

Trop2 CAR-T细胞疗法在肺腺癌治疗中的前景与挑战： 从基础研究到临床转化

蔡新培¹ 徐芹芹^{2*} 郭海梅³

1. 青海大学 青海西宁 810000

2. 青海大学附属人民医院 青海西宁 810000

3. 青海大学医学院 青海西宁 810000

摘要：本综述探讨了Trop2作为肺腺癌治疗的潜在靶点，并分析了Trop2 CAR-T细胞疗法的研究进展。尽管其在体内外研究中展示出显著的抗肿瘤活性，但其临床应用仍面临脱靶效应、肿瘤微环境影响等挑战，本综述提出了可能的解决策略，为该疗法的临床转化提供了指导，并期待其能在更多肿瘤治疗中展现出显著的疗效。

关键词：Trop2；肺腺癌；CAR-T

引言

肺腺癌是非小细胞肺癌（NSCLC）的主要类型，约占所有肺癌病例的40%，具有高度异质性和侵袭性^[1]。近年来，肺腺癌的发病率逐年上升，尤其在女性和不吸烟人群中呈现显著增长趋势，严重影响全球人类健康。尽管传统的手术、放疗、化疗在肺腺癌早期治疗中取得了一定成效，但对中晚期患者效果有限，且副作用显著。靶向疗法和免疫检查点抑制剂（如PD-1/PD-L1抑制剂）的引入，虽能延长部分患者的生存期，但仍存在耐药性和疗效不佳的问题，无法满足治疗需求^[2]。肺腺癌的复杂性及其与免疫微环境的相互作用，使得开发更具特异性和持续疗效的疗法迫在眉睫。因此，Trop2 CAR-T细胞疗法作为一种新兴的靶向免疫疗法，显示出显著潜力，有望为肺腺癌治疗提供新的解决方案。免疫疗法通过调动机体免疫系统识别并杀伤肿瘤细胞，已成为肿瘤治疗的重要方法。CAR-T细胞疗法（嵌合抗原受体T细胞疗法）是一种基因工程化的免疫疗法，通过在患者T细胞表面表达特异性抗原受体，实现对肿瘤

细胞的精准靶向和高效杀伤。最初在血液系统肿瘤中取得显著疗效，为实体瘤治疗提供了新的思路。相较传统疗法，CAR-T细胞疗法具有高度特异性、自主增殖能力和持久的免疫记忆优势^[3]。然而，其在实体瘤中的应用仍面临肿瘤微环境抑制、非靶向毒性等挑战，需进一步优化设计以提高安全性和有效性。

一、Trop2蛋白在肺腺癌中的生物学作用

Trop2（Trophoblast cell-surface antigen 2）是一种跨膜糖蛋白，隶属于细胞黏附分子家族，其结构包含一个短的胞外结构域、一个跨膜区域和一个细胞内尾部。Trop2通过其胞内尾部信号传导功能，调控多种细胞过程，如增殖、黏附和迁移^[4]。在多种癌症类型中，Trop2的过度表达与侵袭性表型及不良预后密切相关，提示其在肿瘤进展中起重要作用。Trop2的高表达特性使其成为理想的肿瘤靶点，为癌症靶向疗法（如CAR-T细胞疗法）的开发提供了良好的分子基础。Trop2在肿瘤生长和转移中发挥关键作用，其过度表达与多种恶性肿瘤的侵袭性和高转移性密切相关。在肺腺癌中，Trop2通过多条信号通路促进肿瘤细胞增殖和抗凋亡，例如通过激活PI3K/AKT、Ras/MAPK等通路，增强细胞增殖信号并抑制凋亡过程。此外，Trop2还能够调控细胞间黏附和细胞外基质降解，促进肿瘤细胞的浸润与迁移^[4-5]。研究表明，Trop2表达水平越高，肿瘤细胞的侵袭和转移能力越强，并与患者的预后不良密切相关。由于Trop2在肿瘤生长与转移中的重要作用，它已成为一种极具潜力

