

- encodes a BRCA2-interacting protein, is a breast cancer susceptibility gene[J]. *Nat Genet*, 2007, 39: 165-167.
- [11] Oostra AB, Nieuwint AW, Joenje H, et al. Diagnosis of fanconi anemia: chromosomal breakage analysis[J]. *Ann Hematol*, 2012, 91: 2387-2391.
- [12] 王冉, 姚东亚, 盛光耀. 范可尼贫血诊治研究进展[J]. *世界临床药物*, 2017, 38(6): 377-380.
- [13] Lim ET, Wurtz P, Havulinna AS, et al. Distribution and medical impact of loss-of-function variants in the Finnish founder population[J]. *PLoS Genet*, 2014, 10: e1004494.
- [14] Garcia MJ, Fernandez V, Osorio A, et al. Analysis of FANCB and FANCN/PALB2 Fanconi Anemia genes in BRCA1/2-negative Spanish breast cancer families [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2009, 113: 545-551.
- [15] MacMillan ML, DeFor TE, Young JA, et al. Alternative donor hematopoietic cell transplantation for Fanconi anemia[J]. *Blood*, 2015, 125: 3798-804.
- [16] 杜振兰, 司英健, 陈伟, 等. TCRαβ+CD19+ 细胞去除的亲缘单倍型移植挽救性治疗范可尼贫血转急性髓系白血病 1 例伴文献复习[J]. *中国临床医生杂志*, 2018, 46(11): 1291-1295.
- [17] Balashov D, Laberko A, Shcherbina A, et al. A Conditioning regimen with plerixafor is safe and improves the outcome of TCRαβ(+) and CD19(+) cell-depleted stem cell transplantation in patients with Wiskott-Aldrich syndrome [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2018, 24: 1432-1440.
- [18] Shah RM, Elfeky R, Nademi Z, et al. T-cell receptor αβ(+) and CD19(+) cell-depleted haploidentical and mismatched hematopoietic stem cell transplantation in primary immune deficiency[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2018, 141: 1417-1426. e1.
- [19] Tolar J, Becker PS, Clapp DW, et al. Gene therapy for Fanconi anemia: one step closer to the clinic[J]. *Hum Gene Ther*, 2012, 23: 141-144.

(收稿日期: 2019-04-15)

CAR-T 细胞技术在复发或难治急性淋巴细胞白血病中的临床应用进展*

花京剩^{1△} 张剑¹ 陈苏宁¹ 仇惠英¹

[关键词] CAR-T 细胞; B 系急性淋巴细胞白血病; 复发或难治; 老年; 不良反应

doi: 10.13201/j.issn.1004-2806.2020.01.018

[中图分类号] R733.71 [文献标志码] A

Advances in clinical application of CAR-T cell technique in relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia

Summary In recent years, CAR-T cell therapy for B-cell hematological malignancies is a new and effective method, and has achieved promising therapeutic effects. Especially for relapsed or refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia (B-ALL), the remission rate can reach as high as 90%. CAR-T cell are not widely used because of their complications. CAR-T cell immunotherapy has made rapid progress in the treatment of relapsed or refractory ALL. In this paper, some advances regarding modified design of CAR structure, the results of single-target or combined target antigen therapy for relapsed or refractory ALL, universal CAR-T, relapsed ALL induction and bridging to hematopoietic stem cell transplantation, the role of CAR-T cell in treating the elderly B-lymphoblastic leukemia along with adverse events and management are reviewed.

Key words CAR-T cell; B-line acute lymphoblastic leukemia; relapse or refractory; elderly; adverse events

儿童急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL)在首次复发后 5 年生存率仅 30%~50%^[1], 初诊成人 ALL 5 年生存率约 40%, 复发后的 5 年生存率仅为 10%^[2]。近几年 I 期或

II 期临床试验用嵌合抗原受体-T(CAR-T)细胞技术来治疗复发或难治的 ALL, 取得了令人印象深刻的效果。CAR-T 细胞治疗是一种基于细胞水平的靶向治疗, 这种个体化的治疗利用了人体 T 淋巴细胞的天然功能。来自患者或供体的 T 淋巴细胞经工程化改造表达特异性的 CAR 可以识别特异的肿瘤表面抗原, T 细胞活化后可以靶向攻击相关的抗原(如 CD19、CD22 等)肿瘤细胞导致细胞死亡。

