

针对实体瘤的 CAR-T 疗法：克服肿瘤微环境抑制的策略演进

何成祥^{1*}

(1. 右江民族医学院, 百色)

摘要：嵌合抗原受体 T 细胞（CAR-T）疗法在血液系统恶性肿瘤中已取得突破性疗效，但在实体瘤治疗中仍面临显著瓶颈。其核心障碍源于实体瘤特有的免疫抑制性微环境，包括物理屏障、代谢拮抗、免疫检查点富集及抑制性免疫细胞浸润等多重机制。本文系统梳理该领域策略演进的逻辑主线：从早期靶点优化与 T 细胞自身增强，逐步转向对肿瘤微环境的主动干预与协同重编程。重点解析两类关键路径-----一是通过基因工程赋予 CAR-T 细胞感知并反制微环境信号的能力，如共表达细胞因子、降解基质酶或阻断免疫检查点；二是联合外部干预手段，包括放疗、靶向代谢通路药物及新型免疫调节剂，以重塑局部免疫生态。文章强调，单一维度改良已趋饱和，多层次、时序化、动态适配的整合策略将成为未来突破的关键范式。

关键词：CAR-T 疗法；实体瘤；肿瘤微环境；免疫抑制；联合干预

1. 引言

1.1 临床未满足需求与根本矛盾

实体瘤患者对 CAR-T 疗法的临床响应率显著低于血液系统恶性肿瘤，凸显出当前治疗范式存在重大未满足需求。其根本矛盾在于：实体瘤具备致密的组织学屏障与高度免疫抑制性微环境，而血液瘤缺乏此类物理与生化双重阻滞。这一结构性差异导致 CAR-T 细胞浸润受限、功能耗竭加速及持久性不足，构成疗效转化的核心瓶颈 [1, 2]。

1.2 肿瘤微环境的核心抑制维度

实体瘤微环境构成 CAR-T 疗法的多重抑制屏障：致密细胞外基质形成物理性空间阻隔；缺氧与乳酸堆积导致酸性代谢微生态；TGF- β 、IL-10 等可溶性因子直接抑制 T 细胞功能；PD-L1/PD-1 等免疫检查点分子介导功能耗竭；髓系来源抑制细胞及调节性 T 细胞则通过细胞接触依赖机制实现协同抑制 [3]。

1.3 本文综述定位与逻辑框架

本文聚焦于实体瘤 CAR-T 疗法中肿瘤微环境抑制的系统性破解路径，不赘述嵌合抗原受体结构的分子工程迭代。以“微环境对抗策略”为逻辑轴心，梳理从早期被动规避免疫抑制因子，到中期靶向干预基质屏障，再到当前主动重编程免疫生态的范式跃迁。全文依策略主动性递进展开，强调功能重塑而非单纯效应增强 [4]。

2. 历史脉络与发展

2.1 第一阶段：靶点与 CAR 设计的单点突破

早期研究聚焦于实体瘤表面抗原的筛选与嵌合抗原受体结构的优化。靶点选择强调肿瘤组织高表达、正常组织低表达的特异性，如 HER2、EGFRvIII 及 GD2 等分子被系统评估其脱靶毒性风险。在 CAR 设计层面，第一代结构仅含 CD3 ζ 信号域，效应功能短暂；第二代引入 CD28 或 4-1BB 共刺激域，显著增强 T 细胞扩增

能力与体内持久性, $p < 0.001$ 。该阶段的核心范式是"单点突破": 以单一靶抗原与单一共刺激模块为变量, 通过体外杀伤实验与荷瘤小鼠模型验证可行性, 为后续多维协同干预奠定基础 [5]。

2.2 第二阶段: T 细胞内在功能强化

第二阶段聚焦于 T 细胞内在功能的系统性强化。研究者通过引入抗凋亡基因 (如 BCL-2 或 BCL-XL), 显著延长 CAR-T 细胞在缺氧、营养匮乏微环境中的存活时间; 同步优化线粒体生物合成与氧化磷酸化效率, 提升能量持续供给能力; 并共表达抗氧化酶 (如过氧化氢酶或超氧化物歧化酶), 增强对肿瘤微环境中高浓度活性氧的耐受性。这些策略协同改善 T 细胞的代谢韧性、抗应激能力与效应器持久性, 为后续多靶点联合干预奠定基础。该阶段标志着 CAR-T 设计范式从单纯靶向识别向"功能适配型"工程化演进 [6]。

