·专家述评·

嵌合抗原受体T细胞疗法在卵巢癌治疗中的进展、挑战与探索

赵紫汐，王煜宁，张颐
（中国医科大学附属第一医院妇科，沈阳 110001）

摘要 卵巢癌是最常见的妇科恶性肿瘤之一，具有预后差、死亡率高的特点，被认为是最致命的妇科肿瘤。大多数卵巢癌患者直至晚期才被诊断，导致5年生存率低于50%。近年来，嵌合抗原受体（CAR）T细胞疗法在肿瘤治疗领域迅速发展，成为一种极具前景的卵巢癌治疗手段。然而，其临床转化仍面临诸多挑战，包括严重不良反应、非靶点效应、肿瘤抗原异质性以及免疫抑制性肿瘤微环境等。本文通过总结和分析CAR-T细胞疗法在卵巢癌治疗中的研究现状以及面临的挑战，探讨其潜在的优化策略和未来研究方向。

关键词 嵌合抗原受体T细胞；卵巢癌；免疫治疗
中图分类号 R711.75 **文献标志码** A **文章编号** 0258-4646（2026）04-0289-06
网络出版地址 https://link.cnki.net/urlid/21.1227.R.20260414.1623.002
DOI：10.12007/j.issn.0258-4646.2026.04.001

Progress，challenge，and exploration of chimeric antigen receptor T cell therapy for treating ovarian cancer

ZHAO Zixi，WANG Yuning，ZHANG Yi
（Department of Gynecology，The First Hospital of China Medical University，Shenyang 110001，China）

Abstract Ovarian cancer is one of the most prevalent gynecological malignancies. It is characterized by poor prognosis and is one of the gynecological cancers with the highest mortality rates. Most ovarian cancer patients are not diagnosed until the disease reaches an advanced stage，with the 5-year survival rate being <50%. Current treatment for ovarian cancer primarily relies on surgical intervention and chemotherapy. In recent years，immunotherapy has emerged as a novel therapeutic approach for ovarian cancer，among which chimeric antigen receptor（CAR）-T cell therapy represents a significant advancement in cancer immunotherapy and is a promising immunotherapeutic strategy. However，this therapy，which has achieved significant success in hematologic malignancies，still faces numerous challenges and obstacles in the context of ovarian cancer treatment. This review summarizes the current research progress and challenges associated with CAR-T cell therapy in ovarian cancer. In addition，strategies to enhance the therapeutic efficacy of CAR-T cell-based interventions are explored.

Keywords chimeric antigen receptor T cell；ovarian cancer；immunotherapy

卵巢癌被认为是最致命的妇科恶性肿瘤，是女性肿瘤相关死亡的常见原因之一。卵巢癌在早期往往缺乏特异性症状，通常在扩散到腹腔和盆腔后才出现明显症状，因此死亡率较高，预后较差[1]。目前，卵巢癌的传统治疗方法是手术联合化疗，但是即便经过积极治疗，大多数患者仍出现复发，5年总生存率仅为25%~47%[2]。因此，亟需探索新的、更有效的治疗策略，以改善卵巢癌患者的预后。

近年来，随着对肿瘤细胞免疫识别和免疫调节分子基础的认识不断加深，免疫治疗逐渐成为肿瘤研究和临床应用的热点。在多种免疫疗法中，嵌合抗原受体（chimeric antigen receptor，CAR）-T细胞疗法在血液系统恶性肿瘤的治疗中已经显示出较理想的效果[3]，但采用CAR-T细胞疗法治疗实体肿瘤仍处于探索阶段，尚未取得突破性进展。本文总结了CAR-T细胞疗法在卵巢癌治疗中的研究现状，阐述了CAR-T细胞疗法在卵巢癌中应用的主要困难和面临的挑战，探讨了近年来针对这些问题的解决方案和未来的研究方向。

1 CAR-T细胞疗法概述

CAR-T细胞疗法是一种基因工程化的免疫治疗

基金项目：国家自然科学基金（82573305）；辽宁省重点研发项目（2024JH2/102500019）；辽宁省“兴辽英才计划”项目（XLYC2412037）
作者简介：赵紫汐（2000-），女，硕士研究生.
通信作者：张颐，E-mail：syzi@163.com
收稿日期：2025-11-12
网络出版时间：2026-04-15 11:07:46

