

嵌合抗原受体 T 细胞治疗在心肌纤维化中的研究进展

李好 郑琦 杨琳 李双秀 孙林

(昆明医科大学第二附属医院心血管内科, 云南 昆明 650032)

【摘要】 嵌合抗原受体 T(CAR-T) 细胞治疗是目前细胞免疫治疗中最热门的研究领域, 在肿瘤治疗中有着辉煌的成就。随着研究的深入, CAR-T 细胞治疗在非肿瘤疾病中也有着重大的突破。CAR-T 细胞作为过继性 T 细胞的一种, 结合了抗体的抗原结合特性和 T 细胞的效应功能, 能靶向消除特定的细胞。对于尚无有效治疗措施的心肌纤维化, CAR-T 细胞治疗可能是一个新的治疗思路与方向。现就目前 CAR-T 细胞治疗在心肌纤维化中的研究进展做一综述。

【关键词】 嵌合抗原受体 T 细胞治疗; 细胞免疫治疗; 心肌纤维化

【DOI】 10. 16806/j. cnki. issn. 1004-3934. 2024. 05. 015

Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy in Myocardial Fibrosis

LI Hao, ZHENG Qi, YANG Lin, LI Shuangxiu, SUN Lin

(Department of Cardiology, The Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650032, Yunnan, China)

【Abstract】 Chimeric antigen receptor T(CAR-T) cell therapy is currently the hottest research field in cellular immunotherapy, and has made brilliant achievements in tumor treatment. With the deepening of research, CAR-T cell therapy has also made a major breakthrough in non-tumor diseases. CAR-T cells, a type of adoptive T cell, combine the antigen-binding properties of antibodies with the effector function of T cells to target the elimination of specific cells. For myocardial fibrosis which there is no effective treatment, CAR-T cell therapy may be a new treatment idea and direction. This article reviews the current research progress of CAR-T cell therapy in myocardial fibrosis.

【Keywords】 Chimeric antigen receptor T cell therapy; Cellular immunotherapy; Myocardial fibrosis

近年来, 细胞治疗作为一种安全有效的治疗手段, 在临床治疗中的作用越来越突出。细胞治疗领域的范围仍在不断扩大, 使用其他免疫细胞和基质细胞治疗的新技术仍在研究中, 而目前最火热的细胞治疗是嵌合抗原受体 T(chimeric antigen receptor T, CAR-T) 细胞治疗。CAR-T 细胞在肿瘤治疗, 尤其是血液肿瘤治疗中疗效显著, 成为发展最迅速的肿瘤免疫疗法。自 2017 年美国食品药品监督管理局批准 Kymriah 上市以来, 截至 2023 年 1 月, 共有 7 款 CAR-T 细胞治疗药物获得批准^[1]。然而 CAR-T 细胞治疗远不止于肿瘤治疗, 在心血管疾病中也有新的研究进展。

1 CAR-T 细胞治疗概述

嵌合抗原受体(chimeric antigen receptor, CAR) 分子是一种采用抗体识别区替换 T 细胞受体(T cell receptor, TCR) 胞外识别区的抗体-TCR 嵌合分子, 其不再依赖主要组织相容性复合体的限制性识别, 并通过 TCR-CD3 复合体信号转导通路发挥作用, 产生强有力

的 T 细胞活化效应。CAR-T 细胞直接与靶细胞表面的特异性抗原相结合而被激活, CD3 ζ 链上的信号转导结构域磷酸化后引发下游信号转导, 这个过程类似于 TCR 信号转导^[2], 激活的 T 细胞通过释放穿孔素、颗粒酶 B 等直接杀伤靶细胞, 同时还通过释放细胞因子募集内源性免疫细胞杀伤靶细胞, 从而达到治疗目的。

CAR 分子结构通常由胞外抗原结合域、铰链区、跨膜区、T 细胞激活结构域以及一个或多个胞内共刺激结构域组成。根据细胞内结构域可将 CAR 分子分为 5 代。第 1 代 CAR 分子由胞外抗原识别区即单链可变片段、融合跨膜区和 TCR 的 CD3 ζ 链信号转导结构域组成, 由于缺乏共刺激因子, 第 1 代 CAR-T 细胞显示出低增殖性, 限制了其应用。第 2 代 CAR 分子添加了 CD28 或 4-1BB 等共刺激结构域, 位于跨膜区和 CD3 信号转导域之间^[3]。美国食品药品监督管理局批准上市的 6 款 CAR-T 产品均为第 2 代 CAR-T 细胞^[4]。第 3 代 CAR 分子包含两个共刺激分子, 最常见