作者简介：

第一作者：蔡新培，男，医师，在读硕士生，研究方向：肺癌发生发展及治疗耐药相关机制研究。

第三作者：郭海梅，女，青海大学医学院，研究方向：肺癌的流行病学特征及临床意义。

通讯作者：徐芹芹，女，副主任医师，硕士、博士生导师，研究方向：肺癌临床研究。

的靶向分子，通过靶向Trop2进行干预有望抑制肿瘤的恶性进展。Trop2作为肺腺癌靶向治疗靶点具有高度合理性，主要基于其在肺腺癌细胞中的高表达及其对肿瘤进展的推动作用^[4]。研究显示，Trop2在正常组织中的表达较低，而在肺腺癌等多种恶性肿瘤中呈现高表达，且其表达水平与肿瘤侵袭性和患者预后不良密切相关。这种高度特异性的表达模式使得Trop2成为一个理想的靶点，能够实现肿瘤细胞的精准攻击而避免对正常细胞的伤害。此外，Trop2通过多条信号通路（如PI3K/AKT和Ras/MAPK）调控肿瘤细胞的增殖和抗凋亡能力，并促进上皮-间质转化（EMT），从而增强肿瘤细胞的转移能力^[5]。因此，基于Trop2的靶向疗法（如Trop2 CAR-T细胞疗法）有望抑制肺腺癌的生长和转移，为患者提供更有效和精准的治疗选择。

二、Trop2 CAR-T细胞疗法的设计与作用机制

CAR-T细胞疗法（Chimeric Antigen Receptor T-cell therapy）是一种创新性的免疫疗法，通过基因工程改造患者自身的T细胞，使其能够特异性识别并杀伤肿瘤细胞。其核心原理是将特异性抗原受体（CAR）基因导入T细胞，使T细胞表面表达一种嵌合抗原受体^[6]。CAR结构通常包含四部分：胞外的抗原识别域、铰链区、跨膜区和胞内信号转导域。抗原识别域一般由单链抗体片段构成，可识别肿瘤特异性抗原，如CD19、Trop2等。铰链区和跨膜区负责稳定CAR的结构并将信号传导至细胞内。胞内信号域通常包含CD3 ζ 等激活分子，能够诱导T细胞活化、增殖和分泌细胞毒性分子，从而杀死靶细胞。CAR-T疗法的发展可追溯至20世纪90年代，经历了从早期单一信号域到双信号域甚至多信号域的进化，以增强疗效和持久性^[7]。CAR-T疗法在血液系统恶性肿瘤中取得显著疗效，尤其在难治性或复发性急性淋巴细胞白血病（ALL）和弥漫性大B细胞淋巴瘤（DLBCL）中表现出较高的缓解率。然而，CAR-T疗法在实体瘤的应用仍然面临诸多挑战，包括肿瘤微环境抑制、非靶向毒性及细胞持久性不足等问题。Trop2 CAR-T细胞在体外和体内模型中展现出显著的抗肿瘤活性，其作用机制主要依赖于对Trop2高表达的肿瘤细胞的特异性识别和杀伤。在体外模型中，Trop2 CAR-T细胞通过其嵌合抗原受体（CAR）与Trop2靶点高效结合，激活T细胞内的信号传导通路，特别是CD3 ζ 和共刺激分子的激活，诱导T细胞快速释放细胞毒性分子（如穿孔素和颗粒酶）和细胞因子（如IFN- γ 和TNF- α ），从而杀死Trop2阳

性肿瘤细胞。这种特异性杀伤有效减少了对正常细胞的非靶向毒性，增强了疗效^[8]。在体内模型（如小鼠异种移植模型）中，Trop2 CAR-T细胞在肿瘤部位富集，持续识别并杀伤肿瘤细胞，导致肿瘤体积显著缩小^[8]。此外，Trop2 CAR-T细胞还能通过免疫记忆功能在体内长时间存活，提高治疗的持久性。体内实验还表明，这些CAR-T细胞能够部分克服肿瘤微环境中的免疫抑制因素，保持较高的抗肿瘤效力。然而，研究也显示，肿瘤微环境中的抑制性细胞和分子对Trop2 CAR-T细胞的持续杀伤力存在一定影响，需要进一步优化以提升其抗肿瘤潜力^[9]。