* 基金项目: 江苏省科技项目(No: BE2018652)

¹ 苏州大学附属第一医院血液病研究所(江苏苏州, 215006)

[△] 现在工作单位为浙江台州市立医院血液科(浙江台州, 318000)

通信作者: 仇惠英, E-mail: qiuhuiying8303@suda.edu.cn

近几年的临床研究结果表明,抗 CD19 的 CAR-T 细胞可以使复发或难治的 ALL 获得持续的形态缓解,有些可以达到深度的分子水平的缓解^[3-4]。然而,这些非常有效的治疗结果常受到 CAR-T 细胞毒性的制约,包括细胞因子释放综合征、神经毒性和其他罕见的不良事件^[5]。因 CAR-T 技术临床研究进展较快,本文重点针对 CAR 结构和改良、CAR-T 细胞治疗成人老年复发或难治 ALL 的研究结果、中枢神经系统白血病的治疗潜能以及 CAR-T 治疗相关的不良反应及管理等等作一综述。

1 CAR 结构和改良

目前临床在用的 CAR 结构主要由 3 部分组成:胞外抗原结合区、跨膜区及细胞内 T 细胞信号传导结构域。在第一代 CAR 中,结合域(single chain antibody fragment, SCFV)通过跨膜域与信号域(cd3 跨)相连。第二代 CAR 相对第一代加了 1 个共刺激分子,比如 CD28、4-1bb^[6]或 ox-40 等激活 T 细胞的因子。发展到第三代 CAR,再加了 1 个共刺激分子,功能更强。第二、三代 CAR-T 结构和功能相对比较成熟^[4,7],目前临床上使用较多。在美国三大 CAR-T 细胞研究中心(U Penn、NCI、MSKCC)主要以二代 CAR 为主。为了使 CAR 对 B 系血液肿瘤的功能发挥更好,第四代 CAR 正在临床研究抗体(如抑制 PD-1 检查点抗体)^[8]或细胞因子(如 IL-12、IL-18 等)^[9]协调抗肿瘤的作用。为了减少输入 CAR 的潜在毒性和插入性肿瘤发生,近些年 CRISPR 编辑技术也取得一些进展^[10]。临床上不少患者由于 T 淋巴细胞的数量和(或)质的问题错失治疗机会,目前通用型 CAR 正在进行基础研究阶段,但致命的 GVHD 有待控制^[11]。随着 TALEN(Transcription activator-like effector nuclease)^[12]和 CRISPR Cas9 编辑技术的进步,相信通用型 CAR 就能使更多患者获益。今后将会有更多功能、更加强大、在患者体内持续时间更长的 CAR 出现。

2 CAR-T 细胞在复发或难治急性 B 淋巴细胞白血病中的临床应用

成人 ALL 在复发或难治后,用传统的化疗来进一步诱导巩固治疗,其疗效已经进入一个瓶颈期,目前很难取得进一步的突破。科学家们在不停地探索新的治疗方法在复发或难治 ALL 中的应用,获得巨大成功和前景的代表之一就是 CAR-T 细胞技术。目前针对 B-ALL 常用的靶抗原 CD19、CD22、NKG2D 等(NCT02132624、NCT00924326、NCT02588456、NCT02315612、NCT02203825)。

2.1 自体来源 T 淋巴细胞针对 CD19 靶向抗原治疗

虽然 CD22 是第一个被研究的靶点,但到目前

为止,针对 CD19 靶抗原的 CAR-T 治疗是最多且最成熟的,也是世界上公认最重要的肿瘤表面靶点,在 CD19 阳性复发难治的 ALL 所取得的成果是革命性的。Sadelain 等^[13]研究团队于 2015 年发表抗 CD19-CAR-T 治疗 33 例大人的成果,16 例 MRD 阳性的患者在输注后获得 91% CR 和 82% MRD 阴性的优异结果,该项研究曾于 2015 年美国血液学大会上展示。2015 年来自美国 Lee 等^[4]的一期剂量爬坡临床研究,9 例成人接受自体 CAR-T 治疗,7 例获得 CR,有效率 77.8%,其中 6 例达到 MRD 阴性的深度缓解,CAR-T 令人兴奋的治疗效果再一次上演。2018 年 Park 等^[14]一期临床研究治疗 51 例成人复发 ALL,缓解率为 83%,中位随访 29 个月,最长达 65 个月,在低负荷白血病的患者中,总生存期可达 20.1 个月,炎症因子释放综合征(CRS)和神经毒性更多见于疾病高负荷患者。2018 年国内有一项研究^[15]涉及 18 例复发或难治的 ALL 患者,使用人源化的抗 CD19-CAR-T 细胞治疗,单次输入细胞量为 1×10^6 /kg,30 d 的总体反应率达 92.9%,180 d 累计复发率为 22.6%,总体疗效与国外 CD19-CAR-T 治疗的效果相当。目前国内其他中心的自体 CAR19T 治疗复发或难治 B-ALL 的疗效已经达到或接近国际同行的水平^[16]。

