·生物医药前沿·

嵌合抗原受体 T 细胞产品最新研发进展

刘千勇,Mark GILBERT,李怡平
(上海药明巨诺生物医药科技有限公司,上海 201210)

[摘要] 作为近年来发展最快的免疫治疗手段之一,嵌合抗原受体 T(chimeric antigen receptors-T,CAR-T)细胞疗法在血液肿瘤治疗中表现出了良好的疗效和可控的安全性能,但在实体瘤治疗方面还面临着诸多挑战。本文综述了 CAR-T 细胞疗法上市产品的临床表现及其生命周期管理进展,探讨了热门靶点如 CD19,BCMA,HER2 和 GPC3 的最新研发进展和挑战,并从增强 CAR-T 细胞治疗产品的疗效和持续性及提高产品安全性等角度,探讨了面临的问题和解决方案。

[关键词] 嵌合抗原受体 T 细胞产品;生命周期管理;靶点;治疗疗效;持续性作用;毒副作用
[中图分类号] R979.1 [文献标志码] A [文章编号] 1003-3734(2021)19-1759-09

Recent progress in the research and development of CAR-T products

LIU Qian-yong, Mark GILBERT, LI Yi-ping
(*JW Therapeutics (Shanghai) Co., Ltd., Shanghai* 201210, *China*)

[**Abstract**] As one of the fastest-growing immunotherapies in recent years, CAR-T cell therapy has demonstrated good efficacy and tolerable safety profiles in hematological malignancies, whereas their clinical utility in solid tumors is still limited by poor efficacy and safety profiles. This article starts with a brief introduction of commercial CAR-T products with their clinical performance as the basis of regulatory approval and their ongoing life cycle management, followed by a discussion of most popular targets, such as CD19, BCMA, HER2 and GPC3. Challenges as well as current progress with regards to improving efficacy and durability of response and managing toxicity are also discussed.

[**Key words**] chimeric antigen receptors-T; life cycle management; targets; efficacy; durability of response; toxicity

肿瘤免疫治疗是近些年最为活跃和硕果累累的生物制药领域之一,而其中的细胞治疗已经拥有最多的临床在研产品,嵌合抗原受体 T(chimeric antigen receptors-T,CAR-T)细胞产品则拥有每年最大的数量增长。2021 年,全球共有 600 多项 CAR-T 细胞疗法正在开展临床试验[1],这其中包括 150 多个入组患者数大于 6 例的 CAR-T 临床试验在美国展开,中国的 CAR-T 临床试验总数因为网络注册不全面和研究者发起的试验等原因,暂时没有精确数目。但总体趋势是,自 2017 年起,中国的已经注册的 CAR-T 临床试验总数已经超过了美国[1],这些试验在非霍奇金淋巴瘤、骨髓瘤和白血病治疗中被不断地验证,取得了较好的疗效。

然而在占肿瘤市场九成以上的实体瘤,CAR-T 疗法起步较晚且困难重重,这些困难包括:细胞因子在实体瘤尤其是在“冷肿瘤”上的低分布,导致了 CAR-T 细胞难以有效浸润到实体瘤内而发挥作用;抑制性肿瘤微环境对淋巴细胞清零和 CAR-T 扩增、存活和杀瘤都有负面影响;很多肿瘤相关抗原在健康组织上也有表达,导致了非肿瘤靶向毒性甚至死亡。最新报道的 CAR-T 治疗实体瘤受挫的例子是,2021 年 6 月 Carl June 创办的 Tmunity Therapeutics

[作者简介] 刘千勇,男,博士,研究方向:转化医学和免疫治疗。E-mail:charles. Liu@ jwtherapeutics. com。
[通讯作者] 李怡平,男,MD,研究方向:临床医学和细胞治疗。E-mail: James. Li@ jwtherapeutics. com。

公司,在靶向 PSMA 的前列腺癌的Ⅰ期临床试验中出现了 2 例致死的神经毒性而不得不终止试验[2]。

本文精选了 CAR-T 领域倍受关注的几个问题,包括上市产品及其生命周期管理、热门靶点,并从增强产品疗效和持续性、提高产品安全性等角度,展开了综述和讨论。

1 上市产品简介及临床和生命周期管理

截至 2021 年 9 月,全球共有 6 款 CAR-T 细胞产品以创新型新药获批上市,其中美国 FDA 批准了 5 款产品:KYMRIAH,YESCARTA,TECARTUS,BREYANZI 和 ABECMA;中国批准了 1 款产品:倍诺达。其中的 KYMRIAH,YESCARTA 和 TECARTUS 被引进到欧盟上市,KYMRIAH,YESCARTA 和 BREYANZI 被引进到日本上市,YESCARTA 以商品名奕凯达被引进到中国上市。这 6 款产品都治疗血液瘤,除了 ABECMA 靶向 BCMA,其他 5 款都靶向 CD19。