三、Trop2 CAR-T细胞治疗肺腺癌的临床前研究进展

在Trop2 CAR-T细胞疗法的研究中，临床前动物模型的建立和评价至关重要，主要用于评估其安全性和有效性。通常采用人源肿瘤细胞系或患者来源的异种移植小鼠模型（PDX模型），将人肺腺癌细胞注入免疫缺陷小鼠体内，从而模拟人类肿瘤在体内的生长特性。这些模型不仅能反映Trop2在肿瘤中的特异性表达，还能测试CAR-T细胞在体内的抗肿瘤效果^[10]。通过这些模型，研究人员可以观察到Trop2 CAR-T细胞在小鼠体内的扩增、迁移及其与肿瘤的相互作用，同时监测肿瘤体积变化和生存时间，以评估疗效。此外，动物模型还可用于检测治疗的非靶向毒性，如正常组织是否受到影响，以及潜在的免疫副作用（如细胞因子释放综合征）。这种评价方式为Trop2 CAR-T疗法在临床应用前提供了关键的安全性和有效性数据。在临床前研究中，Trop2 CAR-T细胞在多种体外和体内模型中表现出显著的抗肿瘤活性。体外实验表明，Trop2 CAR-T细胞能够特异性识别并杀伤表达Trop2的肺腺癌细胞，且随着T细胞与肿瘤细胞比例的增加，杀伤效果显著增强。同时，Trop2 CAR-T细胞在体外环境中大量释放细胞因子（如IFN- γ 和TNF- α ），进一步支持其抗肿瘤作用。在体内异种移植小鼠模型中，Trop2 CAR-T细胞通过识别Trop2阳性肿瘤细胞，显著抑制了肿瘤生长，延长了小鼠的生存期。此外，实验观察到Trop2 CAR-T细胞在肿瘤部位高效聚集并保持持续的杀伤活性。相比对照组，小鼠的肿瘤体积显著减小，甚至在部分案例中实现完全消退^[11]。这些研究表明，Trop2 CAR-T细胞具有良好的抗肿瘤效果和持续活性，为其在肺腺癌的临床应用奠定了理论基础。在临床前研究中，对Trop2 CAR-T细胞的副作用和安全

性评估至关重要，以确保在未来的临床应用中能够平衡疗效与安全性。Trop2 CAR-T细胞虽对Trop2高表达的肺腺癌细胞具有较好的靶向杀伤作用，但其潜在的非靶向毒性仍是关注重点，特别是对低水平表达Trop2的正常组织的影响。动物实验中，研究人员评估了Trop2 CAR-T细胞在正常组织中的滞留情况和对组织的伤害，观察到在靶组织外的毒性较低，但仍存在轻微的非靶向效应^[12]。此外，Trop2 CAR-T细胞治疗可能引发细胞因子释放综合征（CRS），一种因免疫系统过度激活导致的全身性炎症反应。在小鼠模型中，监测了CRS相关的细胞因子水平，以评估其引发的风险。研究表明，通过引入自杀基因或药物开关等调控机制，可以有效降低CRS的发生风险。这些安全性评估数据为未来的临床试验设计提供了重要参考，确保在发挥治疗作用的同时最大程度降低副作用。