策略，其核心原理是将CAR导入T细胞，使其能够识别并附着于肿瘤表面，从而靶向并杀死表达相关抗原的肿瘤细胞[4]。与传统的T细胞识别机制不同，这种T细胞能够靶向表达肿瘤相关抗原或肿瘤特异性抗原，而不依赖于主要组织相容性复合体。CAR由3个结构域组成，即胞外域、跨膜域和胞内域。胞外域包括抗原识别区和间隔区；胞内域包括与CAR-T细胞激活和抗肿瘤应答相关的下游信号转导区。当嵌合受体与靶细胞结合时，CAR-T细胞通过分泌穿孔素、颗粒酶B和各类促炎性细胞因子，介导靶细胞的溶解。CAR-T细胞疗法已被成功用于多种血液系统恶性肿瘤的治疗，并有越来越多的研究探讨其在实体瘤治疗中的应用。

随着人们对免疫疗法认识的不断深入，CAR-T细胞的研究和开发也在持续进行。从第1代到第5代CAR，其性能逐步提升并趋于多样化。与第1代CAR相比，添加了共刺激结构域的第2代CAR可以改善细胞毒性和CAR-T细胞的持久性；包括2个共刺激结构域的第3代CAR比第1代和第2代具有更强的抗肿瘤活性，但免疫抑制性肿瘤微环境和运输效率低下等问题仍存在[5]；第4代和第5代CAR增加了可以产生细胞因子或细胞因子受体的诱导因子，促进抗肿瘤免疫反应的增强和激活，同时抵消和逃避肿瘤微环境的抑制作用。截至目前，已有多种CAR-T细胞产品获得美国食品药品监督管理局批准用于临床，标志着该疗法在肿瘤免疫治疗中取得关键进展[6]。

2　CAR-T细胞疗法在卵巢癌治疗中的应用现状

卵巢癌被认为是相对免疫原性肿瘤。其肿瘤微环境中，内源性肿瘤浸润性T细胞的数量与患者治疗后生存率提高密切相关。然而，肿瘤微环境中高水平的免疫抑制调节性T细胞会削弱效应T细胞的抗肿瘤活性，从而导致预后较差[7]。这些发现表明，激活肿瘤细胞的内源性效应T细胞应答以及靶向肿瘤细胞抗原的CAR-T细胞疗法可能对卵巢癌治疗有益。同时，卵巢肿瘤细胞具有独特的异常糖基化细胞表面蛋白标志，将其与正常上皮细胞区分开来，也为CAR-T细胞疗法提供了有吸引力的靶标[8]。近年来，大量研究[9-12]证实了靶向间皮素（mesothelin，MSLN）、促卵泡激素受体（follicle-stimulating hormone receptor，FSHR）和黏蛋白16（mucin16，MUC16）等多种CAR-T细胞在卵巢癌细胞和卵巢癌体内模型中发挥有效的抗肿瘤活性。截至目前，已经开展了多项CAR-T细胞治疗卵巢癌的临床试验，涉及多个靶点，近年来较有前景的5个靶点为MSLN、叶酸受体1（folate receptor 1，FOLR1）、MUC16、阶段特异性胚胎抗原4（stage-specific embryonic antigen-4，SSEA-4）、B7同源蛋白3（B7 homolog 3，B7-H3）。

2.1　MSLN

MSLN是一组通过磷脂酰肌醇结构域锚定在细胞膜上的糖蛋白，通常在胸膜、腹膜、心包和间皮细胞中低水平表达。而异常的MSLN激活在肿瘤的增殖、侵袭和转移中起重要作用。研究[13]发现，MSLN在90%的上皮样恶性胸膜间皮瘤、69%的肺腺癌、60%的乳腺癌、30%的卵巢癌中高表达。靶向MSLN的CAR-T细胞疗法在多种实体瘤的早期临床试验中显示出良好的安全性和疗效[8]。研究[14]发现，含有CD28和TNFRSF9的共刺激结构域以及CD247激活结构域的MSLN-CAR-T细胞可以特异性地杀伤MSLN阳性细胞并释放细胞因子；体内实验中，MSLN-CAR-T细胞抑制MSLN阳性肿瘤的生长，同时导致T细胞和细胞因子水平显著升高。一项单臂、开放标签的临床试验（ChiCTR2100046544）评估了靶向MSLN的新型多链DAP-CAR-T细胞疗法在卵巢癌和间皮瘤患者中的安全性、有效性和可行性[15]。研究结果提示，MSLN可能是CAR-T细胞疗法治疗卵巢癌的一个相对安全、可行的靶点。

