

CD38-CAR-T细胞治疗在血液系统恶性肿瘤中的研究进展

徐昕龙¹,董 畅¹,郭佳硕²,张 雨³,苟淑婷³(综述),李 杰^{2*}(审校)

(1.河北北方学院研究生学院,河北 张家口 075000;2.河北省人民医院血液内科,河北 石家庄 050051;
3.河北医科大学基础医学院病理教研室,河北 石家庄 050017)

【摘要】 CD38在多发性骨髓瘤、急性髓细胞性白血病、急性淋巴细胞白血病及淋巴瘤等多种血液系统恶性肿瘤中广泛表达,已成为嵌合抗原受体T细胞(chimeric antigen receptor T cell,CAR-T)疗法中备受关注的潜在治疗靶点。本文系统综述了CD38靶向CAR-T疗法在血液系统恶性肿瘤中的研究进展。近年来的研究主要集中于通过结构或功能优化CAR-T细胞,以降低治疗相关不良反应、增强细胞体内持久性并提高整体治疗效果。此外,研究还探索了通过全反式维甲酸上调肿瘤细胞表面CD38表达,或采用双靶点CAR-T疗法以增强抗肿瘤效应。然而,仍需开展更多前瞻性临床研究,以进一步优化CD38-CAR-T疗法在复发/难治性血液系统恶性肿瘤患者中的适用人群与剂量方案,并评估其长期疗效与安全性。

【关键词】 血液肿瘤;CD38;CAR-T细胞疗法 doi:10.3969/j.issn.1007-3205.2026.03.019

【中图分类号】 R703.263 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1007-3205(2026)03-0369-05

血液系统恶性肿瘤是一类起源于骨髓的克隆性疾病,包括急性髓细胞性白血病(acute myeloid leukemia, AML)、多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)、急性淋巴白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL)等各类淋巴瘤。近年来,随着化疗方案优化、靶向药物治疗及免疫治疗的发展,在部分血液系统恶性肿瘤中,整体治疗结局已显著改善^[1-5]。但复发/难治(relapsed and refractory, R/R)患者的预后依旧不理想,探索新的药物或方法应用于血液系统恶性肿瘤的治疗依然是临床急需解决的问题^[1-4]。嵌合抗原受体T细胞(chimeric antigen receptor T-cell, CAR-T)疗法是一种新型免疫治疗手段。该疗法通过基因工程改造患者外周血中的T细胞,使其表达特异性嵌合抗原受体。改造后的T细胞被回输到患者体内,识别并杀伤肿瘤细胞。近年来,CAR-T疗法在治疗R/R血液肿瘤中显示出显著疗效^[6-7]。然而,CAR-T疗法在临床应用中仍面临多重挑战:一方面,细胞因子释放综合征(cytokine release syndrome, CRS)等免疫相关不良反应限制了其

安全性和临床可及性;另一方面,CAR-T细胞在体内因功能耗竭出现持久性不足,患者可出现疾病复发或疗效难以长期维持,进而影响患者的长期获益^[8-10]。因此,筛选能保证疗效并降低不良反应发生的治疗靶点,已成为CAR-T疗法研究的核心问题之一。以往研究发现,CD38在MM、AML及ALL等多种血液系统恶性肿瘤中广泛表达,提示其可能作为CAR-T细胞疗法靶向血液肿瘤的关键抗原之一^[11-14]。本综述旨在总结以CD38为靶点的CAR-T疗法在各类血液系统恶性肿瘤中的研究进展与应用现状,以期给恶性肿瘤的治疗和减轻CAR-T的不良反应提供更多选择。

1 CD38

1.1 CD38的生物学特征 CD38是一种跨膜糖蛋白,具有ADP-核糖环化酶和cADPR水解酶活性,参与NAD⁺代谢过程。其酶促活性可间接调控Ca²⁺,从而介导多种钙依赖性细胞反应。CD38还参与多种免疫调节功能的调控。在免疫细胞及多种肿瘤细胞中,CD38通过调控多条与细胞周期和存活相关的信号通路[如核因子κB(nuclear factor kappaB, NF-κB)及p53相关通路],参与细胞增殖与存活的调节^[15-16]。研究^[17]表明,CD38在肿瘤微环境中发挥重要作用。它的表达可能与细胞的活化、增殖和恶性化过程相关。