2.2 自体来源 T 淋巴细胞针对 CD22 或 CD20 靶向抗原治疗

2018 年 Fry 等^[17]团队的临床研究首次报道,针对 CD22 肿瘤抗原的 CAR-T 治疗既往抗 CD19-CAR-T 细胞治疗失败的患者,输注的细胞量在 1×10^6 cells/kg 之上 CR 率达 73%(11/15),中位缓解期 6 个月,部分患者为白血病表面 CD19 抗原丢失,此研究给 CAR-T 免疫治疗带来新的方向。CD20 靶向 CAR-T 细胞治疗目前在 I/II 期临床研究阶段(NCT03277729、NCT02710149),有待进一步的临床数据来了解其疗效。2019 年北京有一项涉及 34 例自体 CAR19T 治疗 B-ALL 复发后的研究^[18],给予抗 CD22-CAR-T 治疗这部分儿童和成人复发的患者,CR 和 CRi 在 30 d 内达 80%,大多数患者发生轻微的 CRS 和神经毒性症状,其中 11 例患者缓解后桥接移植,移植后 8 例患者缓解期为 4.6~13.3 个月,1 年无白血病生存率 71.6%(95% CI 44.2~99.0),提示 CD22-CAR-T 细胞治疗复发或难治 B-ALL 也非常有效。

2.3 双靶点 CAR-T 细胞,供者来源 CD19-CAR-T 细胞

针对细胞表面 CD19、CD22 等单靶点的 CAR-T 细胞治疗目前在临床上非常普遍,但 1 年缓解后再复发率 50%或更高^[19],复发的原因主要有靶抗原丢失或突变,亚克隆增殖等。因此开始有临床试验在探索针对 CD19 和 CD22 双抗原 CAR 细胞在

复发或难治 ALL 中的临床应用(NCT03233854、NCT03448393、NCT03919526)。

在临床上会面临患者在 CAR 治疗缓解后再复发、淋巴细胞采集失败、培养不成功等问题,此时采用供者来源的 CAR19T 细胞治疗在临床上是一个可行选择,但相关研究很少。2016 年 Brudno 等^[20]报道 20 例患者接受供者 CD19-CAR-T 细胞治疗,5 例 ALL 中有 4 例 MRD 阴性缓解(CR 率 80%),平均随访 6.8 个月。2018 年来自浙江团队的一项研究^[16],受者体内的异体来源 CAR-T 细胞治疗 11 例复发或难治 ALL 患者全获缓解,并且严重的 CRS 发生率比自体 CAR-T 治疗显著减少,14 例患者中有 3 例发生急性移植物抗宿主病。

2.4 通用型 CAR-T 细胞

目前临床上使用的 CAR-T 细胞产品主要由患者自体的淋巴细胞制成,制作个体化的工程 T 细胞花费巨大并且耗时长,由于诸多原因,例如多次化疗、激素应用以及移植等,自体定制的 CAR 细胞不能广泛及长期在患者身上使用,尤其对儿童、要求多次治疗的患者等群体。因此通用型 CAR-T 细胞技术是细胞靶向治疗发展的一个方向。

在 2017 年 Qasim 等^[21]团队报道通用型 CAR 的成果,利用 TALEN 编辑技术使 TCR 缺乏的 CAR-T 细胞治疗 2 例 CD19 阳性的复发难治 ALL 婴儿,他们均获得分子生物学缓解,并成功接受异基因造血干细胞移植。因此,在不久的将来,可以预见通用型 CAR-T 细胞治疗技术将有广阔的前景。