2.2　FOLR1

FOLR1是一种糖磷脂酰肌醇锚定膜蛋白。它在正常组织中基本不表达，而在90%的卵巢癌中过表达，且其过表达与肿瘤的恶性程度和预后显著相关。2024年的一项临床前研究验证了FOLR1作为卵巢癌治疗靶点的可行性，并且优化设计了靶向FOLR1的新型CAR-T细胞。研究[16]证实，这种抗FOLR1的CAR-T细胞不仅在体外、动物模型和类器官中表现出良好的抗肿瘤活性和安全性，在患者来源的肿瘤细胞与恶性腹水共培养的复杂微环境下也表现出较高的杀伤效能。

2.3　MUC16

MUC16是黏蛋白家族中最大的膜相关蛋白。当发生裂解时，MUC16胞外结构域（MUC16ecto）停留在细胞表面，而N末端结构域被释放到外周血中，被

称为糖类抗原125。糖类抗原125常被用作子宫内膜癌、输卵管癌、乳腺癌、胰腺癌和胃肠癌的标志物。超过80%的卵巢癌以MUC16过表达为特征，MUC16高表达也是卵巢癌早期诊断的重要指标，被常规用于监测卵巢癌患者的临床病程。已有多项研究报道了MUC16靶向的CAR-T细胞。一项Ⅰ期临床研究[17]在18例浆液性卵巢癌患者中将分泌白细胞介素-12的MUC16ecto重定向CAR-T细胞，评估静脉或腹腔注射给药的安全性和疗效。最近的一项研究[12]发现，癌胚抗原125结构域也可以作为CAR-T细胞治疗的靶点，并在小鼠异种移植模型中减小肿瘤体积，降低扩散速度。此外，有研究[18]设计了针对Tn-MUC1抗原（MUC1的一种异常糖基化形式）的CAR-T细胞，并探索了其在晚期卵巢癌中的疗效。与MUC1抗原相比，Tn-MUC1抗原具有高度肿瘤特异性，更适用于实体瘤（如卵巢癌、胰腺癌）的治疗，减少非靶点效应对正常组织的损伤[18]。

2.4　SSEA-4

SSEA-4是一种糖脂类抗原，在多能干细胞和卵巢、乳腺癌等肿瘤中高表达[19]，被视为一种有前途的肿瘤相关抗原。一项临床前研究[20]通过体内和体外实验评估了抗SSEA4-CAR-T细胞的抗肿瘤反应和安全性，结果显示，靶向SSEA4的CAR-T细胞在高级别浆液性卵巢癌细胞系和动物模型中具有高度特异的抗肿瘤效应。这提示SSEA4很可能成为CAR-T细胞治疗卵巢癌的有效靶抗原。

2.5　B7-H3

B7-H3是一种免疫检查点分子，属于B7家族，约70%~90%的卵巢癌组织中存在B7-H3高表达，且其表达水平与肿瘤分期、转移和不良预后密切相关。已有体内、体外实验结果表明，靶向B7-H3的CAR-T细胞能显著抑制卵巢癌进展，且表现出较高的安全性[21]。目前，针对B7-H3的CAR-T细胞疗法已经进入早期临床试验阶段。初步结果显示，部分卵巢癌患者实现疾病稳定或部分缓解，但仍需更多数据验证其安全性和长期疗效[22]。此外，硫酸软骨素蛋白多糖4[23]、富含亮氨酸重复序列的G蛋白偶联受体5[24]、程序性细胞死亡配体1[25]、分化簇39[26]、无功能P2X7[27]等也是CAR-T细胞疗法治疗卵巢癌较有前景的靶点。