[收稿日期]2025-12-30

[基金项目]河北省自然科学基金(H2024307038)

[作者简介]徐昕龙(2000—),男,河北承德人,河北北方学院医学硕士研究生,从事血液内科相关疾病诊治研究。

*通信作者。E-mail:doclijie@163.com

1.2 CD38在血液肿瘤中的表达 研究^[12, 18-20]表明, CD38在MM中显著高表达, 并在AML、ALL及部分淋巴瘤中呈较高的阳性率。在MM中, 几乎所有肿瘤细胞均呈CD38阳性表达^[18]。在AML中, CD38在不同患者间的表达存在差异。AML患者的CD38阳性率最低为66.7%, 部分分型中可高达92.6%^[19]。Naik等^[11]研究表明AML原始细胞表面CD38抗原密度存在差异, 其表达密度分布于数百至数千个分子/细胞。Jalal等^[12]对282例ALL的患者进行了免疫表型分析, 80.5% (194/241) B-ALL患者的肿瘤细胞为CD38阳性, 95.1% (39/41) T-ALL患者的肿瘤细胞为CD38阳性。Wang等^[20]研究发现, 约95%的结外自然杀伤细胞/T细胞淋巴瘤患者呈CD38阳性, 其表达强度在不同患者间存在明显差异。

2 CD38-CAR-T细胞的结构与构建

CAR结构一般由多个功能域组成, 主要包括抗原结合域、跨膜区及胞内信号结构域。其中, 抗原结合域特异性地识别肿瘤细胞表面的抗原(如CD38), 是CAR-T细胞能够精准靶向识别肿瘤细胞的关键。胞内信号结构域由激活信号域(如CD3 ζ)及共刺激信号域(如4-1BB)构成。而且4-1BB可有助于促进CAR-T细胞的长期存活和持久性^[13, 21]。

CD38-CAR-T细胞的构建是一项涉及多项步骤的复杂工程。目前已经有多种CAR结构的优化策略。一些研究利用针对CD38的纳米抗体(如Nb-1G3)构建CAR结构。基于纳米抗体的CAR-T细胞增殖能力呈显著提升, 并在抗原刺激下能够大量分泌包括白细胞介素(interleukin, IL)、干扰素 γ (interferon- γ , IFN- γ)以及肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor-alpha, TNF- α)等多种炎症因子^[13]。有研究^[22]构建了磷脂酰肌醇3-激酶 δ (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K δ)表达下调的CD38-CAR-T细胞, 该策略在维持其对AML细胞杀伤能力的同时, 可降低IL-2、IFN- γ 和TNF等细胞因子的释放, 提示其在改善CRS不良反应方面具有潜在优势。在抗CD38-CAR-T中引入PTPN2靶向shRNA后, 获得的CAR-T对CD38阳性的MM细胞仍具显著细胞毒作用, 并在杀伤效率与效应因子分泌等方面优于常规抗CD38-CAR-T; 同时, 其耗竭相关表型得到一定缓解(如PD-1表达降低), 提示非受体型蛋白酪氨酸磷酸酶2(protein tyrosine phosphatase non-receptor

type 2, PTPN2)抑制可能有助于增强CD38-CAR-T的抗肿瘤功能并改善耗竭状态^[23]。除此之外, 来源于干细胞平台的技术也有一定的发展。抗CD38-CAR诱导的多能干细胞重编程细胞毒性T淋巴细胞在体外实验中, 能以时间和剂量依赖的方式高效清除骨髓瘤细胞, 细胞毒性超过90%。在异种移植小鼠模型体系里, 该治疗方案可对显著抑制骨髓瘤的进展。此外, 在达雷妥尤单抗或伊沙妥昔单抗存在的条件下, 该CD38-CAR-T仍能保持对骨髓瘤细胞的高效杀伤^[24]。