的是同时添加了 CD28 和 4-1BB 两个共刺激结构域,这一代 CAR-T 细胞增强了细胞内信号转导,表现出更好的增殖能力、杀伤活性和持久性,但可能导致更严重的副作用和更快的 T 细胞耗竭^[2]。在第 2 代 CAR 分子的基础上添加共表达的细胞因子,比如白细胞介素(interleukin, IL)-2,这意味着第 4 代 CAR-T 细胞的诞生,这代 CAR-T 细胞的活化可促进所需细胞因子的产生和分泌,重塑免疫微环境,实现多功能治疗^[5]。第 5 代 CAR-T 细胞同样基于第 2 代,添加了激活其他信号通路的共刺激结构域,比如插入了 IL-2 受体链,通过激活酪氨酸蛋白激酶-信号转导子及转录激活因子途径促进细胞因子的信号传递^[6]。此外,还有许多新策略应用于 CAR-T 细胞治疗,例如双靶 CAR-T 细胞^[7]、CAR-T 细胞联合免疫调节剂^[8]及可循环 CAR^[9]等,这些新型的策略为 CAR-T 细胞治疗提供了新思路。

CAR-T 技术的发展历程已有 30 余年,已在血液肿瘤治疗中取得了辉煌成绩。在实体瘤治疗中也有研究^[10]证明 CAR-T 细胞治疗的有效性及其安全性。而在非肿瘤适应证中(如感染性疾病^[11]、自身免疫性疾病^[12]、移植排斥^[13]和衰老^[14]等),CAR-T 细胞治疗也展开了初步的探讨研究。

2 CAR-T 细胞治疗心肌纤维化

有数据^[15]显示,心血管疾病是中国居民的首位死因。而心肌纤维化是多种心血管疾病(如心肌梗死、高血压、心肌炎和主动脉狭窄等)发展至一定阶段的共同病理改变,能导致诸多不良后果^[16],也是引起终末期心力衰竭的关键因素。抑制心肌纤维化可改善心血管疾病患者的预后,但目前针对心肌纤维化的临床干预和治疗十分有限^[17]。

心肌纤维化是缺血、缺氧、炎症等损伤性因素造成的心脏细胞外基质(extracellular matrix, ECM)过量沉积为特征的一种病理过程^[18]。成纤维细胞活化为肌成纤维细胞是心肌纤维化的中心事件,肌成纤维细胞产生和沉积 ECM 蛋白,为受损的心脏提供局部机械支持^[19],但 ECM 的过度积聚也使心脏失去正常功能。由于肌成纤维细胞在心肌纤维化中的核心作用,许多研究将抑制肌成纤维细胞的功能作为心肌纤维化的治疗方向^[20-21]。

CAR-T 细胞是一种特异 T 细胞,其靶向性、杀伤活性和持久性均优于机体自然产生的 T 细胞,利用 CAR-T 细胞特异性地消除肌成纤维细胞有望成为一种治疗心肌纤维化的新方法。为研究 CAR-T 细胞在体内是否可靶向肌成纤维细胞,2019 年美国宾夕法尼亚大学的 Aghajanian 等^[22]构建了心脏成纤维细胞上

表达人工抗原卵清蛋白(ovalbumin, OVA)的小鼠,并使用靶向 OVA 肽的 CAR-T 细胞治疗心肌纤维化的 OVA 小鼠,发现治疗组小鼠的心肌纤维化显著减少。该研究表明 CAR-T 细胞可靶向肌成纤维细胞,可能是一种治疗心肌纤维化的有效方法,但还需进一步探索 CAR-T 细胞治疗心肌纤维化的最佳靶标。