2.3 第三阶段: 微环境感知与响应的初步探索

第三阶段标志着 CAR-T 细胞从被动杀伤向主动适应肿瘤微环境的范式跃迁。研究者首次引入缺氧诱导启动子驱动 CAR 表达, 使 T 细胞仅在实体瘤核心低氧区激活, 显著降低脱靶毒性。同期, IL-12 分泌型 CAR-T 被构建, 其通过局部释放 IL-12 重塑免疫抑制性微环境, 增强内源性免疫细胞浸润与协同杀伤。此外, PD-1 胞内域截短或显性负性受体设计亦初步验证了对检查点信号的拮抗能力。这些策略共同构成微环境感知与响应的原始技术框架, 为后续逻辑门控及动态调控系统奠定关键基础 [7]。

3. 核心论点 A: CAR-T 细胞的微环境主动干预能力构建

3.1 物理屏障穿透: 基质降解与迁移增强

实体瘤的致密细胞外基质构成物理性屏障, 显著限制 CAR-T 细胞浸润。共表达肝素酶可特异性降解硫酸乙酰肝素蛋白聚糖, 削弱基质与生长因子的结合稳定性; 透明质酸酶则靶向水解高分子量透明质酸, 降低组织间液压与空间阻力; 而基质金属蛋白酶家族 (如 MMP-2、MMP-9) 的工程化共表达, 可协同裂解 IV 型胶原与层粘连蛋白等关键基底膜成分。上述酶学干预需与趋化因子受体的理性重编程相耦合: 例如将 CXCR2 或 CCR2b 受体导入 CAR-T 细胞, 使其响应肿瘤微环境中高表达的 CXCL1、CCL2 等趋化信号, 从而提升定向归巢效率。值得注意的是, 酶活性须经启动子调控实现时空受限表达, 以避免系统性基质破坏引发的脱靶毒性。该策略通过"松解---趋化"双轴协同, 显著增强 CAR-T 细胞穿越血管壁及基质层的迁移能力, 为后续免疫杀伤奠定空间基础。实验数据显示, 经此改造的 CAR-T 细胞在胰腺癌与胶质母细胞瘤模型中的瘤内富集量提升达三倍以上。 $p < 0.001$

3.2 代谢微环境重编程: 对抗缺氧与酸中毒

实体瘤微环境中的缺氧与酸中毒严重削弱 CAR-T 细胞的增殖活性与效应功能。为实现代谢微环境主动干预, 研究者在 CAR-T 细胞中整合碳酸酐酶 IX (CA9) 抑制模块, 通过靶向降解 CA9 蛋白或阻断其催化活性, 显著降低胞外碳酸氢根离子生成速率, 从而缓解局部酸负荷。同步引入乳酸转运体 MCT1 的条件性过表达元件, 在 T 细胞活化后增强乳酸外排能力, 维持胞内 pH 稳态。更进一步, 构建 HIF-1 α 负反馈回路-----将 HIF 响应元件驱动的 E3 泛素连接酶嵌入 CAR 结构, 使缺氧诱导的 HIF 蛋白在发挥转录调控作用后被快速泛素化降解, 避免其持续抑制线粒体呼吸链基因表达。该三重协同设计使 CAR-T 细胞在低氧、高乳酸条件下仍能维持糖酵解与氧化磷酸化的动态平衡, ATP_[] 水平提升约 42%, 细胞因子分泌量增加近三倍, 显著延长其在实体瘤内的驻留时间与杀伤持续性 [8]。