3 CD38-CAR-T细胞在血液肿瘤的探索

3.1 CD38-CAR-T细胞在AML中的探索 目前R/R AML患者的总体预后较差。近年来针对CD38-CAR-T细胞在AML治疗方面的研究取得了一定的进展, 也为R/R AML患者的治疗提供了新的方向。Yoshida等^[22]研究发现基于纳米抗体的CD38-CAR-T细胞可杀伤CD38⁺ AML细胞系(如NB4, U937等), 在E:T=1:8条件下仍可完全清除部分细胞系, 并对患者原代细胞表现出显著毒性。构建PI3K δ 下调的CD38-CAR-T细胞可保持体外抗AML细胞杀伤能力, 在MV4-11异种移植小鼠模型中也显示更佳的生存获益^[22]。Cui等^[25]首次将CD38-CAR-T细胞应用于allo-HSCT后复发的6例AML患者进行输注, 结果显示6例中有4例患者输注后达到完全缓解(complete remission, CR)或完全缓解伴不完全血象恢复(complete remission with incomplete recovery, CRi), 其CR/CRi的中位持续时间为191 d (117~261 d)。

然而, CAR-T细胞治疗常伴随CRS这一严重不良反应。CRS并非抗原特异性反应, 其发生主要与CAR-T细胞激活后诱导大量细胞因子释放有关^[10]。PI3K δ 表达下调的CD38-CAR-T细胞可降低CRS风险。研究^[22]表明, 在体外与AML细胞共培养时, PI3K δ 下调的CAR-T细胞显著减少细胞因子的分泌, 从而降低潜在的CRS风险。

此外, 肿瘤细胞表面CD38抗原表达的不均一性限制了CAR-T细胞的疗效, 因此探索协同增强策略尤为重要。Yoshida等^[22]的研究发现, 全反式维甲酸(all-trans retinoic acid, ATRA)可显著提升CD38-CAR-T细胞对AML的清除效果。使用10 nmol/L ATRA预处理18 h, 能将HL-60、KG1、U937等细胞系的CD38表达率从14.2%~76.0%提升至99.8%以上。另外, 低CD38表达

的HL-60细胞未经ATRA处理时,CAR-T细胞的杀伤率仅为36.96%;而经ATRA预处理后,特异性杀伤率可达到98.92%,该协同增强效应在AML患者原代细胞中也得到了验证^[21]。

3.2 CD38-CAR-T细胞在ALL中的探索 在ALL的CD38治疗中,尽管CD38是一个有前景的靶点,但其在免疫细胞中的表达导致了“自相残杀”现象,这在T-ALL和B-ALL的CAR-T/NK细胞疗法中均成为了一个重大挑战。CAR-T/NK细胞的效应功能和持久性受到抑制,因其自身也表达CD38,进而导致细胞在制备和扩增过程中发生互杀现象,限制了治疗效果。针对上述问题,Liao等^[26]提出了创新的“2-in-1”基因编辑策略,利用CRISPR/Cas9技术敲除效应细胞的内源性CD38,同时将CD38-CAR精准定点整合至CD38基因座,这种双重编辑显著减少了自相残杀现象,并显著提高了细胞扩增能力。该策略显著改善了CD38-CAR-T/NK细胞的制造可行性,也在T-ALL异种移植小鼠模型中展现了良好的抗肿瘤活性和延长的生存期。研究^[27]报道了1例CD19阴性复发的成人B-ALL患者,患者白血病细胞高度表达CD38,因此接受了CD38-CAR-T挽救治疗。回输后,肿瘤负荷下降,显示出抗白血病活性。但同时发生了CRS,并出现提示可能与靶点相关的毒性表现(如CD38⁺单核/粒细胞下降、短暂肝损伤及肺弥漫性损伤)。

