

抗 CD19 嵌合抗原受体 T 细胞治疗复发难治 B 细胞非霍奇金淋巴瘤的单中心临床研究*

孙艳花¹ 孙艳丽² 崔景英¹ 赵宁宁¹ 高梅¹ 卞倩玉¹ 燕法红¹ 庄洪霞¹

[摘要] 目的:探讨 CD19 嵌合抗原受体 T 细胞(CAR-T)治疗复发难治 B 细胞非霍奇金淋巴瘤(B-NHL)的安全性及临床疗效。方法:对 31 例经二线及以上化疗方案治疗后复发难治的 B-NHL 患者,行 FC 方案预处理 2 d 后输注自体 CD19-CAR-T 细胞,观察评价临床疗效及安全性。结果:①共有 31 例患者接受 CAR-T 细胞治疗,弥漫大 B 细胞淋巴瘤 18 例,转化的大 B 细胞淋巴瘤 4 例,高级别 B 细胞淋巴瘤 2 例,滤泡淋巴瘤 7 例,21 例(67.7%)患者既往接受 3 线及以上治疗;②接受 CAR-T 细胞治疗的患者客观缓解率为 61.3%(19/31),完全缓解率为 41.9%(13/31),中位无进展生存期为 3.6 个月,中位总生存期为 10.4 个月,19 例治疗有效患者的中位疗效维持时间为 2.5(1.0~6.0)个月;③细胞输注后 14 例(45.2%)患者发生细胞因子释放综合征,其中 12 例(85.7%)为 1 级,未观察到 3 级以上细胞因子释放综合征反应及 CAR-T 相关神经系统毒性。结论:CD19-CAR-T 疗法可作为 B-NHL 患者复发难治时有效的治疗选择之一;不良反应可控、疗效仍待提升。

[关键词] 嵌合抗原受体 T 细胞;B 细胞;非霍奇金淋巴瘤;疗效;安全性

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2022.01.008

[中图分类号] R733.4 [文献标志码] A

A single-center clinical study of anti-CD19 chimeric antigen receptor T cells in patients with relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin's lymphoma

SUN Yanhua¹ SUN Yanli² CUI Jingying¹ ZHAO Ningning¹
GAO Mei¹ BIAN Qianyu¹ YAN Fahong¹ ZHUANG Hongxia¹

(¹Department of Hematology, Weifang People's Hospital, Weifang, 261041, China; ²Department of Laboratory Medicine, Weifang Medical University)

Corresponding author: SUN Yanli, E-mail: zbxzhg320@163.com

Abstract Objective: To investigate the safety and clinical efficacy of CD19-targeted chimeric antigen receptor T cells(CAR-T) in the treatment of relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin's lymphoma(R/R B-NHL). **Methods:** A total of 31 eligible patients with R/R B-NHL treated with the second-line or above chemotherapy before received lymphodepleting chemotherapy, which comprised intravenous fludarabine and cyclophosphamide. Autologous specific CD19-targeted CAR-T cells was administered intravenously after 2 days. The clinical efficacy and adverse events were evaluated. **Results:** ①A total of 31 patients with R/R B-NHL were enrolled, including 18 cases of diffuse large B cell lymphoma, 4 cases of transforming large B cell lymphoma, 2 cases of high grade B cell lymphoma, 7 cases of follicular lymphoma. Twenty-one patients(67.7%) were once treated with third-line or above chemotherapy. ②The objective response rate was 61.3%(19/31), and the complete remission rate was 41.9%(13/31) in 31 patients receiving CAR-T cells therapy. The median progression-free survival and overall survival time were 3.6 months and 10.4 months, respectively. The median duration of response was 2.5(1.0-6.0) months in 19 patients with complete or partial remission. ③Cytokine-release syndrome occurred in 14 patients(45.2%) after CAR-T cells infusion and 12 cases(85.7%) were classified as grade 1. Neither cytokine-release syndrome reactions above grade 3 nor CAR-T cell-related encephalopathy syndrome occurred. **Conclusion:** Anti-CD19-CAR-T therapy can be one of the effective treatment options for patients with R/R B-NHL. The adverse events are under control and the efficacy still needs to be further improved.