鉴于成纤维细胞活化蛋白(fibroblast activation protein, FAP)的表达是肿瘤相关成纤维细胞的重要特征,FAP 靶向的 CAR-T 细胞已被改造用于治疗各种实体瘤,如间皮瘤、肺癌和胰腺癌^[23],且具有一定的疗效,说明 FAP 可作为一个 CAR-T 细胞识别的有效靶点。Aghajanian 等^[22]通过 RNA 序列数据库,分析心脏病患者左心室组织样本的基因表达数据,发现 FAP 在衰竭的肥厚型心肌病和扩张型心肌病样本中的表达显著上调。且发生纤维化的心脏中肌成纤维细胞高表达 FAP,因此可设计一种靶向 FAP 的 CAR-T 细胞特异性消除肌成纤维细胞,延缓心肌纤维化的进程。Aghajanian 等^[22]通过逆转录病毒在体外将小鼠脾脏分离的 T 淋巴细胞改造为 FAP CAR-T 细胞后,转移到心肌纤维化小鼠体内,发现在转移治疗组中小鼠心肌纤维化显著减少,心脏功能得到改善,且无明显的毒副作用。在此基础上,2022 年美国宾夕法尼亚大学的 Rurik 等^[24]通过脂质纳米颗粒(lipid nanoparticle, LNP)技术实现体内改造 T 淋巴细胞,LNP 经血液循环可定向至 T 淋巴细胞表面并被胞吞至细胞内,LNP 包裹的 CAR-mRNAs 在胞质中逃逸、翻译及表达,最终在小鼠体内产生功能化的 FAP CAR-T 细胞。不同于慢病毒递送 CAR 基因,LNP 递送的 CAR-mRNAs 未整合到 T 淋巴细胞基因组中,而是在胞质中翻译产生 CAR 分子并表达至 T 淋巴细胞表面。这些 CAR 分子在 T 细胞分裂过程中自然缺失,在改善心肌纤维化的同时也规避了过度抑制纤维化的问题。基于以上研究,无论是在体外产生 FAP CAR-T 细胞再转移至小鼠体内,还是直接在小鼠体内产生 FAP CAR-T 细胞都能有效抑制心肌纤维化,改善心脏功能,但这种 CAR-T 细胞治疗心肌纤维化的方法仍处于试验阶段,未来需更多的研究证实其有效性和安全性。此外,CAR-T 细胞治疗是否能用于治疗其他心血管疾病(如心肌病、心律失常及动脉粥样硬化等)也需进一步的分析与探索。

3 CAR-T 细胞治疗心肌纤维化面临的挑战及对策

3.1 影响 CAR-T 细胞治疗有效性的相关因素

CAR 分子的结构对 T 淋巴细胞的增殖能力及作用时间至关重要。而 CAR-T 细胞在体内的增殖能力及作用时间是影响其治疗效果的重要因素。目前具有 CD28 或 4-1BB 共刺激结构域的第 2 代 CAR-T 细胞

是最常用的 CAR 分子结构。CD28 共刺激分子会诱导出一种生命周期短但细胞杀伤活性较高且分泌大量 IL-2 等细胞因子的 T 细胞类型。对应的,设计有 4-1BB 共刺激分子的 CAR-T 细胞,虽然其细胞因子分泌水平较低,但其在体内的扩增和持续性更强。目前在有关 CAR-T 细胞治疗心肌纤维化的研究中,所使用的均是 CD28 共刺激分子^[22,24],4-1BB 二代 CAR-T 细胞靶向消除肌成纤维细胞的效能如何尚未可知。

CAR-T 细胞耗竭影响其治疗的有效性。当 CAR-T 细胞耗竭时将失去效应功能和自我更新能力,影响治疗效果。在感染性疾病和肿瘤环境中存在许多促进耗竭的因素,如炎症、调节性 T 细胞所衍生的细胞因子、代谢压力和持续性抗原刺激等,调控这些因素可缓解耗竭,提升 CAR-T 细胞的疗效^[25]。然而在 CAR-T 细胞治疗心肌纤维化方面暂无 T 细胞耗竭的相关研究,受损和发生纤维化的心脏中存在的促耗竭因素以及调控措施需进一步探索研究。不同靶点的 CAR-T 细胞作用时间有所差异,这与其生长半衰期的长短有重要关系。在一项使用 FAP CAR-T 细胞抗小鼠多种皮下移植瘤的研究中发现,FAP CAR-T 细胞的生长半衰期很短^[26],治疗心肌纤维化时二次注射 FAP CAR-T 细胞可延长其作用时间,治疗第 8 周时仍可有效抑制纤维化^[22]。因此,对于半衰期较短的 CAR-T 细胞可通过重复治疗的手段达到持久治疗的目的。