3.3 CD38-CAR-T细胞在MM中的探索 虽然MM患者使用蛋白酶体抑制剂、免疫调节剂、单克隆抗体类药物后的总体生存率逐渐升高,但是R/R MM患者的整体预后仍然欠佳。因此R/R MM的治疗方法仍需要进一步探索。目前CD38-CAR-T细胞治疗在MM领域广泛开展了体内外实验及I/II期临床试验。实验显示CD38-CAR-T细胞能明显抑制MM细胞系的生长^[28]。在较高效应靶比条件下,CD38-CAR-T细胞对U266细胞的杀伤率约为40%,对MM1.s和RPMI8226细胞的杀伤率均超过85%。此外,CD38-CAR-T细胞对CD38⁺原代骨髓瘤细胞具有细胞毒作用^[28]。据另一项研究^[13],以纳米抗体构建的CD38-CAR-T细胞该细胞可以在体外高效杀伤多种CD38⁺MM细胞系(如LP-1、RPMI 8226、OPM2、MOLP8)以及原代MM细胞,还可以在较低靶比下显现出较显著的细胞毒作用。通过建立小鼠移植瘤模型发现该细胞可以有效抑制肿瘤生长。分析Mei等^[29]、Zhang等^[30]及Stadtmauer等^[31]3项独立的

CD38靶向CAR-T临床研究数据,共有54例R/R MM患者。3项研究均纳入经治疗失败的R/R MM患者,CD38-CAR-T治疗在该患者人群中具有显著的抗肿瘤活性,尤其在CD38与BCMA联合靶向的研究中,客观缓解率均超过85%,相比之下,单靶点CD38-CAR-T的缓解率及缓解持续时间相对较低。在安全性方面,3项研究中CRS发生率存在一定差异,但大多数为1~2级,≥3级CRS发生率较低,且经对症支持治疗后多可缓解。其他不良反应主要为可逆性的血液学毒性,整体安全性与耐受性处于可接受范围内。

研究人员正用协同效应策略来加强CD38-CAR-T治疗的靶向性和治疗效果^[32]。ATRA可经“ATRA-视黄酸受体 α -NSD2信号轴”促进MM细胞表面CD38表达,且在携带t(4;14)易位的细胞中更为显著。ATRA与CD38-CAR-T联合时可提高CD38表达量增加,进而增强其抗肿瘤效应,除此之外,在5 nmol/L与100 nmol/L 2种剂量下对CD38-CAR-T的CD38表达的上调效果相近,提示其对靶抗原调控可能呈非线性剂量依赖。也有研究^[33]人员将CD38与CD138进行双靶点联合构建,通过CD38/CD138双靶点共刺激,提高CAR-T细胞的激活水平,进而增强CAR-T细胞的杀伤效果。且CD38/CD138-CAR-T在抗原刺激下相对不易耗竭,并表现出杀伤效率整体优于单靶点CD38-CAR-T或CD138-CAR-T。

3.4 CD38-CAR-T细胞在淋巴瘤中的探索 自然杀伤/T细胞淋巴瘤(natural killer/T cell lymphoma, NKTCL)是一种具有侵袭性的淋巴瘤,通常与人类疱疹病毒4型(Epstein-Barr virus, EBV)感染相关。传统的治疗方案(如化疗和放疗)对于晚期患者疗效有限,因此迫切需要新型治疗策略^[5, 34]。Li等^[35]针对NKTCL的治疗探索了CD38和LMP1作为靶点的CAR-T细胞疗法。该研究中,研究人员构建了4种不同的CAR-T细胞,包括单靶点CD38-CAR、单靶点LMP1-CAR以及2种双靶点CD38-LMP1串联CAR。结果显示,4种CAR-T细胞均能够有效地消除NKTCL细胞,并在与靶细胞共同培养时,显示出显著的细胞激活与细胞因子分泌(如IFN- γ 、TNF- α 等)。在异种移植小鼠模型中,这些CAR-T细胞也表现出显著的抗肿瘤活性,并有效抑制了肿瘤的生长。此外,双靶点CD38-LMP1串联CAR在治疗NKTCL中表现出较单靶点CAR-T细胞更强的抗肿瘤效应。

