

前 言

结直肠癌（colorectal cancer, CRC）是全球范围内发病率和死亡率均较高的恶性肿瘤之一。尽管现代医学在结直肠癌的早期诊断和综合治疗方面取得了显著进展，但晚期结直肠癌的治疗效果仍不尽如人意，随着肿瘤免疫治疗领域的迅速发展，嵌合抗原受体（chimeric antigen receptor, CAR）修饰的细胞免疫疗法，包括嵌合抗原受体自然杀伤细胞治疗（chimeric antigen receptor NK-cell therapy, CAR-NK 细胞治疗）和嵌合抗原受体T细胞治疗（chimeric antigen receptor-T cell therapy, CAR-T 细胞治疗），在肿瘤治疗领域展现出巨大潜力。这些方法已在血液系统肿瘤中取得显著临床效果，其在实体肿瘤治疗的应用前景也逐渐明朗。

在结直肠癌治疗过程中，肿瘤免疫逃逸机制成为临床攻克的一大挑战。肿瘤细胞通过各种机制干扰或逃避免疫系统的识别与清除功能，从而逃避免疫监视，导致治疗效果受限。CAR-NK/CAR-T 细胞治疗通过基因工程技术，将患者自身的NK细胞或T细胞改造为能够精准识别并高效杀伤肿瘤细胞的“定制化”免疫细胞，理论上能够克服这一免疫逃逸屏障，为结直肠癌患者带来新的治疗希望。目前，CAR-NK/CAR-T 细胞治疗在结直肠癌领域的临床研究尚处于试验阶段，但早期的研究和实验结果已显示其对部分患者的有效性。

本书旨在为临床医师、研究人员及患者提供较为全面、实用的结直肠癌 CAR-NK/CAR-T 细胞治疗方案。书中将系统介绍 CAR-NK/CAR-T 细胞治疗的基本原理、研究进展、在结

直肠癌治疗中的应用前景、临床管理策略，以及面临的挑战和发展方向。同时，我们将深入探讨免疫学、代谢学和肿瘤微环境等因素在 CAR-NK/CAR-T 细胞治疗中的重要作用，以帮助读者全面理解这一创新性治疗模式的潜力与局限性。

随着 CAR-NK/CAR-T 细胞治疗技术的持续发展和不断优化，未来的治疗方案将朝着更加个性化和精准化的方向迈进。我们期待本书能够为结直肠癌的治疗提供新的思路，推动这一领域的持续进步，最终实现治疗效果的显著提升和患者生存质量的改善。

本书相关内容获得浙江省重大科技专项“领雁计划”项目（编号：2023C03061 和 2026C02A1098）的资助。

编 者
2025 年 11 月

目 录

第一章 结直肠癌概述	1
一、结直肠癌的病理学与生物学	1
二、结直肠癌的临床分期与诊断	5
三、结直肠癌的治疗现状	9
第二章 CAR-NK/CAR-T 细胞治疗概述	20
一、CAR-NK/CAR-T 细胞治疗的基本原理	20
二、CAR-NK/CAR-T 细胞治疗的历史与发展	22
三、细胞治疗在血液系统肿瘤中的成功应用及经验 教训	25
第三章 结直肠癌中的 CAR-NK/CAR-T 细胞治疗	29
一、CAR-NK/CAR-T 细胞治疗在结直肠癌中的应用 前景	29
二、肿瘤靶抗原选择	35
三、CAR-NK/CAR-T 细胞治疗的设计与优化	38
四、正在进行的结直肠癌 CAR-NK/CAR-T 细胞治疗的 临床研究	47
第四章 CAR-NK/CAR-T 细胞治疗中的免疫学及生物学 问题	53
一、细胞耗竭	53
二、基于信号通路的 CAR-T 细胞功能调控策略	55
第五章 CAR-NK/CAR-T 细胞治疗的临床管理	58
一、CAR-NK/CAR-T 细胞治疗前的患者评估	58