Key words chimeric antigen receptor T cell; B-cell; non-Hodgkin's lymphoma; efficacy; safety

非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma, NHL)是一组高度异质性的恶性肿瘤,其中约

70%~80%的 NHL 为 B 细胞来源(B-cell non-Hodgkin's lymphoma, B-NHL),手术、放疗、化疗等抗肿瘤治疗,特别是靶向药物的出现大大改善了 B 细胞淋巴瘤患者的预后^[1]。然而,仍会有近 20%~40%的患者因病情复发和难治而影响生存。嵌合抗原受体 T 细胞(chimeric antigen receptor T cell, CAR-T)疗法作为新兴的过继免疫治疗,在针

*基金项目:山东省医药卫生科技发展计划项目(No: 2018WS077);潍坊市卫生计生委科研项目计划(No: wfwjsj_2018_00134)

¹潍坊市人民医院血液科(山东潍坊,261041)

²潍坊医学院医学检验学院

通信作者:孙艳丽, E-mail: zbxzhg320@163.com

对复发和难治 B-NHL 的临床试验中取得了非常显著的疗效,文献报道完全缓解(CR)率为 43%~61%,有效率为 59%~84%^[2]。笔者所在单位开展了二代 CD19-CAR-T 细胞治疗复发难治 B 细胞非霍奇金淋巴瘤(relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin's lymphoma, R/R B-NHL)的单中心临床研究,现将该项目的临床疗效和安全性总结如下。

1 资料与方法

1.1 资料

选取 2018 年 3 月至 2020 年 3 月我院收治的 R/R B-NHL 患者 31 例,所有患者病理诊断明确且肿瘤细胞表达 CD19,诊断标准依据美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)B 细胞淋巴瘤 2018. V2 标准^[3]。所有入组患者至少接受过二线及二线以上化疗,患者及其法定授权人均在充分知情下签署了书面同意书。该研究获得潍坊市人民医院医学伦理委员会批准(临床试验注册号为 NCT03383952)。

1.2 CAR-T 细胞的制备及输注

应用全自动血细胞分离机,按单核细胞分离程序,采集外周单个核细胞富集血 30 mL,再用免疫磁珠法分选得到 T 淋巴细胞,用携带 CD19 scFv-CAR(chimeric antigen receptor,嵌合抗原受体)的慢病毒转染患者 T 细胞,筛选得到 CD19-CAR-T 细胞,并在体外将该 CAR-T 细胞进行大规模扩增。CD19-CAR-T 细胞结构包括由 CD19 scFv 构成的胞外区域、跨膜区以及由 CD28-CD3 ζ 信号区构成的胞内区域三部分。制备过程中严格执行质控及无菌操作。CAR-T 输注前 5 d 给予 FC 方案预处理:氟达拉滨($30 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1} \times 3 \text{ d}$)和环磷酰胺($300 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1} \times 3 \text{ d}$)。预处理结束后间歇 2 d,然后回输 CD19-CAR-T 细胞。根据本试验设计要求回输 CAR-T 细胞数量至少为 $2 \times 10^6/\text{kg}$,最多不超过 $2 \times 10^8/\text{kg}$ 。输注细胞时分割剂量执行,在 d0 回输 10%的剂量,d1 回输 30%的剂量,d2 回输 60%的剂量。如可耐受,约 10~20 min 完成输注。输注前半小时给予布洛芬 0.3 g po、异丙嗪 25 mg im。