抗原逃逸及产生抗性将严重降低 CAR-T 细胞的治疗效果。在 CAR-T 细胞治疗中,肿瘤细胞上的靶抗原可能发生丢失,CAR-T 细胞将无法有效识别和清除肿瘤细胞,称为抗原逃逸。也有一些肿瘤细胞通过降低抗原密度、抗原编码基因突变、谱系转换^[27]等逃避 CAR-T 细胞的攻击,进而影响疗效,使肿瘤患者不能获得长期缓解。针对这些导致 CAR-T 细胞治疗产生抗性的问题,发现新的靶抗原十分重要。有研究^[28]表明,不同亚群的成纤维细胞可能以细胞特异性的方式对不同的损伤模型作出反应。例如,在心肌梗死等缺血性损伤中,心外膜来源的成纤维细胞可能在驱动左心室前壁区域性严重纤维化中发挥重要作用。而压力超负荷后容易发生严重纤维化的区域,心内膜来源的成纤维细胞比心外膜来源的成纤维细胞增殖更明显。成纤维细胞的遗传清除可明显减少其增殖,减轻心肌纤维化的严重程度,并减缓心脏功能下降的进程。因此,寻找不同亚群成纤维细胞表面的特异性表达抗原,设计更具特异性的 CAR 分子,可实现针对不同病因下心肌纤维化的 CAR-T 细胞治疗,增强其治疗的有效性。

3.2 CAR-T 细胞治疗的安全性

细胞因子释放综合征(cytokine release syndrome,

CRS)是 CAR-T 细胞治疗时最常见的不良反应,是由于淋巴细胞活化导致的大量细胞因子(如 IL-6、 γ 干扰素等)释放而引起的全身炎症反应,可导致血管扩张性休克、毛细血管渗漏等,进而导致器官受损,最终危及生命^[29]。临床上常用托珠单抗,阻断 IL-6 受体及其相关信号转导,从而缓解 CRS。而 CAR 分子的结构与 CRS 的发生有重要的联系,如 CD28 共刺激结构域较 4-1BB 更易引发 CRS,设计细胞因子释放较低的 CAR 分子,将是解决 CRS 最有潜力的方法。在 CAR 分子中引入 IL-6 短发夹 RNA 序列,可产生 IL-6 敲低的 CAR-T 细胞,从而减少了 IL-6 的释放和 CRS 的发生,且不影响其治疗效果^[30]。在 CAR-T 细胞治疗心肌纤维化的临床前研究中,尚无对 CAR 分子的特殊设计,且在治疗中并无 CRS 产生^[22],这奠定了 CAR-T 细胞治疗心肌纤维化的安全基础,但设计安全性更高的 CAR 分子对其向临床研究及应用转换十分重要。

脱靶效应是指 CAR-T 细胞在攻击靶细胞时,误伤了同样表达靶抗原的正常组织细胞,从而引起正常组织损伤,是 CAR-T 细胞治疗最主要的副作用来源之一。肌成纤维细胞表面的 FAP 已被作为 CAR-T 细胞治疗心肌纤维化的靶点,但 FAP 在骨髓基质细胞和成骨细胞中同样高表达,因此,通过 CAR-T 细胞系统性清除 FAP 表达阳性的细胞可能会导致严重的贫血、骨量减少及恶病质状态^[31]。基于此,寻找更有效、更安全的靶点是 CAR-T 细胞治疗心肌纤维化实现临床转换的重要前提。

虽然通过 CAR-T 细胞可消除肌成纤维细胞,减轻心肌纤维化,但肌成纤维细胞产生的 ECM 对损伤部位的修复十分重要,纤维化不足会导致受损部位失去正常的机械支撑,在心脏中可能会发生心室扩张,甚至破裂的情况,在皮肤等其他器官中可能会导致愈合不良。因此在达到疗效的同时也要避免过度地消除肌成纤维细胞。具有可控性的 CAR-T 治疗策略是一个值得研究和发展的方向。通过在 CAR 分子中加入一个“开关”,可精确地调控治疗的部位、持续的时间和强度^[32]。其中,基于小分子的“开关”已成功应用于多项 CAR 分子设计^[33]。基于异硫氰酸荧光素/叶酸的“开关”,可通过时空和剂量依赖性的方式充当 CAR-T 细胞和靶细胞之间的拟免疫突触,将 CAR-T 细胞转变为“开启”状态。利用雷帕霉素诱导 FKBP12 和 FRB 结合域的组装可控制 CAR-T 细胞的激活。rimiducid 可诱导胱天蛋白酶-9 二聚化并促进过度活化的 CAR-T 细胞凋亡。因此,小分子有望通过人为地在“开”和“关”状态之间切换,赋予 CAR-T 细胞功能灵活性。其次,使用非病毒技术可实现 T 细胞中 CAR 的瞬时表达,确保了 CAR-T 细胞治