二、CAR-NK/CAR-T 细胞治疗的实施	61
三、回输后医护、CRC 的注意事项	63
四、不良反应监测与管理	66
第六章 患者与家属指南	75
一、患者教育与支持	75
二、治疗期间的心理支持	77
三、康复与随访建议	78
第七章 细胞因子释放综合征的不良反分级、主要症状 及干预措施	79
参考文献	80

第一章 结直肠癌概述

一、结直肠癌的病理学与生物学

(一) 病理学概述

结直肠癌 (colorectal cancer, CRC) 是临床常见的恶性肿瘤, 多起源于结肠或直肠上皮细胞。其发生发展呈渐进演变过程, 由腺瘤性病变 (良性息肉) 逐步进展为癌变。结直肠癌的病理学特点是肿瘤细胞具有恶性生物学行为, 包括增殖过快、局部侵袭、血管生成及远处转移。结直肠癌根据组织学特点可以分为多种亚型, 最常见的是腺癌, 其他类型 (如黏液腺癌、印戒细胞癌和小细胞癌等) 则较为少见。

(二) 结直肠癌的分子通路机制

结直肠癌的分子通路机制复杂且多样, 通常涉及基因突变、表观遗传改变及肿瘤微环境 (tumor microenvironment, TME) 的变化。以下是结直肠癌发生的关键分子通路机制。

1. Wnt/ β -catenin 信号通路

该通路在结直肠癌的发生发展中起着核心作用。正常情况下, β -catenin 在细胞质中与破坏性复合物结合, 维持其低表达水平。而在结直肠癌细胞中, 存在 APC 基因 (腺瘤性结肠息肉病基因) 突变, 可破坏这一复合物, 使 β -catenin 稳定积累并进入细胞核, 激活下游基因的转录, 从而促进细胞增殖、抑制分化并增强细胞存活能力, 推动肿瘤发生发展。

2. p53 通路失活

p53 是细胞周期的调节因子, 也是重要的肿瘤抑制基因,

起到检测 DNA 损伤和调控细胞凋亡的作用。在结直肠癌中，p53 蛋白的失活是癌变的重要因素，导致细胞对 DNA 损伤的修复功能丧失，使其得以逃避程序性细胞死亡，进一步积累遗传损伤，推动肿瘤的发生和转移。

3. 转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β) 信号通路的改变

TGF- β 是调节细胞生长、分化、凋亡及免疫反应的重要因子。在结直肠癌中，TGF- β 受体和 Smad 蛋白的突变常导致该通路的功能丧失。TGF- β 信号通路失活通常与肿瘤的早期进展、浸润性行为及转移性特征有关，尤其在肿瘤微环境中，它可能通过改变免疫细胞的功能促进肿瘤免疫逃逸。

4. PI3K/AKT/mTOR 信号通路

该通路是细胞增殖、代谢调节、存活及自噬的核心通路。该通路在结直肠癌中通过 *PIK3CA* 基因突变或 *PTEN* 抑制等机制异常激活，推动肿瘤的增殖、血管生成及肿瘤细胞的存活。此外，mTOR 信号通路的激活还与肿瘤免疫逃逸及治疗抵抗密切相关。

(三) 突变谱与癌基因

结直肠癌的发生与多种基因突变及表观遗传改变密切相关，这些改变通常涉及多个关键通路，导致细胞增殖失控、抗凋亡功能增强、侵袭性增加及免疫逃逸。常见的基因突变类型如下。

1. 腺瘤性结肠息肉病 (adenomatous polyposis coli, APC) 基因突变

APC 基因突变是结直肠癌的早期驱动突变之一，常见于家

族性腺瘤性息肉病 (familial adenomatous polyposis, FAP) 患者。*APC* 基因突变导致 Wnt/ β -catenin 通路异常激活, 促进细胞增殖并抑制分化, 从而导致腺瘤形成。

