 2014, 257(1): 83–90.
- [ 27 ] ZHANG L, MORGAN R A, BEANE J D, et al. Tumor-infiltrating lymphocytes genetically engineered with an inducible gene encoding interleukin-12 for the immunotherapy of metastatic melanoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(10): 2278–2288.
- [ 28 ] CURRAN K J, SEINSTRAL B A, NIKHAMIN Y, et al. Enhancing antitumor efficacy of chimeric antigen receptor T cells through constitutive CD40L expression [J]. *Mol Ther*, 2015, 23(4): 769–778.

( 收稿日期: 2019-06-02 修回日期: 2019-07-01 )