3　CAR-T细胞疗法在卵巢癌治疗中面临的问题

3.1　CAR-T细胞疗法的不良反应

目前，CAR-T细胞疗法相关的不良反应主要包括细胞因子释放综合征、心脏毒性和神经毒性等。其中，细胞因子释放综合征通常源于CAR-T细胞过度激活，诱导免疫系统其他细胞而导致的过度免疫应答，从而导致多种细胞因子过度产生[28]，是目前最常见的不良反应。细胞因子释放综合征常在细胞输注后1周内发生，发热、疲劳、头痛、皮疹、关节痛和肌肉痛等轻微症状多见，严重可致全身炎症反应、休克、弥漫性血管内凝血、多器官衰竭甚至死亡[29]。此外，针对卵巢癌免疫治疗的靶抗原在正常组织中也有不同程度的表达，CAR-T细胞在识别并摧毁肿瘤细胞的同时也会破坏正常组织细胞，称为非靶点效应。因此，寻找高度特异的肿瘤抗原作为靶标，或选择更精准的给药途径和剂量，可能是解决CAR-T细胞疗法在卵巢癌中应用困境的重要课题。

3.2　CAR-T细胞疗法的耐药机制

CAR-T细胞疗法的耐药机制主要与肿瘤细胞抗原表达和肿瘤微环境有关。与血液系统肿瘤不同，卵巢癌是一种实体瘤，其不同病理类型的肿瘤细胞表达的靶抗原并不完全一致。因此，单一CAR-T细胞难以靶向肿瘤部位所有的肿瘤细胞[30]。且肿瘤细胞可通过下调靶抗原表达而逃避CAR-T细胞识别，这是目前研究最广泛的耐药机制。此外，最近的研究[31]报道了一种导致实体瘤短期耐药的新机制：肿瘤细胞可以通过trogocytosis（一种细胞接触依赖的膜分子转移机制）获取CAR分子。该过程引起CAR-T细胞活化信号减弱和肿瘤细胞表面CAR分子覆盖靶抗原所致的抗原逃逸，最终导致CAR-T细胞杀伤效能下降。

肿瘤微环境中存在多种细胞和分子成分，它们有利于肿瘤细胞的生长和侵袭，同时限制或降低T细胞的抗肿瘤疗效。其中，细胞成分包括肿瘤相关成纤维细胞、肿瘤相关巨噬细胞、调节性T细胞和髓源性抑制细胞，这些细胞释放细胞因子（如白细胞介素-10和白细胞介素-6），并诱导活性氧积累，从而抑制CAR-T细胞的作用[32]。此外，肿瘤细胞具有很高的代谢需求，这不仅削弱了T细胞的扩增能力，其

代谢产物乳酸也会抑制T细胞的增殖、激活、细胞因子的产生和细胞毒性。最近的一项研究[33]表明，碱化培养或碳酸氢钠给药在体外和体内均显著促进MSLN的膜表达，并增强MSLN-CAR-T细胞对MSLN高表达肿瘤（乳腺癌、卵巢癌、胰腺癌）的杀伤效率。

4　CAR-T细胞疗法的融合与改进

4.1　新型载体材料

T细胞向肿瘤部位的运输效率和持久性低下是CAR-T细胞在实体瘤中的临床应用受限的重要原因。基于生物材料的递送平台，可以针对肿瘤局部释放CAR-T细胞，同时为其提供保护性环境，保证其扩增效率。2022年的一项研究[34]开发了一种可注射的、基于明胶的微水凝胶系统，该系统封装和递送靶向Tag-72的CAR-T细胞，在体外实验和3D肿瘤球上表现出对人卵巢癌有较强的靶向细胞毒性。有研究[35]设计了一种载有CAR-T细胞的镍钛合金微网，可将高密度T细胞直接靶向递送至肿瘤，增强了CAR-T细胞递送和扩增效率，最终显著提高了卵巢癌小鼠的存活率。新型载体材料为突破CAR-T细胞治疗实体瘤的瓶颈带来了巨大希望，但其发展仍处于早期阶段。未来研究可以通过将材料科学、纳米技术、免疫学和临床医学深度融合，通过理性设计、功能优化和严谨的临床试验验证，开发出安全、高效的下一代CAR-T细胞技术。