2. *KRAS* 基因突变

KRAS 基因尤以 G12D、G12V 位点突变最为常见, 是结直肠癌的高频突变类型, 在 30%~50% 的患者中均有检出。*KRAS* 基因突变使该蛋白处于持续激活状态, 增强了 PI3K/AKT 信号通路和 MAPK 信号通路的活性, 促进肿瘤细胞增殖与生长。该突变常与治疗抵抗相关。

3. *BRAF* 基因突变

BRAF 基因突变, 尤其是 V600E 位点突变, 可见于 5%~10% 的结直肠癌患者中。*BRAF* 基因突变与结直肠癌不良预后密切相关, 且携带该突变的肿瘤常表现为黏液腺癌表型。该基因突变通过激活 MAPK 信号通路促进肿瘤的生长和转移。

4. *TP53* 基因突变

TP53 基因突变是结直肠癌中最常见的突变之一, 尤其是在肿瘤的进展过程中。该基因的失活会导致细胞周期控制的紊乱, 增强细胞对 DNA 损伤的耐受性, 促进肿瘤增殖。

5. *PIK3CA* 基因突变

PIK3CA 基因突变可在 20%~30% 的结直肠癌患者中发生, 激活 PI3K/AKT 信号通路, 促进细胞增殖并抑制凋亡。

6. DNA 错配修复 (mismatch repair, MMR) 缺陷与微卫星不稳定性 (microsatellite instability, MSI)

在一些结直肠癌患者中, DNA 错配修复基因, 如 *MLH1*、*MSH2*、*MSH6*、*PMS* 出现缺陷, 导致 MSI。MSI 高的结直肠

癌通常具有较好的免疫治疗反应，如免疫检查点抑制剂[程序性死亡蛋白-1/程序性死亡蛋白配体-1（PD-1/PD-L1）抑制剂]疗效较好。MMR 缺陷与遗传性非息肉病性结直肠癌综合征（林奇综合征，Lynch syndrome）相关。

7. *HER2* 基因扩增

HER2 基因扩增通常伴随表皮生长因子受体（epidermal growth factor receptor, EGFR）通路的激活。*HER2* 基因通过自我磷酸化激活下游信号通路，促进细胞增殖、抑制凋亡、增强肿瘤细胞的迁移及侵袭能力。*HER2* 基因扩增可能与结直肠癌的化疗抵抗性及免疫逃逸相关，影响肿瘤微环境中免疫细胞的活性。研究表明，*HER2* 基因扩增的结直肠癌患者可能表现出较差的预后，包括更高的转移风险和较低的生存率。

8. 表观遗传改变

结直肠癌不仅受到基因突变的影响，表观遗传改变（如 DNA 甲基化、组蛋白修饰、非编码 RNA 的表达变化）也起着至关重要的作用。DNA 的异常甲基化是结直肠癌中常见的表观遗传改变，通常与肿瘤抑制基因沉默有关。通过表观遗传改变，肿瘤细胞能够逃避正常的细胞周期控制和凋亡机制，促进肿瘤的发展。

结直肠癌的发生是一个多因素、多步骤的过程，涉及多种基因突变及细胞信号通路异常。这些基因突变和通路异常不仅为肿瘤细胞提供了增殖与生存优势，还改变了肿瘤微环境，使其具有免疫逃逸、血管生成及转移的能力。深入了解结直肠癌的分子机制及突变谱有助于制定更为精准的治疗策略，并推动靶向治疗与免疫治疗的发展。

二、结直肠癌的临床分期与诊断

（一）结直肠癌的临床分期

结直肠癌的临床分期对治疗决策、预后评估和随访计划至关重要。目前临床最常用的分期系统是 TNM 分期系统（美国癌症联合委员会第九版），该系统由美国癌症联合委员会（AJCC）与国际抗癌联盟（UICC）共同制定，用于描述癌症的程度和扩展情况。