1.3 监测随访

按照 CAR-T 细胞治疗随访制度进行随访,随访截至 2020 年 7 月 31 日。在 CAR-T 输注期 21 d 内严密监测患者各项生命体征,并进行实验室指标:白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-2(IL-2)、 γ -干扰素(IFN- γ)水平监测及通过流式细胞仪检测 CAR-T 细胞数量,1 个月内每周随访,6 个月内每个月随访,之后每 3 个月随访 1 次直至 2 年。随访内容主要包括疗效及不良反应评估。患者治疗前行影像学检查做基线评估,PET/CT 最佳,若无条件者可行增强 CT 检查。在细胞治疗后的 1、3、6、

9、18 个月进行增强 CT 检查,6、12、24 个月进行 PET/CT 检查。

如患者随访指标出现异常及时增加随访次数。初始疗效判定无效者可继续随访 1 个月,若仍无效退出试验组;随访中出现疾病进展(PD)的患者可根据患者意愿结束随访或继续随访 1 个月后再次评判疗效。

1.4 疗效及不良事件评价标准

疗效评估参考 NCCN B 细胞淋巴瘤 2018. V2 标准及 2014 年 Cheson 疗效评估标准^[3-4]。

不良反应按照美国移植和细胞治疗学会(American Society for Transplantation and Cellular Therapy, ASTCT)指南提出的细胞因子释放综合征(cytokine release syndrome, CRS)和免疫效应细胞相关神经毒性综合征(immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS)新分级标准进行判定和分级^[5-6],与 CRS 相关的脏器毒性根据抗肿瘤药物毒性分级标准 NCI-CTCAE 5.0 标准进行分级。除外 CRS、ICANS,在治疗过程中出现的其他不良事件参照 NCI-CTCAE 5.0 进行分级。

1.5 统计学处理

采用 SPSS 22.0 软件进行统计分析。采用描述性分析方法非正态分布定量资料以最小值、最大值、中位数表示;定性资料以构成比表示;生存分析采用 Kaplan-Meier 法;采用 ANOVA 进行单因素分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者临床特征

共入组 R/R B-NHL 患者 31 例,其中男 17 例,女 14 例;中位年龄 47(18~73)岁, < 60 岁 24 例(aaIPI 评分 < 2 分 9 例, ≥ 2 分 15 例), ≥ 60 岁 7 例(IPI 评分 < 3 分 2 例, ≥ 3 分 5 例);Ann Arbor 分期 I~II 期 10 例,III~IV 期 21 例;ECOG 评分 1 级 6 例,2 级 18 例,3 级 7 例;病理类型弥漫大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)18 例,转化的大 B 细胞淋巴瘤(t-LBCL)4 例,高级别 B 细胞淋巴瘤(HGBL)2 例,滤泡性淋巴瘤(FL)7 例;既往治疗 2 线 10 例,3 线 12 例,4 线 6 例, ≥ 5 线 3 例,中位 3(2~6)线;既往化疗疗程数 ≤ 8 次 5 例,8~12 次 15 例, > 12 次 11 例,中位 12(6~16)次;疾病状态难治 9 例,复发 22 例;自体移植 4 例,未进行自体移植 27 例。

2.2 疗效

31 例患者均在 FC 方案预处理后行 CD19-CAR-T 细胞输注,CAR-T 细胞输注的中位输注剂量为 $10.8 \times 10^6/\text{kg}$ ($2 \times 10^6/\text{kg} \sim 40 \times 10^6/\text{kg}$)。所有患者中位随访时间 10(4~15)个月,截止随访结束共死亡 7 例。接受 CD19-CAR-T 细胞治疗的 31

例患者,客观缓解率(ORR)为 61.3%(19/31),CR 率为 41.9%(13/31),见表 1。获得 CR 的 13 例患者中 6 例(46.2%)患者疗效持续时间(duration of response, DOR)在 3 个月内,7 例(53.8%)患者 DOR 超过 3 个月,见表 2(由于有 4 例患者治疗后病情发生 PD,治疗无效,故不能纳入治疗有效患者的疗效持续观察中)。31 例患者的中位无进展生存时间 3.6(1.5~6.4)个月,中位总生存时间 10.4(2.0~28.5)个月。CAR-T 细胞输注剂量与疗效无关($P=0.36$)。