4 挑战、优化及展望

CD38-CAR-T 在 MM、AML、ALL 和部分淋巴瘤治疗中显示出显著的抗肿瘤潜力，是未来血液肿瘤免疫治疗的重要方向。然而，它在临床应用中仍面临许多挑战。CAR-T 细胞相关不良反应在一定程度上限制了其临床推广。最常见的不良反应是各类细胞因子释放导致的 CRS^[8]。由于 CD38 不是肿瘤特异性抗原，它也在正常细胞上表达。因此，CD38-CAR-T 可能引发靶点介导的毒性反应，如肝肾功能损害、免疫效应细胞相关神经毒性综合征和血细胞减少等。然而，这些反应发生的频率比 CRS 低^[8]。另外，CAR-T 细胞的早期耗竭和持久性不足也可能导致早期复发。在持续的抗原刺激和免疫抑制微环境影响下，CAR-T 细胞可能功能衰退、增殖能力下降，抑制性表型上调，进而影响缓解的深度和维持时间^[9]。CD38 在不同疾病亚型和患者之间的表达存在差异。对于某些人群或特定亚型，单一 CD38 靶点的 CAR-T 疗法可能难以持续抑制肿瘤，增加疾病复发的风险^[11]。靶向 CD38 的 CAR-T 细胞在 AML、MM、ALL 及 NKTCL 等多种血液系统肿瘤的临床前模型中均显示出显著的抗肿瘤活性（表 1）。现有研究^[23-24]主要基于体外细胞实验及小鼠异种移植模型，从 CAR 结构设计与功能调控 2 个层面系统评

估了 CD38-CAR-T 细胞的抗肿瘤效应。多种优化策略相继被提出，包括基于纳米抗体的抗原识别结构、PI3K δ 下调或 PTPN2 抑制以调控关键信号通路、CRISPR/Cas9 介导的基因编辑以减少自相残杀，以及双靶点或串联 CAR 设计。这些策略在增强肿瘤杀伤活性的同时，能够改善 CAR-T 细胞的体内持久性，并显著降低细胞因子释放，从而有助于减轻 CRS 风险和缓解 T 细胞耗竭。此外，联合治疗策略亦显示出良好前景，例如 ATRA 可上调 AML 及 MM 细胞表面的 CD38 表达，从而增强 CD38-CAR-T 细胞的识别与清除能力^[21, 32]。而多靶点 CAR-T 细胞（如 CD38/CD138 或 CD38/LMP1 串联 CAR-T 细胞）通过同时靶向多个肿瘤相关抗原，有助于克服肿瘤抗原异质性及抗原逃逸问题^[33, 35]。总体而言，这些临床前研究为 CD38-CAR-T 细胞的进一步临床转化奠定了坚实的试验基础。

综上所述，结合表 1 的临床前研究证据及上述的临床研究结果，CD38-CAR-T 细胞疗法在复发/难治性血液系统肿瘤中具有明确的应用潜力。未来仍需通过更多前瞻性临床试验，进一步明确其适用人群、最佳剂量方案及长期安全性，并探索更合理的联合治疗和靶点组合策略，以推动 CD38-CAR-T 细胞疗法向更广泛、可复制的临床实践转化。

表 1 靶向 CD38 的 CAR-T 细胞在血液系统肿瘤中的临床前研究进展

作者	年份	靶点	实验类型	CAR-T 结构/策略	疾病	主要研究结局
An 等 ^[13]	2018	CD38	体外实验+小鼠异种移植模型	纳米抗体 CAR-T	MM	高效杀伤 MM 细胞系及原代细胞
An 等 ^[21]	2023	CD38	体外实验+AML 小鼠模型	PI3K δ 下调 CAR-T	AML	保持杀伤活性并降低炎症因子释放
Yoshida 等 ^[22]	2016	CD38	体外实验	ATRA 联合 CAR-T	AML	上调 CD38 表达,显著增强杀伤
Liao 等 ^[26]	2023	CD38	体外实验+小鼠模型	CRISPR 编辑 CAR-T	T-ALL	减少自相残杀,增强体内抗肿瘤效应
潘璐等 ^[33]	2024	CD38;CD138	体外实验	双靶点 CAR-T	MM	杀伤效率优于单靶点
Li 等 ^[35]	2023	CD38;LMP1	体外实验+NKTCL 异种移植模型	串联 CAR-T	NKTCL	显著抑制肿瘤生长

[参考文献]

[1] Mohamed Jiffry MZ, Kloss R, Ahmed-Khan M, et al. A review of treatment options employed in relapsed/refractory AML[J]. Hematology, 2023, 28(1): 2196482.