1. T 原发性肿瘤（primary tumor）

（1）TX：原发性肿瘤无法评价。

（2）T0：无原发性肿瘤证据，如在切除标本中未发现肿瘤，但区域淋巴结有癌转移。

（3）Tis：原位癌（黏膜内癌），肿瘤局限于上皮内或侵犯黏膜固有层（上皮内或黏膜内），包括高级别上皮内瘤变/重度异型增生。

（4）T1：肿瘤侵犯黏膜下层。

（5）T2：肿瘤侵犯固有肌层。

（6）T3：肿瘤穿透固有肌层到达浆膜下或无腹膜覆盖的结肠旁组织。

（7）T4：肿瘤穿透脏腹膜（浆膜）或直接侵犯/粘连邻近器官或结构。

T4a：肿瘤穿透脏腹膜（包括大体穿透或显微镜下穿透）。

T4b：肿瘤直接侵犯或粘连邻近器官或结构。

注：①腹膜反折以上（如升结肠、降结肠），T4a 指穿透浆膜（脏腹膜）；T4b 指侵犯邻近器官（如小肠、腹壁、其他肠袢、输尿管、膀胱、阴道等）。②腹膜反折以下（如直肠下

段），T4a 指肿瘤穿透固有肌层到达直肠系膜脂肪组织（无腹膜覆盖）；T4b 指肿瘤直接侵犯邻近器官，如精囊腺、前列腺、阴道、骶骨、盆壁肌肉等。直肠没有真正的浆膜，因此穿透固有肌层进入系膜脂肪即为 T3。③粘连：显微镜下证实粘连处有肿瘤侵犯可归类为 T4b，否则仅记录为粘连。

2. N 区域淋巴结（regional lymph node）

（1）NX：区域淋巴结无法评价。

（2）N0：无区域淋巴结转移。

（3）N1：1~3 枚区域淋巴结转移，或者任何数目的肿瘤沉积（tumor deposit, TD），且所有可识别的淋巴结均为阴性。

N1a：1 枚区域淋巴结转移。

N1b：2~3 枚区域淋巴结转移。

N1c：无区域淋巴结转移，但在浆膜下、肠系膜或无腹膜覆盖的结直肠旁组织中有肿瘤沉积。

注：TD 指在远离原发肿瘤的结直肠周围脂肪组织（淋巴引流途径）中，存在离散的肿瘤结节，且没有可辨认的淋巴结或血管神经结构残留。无论大小（即使小于 0.2cm），只要符合 TD 定义，即视为区域淋巴结转移的等价物（N1c）。如果小于 0.2cm 的结节有规则的淋巴结形态，则归类为淋巴结转移（N1a/b），否则归类为 TD（N1c）。

（4）N2：4 枚或以上区域淋巴结转移。

N2a：4~6 枚区域淋巴结转移。

N2b：7 枚或以上区域淋巴结转移。

3. M 远处转移（distant metastasis）

（1）M0：无远处转移。

(2) M1: 有远处转移。

M1a: 转移局限于一个器官或部位, 如肝、肺、卵巢、非区域淋巴结。

M1b: 转移累及两个或两个以上器官/部位。

M1c: 腹膜转移 (不论是否伴有其他器官部位转移)。

(二) 结直肠癌分期举例

通过组合 T、N、M 的不同分期, 可以得出结直肠癌的临床分期。

1. I 期 见表 1-1。

2. II 期 见表 1-1。

3. III 期 见表 1-1。

表 1-1 结直肠癌的临床分期 I ~ III 期

分期	T 分期	阳性淋巴结数	癌结节
I	T1	0	0
II	IIa	T2	0
		T1	≥ 1
	IIb	T1	0
		T2	≥ 1
		T2	0
		T3	0
III		T1	≥ 1
		T2	≥ 1
	III a	T2	0
		T3	≥ 1
	III b	T3	0
		T2	≥ 1
		T3	≥ 1

续表

分期	T 分期	阳性淋巴结数	癌结节
Ⅲ	T3	≥ 5	0
	Ⅲ b T4a	0~4	0
	T4b	0~2	0
	T3	≥ 5	≥ 1
	T4a	0~4	≥ 1
	Ⅲ c T4a	≥ 5	任何
	T4b	0~2	≥ 1
	T4b	≥ 3	任何