表 1 31 例患者的疗效评估 例

病理类型	疗效评估 [△]			
	CR	PR	SD	PD
DLBCL(18 例)	9	3	4	2
t-LBCL(4 例)	0	1	2	1
HGBL(2 例)	0	0	1	1
FL(7 例)	4	2	1	0
合计	13	6	8	4

[△]疗效评估中,PR:部分缓解;SD:疾病稳定;PD:疾病进展。

表 2 27 例治疗有效患者的 DOR 月

疗效	最短 DOR	最长 DOR	中位 DOR
CR(13 例)	1.5	6.0	3.0
PR(6 例)	1.0	3.0	2.0
ORR(19 例)	1.0	6.0	2.5
总体(27 例)	0.5	6.0	2.5

输注 CAR-T 细胞后,通过流式细胞术检测其在外周血 T 细胞中的占比及达峰时间,所有患者外周血中均能检测到 CD19⁺ CAR-T 细胞,中位达峰时间为治疗后第 4(2~10)天。其中 1 例患者的 CAR-T 细胞维持时间最长,输注后 12 个月仍能检测出 1%的 CAR-T 细胞。31 例患者中,细胞维持时间在 1 个月、3 个月、6 个月及以上的患者比例分别为 32.3%(10/31)、48.4%(15/31)、19.4%(6/31)。疗效较好(达 PR 及以上)患者外周血中 CAR-T 细胞占比最高值的平均水平高于疗效不佳(SD 及 PD)者,分别占 T 淋巴细胞的 3.4%和 1.8%,但差异无统计学意义($P=0.15$)。

2.3 安全性

2.3.1 CRS CAR-T 细胞治疗的 31 例患者中,14 例(45.2%)发生 CRS,主要表现为发热,多出现于 CAR-T 细胞输注后 1~5 天,3 天后体温均恢复正常。出现 CRS 的 14 例患者中,12 例(85.7%)分级为 1 级,以对症处理为主,体温超过 38.5℃或对发热耐受不好的患者给予布洛芬治疗;2 例(14.3%)患者 CRS 分级为 2 级,为年龄超过 70 岁

的高龄患者,临床表现为发热同时出现低氧血症,血氧饱和度降至 90%~93%,低流量鼻导管吸氧后血氧饱和度回升。本研究中未观察到 3 级以上 CRS 反应。出现 CRS 的 14 例患者 CAR-T 细胞输注的平均剂量为 $(13.8 \pm 8.3) \times 10^6/\text{kg}$,CAR-T 细胞输注剂量与 CRS 的发生有关($P=0.04$)。

发生 CRS 的 14 例患者细胞因子水平较未发生 CRS 者升高,IL-2、IL-6、IFN- γ 最高水平的平均值分别为 90.7 pg/mL vs 48.1 pg/mL、52.2 pg/mL vs 30.7 pg/mL、746.3 pg/mL vs 371.2 pg/mL,差异均有统计学意义(P 值分别为 0.02、0.04、0.03)。

2.3.2 ICANS 所有入组患者均未出现免疫效应细胞相关脑病评分降低、意识障碍、抽搐、运动能力下降、脑水肿或高颅压等神经系统毒性。

2.3.3 其他不良反应 治疗过程中最常见的其他不良事件为血液系统毒性反应,表现为中性粒细胞减少(80.6%,25/31)和血小板减少(58.1%,18/31)。出现中性粒细胞减少的 25 例患者中,分级为 1 级 18 例、2 级 4 例、3 级 3 例;出现血小板减少的 18 例患者中,分级为 1 级 11 例、2 级 5 例、3 级 2 例。上述不良反应多出现在 FC 方案预处理后的 3~14 天,总体程度较轻,给予对症处理后均能耐受,未出现不良反应相关死亡及明显脏器功能损害患者。