4.2　多抗原靶向CAR-T细胞的开发

与靶向单一抗原相比，靶向多种抗原能够增强CAR-T细胞在卵巢肿瘤组织中的持久性和抗肿瘤活性，同时降低抗原丢失或肿瘤免疫逃逸的可能性。一项关于同时靶向FOLR1和MSLN的第3代串联CAR-T细胞的研究结果表明，这种双靶点CAR-T细胞对卵巢肿瘤细胞表现出更高的细胞毒性。与单靶点CAR-T细胞相比，静脉注射双重CAR-T细胞在皮下卵巢癌异种移植小鼠模型中表现出更强的抗肿瘤活性，能够显著减小肿瘤体积并延长生存时间[36]。最近的一项研究[37]采用同时针对细胞表面抗原MUC16和细胞内抗原肾母细胞瘤基因1（Wilms tumor 1，WT1）的CAR-T细胞结合双特异性T细胞衔接器技术，显著降低了抗原逃逸风险。然而，多抗原靶向CAR-T细胞虽通过增加抗原覆盖率和减少抗原逃逸的发生提高了抗肿瘤活性，但也同时加大了CAR-T的生产难度和成本。未来的研究应筛选和验证卵巢癌特异性抗原，探索并优化最优组合，同时开发和完善逻辑门控系统。通过更精巧的工程设计，提高多靶向策略的安全性、智能性和持久性，进一步改善卵巢癌的治疗效果。

4.3　CAR-T细胞疗法的联合治疗

鉴于目前CAR-T细胞疗法在实体瘤治疗中面临的问题，将化疗、放疗或免疫检查点抑制剂等多种治疗方式与CAR-T细胞疗法进行联合治疗可能扩大CAR-T细胞疗法的临床应用。因肿瘤细胞表面靶抗原的表达水平直接影响CAR-T细胞的识别和结合能力，而使用联合治疗增加肿瘤抗原表达量，可以减少抗原逃逸和肿瘤异质性带来的耐药和不良反应。如放疗可通过上调表面抗原表达，增强肿瘤细胞对CAR-T细胞治疗的敏感性[38]。一种DNA甲基转移酶抑制剂地西他滨，可以通过增加硫酸软骨素蛋白多糖4表达，使硫酸软骨素蛋白多糖4阴性的SKOV-3卵巢癌细胞被靶向硫酸软骨素蛋白多糖4的CAR-T细胞识别并杀伤[23]。

联合治疗还可以通过调节肿瘤微环境，减轻其对CAR-T细胞的负面作用。腺苷水平升高在促进肿瘤诱导的免疫抑制中起至关重要的作用。有研究[39]通过体外实验和小鼠异种移植瘤模型证明了shRNA介导的腺苷2A受体破坏增强了靶向MSLN的CAR-T细胞在卵巢癌中的疗效，说明shRNA介导的基因表达修饰可以通过调节免疫抑制性肿瘤微环境，增强CAR-T细胞功能。化疗药物多西他赛还可以通过减少髓源性抑制细胞的数量，增强CAR-T细胞的抗肿瘤能力[40]。此外，CAR-T细胞受肿瘤微环境中抑制性免疫检查点信号的影响，因此阻断免疫检查点可以消除对T细胞的抑制，进一步增强CAR-T细胞功能。既往研究[41]已证明，CAR-T细胞疗法和程序性死亡受体1（programmed cell death 1，PD-1）阻断具有高度协同作用，有助于提高CAR-T细胞在患者体内的持久性和疗效。在卵巢癌中，携带PD-1抗体的γδ T细胞可以减弱或消除免疫抑制，并最大限度地提高细胞毒性。2021年有研究[42]报道了1例携带PD-1抗体、接受CAR-T细胞和阿帕替尼联合治疗的晚期难治性上皮性卵巢癌患者，该患者达到部分缓解，存活超过17个月。这一病例提示，联合治疗可能为卵巢癌提供一种潜在的有效治疗策略。然而，

联合治疗的临床试验设计难度较高，需要探索多种剂量、多种时序组合，同时面临着样本量需求大、周期长等问题，导致研究进展缓慢，目前仍缺乏临床数据支撑。因此，应采用更灵活、高效的临床试验设计来加速联合治疗的探索，并深入研究各种疗法与CAR-T细胞疗法相互作用的分子和细胞机制，从而为卵巢癌患者制定出真正高效且耐受性高的个性化联合治疗方案。