2.5 CAR-T 细胞作为再诱导和桥接移植的治疗方案

2017 年来自陆道培医院的研究^[22],用优化的二代 CAR 治疗 49 例复发难治和 9 例难治性 MRD 阳性的 B-ALL 患者,初始 T 细胞的输注量从 0.05 到 14×10^5 /kg,最后 20 例患者细胞量定在 1×10^5 /kg,90%(36/40)的患者达到 CR/CRi。其中 23 例患者桥接异基因造血干细胞移植,获得 MRD 阴性中位随访时间为 206(45~427) d,另有 9 例 CAR 后缓解未移植的患者随后复发。在 2018 年涉及 83 例复发难治 ALL 患者的临床研究中^[23],年龄 2~61 岁,其中 17 例有结外部位累及,10 例 BCR-ABL 阳性,8 例伴有 TP53 突变,另外 11 例是异基因造血干细胞移植后复发的 ALL 患者。所有患者均接受一次细胞输注,中位随访 172(27~325) d,30 d 的 CR/CRi 率为 91.6%(76/83),其中 92.1%(70/76)MRD 阴性。1 年总生存率(OS)为 76.5%,无复发生存率为 62.6%。CAR-T 细胞后桥接移植的患者 1 年 OS 优于非移植组(87.5% vs 63.4%, $P=0.013$),患者未观察到明显的移植物抗宿主病的发生。本研究最大的亮点在于相比其他研究,细

胞输注量属于低细胞剂量组,且能获得较高的缓解率^[24]。但必须尽快进入移植程序,否则 CAR-T 细胞治疗缓解后很快复发。

2.6 CAR-T 细胞治疗缓解后是否移植存在争议

CAR-T 细胞治疗复发或难治 ALL 较高比率重新进入缓解期,随着时间推移,体内的 CAR 细胞逐渐消失,不少患者仍然面临较大再次复发风险^[22-23],因此较多专家认为缓解后应尽快进行移植,以获得更长的缓解期,减少复发。但临床研究中发现有不一样的证据,2018 年有一项关于 53 例难治复发 ALL 患者的研究报道^[14],用自体 19-28z CAR-T 细胞治疗后 32 例达到 MRD 阴性的深度缓解,其中移植组和非移植组在无事件生存率和 OS 方面并无显著性差异。另一项包含 135 例复发难治患者的回顾性分析^[25],所有患者接受 CAR-T 治疗后快速进入移植,随后复发的病例发现大多数是 CAR-T 细胞治疗后 CD19 阴性的患者,这提示异基因造血干细胞移植并没有有效清除 CD19 阴性的白血病克隆。

2.7 CAR-T 细胞在老年 ALL 中的应用

60 岁以上的老年患者因体力或器官功能稍差等因素,目前国外没有单独 CAR-T 细胞在这个群体中应用的报道,只能从不同的临床研究中侧面了解其疗效和安全性。2016 年有一项复发 ALL 患者的临床试验^[17],其中有 5 例老年 B-ALL 患者,平均年龄 65 岁,只有 1 例接受无关全合移植,CAR19T 细胞治疗后均获得缓解,2 例患者 1 个月内复发,1 例患者缓解维持 2 年。另外 2 例 CR 期分别为 3 个月和 6 个月。国内刘丹等(2018)报道,其中有 9 例老年 ALL 患者,输注前均采用 FC 方案预处理,输注 CAR-T 细胞量为 $(1 \sim 5) \times 10^6$ cells/kg,1 例 73 岁女性患者治疗前非 CR 但治疗后缓解,疗效维持 4.6 个月,另 6 例治疗前 CR 状态治疗后疗效维持 6.5(5.6~10.7)个月。不良反应方面,5 例 CRS 1 级,2 例 CRS 3 级,总体疗效和安全性令人满意。已经有专家在考虑能否用 CAR-T 细胞作为老年 B-ALL 患者化疗诱导缓解后的巩固治疗,这一方面的关注目前有多个临床试验在进行中。