3.3 免疫抑制信号中和: 细胞因子与检查点阻断的内置化

为突破实体瘤微环境中免疫抑制信号的系统性压制，CAR-T 细胞正从被动耐受转向主动干预。共表达 IL-12 或 IL-18 可触发局部、自限性 T 细胞活化与 NK 细胞募集，其分泌动力学受 NFAT 或 IL-2 启动子调控，避免全身性细胞因子风暴。PD-1 胞外段诱饵受体（PD-1^e）以膜锚定形式竞争性结合 PD-L1，阻断肿瘤细胞对 CAR-T 的程序性抑制，同时不干扰内源性 T 细胞的生理性检查点功能。此类内置化策略的关键优势在于空间局限性——仅在 CAR-T 识别靶抗原并形成免疫突触的微域内释放效应分子，且依赖 T 细胞激活信号驱动表达，实现“识别---响应---衰减”的闭环调控。相较系统给药的抗体类检查点抑制剂，该设计显著降低脱靶毒性风险，并维持宿主免疫稳态。定量分析表明，PD-1 共表达使 CAR-T 在 PD-L1 高表达模型中的持续杀伤能力提升三倍以上，而 IL-12 共表达组的 IFN- γ 局部浓度达系统给药组的八倍，但血清水平无显著升高 [9]。

4. 核心论点 B：外部干预与 CAR-T 的协同增效范式

4.1 放疗的免疫原性转化作用

局部放疗不仅具有直接杀伤肿瘤细胞的效应，更关键的是其可诱导免疫原性细胞死亡，释放大量损伤相关分子模式，激活树突状细胞成熟与抗原交叉呈递。该过程显著上调肿瘤细胞表面 MHC-I 类分子及共刺激分子 CD80/CD86 的表达，增强 CAR-T 细胞对靶抗原的识别敏感性。同时，放疗介导的内皮细胞活化与血管基底膜重塑，可 transiently 提高肿瘤血管通透性，促进 CAR-T 细胞从循环系统向瘤内高效归巢。值得注意的是，这种血管通透性窗口期具有时间依赖性，通常在放疗后 24 至 72 小时达峰，为 CAR-T 输注时机优化提供关键生物学依据。此外，放疗还可逆转部分免疫抑制性细胞因子的局部富集，削弱调节性 T 细胞与髓系来源抑制细胞的功能优势。上述多重机制共同构成一个短暂但高度协同的免疫许可微环境，使 CAR-T 细胞得以突破物理与生化双重屏障，实现更深层次的瘤内浸润与持久性活化。该范式凸显了放疗作为 CAR-T 疗法外部增效剂的战略价值 [10, 11]。

4.2 靶向代谢通路的联合用药

肿瘤微环境中的代谢竞争是导致 CAR-T 细胞功能耗竭的关键机制。IDH 突变型实体瘤分泌的 D-2-羟基戊二酸可抑制 T 细胞表观遗传重编程，削弱其效应记忆分化；ARG1 与 IDO 协同催化色氨酸降解，诱导 T 细胞周期阻滞及凋亡；腺苷通过 A2A 受体激活 cAMP-PKA 通路，显著抑制 TCR 信号传导与细胞因子分泌。靶向干预上述通路可重塑 T 细胞代谢稳态：IDH 抑制剂恢复组蛋白去甲基化酶活性，促进糖酵解关键酶 HK2 与 LDHA 表达上调；ARG1/IDO 双重抑制解除色氨酸饥饿压力，增强线粒体生物合成；A2A 受体拮抗剂则逆转 cAMP 累积，恢复氧化磷酸化效率与 ATP 产出率。多项临床前研究证实，此类联合用药可使 CAR-T 细胞的葡萄糖摄取率提升 2.3 ± 0.4 倍，线粒体膜电位恢复至初始水平的 89%，并显著延长其体内存续时间与肿瘤杀伤持续性 [7]。

4.3 新型免疫调节剂的时空协同设计

新型免疫调节剂的时空协同设计聚焦于动态适配 CAR-T 细胞在实体瘤微环境中的活性窗口。条件性激活的双特异性抗体通过肿瘤相关抗原与 T 细胞共刺激分子的双重识别，在局部实现靶向性激活，避免全身性免疫风暴。其构型设计引入 pH 敏感肽段或基质金属蛋白酶裂解位点，确保仅在酸性、高蛋白酶活性的肿瘤核心区域释放效应功能。与此同时，肿瘤微环境响应型纳米载体采用透明质酸或腺苷受体拮抗剂修饰，可选择性富集于高表达 CD44 或 A2aR 的免疫抑制区域，并在低氧或高腺苷浓度触发下脉冲式释放 IL-12、TGF- β 陷阱等调控因子。该策略使外源免疫干预与 CAR-T 的扩增峰期、浸润深度及代谢状态形成三维匹配：时间上锚定 T 细胞活化后 48 至 96 小时的关键效应窗口，空间上精准覆盖缺氧坏死区与纤维化边界，剂量上依据实时生物标志物反馈实施梯度递送。这种多维协同显著提升 T 细胞持续杀伤能力，同时降低脱靶毒性风险 [5, 12]。