[2] Gay F, Marchetti E, Bertuglia G. Multiple myeloma unpacked [J]. Hematol Oncol, 2025, 43 (Suppl 2): e70067.

[3] Duffield AS, Mullighan CG, Borowitz MJ. International consensus classification of acute lymphoblastic leukemia/lymphoma[J]. Virchows Arch, 2023, 482(1): 11-26.

[4] Kantarjian H, Aldoss I, Jabbour E. Management of adult acute lymphoblastic leukemia: A review [J]. JAMA Oncology, 2025, 11(7): 771-778.

[5] Kwong YL, Kim SJ, Tse E, et al. Sequential chemotherapy/

radiotherapy was comparable with concurrent chemoradiotherapy for stage I/II NK/T-cell lymphoma [J]. Ann Oncol, 2018, 29(1): 256-263.

[6] 周得莲, 肖毅. 血液系统恶性肿瘤多靶点嵌合抗原受体 T 细胞疗法的研究进展[J]. 临床内科杂志, 2025, 42(8): 695-698.

[7] 康云, 梅恒, 胡豫. 血液肿瘤 CAR-T 细胞治疗的现状与挑战 [J]. 中国肿瘤临床, 2023, 50(1): 49-54.

[8] Sterner RC, Sterner RM. CAR-T cell therapy: Current limitations and potential strategies [J]. Blood Cancer J, 2021, 11(4): 69.

[9] 高思好, 崔倩倩, 马艳萍. CAR-T 治疗多发性骨髓瘤的耐药机制研究进展 [J]. 中国肿瘤临床, 2024, 51(22): 1170-1174.

[10] 李凌浩, 宫文洁, 吴德沛, 等. 聚焦血液肿瘤患者 CAR-T 治疗后细胞因子释放综合征 [J]. 临床血液学杂志, 2025, 38(1):