3 讨论

R/R B-NHL 若对二线化疗无效或自体造血干细胞移植后复发,预后不佳,中位生存期约为 6 个月甚至更短。这部分患者的治疗方法亟待改进和突破。CAR-T 是通过基因修饰使 T 细胞表达特定的嵌合抗原受体,修饰后的 CAR-T 细胞对表达特定肿瘤抗原的靶细胞具有高效杀伤力^[7];因 95%以上的 B 细胞淋巴瘤均表达 CD19 抗原,故 CD19-CAR-T 细胞可特异性针对具有 CD19 抗原的 B 细胞淋巴瘤发挥靶向免疫治疗效应,尤其是对于复发难治患者而言,是近年来最具希望的新兴治疗技术。2010 年, Kochenderfer 等^[8]首次报道 CD19-CAR-T 细胞治疗复发难治 FL,经过 10 年的研发试验,CD19-CAR-T 细胞治疗在淋巴瘤中的研究越来越多,但研究结果不尽相同,疗效与安全性报道不一,尚无统一的标准和结论。因此,CD19-CAR-T 治疗 B 细胞淋巴瘤仍是近期的研究热点。

研究数据显示,CD19-CAR-T 细胞治疗复发难治 B 细胞淋巴瘤的 ORR 达 5%~83%,CR 率达 40%~58%^[9-11]。本研究结果显示,31 例接受 CD19-CAR-T 细胞治疗的患者,ORR 为 61.3%,CR 率为 41.9%,与文献报道相近。获得 CR 的 13 例患者均为 DLBCL 和 FL,对 CAR-T 细胞治疗反应明显优于 t-LBCL 和 HGBL 患者,后者 6 例患

者中仅有 1 例获得 PR,考虑与后两者疾病特征有关。目前普遍认为 CAR-T 细胞在体内的扩增数量和持久性是影响疗效的重要因素。但本研究中未发现 CAR-T 细胞输注剂量对疗效的影响价值,考虑可能与人为调整输注剂量在 $10^6 \sim 10^8$ 导致治疗窗缩窄有关;有效组患者的 CAR-T 细胞扩增数量、持续存在时间有高于疗效不佳者的趋势,但差异无统计学意义,仍需进一步扩大样本量进行比较。Kochenderfer 等^[12]研究发现,CAR-T 细胞归巢进入淋巴结的能力降低,因此相比其他恶性血液病,其治疗淋巴瘤的疗效取决于真正能进入受累淋巴结或结外器官的 CAR-T 细胞数量,而不是外周血 CAR-T 细胞的扩增水平。肖霞等^[13]也发现 CAR-T 治疗淋巴瘤疗效差的最大影响因素是巨块型肿物的存在,考虑与 CAR-T 细胞难以归巢有关。

研究报道部分患者可产生持久的应答疗效,在 DLBCL 患者中出现超过 6 个月的持续缓解,但部分患者仍出现原发耐药或短暂缓解后迅速复发。本研究结果显示 19 例治疗有效患者的中位 DOR 为 2.5 个月,与 JULIET 研究的结果相近^[10]。治疗有效患者短期内失去疗效机制尚不清楚,可能与 CD28 作为共刺激结构域的 CAR-T 细胞持续时间短、CD19 抗原表达缺失或免疫排斥反应有关^[14-16];结合我们的实验数据,考虑与我中心使用的 CAR-T 产品质量也可能有一定相关性,有待于扩大样本或做平行对照统计分析。淋巴瘤免疫微环境及肿瘤细胞异质性也可能是疗效欠佳的原因。本研究入组患者疗效持续时间相对较短,还可能与体内 CAR-T 细胞维持时间较短相关;患者无进展生存时间及总生存时间均有待于进一步提高,考虑与入组患者均为难治复发、67.7% 的患者既往接受过 3 线以上治疗、病例数量少、缺乏长期随访数据有关。该结果提示对于部分难治复发的患者,CAR-T 细胞治疗无法使患者获得长期持续缓解,但可通过组合型 CAR-T 细胞产品、联合免疫检查点抑制剂、利用基因编辑技术延长 CAR-T 细胞维持时间等提升 CAR-T 治疗的疗效^[17];也可作为造血干细胞移植前后的桥接治疗来改善患者的预后。