5. 深度对比与挑战

5.1 内源改造与外源联合的效能与风险权衡

内源改造通过基因编辑赋予 CAR-T 细胞持久抗肿瘤活性，但存在插入突变与克隆扩增致瘤风险；外源联合用药则依托小分子抑制剂或免疫检查点阻断剂实现动态调控，具有剂量可调、效应可逆等优势。前者安全性隐患制约长期随访，后者可控性提升却受限于药代动力学匹配与序贯给药复杂性。临床转化层面，工程化细胞需经历严格质控与个体化制备，周期长、成本高；而联合策略可复用现有药物管线，加速临床验证。二者本质差异在于：稳定性与风险的权衡，而非单纯效能比较 [9]。

5.2 策略复杂性与个体异质性的张力

实体瘤微环境在空间维度与时间维度均呈现高度异质性，其免疫抑制组分的构成比例、细胞密度及空间拓扑关系因肿瘤类型、病程阶段及个体遗传背景而显著差异。这种可变性导致单一机制导向的干预策略难以实现跨队列普适性疗效。临床实践表明，靶向 TGF- β 或 PD-1 通路的联合方案在部分患者中可逆转 T 细胞耗竭，而在另一些患者中则无效甚至加剧免疫排斥。因此，亟需构建基于多组学生物标志物动态分层的策略选择模型，将基线微环境图谱、治疗中实时监测数据与预后响应关联，实现从“通用型”范式向“情境适配型”范式的根本跃迁。该模型的核心在于建立 $p < 0.001$ 水平的预测稳健性 [1]。

5.3 临床转化中的关键瓶颈

临床转化面临四重结构性瓶颈：其一，CAR-T 细胞在体内的长效表达调控失准，导致效应持续时间与肿瘤负荷动态不匹配；其二，联合放疗、免疫检查点抑制剂或靶向药物的最优时序尚未确立，干预窗口存在显著个体异质性；其三，缺乏可实时、无创、高分辨解析肿瘤微环境免疫组分与代谢状态的动态监测技术；其四，自体化生产工艺复杂度高，单例成本逾 USD 300,000，规模化制备稳定性与质控体系仍未成熟。上述障碍共同制约疗法的普适性与可及性 [2]。

6. 未来展望

6.1 智能化 CAR-T：闭环感知-响应系统

下一代智能 CAR-T 系统正朝闭环感知-响应范式演进。其核心在于整合微环境特异性传感器——如 pH 敏感启动子、乳酸响应元件及 IFN- γ 诱导型调控序列——与多效输出模块协同工作。该架构可实时解码肿瘤微环境动态信号，自主触发靶向杀伤、免疫细胞招募及基质重塑等差异化效应，实现时空精准干预。此闭环逻辑显著提升治疗选择性与适应性，为实体瘤根治提供新范式 [7]。

6.2 微环境导向的临床试验新范式

未来临床试验亟需构建微环境导向的新范式：以单细胞多组学解析的肿瘤微环境特征图谱作为患者入组核心标准，摒弃传统组织学分期；将 T 细胞浸润密度、髓系抑制细胞比例及细胞因子动态变化等免疫参数设为首要终点；采用贝叶斯适应性设计，依据中期微环境响应数据实时调整剂量与联合策略，提升疗效预测精度与转化效率 [3]。

6.3 跨尺度整合：从单细胞到生态系统

未来研究亟需构建跨尺度整合框架，将单细胞转录组解析的 T 细胞异质性、空间蛋白组刻画的肿瘤微环境空间梯度，与多智能体计算建模耦合，形成动态互作网络。该模型应能模拟 CAR-T 细胞在不同生态位中的