5　总结与展望

CAR-T细胞疗法作为免疫治疗的重要分支，在血液系统肿瘤中已取得显著疗效，但在卵巢癌等实体瘤中的应用仍处于探索阶段。本文总结了CAR-T细胞疗法在卵巢癌中的研究进展、面临的挑战和可能的改进策略，强调了靶点选择、肿瘤微环境调控以及联合治疗等方面的关键问题。尽管目前仍存在抗原异质性、免疫抑制微环境、治疗相关毒性等挑战，但随着新一代CAR结构设计、多靶点协同策略以及局部递送系统的不断创新，CAR-T细胞疗法在卵巢癌治疗中正展现出突破性进展的潜力。未来研究首先应加强新型靶点的挖掘和验证，通过多组学技术等现代技术手段发现具有高度肿瘤特异性的靶抗原；继续改良CAR设计，包括开发逻辑门控CAR、可调控开关CAR等新型结构，以提高治疗的精准性和安全性。同时，深化联合治疗策略研究，探索CAR-T细胞疗法与免疫检查点抑制剂、表观遗传药物、代谢调节剂等的协同机制。此外，CAR-T细胞疗法临床转化路径也亟需完善，未来应逐步建立卵巢癌CAR-T细胞疗法的评价标准体系，优化个体化制备工艺，以降低成本、提高可及性，推动CAR-T细胞疗法从基础研究向临床应用迈进，为卵巢癌患者提供新的治疗希望。

参考文献：

[1] CHANDRA A，PIUS C，NABEEL M，et al. Ovarian cancer：current status and strategies for improving therapeutic outcomes [J]. Cancer Med，2019，8（16）：7018-7031. DOI：10.1002/cam4.2560.

[2] NAG S，AGGARWAL S，RAUTHAN A，et al. Maintenance therapy for newly diagnosed epithelial ovarian cancer – a review [J]. J Ovarian Res，2022，15（1）：88. DOI：10.1186/s13048-022-01020-1.

[3] BISHOP MR，MAZIARZ RT，WALLER EK，et al. Tisagenlecleucel in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma patients without measurable disease at infusion [J]. Blood Adv，2019，3（14）：2230-2236. DOI：10.1182/bloodadvances.2019000151.

[4] SAFARZADEH KOZANI P，SAFARZADEH KOZANI P，RAHBARIZADEH F. CAR T cells redirected against tumor-specific antigen glycoforms：can low-sugar antigens guarantee a sweet success? [J]. Front Med，2022，16（3）：322-338. DOI：10.1007/s11684-021-0901-2.

[5] GUO C，DONG E，LAI Q，et al. Effective antitumor activity of 5T4-specific CAR-T cells against ovarian cancer cells in vitro and xenotransplanted tumors in vivo [J]. MedComm（2020），2020，1（3）：338-350. DOI：10.1002/mco2.34.

[6] ASMAMAW DEJENIE T，TIRUNEH G/MEDHIN M，DESSIE TEREFE G，et al. Current updates on generations，approvals，and clinical trials of CAR T-cell therapy [J]. Hum Vaccin Immunother，2022，18（6）：2114254. DOI：10.1080/21645515.2022.2114254.

[7] ZHANG L，CONEJO-GARCIA JR，KATSAROS D，et al. Intratumoral T cells，recurrence，and survival in epithelial ovarian cancer [J]. N Engl J Med，2003，348（3）：203-213. DOI：10.1056/NEJMoa020177.

[8] SCHOUTROP E，EL-SERAFI I，POIRET T，et al. Mesothelin-specific CAR T cells target ovarian cancer [J]. Cancer Res，2021，81（11）：3022-3035. DOI：10.1158/0008-5472.CAN-20-2701.

[9] BORDOLOI D，BHOJNAGARWALA PS，PERALES-PUCHALT A，et al. A MAb against surface-expressed FSHR engineered to engage adaptive immunity for ovarian cancer immunotherapy [J]. JCI Insight，2022，7（22）：e162553. DOI：10.1172/jci.insight.162553.

[10] CAO JY，PODDAR A，MAGTANONG L，et al. A genome-wide haploid genetic screen identifies regulators of glutathione abundance and ferroptosis sensitivity [J]. Cell Rep，2019，26（6）：1544-1556.e8. DOI：10.1016/j.celrep.2019.01.043.

[11] GUO J，ZENG X，ZHU Y，et al. Mesothelin-based CAR-T cells exhibit potent antitumor activity against ovarian cancer [J]. J Transl Med，2024，22（1）：367. DOI：10.1186/s12967-024-05174-y.

[12] CASEY NP，KLEINMANNS K，FORCADOS C，et al. Efficient CAR T cell targeting of the CA125 extracellular repeat domain of MUC16 [J]. J Immunother Cancer，2024，12（4）：e008179. DOI：10.1136/jitc-2023-008179.