CAR-T 细胞治疗最常见的不良反应是 CRS 及神经系统毒性。CRS 通常与细胞因子水平、肿瘤负荷、CAR-T 细胞输注及扩增数量、存在严重的合并症、3 d 内出现的早发型 CRS 有关^[18]。既往研究报道,CAR-T 细胞治疗 R/R B-NHL 时 CRS 发生率为 37%~93%^[19]。但也有研究认为 CAR-T 细胞治疗淋巴瘤 CRS 发生率及严重程度明显低于治疗急性淋巴细胞白血病时。与很多国内外研究结果一致,本研究也发现发生 CRS 的患者细胞因子水平明显高于未发生 CRS 者。Turtle 等^[16]研究认为,给予 $10^6/\text{kg}$ 细胞数量输注能够在疗效与毒

性间取得相对平衡。与此同时,亦有文献报道 CRS 的发生在一定程度上可以提示患者对 CAR-T 细胞治疗的反应,CRS 反应重者治疗反应率较高^[20]。本研究中有 45.2% 的患者发生 CRS,且多为 1 级反应,可能与我们输注前尽可能降低患者肿瘤负荷、应用 FC 方案预处理、采用剂量递增的方法输注、控制细胞输注数量有关;但也可能是本研究患者疗效不能持久的一个重要原因。CAR-T 细胞治疗另一常见的不良反应是神经系统毒性(ICANS)。多数研究认为肿瘤负荷、CAR-T 细胞输注剂量、预处理方案、细胞因子水平及血脑屏障完整性等与神经毒性的发生呈正相关^[21]。国外研究报道 CAR-T 治疗相关神经系统毒性发生率为 23%~65%^[19],但国内相关研究报道多无神经系统毒性发生^[13,22],本研究中也未发现该不良反应,产生差异的原因尚不清楚,推测可能与国内研究标本数量少及毒性评价标准调整有关,有待于进一步探讨总结。

总而言之,CD19-CAR-T 细胞治疗在 R/R B-NHL 中取得了良好的短期疗效,不良反应可控。作为目前最具创新性和应用前景的过继免疫治疗,CAR-T 疗法有望成为攻克血液系统恶性肿瘤的有效治疗方法,如何提高 CAR-T 细胞治疗疗效或做好与其他治疗方式如自体移植或立体定向放疗的桥接、联合^[23-24],是今后该方面研究的重点所在。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Cheson BD, Leonard JP. Monoclonal antibody therapy for B-cell non-Hodgkin's lymphoma [J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(6): 613-626.
- [2] Chavez JC, Locke FL. CAR T cell therapy for B-cell lymphomas [J]. *Best Pract Res Clin Haematol*, 2018, 31(2): 135-146.
- [3] Zelenetz AD, Gordon LI, Wierda WG, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology-B-Cell Lymphomas (Version 2. 2018) [EB/OL]. (2018-02-26) [2020-10-25]. <http://www.nccn.org>.
- [4] Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification [J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(27): 3059-3068.
- [5] Lee DW, Santomaso BD, Locke FL, et al. ASTCT Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurologic Toxicity Associated with Immune Effector Cells [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2019, 25(4): 625-638.
- [6] National Cancer Institute (NCI)/National Institute of Health (NIH). Common Terminology Criteria for Adverse Events v. 5. 0 (CTCAE) [M]. U. S. Department of Health and Human Services, 2017: 1-146.
- [7] 梁爱斌, 李萍. CAR-T 细胞治疗淋巴瘤的研究进展