1.1 KYMRIAH(tisagenlecleucel) 它是全球首款(2017 年)FDA 批准上市的靶向 CD19 的自体 CAR-T 细胞产品,适应证包括急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblast leukemia,ALL)和二线以上复发或难治的大 B 细胞淋巴瘤(relapsed or refractory large B cell lymphoma,r/r LBCL),包括弥散大 B 细胞淋巴瘤(diffused LBCL,DLBCL)[3]。它在 r/r DLBCL 的总体应答率(overall response rate,ORR)和完全缓解率(complete response rate,CR)分别为 50% 和 32%[3],处于同类上市产品末位(见表 1)。2018 年,1 例白血病患者在接受 KYMRIAH 治疗完全缓解 8 个月后复发死亡,原因是 KYMRIAH 在生产中没有富集 T 细胞,1 株 B 细胞意外地转导了 CD19 CARs,它们与 B 细胞 CD19 抗原结合后屏蔽了 CAR-T 结合位点,逃避了 CAR-T 杀伤,导致骨髓和循环系统出现了 CD19 CAR 转导的 B 细胞(CARB)大量生长而死亡[4]。这个病例揭示了用 CAR-T 治疗白血病和其他有淋巴细胞增多症的血液肿瘤时,富集 T 细胞的重要性。KYMRIAH 正在开展中枢神经系统淋巴瘤(NCT04134117)和二线非霍奇金淋巴瘤(non-hodgkin lymphoma,NHL)(NCT03570892)的临床研究。

表 1 靶向 CD19 的 CAR-T 产品比较:分子构建、生产工艺以及在 LBCL 的临床数据

项目	KYMRIAH	YESCARTA 美国注册研究 ZUMA1	YESCARTA/奕凯达 中国注册研究 FKC876-2018-001	BREYANZI	倍诺达
共刺激域	4-1BB	CD28	CD28	4-1BB	4-1BB
胞外链接区和跨膜区	CD8α	CD28	CD28	CD_{28}^{+} IgG4	CD_{28}^{+} IgG4
生产工艺	不富集 T 细胞	不富集 T 细胞	不富集 T 细胞	富集 T 细胞,CD_4:CD_8 分开培养扩增,1∶1 固定比例	富集 T 细胞,挑选 CD_4 和 CD_8 细胞,混合培养扩增
最佳客观缓解率(完全缓解率)	50%(32%)	72%(51%)	79%(33%)	73%(54%)	76%(52%)
CRS(≥三级)	79%(23%)	94%(13%)	100%(4%)	46%(4%)	48%(5%)
神经毒性(≥三级)	58%(18%)	87%(31%)	42%(8%)	35%(12%)	20%(3%)
托珠单抗	14%	45%	共计 79%,托珠单抗和激素	19%	29%
激素药	10%	26%		21%	15%

1.2 YESCARTA(奕凯达,axicabtagene ciloleucel) 它是 2017 年 FDA 批准的第 2 款 CAR-T 产品,治疗二线以上 r/r LBCL(包括 DLBCL)和二线以上复发或难治的滤泡型淋巴瘤(relapsed or refractory follicular lymphoma,r/r FL)[5],它在 r/r LBCL 的 ORR 和 CR 分别为 72% 和 51%[5]。YESCARTA 的不良反应发生率在同类上市产品最高(见表 1)。在 ZUMA-1 研究的 108 例患者中,94% 患者发生了细胞因子综合征(cytokine release syndrome,CRS),87% 患者发生了神经毒性,三级及以上的严重神经毒性高达 31%。在 254 例总体受试者中,88% 的患者发生了 CRS[6]。YESCARTA 及其改良产品 TECARTUS 采用了 CD28 作为共刺激域,其他的 4 款上市产品均采用了 4-1BB 共刺激域。CD28 会导致快速的激活动力学和细胞因子释放,而 4-1BB 的细胞因子释放较为平缓,疗效相对持久,详细讨论见“**3**”。由于