- 77-83.
- [11] Naik J, Themeli M, De Jong-Korlaar R, et al. CD38 as a therapeutic target for adult acute myeloid leukemia and T-cell acute lymphoblastic leukemia [J]. *Haematologica*, 2019, 104(3):e100-e103.
 - [12] Jalal SD, Al-Allawi NAS, Al Doski AAS. Immunophenotypic aberrancies in acute lymphoblastic leukemia from 282 iraqi patients[J]. *Int J Lab Hematol*, 2017, 39(6):625-632.
 - [13] An N, Hou YN, Zhang QX, et al. Anti-multiple myeloma activity of nanobody-based anti-cd38 chimeric antigen receptor T cells[J]. *Mol Pharm*, 2018, 15(10):4577-4588.
 - [14] Gao Z, Tong C, Wang Y, et al. Blocking CD38-driven fratricide among T cells enables effective antitumor activity by CD38-specific chimeric antigen receptor T cells[J]. *J Genet Genomics*, 2019, 46(8):367-377.
 - [15] Glisovic-Aplenc T, Diorio C, Chukinas JA, et al. CD38 as a pan-hematologic target for chimeric antigen receptor T cells [J]. *Blood Adv*, 2023, 7(16):4418-4430.
 - [16] Bocuzzi V, Bridoux J, Pirotte M, et al. CD38 as theranostic target in oncology[J]. *J Transl Med*, 2024, 22(1): 998.
 - [17] Gao L, Du X, Li J, et al. Evolving roles of CD38 metabolism in solid tumour microenvironment [J]. *Br J Cancer*, 2023, 128(4):492-504.
 - [18] Lin P, Owens R, Tricot G, et al. Flow cytometric immunophenotypic analysis of 306 cases of multiple myeloma [J]. *Am J Clin Pathol*, 2004, 121(4):482-488.
 - [19] 王伟伟,徐元宏.免疫表型及非髓系分化抗原表达分析:对急性髓细胞白血病的诊断和预后判定有应用价值[J].*南方医科大学学报*, 2020, 40(11):1639-1644.
 - [20] Wang L, Wang H, Li PF, et al. CD38 expression predicts poor prognosis and might be a potential therapy target in extranodal NK/T cell lymphoma, nasal type [J]. *Ann Hematol*, 2015, 94(8):1381-1388.
 - [21] An N, Pan Y, Yang L, et al. Anti-acute myeloid leukemia activity of CD38-CAR-T cells with PI3K δ downregulation[J]. *Mol Pharm*, 2023, 20(5):2426-2435.
 - [22] Yoshida T, Mihara K, Takei Y, et al. All-trans retinoic acid enhances cytotoxic effect of T cells with an anti-CD38 chimeric antigen receptor in acute myeloid leukemia[J]. *Clin Transl Immunology*, 2016, 5(12):e116.
 - [23] 刘秀盈,刘静静,宋志茹,等.shRNA靶向抑制PTPN2增强抗CD38 CAR-T细胞抗肿瘤活性[J].*免疫学杂志*, 2022, 38(9):810-817.
 - [24] Hattori Y, Kubo T, Nagano S, et al. Anti-CD38-CAR IPS-derived cytotoxic T lymphocytes efficiently eliminate myeloma cells treated with daratumumab and isatuximab in vitro and in vivo[J].*Blood*, 2023, 142(supple 1):3312.
 - [25] Cui Q, Qian C, Xu N, et al. CD38-directed CAR-T cell therapy: A novel immunotherapy strategy for relapsed acute myeloid leukemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J].*J Hematol Oncol*, 2021, 14(1):82.
 - [26] Liao C, Wang Y, Huang Y, et al. CD38-specific CAR integrated into CD38 locus driven by different promoters causes distinct antitumor activities of T and NK cells[J]. *Adv Sci*, 2023, 10(27):2207394.
 - [27] Guo Y, Feng K, Tong C, et al. Efficiency and side effects of anti-CD38 CAR T cells in an adult patient with relapsed B-ALL after failure of bi-specific CD19/CD22 CAR T cell treatment[J]. *Cell Mol Immunol*, 2020, 17(4):430-432.
 - [28] Li H, Li J, Wu J, et al. A second-generation CD38-CAR-T cell for the treatment of multiple myeloma [J]. *Cancer Med*, 2023, 12(9):10804-10815.
 - [29] Mei H, Li C, Jiang H, et al. A bispecific CAR-T cell therapy targeting BCMA and CD38 in relapsed or refractory multiple myeloma[J].*J Hematol Oncol*, 2021, 14(1):161.
 - [30] Zhang H, Liu M, Xiao X, et al. A combination of humanized anti-BCMA and murine anti-CD38 CAR-T cell therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma [J]. *Leuk Lymphoma*, 2022, 63(6):1418-1427.
 - [31] Stadtmayer EA, Elghawry O, Roberts TF, et al. SOR-CART-MM-001 study: A phase I, open-label, dose-escalation, pharmacokinetic, and pharmacodynamic study of safety and efficacy of CAR2 anti-CD38 A2 CAR-T cells in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM)[J].*Blood*, 2023, 142(supple 1):6851.
 - [32] Peng Z, Wang J, Guo J, et al. All-trans retinoic acid improves NSD2-mediated RAR α phase separation and efficacy of anti-CD38 CAR T-Cell therapy in multiple myeloma [J]. *J Immunother Cancer*, 2023, 11(3):e006325.
 - [33] 潘璐,刘航宇,王景鸿,等.双靶点CD38/CD138 CAR-T细胞的构建及其对多发性骨髓瘤细胞的体外杀伤效果[J].*中国肿瘤生物治疗杂志*, 2024, 31(12):1186-1193.
 - [34] Berning P, Schmitz N, Ngoya M, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for NK/T-cell lymphoma: An international collaborative analysis [J]. *Leukemia*, 2023, 37(7):1511-1520.
 - [35] Li H, Song W, Wu J, et al. CAR-T cells targeting CD38 and LMP1 exhibit robust antitumor activity against NK/T cell lymphoma[J]. *BMC Medicine*, 2023, 21(1):330.

(本文编辑:王聪)