四、Trop2 CAR-T细胞在肺腺癌治疗中的临床研究现状

在Trop2 CAR-T细胞治疗肺腺癌的临床研究中，设计合理的临床试验至关重要，通常采用分阶段的试验流程。I期临床试验旨在评估其安全性、耐受性及剂量范围，主要观察患者对Trop2 CAR-T细胞的耐受情况和副作用发生率^[13]。II期试验则聚焦于疗效评估，通过观察肿瘤缩小率、生存期延长等数据来验证其初步疗效。目前已有多个针对Trop2 CAR-T的临床试验在进行中，初步结果显示该疗法在部分患者中具有一定的肿瘤控制效果。同时，试验中也在不断优化剂量和给药频率，以提高疗效并减少副作用。这些研究进展为Trop2 CAR-T疗法在肺腺癌中的进一步应用奠定了基础。Trop2 CAR-T细胞治疗在早期临床试验中显示出一定的疗效，部分肺腺癌患者在接受治疗后肿瘤体积显著缩小，甚至实现部分缓解或完全缓解。初步疗效数据显示，Trop2 CAR-T细胞能够有效识别并杀伤Trop2阳性肿瘤细胞，同时具有一定的体内持久性，延长了患者的无进展生存期（PFS）^[14]。然而，在安全性方面，部分患者出现了细胞因子释放综合征（CRS）等免疫相关副作用，且严重程度各异。通过剂量调整和药物管理，部分CRS症状得到有效控制。这些初步结果验证了Trop2 CAR-T在肺腺癌治疗中的潜力，但仍需进一步优化以提高疗效并控制副作用。Trop2 CAR-T细胞疗法在肺腺癌治疗中引发了一系列伦理和监管问题，主要集中在治疗的高风险性和潜在严重副作用，如细胞因子释放综合征（CRS）和非靶向毒性^[14]。此外，

该疗法的个体化特性和高昂成本也限制了其普及性，可能加剧医疗资源不平等。伦理审查和严格的监管要求确保患者知情同意、风险最小化，并促进疗法的安全性和可及性，这些问题需要在未来的试验和推广中谨慎应对。

五、Trop2 CAR-T细胞疗法在肺腺癌治疗中的挑战

在Trop2 CAR-T细胞疗法的应用中，非靶向毒性和肿瘤免疫逃逸是主要挑战。非靶向毒性指的是CAR-T细胞可能识别并攻击低水平表达Trop2的正常细胞，导致组织损伤。这在肺腺癌治疗中尤其需要关注，因为部分正常组织也可能表达Trop2，从而增加治疗的风险。另一方面，肿瘤细胞通过多种机制实现免疫逃逸，如下调Trop2表达、分泌免疫抑制因子、或激活抑制性免疫细胞（如Tregs）^[15]。这些机制削弱了Trop2 CAR-T的疗效，使肿瘤细胞得以存活并继续生长。因此，未来的研究需优化CAR-T设计，通过双靶点策略或调控免疫微环境等方式，降低非靶向毒性并克服免疫逃逸。Trop2 CAR-T细胞在体内的持久性和持续有效性对其治疗肺腺癌的成功至关重要，但仍面临挑战。CAR-T细胞的体内存活时间往往受限，尤其是在实体瘤的免疫抑制微环境中，T细胞容易快速衰竭，导致治疗效果减弱。免疫抑制因子（如TGF- β 和IL-10）以及抑制性细胞（如Tregs和髓源性抑制细胞）进一步削弱了CAR-T细胞的活性^[7]。此外，CAR-T细胞的早期耗竭会降低其对抗肿瘤的持久性，影响长期疗效。为改善这一问题，研究者正在探索如加入共刺激信号（如4-1BB）或通过基因工程增强耐受性的策略，以延长Trop2 CAR-T细胞的持久性和抗肿瘤效果。

六、Trop2 CAR-T疗法未来的改进方向与研究展望

为提高Trop2 CAR-T细胞的抗肿瘤效果和安全性，研究者正积极进行工程化改造。首先，通过在CAR结构中加入额外的共刺激信号域（如4-1BB或OX40），增强T细胞的活化和持久性，以提高其在肿瘤微环境中的耐受性。其次，应用基因编辑技术（如CRISPR-Cas9）敲除抑制性受体（如PD-1），减少免疫抑制效应，增强T细胞的功能^[16]。此外，设计自杀基因或“安全开关”模块，使得在治疗过程中若出现严重副作用，可通过药物激活该模块来终止CAR-T细胞活性，以提高疗法的安全性。这些工程化改造有望优化Trop2 CAR-T疗法，提高其在肺腺癌中的应用效果与安全性。为进一步提升Trop2 CAR-T细胞在肺腺癌治疗中的效果，研究者正探索与其他治疗手段的联合策略。将Trop2 CAR-T疗法与PD-1/PD-L1抑制剂联合应用，可以解除肿瘤微环境中