[13] MORELLO A，SADELAIN M，ADUSUMILLI PS. Mesothelin-targeted CARs：driving T cells to solid tumors [J]. Cancer Discov，2016，6（2）：133-146. DOI：10.1158/2159-8290.CD-15-0583.

[14] ZHANG Q，LIU G，LIU J，et al. The antitumor capacity of mesothelin-CAR-T cells in targeting solid tumors in mice [J]. Mol Ther Oncolytics，2021，20：556-568. DOI：10.1016/j.omto.2021.02.013.

[15] XU T，TIAN T，WANG C，et al. Efficacy and safety of novel multiple-chain DAP-CAR-T cells targeting mesothelin in ovarian cancer and mesothelioma：a single-arm，open-label and first-in-human study [J]. Genome Med，2024，16（1）：133. DOI：10.1186/s13073-024-01405-5.

[16] DAIGRE J，MARTINEZ-OSUNA M，BETHKE M，et al. Preclinical evaluation of novel folate receptor 1-directed CAR T cells for ovarian cancer [J]. Cancers（Basel），2024，16（2）：333. DOI：10.3390/cancers16020333.

[17] KONERU M，O'CEARBHAILL R，PENDHARKAR S，et al. A phase Ⅰ clinical trial of adoptive T cell therapy using IL-12 secreting MUC-16（ecto）directed chimeric antigen receptors for recurrent ovarian cancer [J]. J Transl Med，2015，13：102. DOI：10.1186/s12967-015-0460-x.

[18] RANOA DRE，SHARMA P，SCHANE CP，et al. Single CAR-T cell treatment controls disseminated ovarian cancer in a syngeneic mouse model [J]. J Immunother Cancer，2023，11（5）：e006509. DOI：10.1136/jitc-2022-006509.

[19] SIGAL DS，HERMEL DJ，HSU P，et al. The role of Globo H and

SSEA-4 in the development and progression of cancer, and their potential as therapeutic targets [J]. Future Oncol, 2022, 18(1): 117-134. DOI: 10.2217/fon-2021-1110.

[20] MONZO HJ, KALANDER K, HYYTIÄINEN MM, et al. Efficacy and safety of glycosphingolipid SSEA-4 targeting CAR-T cells in an ovarian carcinoma model [J]. Mol Cancer Ther, 2023, 22(11): 1319-1331. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-23-0008.

[21] ZHANG X, GUO H, CHEN J, et al. Highly proliferative and hypodifferentiated CAR-T cells targeting B7-H3 enhance antitumor activity against ovarian and triple-negative breast cancers [J]. Cancer Lett, 2023, 572: 216355. DOI: 10.1016/j.canlet.2023.216355.

[22] PINTO N, ALBERT CM, TAYLOR MR, et al. STRIvE-02: a first-in-human phase Ⅰ study of systemically administered B7-H3 chimeric antigen receptor T cells for patients with relapsed/refractory solid tumors [J]. J Clin Oncol, 2024, 42(35): 4163-4172. DOI: 10.1200/JCO.23.02229.

[23] HARRER DC, SCHENKEL C, BERKING C, et al. Decitabine-mediated upregulation of CSPG4 in ovarian carcinoma cells enables targeting by CSPG4-specific CAR-T cells [J]. Cancers (Basel), 2022, 14(20): 5033. DOI: 10.3390/cancers14205033.

[24] CHEN HC, MUELLER N, STOTT K, et al. Novel immunotherapeutics against LGR5 to target multiple cancer types [J]. EMBO Mol Med, 2024, 16(9): 2233-2261. DOI: 10.1038/s44321-024-00121-2.

[25] MA Q, HE X, ZHANG B, et al. A PD-L1-targeting chimeric switch receptor enhances efficacy of CAR-T cell for pleural and peritoneal metastasis [J]. Signal Transduct Target Ther, 2022, 7(1): 380. DOI: 10.1038/s41392-022-01198-2.

[26] ZHANG YC, LI XY, DENG Q, et al. Development of a CD39 nanobody and its enhancement to chimeric antigen receptor T cells efficacy against ovarian cancer in preclinical studies [J]. Theranostics, 2024, 14(16): 6249-6267. DOI: 10.7150/thno.97590.