疗的有限持久性。目前较为常见的非病毒技术包括转座子和 mRNA 载体技术等^[34]。2022 年,宾夕法尼亚大学团队利用 LNP 作为 FAP CAR-mRNAs 的载体在小鼠体内产生了瞬时表达 CAR 分子的 T 细胞,避免了过度抑制纤维化的问题^[24]。

4 总结与展望

CAR-T 细胞治疗作为现阶段最值得研究和发展的细胞免疫疗法已在血液肿瘤的治疗中发挥出了显著的疗效,并且在治疗实体瘤及非肿瘤疾病中也有着巨大的潜力。虽然目前多数 CAR-T 细胞治疗尚处于实验室研究或临床前试验阶段,而且在心肌纤维化中的研究尚少,但随着 mRNA 载体、电穿孔、基因编辑和细胞制造等技术的不断进步与完善,有望设计出兼顾高效性和安全性、更适用于心肌纤维化治疗及能更加精准调控的 CAR-T 细胞,为治疗心肌纤维化提供新的研究思路 and 方向。

参 考 文 献

- [1] Saez-Ibanez AR, Upadhyaya S, Partridge T, et al. Landscape of cancer cell therapies: trends and real-world data [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2022, 21 (9): 631-632.
- [2] Huang R, Li X, He Y, et al. Recent advances in CAR-T cell engineering [J]. *J Hematol Oncol*, 2020, 13 (1): 86.
- [3] Locke FL, Ghobadi A, Jacobson CA, et al. Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1-2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20 (1): 31-42.
- [4] 韦楠, 陈天平, 刘洪军. 嵌合抗原受体 T 细胞在儿童复发难治性急性淋巴细胞白血病中的研究进展 [J]. *中国当代儿科杂志*, 2023, 25 (2): 210-216.
- [5] Chmielewski M, Abken H. TRUCKS, the fourth-generation CAR T cells: current developments and clinical translation [J]. *Adv Cell Gene Ther*, 2020, 3 (3): e84.
- [6] Ragoonanan D, Sheikh IN, Gupta S, et al. The evolution of chimeric antigen receptor T-cell therapy in children, adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia [J]. *Biomedicine*, 2022, 10 (9): 2286.
- [7] Xie B, Li Z, Zhou J, et al. Current status and perspectives of dual-targeting chimeric antigen receptor T-cell therapy for the treatment of hematological malignancies [J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14 (13): 3230.
- [8] 董佳艺, 陈斯泽, 邵丽娟, 等. 嵌合抗原受体 T 细胞疗法联合免疫调节剂治疗实体瘤研究进展 [J]. *实用医学杂志*, 2022, 38 (21): 2643-2648.
- [9] Li W, Qiu S, Chen J, et al. Chimeric antigen receptor designed to prevent ubiquitination and downregulation showed durable antitumor efficacy [J]. *Immunity*, 2020, 53 (2): 456-470. e6.
- [10] Daei Sorkhabi A, Mohamed Khosroshahi L, Sarkesh A, et al. The current landscape of CAR T-cell therapy for solid tumors: mechanisms, research progress, challenges, and counterstrategies [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1113882.
- [11] Maldini CR, Claiborne DT, Okawa K, et al. Dual CD4-based CAR T cells with distinct costimulatory domains mitigate HIV pathogenesis in vivo [J]. *Nat Med*, 2020, 26 (11): 1776-1787.
- [12] Zhang B, Wang Y, Yuan Y, et al. In vitro elimination of autoreactive B cells from rheumatoid arthritis patients by universal chimeric antigen receptor T cells [J]. *Ann Rheum Dis*, 2021, 80 (2): 176-184.
- [13] Sicard A, Lamarche C, Speck M, et al. Donor-specific chimeric antigen receptor Tregs limit rejection in naive but not sensitized allograft recipients [J]. *Am J Transplant*, 2020, 20 (6): 1562-1573.
- [14] Amor C, Feucht J, Leibold J, et al. Senolytic CAR T cells reverse senescence-associated pathologies [J]. *Nature*, 2020, 583 (7814): 127-132.
- [15] 中国心血管健康与疾病报告编写组, 胡盛寿. 中国心血管健康与疾病报告 2021 概要 [J]. *中国循环杂志*, 2022, 37 (6): 553-578.
- [16] Lopez B, Ravassa S, Moreno MU, et al. Diffuse myocardial fibrosis: mechanisms, diagnosis and therapeutic approaches [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2021, 18 (7): 479-498.