2.8 CAR-T 细胞治疗中枢神经系统白血病

CAR-T 细胞治疗本身会引起一些严重神经系统毒性,因此多数研究在治疗复发或难治白血病入组时非常谨慎,常排除有严重神经系统症状的患者。但也有少数研究会纳入轻微神经系统症状的患者,CAR19T 细胞治疗后发现中枢白血病细胞被清除,大多数患者并没出现严重中枢神经系统症状,而少数患者仍会出现严重的中枢反应,提示除了中枢神经系统内白血病负荷之外的其他因素也是要考虑的^[4]。颅内白血病经常要鞘内注射化疗

药物或头颅放疗治疗,基于上面的临床研究结果也是可以考虑用 CAR-T 细胞作为一个选择来治疗或预防中枢神经系统白血病。2016 年有一项重要研究^[26]采用 CAR-T 细胞心内注射治疗胶质母细胞瘤获得成功,CAR-T 细胞在中枢内停留达 7 d 之久,未出现明显神经系统毒性。据此可以推测中枢内直接更低剂量给药在减低全身性不良反应(特别是 CRS)的同时也有中枢白血病治疗效果。近期有研究^[27]认为成人复发或难治 B-ALL 鞘注化疗后抗 CD19-CAR-T 治疗中枢神经系统白血病是可行并且安全的手段。在未来,也许早期把 CAR-T 细胞整合到 B-ALL 治疗方案中,就可以观察到这种新的治疗方式对中枢神经系统白血病复发的影响。也有可能 CAR-T 细胞会取代目前的鞘内化疗或头颅放疗成为一种新的常规治疗模式。

3 CAR-T 细胞治疗不良反应和管理

CAR-T 细胞免疫治疗 ALL 在带来较好疗效的同时,也会产生较高比例的急性不良反应,主要包括 CRS、噬血细胞性淋巴组织细胞增多症(HLH)、神经系统毒性、急性移植物抗宿主病、肿瘤溶解综合征(TLS)等^[28]。CAR-T 细胞治疗毒性与以下因素有密切关系:CAR 结构设计、某些细胞因子的早期和峰值水平、血 CAR 细胞峰值水平、患者疾病负荷、预处理化疗、输注细胞剂量和内皮细胞活化等。

在免疫性 T 细胞治疗过程中,最常出现的是 CRS,程度可以由轻到重,甚至致命。按目前普遍接受的 CRS 分级系统^[29],分为 1~2 级的轻微毒性或是 3~4 级的严重毒性伴有危及生命的多器官功能衰竭。处理原则^[30]:一级 CRS,仅需一般对症治疗;二级 CRS,包括 2 级肌酐升高,3 级转氨酶升高,中性粒细胞减少伴发热,有住院治疗指征等,要求静脉输液治疗;三级 CRS,包括 3 级肌酐升高,4 级转氨酶升高,静脉输液纠正低血压,或低剂量血管升压药,高流量给氧,输冷沉淀或新鲜冰冻血浆纠正凝血异常。需要特殊的监测和及时的处理,纠正低血压,强力联合抗感染,IL-6 受体阻滞剂使用(Tocilizumab)和(或)糖皮质激素使用;四级 CRS,包括危及生命的并发症,如要机械通气支持,大剂量升压药维持血压等。对于重危患者,应密切观察病情,动态检测,如果处理得当,多数严重 CRS 也是可以逆转的,力求减少 CAR-T 细胞治疗相关的并发症、死亡率^[31]。

严重 CRS 会伴随爆发性 HLH 发生,应及时识别。如果符合 8 条[发热、脾肿大、至少 2 个系血细胞减少、高甘油三酯血症和(或)低纤维蛋白原血症、骨髓、脾脏、淋巴结、肝脏或其他组织中找到噬血细胞现象、低或无 NK 细胞活性、高铁蛋白和高水平的可溶性 IL-2 受体]中的 5 项应及时考虑

HLH,动态监测,积极给予激素、IL-6 受体阻滞剂、VP-16 或环孢素等 HLH-2004 方案处理。

神经系统毒性是第 2 个常见的并发症,可伴随 CRS 同时或之后出现。常表现为头痛、精神错乱、意识状态改变、幻觉、呼吸困难、共济失调、失用症、面神经麻痹、震颤、计算障碍和癫痫发作等^[14]。治疗策略:抑制炎症反应,积极对症支持,使用 IL-6 受体阻滞剂、地塞米松等。