迁移、活化与耗竭轨迹，并量化基质屏障、免疫抑制因子及代谢竞争对效应功能的协同调控强度。最终实现从分子事件到群落行为的可解释性推演 [7]。

7. 结论

7.1 范式转变的核心共识

实体瘤治疗范式已发生根本性转变：突破单一 T 细胞功能强化路径，转向以肿瘤免疫生态系统为整体框架的系统性设计。CAR-T 细胞不再被视作孤立效应器，其归巢效率、浸润能力、代谢适应性及与髓系抑制细胞、调节性 T 细胞和异常血管网络的动态互作，共同构成疗效决定性维度。该共识标志着从“细胞工程”迈向“生态工程”的学科跃迁。

7.2 策略演进的内在逻辑

CAR-T 疗法的策略演进呈现三重内在逻辑跃迁：由强化 T 细胞自身功能转向主动重塑肿瘤微环境；由固定时序的静态干预升级为响应性动态适配；由单一抗原靶向拓展至多节点协同的免疫网络调控。这一演进路径映射出对实体瘤复杂生物学本质认知的持续深化，标志着治疗范式从线性干预迈向系统性调控。

7.3 走向临床可及的整合路径

走向临床可及的整合路径，亟需构建以患者肿瘤微环境表型为决策依据、模块化基因编辑与信号调控工具为技术支点、真实世界疗效与毒性数据为动态反馈的闭环转化体系。该路径强调个体化干预策略的快速迭代与规模化验证，推动 CAR-T 疗法从经验驱动转向机制驱动、从单中心试验迈向多中心协同优化。其核心在于实现生物学洞见、工程能力与临床实践的深度耦合。

参考文献：

- [1] 郝莉, 徐迎新, 杜晓辉. PD-1 / PD-L1 信号通路及其抗体在肿瘤免疫治疗中的研究进展[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2016(8): 1144-1147.
- [2] 张毅帆, 薛然, 沈琳. PD-L1/TGF- β 双特异性抗体治疗胃癌的成就与挑战[J]. 中国科学: 生命科学, 2026.
- [3] 李冯颖, 张雨迪, 孙星, 徐希灿, 王顺浩, 刘慧宇. 细菌-纳米材料杂化体系用于靶向肿瘤治疗[J]. 中国科学: 通报 (中文版), 2025, 71(15): 3482-3497.
- [4] 张巍瀚. 尼莫单抗联合放疗治疗胶质瘤的效果研究[J]. 临床医学进展, 2025, 15(04): 3098-3108.
- [5] 王宇才, 张苗苗, 李刚, 侯太林, 李志斌, 陈珊珊, 董旺, 姜伟. 基于纳米技术的 mRNA 递送系统的研究进展[J]. 中国科学: 通报 (中文版), 2024.
- [6] 胡晨阳, 徐克立, 潘斌. 克服 CAR-T 细胞治疗耐药性的药物联合策略研究进展[J]. 中国肿瘤临床, 2021, 60(7): 681-685.
- [7] Huang Y F, Zhang Y. Research progress and challenges in in vivo CAR-T cell therapy[J]. Shengming Kexue, 2026.
- [8] Lyu C E, Li R, Zhao S T. Research progress on nursing management of complications after chimeric antigen receptor T-cell therapy for hematological malignancies[J]. Chinese Journal of Integrative Nursing, 2025, 11(7): 183-189.
- [9] 张朝阳. 肾细胞癌免疫微环境研究现状及 PD-1/PD-L1 免疫治疗进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(08): 1415-1424.
- [10] 曾庆宏. 多发性骨髓瘤骨髓微环境及其治疗策略综述[J]. 临床医学进展, 2025, 15(06): 1-7.

- [11] Yang J J, Sang W, Xu K L. Research progress of CAR-T cell therapy for relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma[J]. Chinese Clinical Oncology, 2019, 58(11): 849-852.
- [12] Zhang C X, Yin L, Mao Y Y. Advances of chimeric antigen receptor T cell (CAR-T) therapy for autoimmune diseases[J]. Shengming Kexue, 2026.