4. IV期

IVa: 任何 T, 任何 N, M1a。

IVb: 任何 T, 任何 N, M1b。

IVc: 任何 T, 任何 N, M1c。

(三) 结直肠癌临床分期常用检查

1. 影像学检查

影像学检查在结直肠癌的诊断与分期中具有至关重要的作用,尤其在评估肿瘤局部侵袭范围、区域淋巴结转移及远处转移方面。

(1) 计算机断层扫描(CT): ①腹部 CT, 用于评估肿瘤的局部浸润情况及淋巴结、肝脏、腹膜、网膜等脏器是否存在转移; ②胸部 CT, 评估肺部是否存在转移。

(2) 磁共振成像(MRI): ①肛门直肠部位 MRI, 能够更好地评估直肠及肛门肿瘤的分期、局部扩展及淋巴结情况; ②肝脏部位 MRI, 能够更好地评估肝脏病灶的性质、数目、大小及解剖部位。

(3) 正电子发射计算机体层成像 (PET-CT): 结合 CT 的解剖成像和 PET 的功能成像, 用于评估肿瘤的代谢活性, 尤其适用于检测肿瘤的远处转移。

2. 结肠镜病理检查

结肠镜病理检查是结直肠癌诊断的“金标准”。通过可视化结肠和直肠内腔, 直接观察到肿瘤的存在、位置、大小、形态等, 并可进行活检, 获取组织样本进行病理学分析。

3. 生物标志物检测

生物标志物检测是用于辅助诊断、预后评估和治疗监测的重要工具。用于结直肠癌诊断与分期的常见生物标志物如下。

(1) 癌胚抗原 (CEA): 一种广泛用于结直肠癌监测的肿瘤标志物。它常用于评估治疗反应、复发风险及预后。然而, CEA 在一些早期结直肠癌中可能不敏感, 因此不能单独用于诊断。

(2) 糖类抗原 19-9 (CA 19-9): 通常在结直肠癌、胰腺癌、胆管癌等消化系统肿瘤中常呈异常升高。其特异性低于 CEA, 但在结直肠癌中仍有一定的辅助诊断价值。

三、结直肠癌的治疗现状

近年来, 结直肠癌在诊断与治疗方面虽取得显著进展, 但仍是重大的公共健康问题。治疗结直肠癌的方法通常依据肿瘤的分期、位置、患者的整体健康状况及其他个体化因素进行选择。现代结直肠癌治疗主要包括手术治疗、化疗、靶向治疗及免疫治疗, 这些治疗方法有时可以联合应用, 以达到最佳治疗效果。

(一) 手术治疗

手术治疗是早期结直肠癌的主要治疗方式。对于大多数局

限性结直肠癌，手术切除是唯一有效的治愈方法，尤其是当肿瘤尚未转移到其他器官时。手术的目标是彻底切除肿瘤，同时保留尽可能多的正常结肠或直肠功能。常用的手术方式如下。

1. 结肠部分切除术

结肠部分切除术包括右半结肠切除术、左半结肠切除术。右半结肠切除术适用于盲肠、升结肠及横结肠右半部分肿瘤，左半结肠切除术适用于横结肠左半部分、降结肠及乙状结肠肿瘤。

(1) 优势

1) 保留大部分结肠，有利于维持正常肠道功能，术后生活质量较高。

2) 手术范围相对局限，创伤较小，术后恢复较快，并发症发生率低。

3) 对于早期肿瘤可实现根治性切除，疗效确切。

(2) 适应证：适用于肿瘤局限于肠壁、未侵犯其他器官或远处淋巴结的结直肠癌患者，尤其适用于 T1~T3 期且无远处转移的早期患者。

2. 低位前切除术

低位前切除术是一种保留肛门的直肠癌根治术，适用于肿瘤距肛门 5~10cm 的直肠癌患者。

(1) 优势

1) 成功保留肛门功能，避免永久性造口，术后生活质量较高。

2) 根治效果良好，局部复发率低。

3) 术后恢复较快，住院时间相对缩短。