急性移植物抗宿主病较少出现,异基因造血干细胞移植患者复发后接受供者来源的 CAR-T 细胞治疗担心急性移植物抗宿主病的发生。在一项研究中^[20],20 例患者接受供者 CAR-T 细胞治疗后也未出现急性移植物抗宿主病,仅有 1 例在细胞输注前已经存在慢性移植物抗宿主病出现缓慢加重的过程,一般对症处理即可。

TLS 也少见,有些白血病患者高负荷化疗时有 TLS 的风险,因此在输注前没有化疗预处理时应警惕 TLS 的发生,应及时监测血钾、尿酸、钙、磷等指标。CAR-T 细胞输注前 FC 方案化疗减轻肿瘤负荷可以减少 TLS 发生,另外分次输注 CAR-T 细胞也有可能减少 TLS 的发生。

4 结语与展望

CAR-T 细胞治疗复发或难治 B 细胞 ALL 的缓解率达 80% 以上,已经革新了既往的化疗治疗模式,令全球血液领域的专家和患者感到振奋。今后的 CAR-T 细胞治疗方向将会是针对更多白血病表面靶点,延长 CAR 细胞的存在时间,以及如何与化疗有机结合来提高疗效。但如何减少复发,延长患者生存期仍是一个严峻的挑战。期待进一步开发优良的通用型 CAR-T 来满足更多患者的需求,精准 CAR-T 治疗也是未来的追求方向,未来需要更多的基础和临床研究来了解 CAR 细胞产生毒性的机制。CAR-T 细胞引起的毒性管理仍处于初期,如何全程管理和控制好毒性仍面临挑战。期待各方共同努力,让 CAR-T 细胞治疗造福全球患者。

参考文献

- [1] 陆爱东,张乐萍,贾月萍,等. TCF3-HLF 融合基因阳性儿童急性淋巴细胞白血病 2 例并文献复习[J]. 临床血液学杂志,2018,31(11):862-864.
- [2] Frey NV, Luger SM. How I treat adults with relapsed or refractory Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia[J]. Blood, 2015, 126: 589-596.
- [3] Maude S, Barrett DM. Current status of chimeric antigen receptor therapy for haematological malignancies[J]. Br J Haematol, 2016, 172: 11-22.
- [4] Lee DW, Kochenderfer JN, Stetler-Stevenson M, et al. T cells expressing CD19 chimeric antigen receptors for acute lymphoblastic leukaemia in children and young adults: a phase 1 dose-escalation trial[J]. Lancet,