- [J]. 临床血液学杂志, 2020, 33(9): 599-603.
- [8] Kochenderfer JN, Wilson WH, Janik JE, et al. Eradication of B-lineage cells and regression of lymphoma in a patient treated with autologous T cells genetically engineered to recognize CD19 [J]. *Blood*, 2010, 116(20): 4099-4102.
- [9] 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.
- [10] Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, et al. Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma [J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(1): 45-56.
- [11] Abramson JS, Gordon L, Palomba ML, et al. Updated safety and long term clinical outcomes in TRANSCEND NHL 001, pivotal trial of lisocabtagene marelucel (JCAR017) in R/R aggressive NHL [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(15_suppl): 7505-7505.
- [12] Kochenderfer JN, Dudley ME, Kassim SH, et al. Chemotherapy-refractory diffuse large B-cell lymphoma and indolent B-cell malignancies can be effectively treated with autologous T cells expressing an anti-CD19 chimeric antigen receptor [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(6): 540-549.
- [13] 肖霞, 袁婷, 孟娟霞, 等. CD19 嵌合抗原受体 T 细胞治疗复发难治 B 细胞淋巴瘤患者效果不佳的因素分析 [J]. *中华医学杂志*, 2020, 100(8): 593-598.
- [14] Zhao Z, Condomines M, van der Stegen SJC, et al. Structural design of engineered costimulation determines tumor Rejection kinetics and persistence of CAR T cells [J]. *Cancer Cell*, 2015, 28(4): 415-428.
- [15] Brudno JN, Shi V, Stroncek D, et al. T cells expressing a novel fully human anti CD19 chimeric antigen receptor induce remissions of advanced lymphoma in a first in humans clinical trial [J]. *Blood*, 2016, 128(22): 999.
- [16] Turtle CJ, Hanafi LA, Berger C, et al. Immunotherapy of nonHodgkin's lymphoma with a defined ratio of CD8+ and CD4+ CD19-specific chimeric antigen receptor-modified T cells [J]. *Sci Transl Med*, 2016, 8(355): 355ra116.
- [17] Abramson JS. Anti-CD19 CAR T-Cell Therapy for B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma [J]. *Transfus Med Rev*, 2020, 34(1): 29-33.
- [18] Neelapu SS, Tummala S, Kebriaei P, et al. Chimeric antigen receptor T-cell therapy-assessment and management of toxicities [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2018, 15(1): 47-62.
- [19] Nair R, Neelapu SS. The promise of CAR T-cell therapy in aggressive B-cell lymphoma [J]. *Best Pract Res Clin Haematol*, 2018, 31(3): 293-298.
- [20] 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(303): 303ra139.
- [21] Gust J, Hay KA, Hanafi LA, et al. Endothelial activation and blood-brain barrier disruption in neurotoxicity after adoptive immunotherapy with CD19 CAR-T cells [J]. *Cancer Discov*, 2017, 7(12): 1404-1419.
- [22] 应志涛, 张弦, 宋玉琴, 等. 抗 CD19 嵌合抗原受体 T 细胞 IM19 在 B 细胞肿瘤中的安全性及疗效研究 [J]. *中国新药杂志*, 2019, 28(6): 689-696.
- [23] 蒋瑛, 刘慧霞, 朱骏, 等. 自体移植联合抗 CD19 CAR-T 治疗难治性弥漫大 B 细胞淋巴瘤的临床观察研究 [J]. *临床血液学杂志*, 2021, 34(11): 771-775.
- [24] 董斐斐, 傅维佳, 秦永文, 等. 嵌合抗原受体 T 细胞治疗的心血管毒性 [J]. *临床心血管病杂志*, 2020, 36(1): 83-85.

(收稿日期: 2021-05-16 修回日期: 2021-11-19)