- [17] Webber M, Jackson SP, Moon JC, et al. Myocardial fibrosis in heart failure: anti-fibrotic therapies and the role of cardiovascular magnetic resonance in drug trials [J]. *Cardiol Ther*, 2020, 9 (2): 363-376.
- [18] Wang Y, Wang M, Samuel CS, et al. Preclinical rodent models of cardiac fibrosis [J]. *Br J Pharmacol*, 2022, 179 (5): 882-899.
- [19] de Boer RA, de Keulenaer G, Bauersachs J, et al. Towards better definition, quantification and treatment of fibrosis in heart failure. A scientific roadmap by the Committee of Translational Research of the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology [J]. *Eur J Heart Fail*, 2019, 21 (3): 272-285.
- [20] Liu M, López de Juan Abad B, Cheng K. Cardiac fibrosis: myofibroblast-mediated pathological regulation and drug delivery strategies [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2021, 173: 504-519.
- [21] Bugg D, Bailey LRJ, Bretherton RC, et al. MBNL1 drives dynamic transitions between fibroblasts and myofibroblasts in cardiac wound healing [J]. *Cell Stem Cell*, 2022, 29 (3): 419-433. e10.
- [22] Aghajanian H, Kimura T, Rurik JG, et al. Targeting cardiac fibrosis with engineered T cells [J]. *Nature*, 2019, 573 (7774): 430-433.
- [23] Rodriguez Garcia A, Palazon A, Noguera-Ortega E, et al. CAR-T cells hit the tumor microenvironment: strategies to overcome tumor escape [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 1109.
- [24] Rurik JG, Tombacz I, Yadegari A, et al. CAR T cells produced in vivo to treat cardiac injury [J]. *Science*, 2022, 375 (6576): 91-96.
- [25] Franco F, Jaccard A, Romero P, et al. Metabolic and epigenetic regulation of T-cell exhaustion [J]. *Nat Metab*, 2020, 2 (10): 1001-1012.
- [26] Wang LC, 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.
- [27] 杨迪雅, 孔祥辉, 周秀梅. 嵌合抗原受体疗法在肿瘤免疫治疗中的研究进展 [J]. *中国细胞生物学学报*, 2023, 45 (3): 557-568.
- [28] Han MY, Liu ZX, Liu L, et al. Dual genetic tracing reveals a unique fibroblast subpopulation modulating cardiac fibrosis [J]. *Nat Genet*, 2023, 55 (4): 665-678.
- [29] Wang Z, Han W. Biomarkers of cytokine release syndrome and neurotoxicity related to CAR-T cell therapy [J]. *Biomark Res*, 2018, 6: 4.
- [30] Zhou JE, Sun L, Jia Y, et al. Lipid nanoparticles produce chimeric antigen receptor T cells with interleukin-6 knockdown in vivo [J]. *J Control Release*, 2022, 350: 298-307.
- [31] Sun Y, Ma M, Cao D, et al. Inhibition of fap promotes cardiac repair by stabilizing BNP [J]. *Circ Res*, 2023, 132 (5): 586-600.
- [32] Sun S, Hao H, Yang G, et al. Immunotherapy with CAR-modified T cells: toxicities and overcoming strategies [J]. *J Immunol Res*, 2018, 2018: 2386187.
- [33] Zheng Y, Nandakumar KS, Cheng KS. Optimization of CAR-T cell-based therapies using small-molecule-based safety switches [J]. *J Med Chem*, 2021, 64 (14): 9577-9591.
- [34] Moretti A, Ponzo M, Nicolette CA, et al. The past, present, and future of non-viral CAR T cells [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 867013.

收稿日期: 2023-11-29