- 2015,385:517-528.
- [5] Karschnia P, Jordan JT, Forst DA, et al. Clinical presentation, management, and biomarkers of neurotoxicity after adoptive immunotherapy with CAR T cells[J]. *Blood*, 2019, 133:2212-2221.
- [6] Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, et al. Tisagenlecleucel in children and young adults with B-cell lymphoblastic leukemia [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378:439-448.
- [7] van der Stegen SJ, Hamieh M, Sadelain M. The pharmacology of second-generation chimeric antigen receptors[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2015, 14:499-509.
- [8] Cherkassky L, Morello A, Villena-Vargas J, et al. Human CAR T cells with cell-intrinsic PD-1 checkpoint blockade resist tumor-mediated inhibition [J]. *J Clin Invest*, 2016, 126:3130-3144.
- [9] Adachi K, Kano Y, Nagai T, et al. IL-7 and CCL19 expression in CAR-T cells improves immune cell infiltration and CAR-T cell survival in the tumor [J]. *Nat Biotechnol*, 2018, 36:346-351.
- [10] Liu J, Zhou G, Zhang L, et al. Building Potent Chimeric Antigen Receptor T Cells With CRISPR Genome Editing [J]. *Front Immunol*, 2019, 10:456.
- [11] Jacoby E, Yang Y, Qin H, et al. Murine allogeneic CD19 CAR T cells harbor potent antileukemic activity but have the potential to mediate lethal GVHD [J]. *Blood*, 2016, 127:1361-1370.
- [12] Dunbar CE, High KA, Joung JK, et al. Gene therapy comes of age [J]. *Science*, 2018, 359 (6372). pii: ean4672. doi:10.1126/science.aan4672.
- [13] Sadelain M, Brentjens R, Riviere I, et al. CD19 CAR Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia [J]. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*, 2015, 2015:e360-e363.
- [14] Park JH, Riviere I, Gonen M, et al. Long-Term Follow-up of CD19 CAR Therapy in Acute Lymphoblastic Leukemia [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378:449-459.
- [15] Cao J, Wang G, Cheng H, et al. Potent anti-leukemia activities of humanized CD19-targeted Chimeric antigen receptor T (CAR-T) cells in patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia [J]. *Am J Hematol*, 2018, 93:851-858.
- [16] Jiang H, Liu L, Guo T, et al. Improving the safety of CAR-T cell therapy by controlling CRS-related coagulopathy [J]. *Ann Hematol*, 2019, 98:1721-1732.
- [17] Fry TJ, Shah NN, Orentas RJ, et al. CD22-targeted CAR T cells induce remission in B-ALL that is naive or resistant to CD19-targeted CAR immunotherapy [J]. *Nat Med*, 2018, 24:20-28.
- [18] Pan J, Niu Q, Deng B, et al. CD22 CAR T-cell therapy in refractory or relapsed B acute lymphoblastic leukemia [J]. *Leukemia*, 2019 May 20. doi:10.1038/s41375-019-0488-7. [Epub ahead of print].
- [19] Hu Y, Wu Z, Luo Y, et al. Potent Anti-leukemia Activities of Chimeric Antigen Receptor-Modified T Cells against CD19 in Chinese Patients with Relapsed/Refractory Acute Lymphocytic Leukemia [J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23:3297-3306.
- [20] Brudno JN, Somerville RP, Shi V, et al. Allogeneic T Cells That Express an Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor Induce Remissions of B-Cell Malignancies That Progress After Allogeneic Hematopoietic Stem-Cell Transplantation Without Causing Graft-Versus-Host Disease [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34:1112-1121.
- [21] Qasim W, Zhan H, Samarasinghe S, et al. Molecular remission of infant B-ALL after infusion of universal TALEN gene-edited CAR T cells [J]. *Sci Transl Med*, 2017 Feb 15; 9(377). pii: aam9292. doi:10.1126/scitranslmed.aam9292.
- [22] Pan J, Yang JF, Deng BP, et al. High efficacy and safety of low-dose CD19-directed CAR-T cell therapy in 51 refractory or relapsed B acute lymphoblastic leukemia patients [J]. *Leukemia*, 2017, 31:2587-2593.
- [23] Zhang X, Lu XA, Yang J. Efficacy and safety of CD19 chimeric antigen receptor (CAR) T cell therapy for B-cell acute lymphocytic leukemia (B-cell ALL) in a large cohort including patients with extramedullary disease (EMD), high leukemia burden, BCR-ABL (+) mutation, TP53 mutation, and post-transplant relapse [J]. *Blood*, 2018, 132(Suppl 1):280.
- [24] 江慧雯, 梅恒, 刘林, 等. CAR-T 治疗桥接造血干细胞移植治疗原发难治性急性 B 淋巴细胞白血病 [J]. *临床血液学杂志*, 2018, 31(9):708-710.
- [25] Zhao Y, Zhang J, Liu D. CD19-CAR-T therapy followed by allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in refractory/relapsed and High risk B-cell acute lymphoblastic leukemia [J]. *Blood*, 2018, 132:2660.
- [26] Brown CE, Alizadeh D, Starr R, et al. Regression of Glioblastoma after Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375:2561-2569.
- [27] He X, Xiao X, Li Q, et al. Anti-CD19 CAR-T as a feasible and safe treatment against central nervous system leukemia after intrathecal chemotherapy in adults with relapsed or refractory B-ALL [J]. *Leukemia*, 2019, 33:2102-2104.
- [28] 瞿敏, 陶千山, 安福润, 等. CAR-T 治疗复发难治 B 细胞淋巴瘤的安全性及临床疗效分析 [J]. *临床血液学杂志*, 2019, 32(7):521-526.
- [29] Lee DW, Gardner R, Porter DL, et al. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome [J]. *Blood*, 2014, 124:188-195.
- [30] Porter DL, Hwang WT, Frey NV, et al. Chimeric antigen receptor T cells persist and induce sustained remissions in relapsed refractory chronic lymphocytic leukemia [J]. *Sci Transl Med*, 2015, 7:139r-303r.
- [31] Brudno JN, Kochenderfer JN. Toxicities of chimeric antigen receptor T cells: recognition and management [J]. *Blood*, 2016, 127:3321-3330.