[27] BANDARA V, NIKTARAS VM, WILLETT VJ, et al. Engineered CAR-T cells targeting the non-functional P2X purinoceptor 7 (P2X7) receptor as a novel treatment for ovarian cancer [J]. Clin Transl Immunology, 2024, 13(5): e1512. DOI: 10.1002/cti2.1512.

[28] GRAHAM C, HEWITSON R, PAGLIUCA A, et al. Cancer immunotherapy with CAR-T cells-behold the future [J]. Clin Med (Lond), 2018, 18(4): 324-328. DOI: 10.7861/clinmedicine.18-4-324.

[29] SHIMABUKURO-VORNHAGEN A, GÖDEL P, SUBKLEWE M, et al. Cytokine release syndrome [J]. J Immunother Cancer, 2018, 6(1): 56. DOI: 10.1186/s40425-018-0343-9.

[30] NASIRI F, KAZEMI M, MIRAREFIN SMJ, et al. CAR-T cell therapy in triple-negative breast cancer: hunting the invisible devil [J]. Front Immunol, 2022, 13: 1018786. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1018786.

[31] ZHAI Y, DU Y, LI G, et al. Trogocytosis of CAR molecule regulates CAR-T cell dysfunction and tumor antigen escape [J]. Signal Transduct Target Ther, 2023, 8(1): 457. DOI: 10.1038/s41392-023-01708-w.

[32] YANG Z, GUO J, WENG L, et al. Myeloid-derived suppressor cells-new and exciting players in lung cancer [J]. J Hematol Oncol, 2020, 13(1): 10. DOI: 10.1186/s13045-020-0843-1.

[33] WU M, MAO L, ZHAI X, et al. Microenvironmental alkalization promotes the therapeutic effects of MSLN-CAR-T cells [J]. J Immunother Cancer, 2024, 12(10): e009510. DOI: 10.1136/jitc-2024-009510.

[34] SURAIYA AB, EVTIMOV VJ, TRUONG VX, et al. Micro-hydrogel injectables that deliver effective CAR-T immunotherapy against 3D solid tumor spheroids [J]. Transl Oncol, 2022, 24: 101477. DOI: 10.1016/j.tranon.2022.101477.

[35] COON ME, STEPHAN SB, GUPTA V, et al. Nitinol thin films functionalized with CAR-T cells for the treatment of solid tumours [J]. Nat Biomed Eng, 2020, 4(2): 195-206. DOI: 10.1038/s41551-019-0486-0.

[36] LIANG Z, DONG J, YANG N, et al. Tandem CAR-T cells targeting FOLR1 and MSLN enhance the antitumor effects in ovarian cancer [J]. Int J Biol Sci, 2021, 17(15): 4365-4376. DOI: 10.7150/ijbs.63181.

[37] MUN SS, MEYERBERG J, PERARO L, et al. Dual targeting ovarian cancer by Muc16 CAR T cells secreting a bispecific T cell engager antibody for an intracellular tumor antigen WT1 [J]. Cancer Immunol Immunother, 2023, 72(11): 3773-3786. DOI: 10.1007/s00262-023-03529-w.

[38] WANG K, OSEI-HWEDIEH DO, WALHART TA, et al. B7-H3 CAR-T cell therapy combined with irradiation is effective in targeting bulk and radiation-resistant chordoma cancer cells [J]. J Immunother Cancer, 2025, 13(1): e009544. DOI: 10.1136/jitc-2024-009544.

[39] LIU G, ZHANG Q, LIU G, et al. Disruption of adenosine 2A receptor improves the anti-tumor function of anti-mesothelin CAR T cells both in vitro and in vivo [J]. Exp Cell Res, 2021, 409(1): 112886. DOI: 10.1016/j.yexcr.2021.112886.

[40] ZHANG X, SUN S, MIAO Y, et al. Docetaxel enhances the therapeutic efficacy of PSMA-specific CAR-T cells against prostate cancer models by suppressing MDSCs [J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2022, 148(12): 3511-3520. DOI: 10.1007/s00432-022-04248-y.

[41] WANG Y, HAN J, WANG D, et al. Anti-PD-1 antibody armored γδ T cells enhance anti-tumor efficacy in ovarian cancer [J]. Signal Transduct Target Ther, 2023, 8(1): 399. DOI: 10.1038/s41392-023-01646-7.

[42] FANG J, DING N, GUO X, et al. αPD-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.

（编辑　陈　姜）