的免疫抑制，增强CAR-T细胞的持续活性和抗肿瘤效力^[17-18]。此外，结合低剂量化疗或放疗有助于减少肿瘤负荷，释放更多肿瘤抗原，从而激发免疫系统对肿瘤的攻击。其他免疫疗法（如溶瘤病毒或细胞因子疗法）的联合应用也被研究，以改善CAR-T细胞在实体瘤中的渗透性和扩增能力。多种疗法的联合应用不仅可以提高Trop2 CAR-T细胞的治疗效果，还可能延缓或克服肿瘤免疫逃逸，为肺腺癌患者提供更全面的治疗选择。为了提高Trop2 CAR-T细胞疗法在肺腺癌中的安全性和特异性，定向给药和可控系统的发展成为重要研究方向。定向给药通过纳米载体、靶向递送系统或局部注射等方式，将CAR-T细胞精确导入肿瘤部位，减少其在正常组织中的分布，从而降低非靶向毒性^[18]。此外，可控系统（如“自杀基因”或药物诱导开关）允许在出现不良反应时快速终止CAR-T细胞活性。例如，可利用小分子药物诱导CAR-T细胞凋亡或失活，控制其作用时间。这些定向和可控技术能够显著提高Trop2 CAR-T疗法的安全性，为肺腺癌患者提供更为精确、个性化的治疗选择，减少副作用并增强治疗效果。

结论

Trop2 CAR-T细胞疗法在肺腺癌治疗中展现出显著潜力，凭借其对Trop2高表达肿瘤细胞的特异性识别和强效杀伤，成为一种创新的靶向治疗手段。初步临床前和临床研究显示出其在控制肿瘤生长和延长患者生存方面的积极效果。然而，应用中仍面临多重挑战，包括非靶向毒性、肿瘤免疫逃逸、细胞持久性不足以及可能引发的细胞因子释放综合征（CRS）。此外，如何平衡疗效与安全性、降低成本、提升治疗的可及性也需进一步探索。未来，通过优化工程化设计、结合多种治疗策略及发展定向可控技术，Trop2 CAR-T细胞疗法有望在肺腺癌治疗中实现更广泛和更安全的应用。进一步研究和优化Trop2 CAR-T细胞疗法在肺腺癌中的应用具有重要意义，尤其是在提升疗效、改善安全性和延长细胞持久性方面^[19]。未来研究需专注于降低非靶向毒性、克服肿瘤微环境的免疫抑制，并提高CAR-T细胞的体内持久性。此外，工程化改造和定向给药技术的发展，有望显著提升治疗精度和患者耐受性。随着这些问题的逐步解决，Trop2 CAR-T疗法或将成为肺腺癌治疗的重要组成部分，尤其适用于对传统疗法耐药的患者。展望未来，该疗法有潜力与其他免疫疗法、靶向药物及化疗手段形成协

同作用，进一步提高肺腺癌患者的生存率和生活质量^[20]。

参考文献

- [1]Chen L, Chen F, Li J, et al. CAR-T cell therapy for lung cancer: Potential and perspective[J]. Thorac Cancer, 2022,13(7):889-899.DOI:10.1111/1759-7714.14375.
- [2]Sun R, Hou Z, Zhang Y, et al. Drug resistance mechanisms and progress in the treatment of EGFR-mutated lung adenocarcinoma[J]. Oncol Lett, 2022,24(5):408. DOI:10.3892/ol.2022.13528.
- [3]Taromi S, Firat E, Simonis A, et al. Enhanced AC133-specific CAR T cell therapy induces durable remissions in mice with metastatic small cell lung cancer[J]. Cancer Lett, 2022,538:215697.DOI:10.1016/j.canlet.2022.215697.
- [4]Qiu S, Zhang J, Wang Z, et al. Targeting Trop-2 in cancer: Recent research progress and clinical application[J]. Biochim Biophys Acta Rev Cancer, 2023,1878(4):188902. DOI:10.1016/j.bbcan.2023.188902.
- [5]Wen Y, Ouyang D, Zou Q, et al. A literature review of the promising future of TROP2: a potential drug therapy target[J]. Ann Transl Med, 2022,10(24):1403.DOI:10.21037/atm-22-5976.
- [6]Holstein S A, Lunning M A. CAR T-Cell Therapy in Hematologic Malignancies: A Voyage in Progress[J]. Clin Pharmacol Ther, 2020,107(1):112-122.DOI:10.1002/cpt.1674.
- [7]Huang J, Huang X, Huang J. CAR-T cell therapy for hematological malignancies: Limitations and optimization strategies[J]. Front Immunol, 2022,13:1019115.DOI:10.3389/fimmu.2022.1019115.
- [8]Schepisi G, Gianni C, Palleschi M, et al. The New Frontier of Immunotherapy: Chimeric Antigen Receptor T (CAR-T) Cell and Macrophage (CAR-M) Therapy against Breast Cancer[J]. Cancers (Basel), 2023,15(5).DOI:10.3390/cancers15051597.
- [9]Lin Y J, Mashouf L A, Lim M. CAR T Cell Therapy in Primary Brain Tumors: Current Investigations and the Future[J]. Front Immunol, 2022,13:817296.DOI:10.3389/fimmu.2022.817296.
- [10]Chen Q, Lu L, Ma W. Efficacy, Safety, and

Challenges of CAR T-Cells in the Treatment of Solid Tumors[J]. *Cancers (Basel)*, 2022,14(23).DOI:10.3390/cancers14235983.

[11]Corti C, Venetis K, Sajjadi E, et al. CAR-T cell therapy for triple-negative breast cancer and other solid tumors: preclinical and clinical progress[J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2022,31(6):593-605.DOI:10.1080/13543784.2022.2054326.

[12]Esmailzadeh A, Hadiloo K, Jabbari M, et al. Current progress of chimeric antigen receptor (CAR) T versus CAR NK cell for immunotherapy of solid tumors[J]. *Life Sci*, 2024,337:122381.DOI:10.1016/j.lfs.2023.122381.

[13]Chen Q, Lu L, Ma W. Efficacy, Safety, and Challenges of CAR T-Cells in the Treatment of Solid Tumors[J]. *Cancers (Basel)*, 2022,14(23).DOI:10.3390/cancers14235983.

[14]Qiu S, Zhang J, Wang Z, et al. Targeting Trop-2 in cancer: Recent research progress and clinical application[J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2023,1878(4):188902. DOI:10.1016/j.bbcan.2023.188902.

[15]Ye F, Dewanjee S, Li Y, et al. Advancements in

clinical aspects of targeted therapy and immunotherapy in breast cancer[J]. *Mol Cancer*, 2023,22(1):105.DOI:10.1186/s12943-023-01805-y.

[16]Zheng Z, Li S, Liu M, et al. Fine-Tuning through Generations: Advances in Structure and Production of CAR-T Therapy[J]. *Cancers (Basel)*, 2023,15(13). DOI:10.3390/cancers15133476.

[17]Yang Y H, Liu J W, Lu C, et al. CAR-T Cell Therapy for Breast Cancer: From Basic Research to Clinical Application[J]. *Int J Biol Sci*, 2022,18(6):2609-2626. DOI:10.7150/ijbs.70120.

[18]Balagopalan L, Moreno T, Qin H, et al. Generation of antitumor chimeric antigen receptors incorporating T cell signaling motifs[J]. *Sci Signal*, 2024,17(846):eadp8569. DOI:10.1126/scisignal.adp8569.

[19]Patel S R, Das M. Small Cell Lung Cancer: Emerging Targets and Strategies for Precision Therapy[J]. *Cancers (Basel)*, 2023,15(16).DOI:10.3390/cancers15164016.

[20]李博乐, 冯红蕾, 魏枫, 等. 肿瘤抗体药物偶联物的研发进展和挑战[J]. *中国肿瘤临床*, 2022, 49(16): 850-857.