YESCARTA 在生产中采用了外周血激活,没有富集 T 细胞,有潜在的 CARB 风险[4],因此 YESCARTA 不适用于有淋巴细胞增多症的血液肿瘤,包括白血病和套细胞淋巴瘤(mantle cell lymphoma,MCL),它正在开展急性髓性白血病(acute myeloid lymphoma,AML)(NCT03642626)、中枢神经系统淋巴瘤(NCT04608487)和二线 NHL(NCT03105336)的临床研究,以及与白介素 IL-1 抑制剂 anakinra(NCT04359784)、与淋巴瘤抑制剂 acalabrutinib(NCT04257578)或与 CD137 抑制剂 utomilumab(NCT03704298)的联合用药。

2021 年 6 月,YESCARTA 以商品名奕凯达在中国获批,治疗二线以上的 LBCL。奕凯达在中国注册研究 FKC876-2018-001 的 CRS 高达 100%[7],高于其他几款上市产品(见表 1)。它在中国注册研究的完全缓解率只有 33%[7],要远低于美国注册研究和其他同类上市产品。79%(19/24)的受试者接受了皮质类固醇激素或托珠单抗治疗[7],激素在缓解毒副作用的同时,过量使用也会抑制 CAR-T 细胞和疗效,详细讨论见"**4**"。

1.3 TECARTUS(brexucabtagene autoleucel) 它是对 YESCARTA 生产工艺进行了改良,增加了转导前的 T 细胞富集步骤,2020 年获批成为首款治疗复发难治的 MCL 的 CAR-T 产品。其 ORR 和 CR 分别为 87% 和 62%[8],正在开展针对 AML 和 LBCL(NCT03642626)临床研究。

1.4 BREYANZI(lisocabtagene maraleucel) 2021 年获批用于治疗 r/r LBCL,包括 DLBCL,它的 ORR 和 CR 分别为 73% 和 54%[9]。它的毒副作用小于同类上市产品(见表 1),是获批当时治疗指数最好的 CAR-T 产品。它的共刺激域选用了安全和持久的 4-1BB,对胞外链接区和跨膜区进行了优化,提高了对 CD19 低表达的肿瘤细胞的杀伤作用[10],既降低了回输剂量和骨髓毒性,又减少了因抗原多样性和抗原逃逸所导致的复发[11]。它在转导前富集 T 细胞,规避了 CARB 风险,适用于 MCL 和白血病。它严格控制等量回输的 CD_4^+ 和 CD_8^+ T 细胞亚群,优化了体内扩增效率和疗效的持续性[12],采用了更低剂量的回输前清淋,进一步降低了骨髓毒性。它采用固定回输剂量,加强了对总体毒副作用的控制,正在开展复发难治的慢性淋巴细胞白血病(chronic lymphocytic leukemia,CLL)、小淋巴细胞瘤(NCT03331198)和二线 NHL 临床研究。

1.5 ABECMA(idecabtagene vicleucel) 它是全球首款(2021 年)FDA 批准上市的靶向 BCMA 的自体 CAR-T 产品,治疗三线以上的复发难治的多发性骨髓瘤(multiple myeloma,r/r MM),它的 ORR 和 CR 分别为 72% 和 28%[13],正在开展与 Gamma 分泌酶抑制剂的联合用药(NCT03502577)。

1.6 倍诺达(瑞基奥仑赛,relmacabtagene autoleucel) 它是中国首款以创新药通道批准(2021 年 9 月)的 CAR-T 产品,治疗二线以上的 DLBCL,它的 ORR 和 CR 分别为 76% 和 52%[14]。倍诺达采用了 BREYANZI 类似的分子构建、病毒质粒、生产工艺和质量放行指标,但将 BREYANZI 的平行工艺优化成一步,提高了生产效率和成功率(Ⅱ期临床 100% 的成功率),降低了回输难度和风险。它采取了更低剂量的回输前清淋,进一步降低了骨髓毒性,拥有 BREYANZI 同等优良的疗效和更低的神经毒性(见表 1),因此倍诺达的治疗指数在同类产品中名列前茅。它正在开展针对二线 DLBCL、三线 FL 和 MCL 以及儿童 ALL 等临床研究。

2 热门靶点概述

据最新的 CAR-T 临床靶点统计[15],血液肿瘤的靶点集中在 CD19,BCMA,CD20 和 CD22 上。实体瘤则由于瘤种和相关抗原的多样化,靶点更为多样化,主要有 HER2,MSLN,GD2,EGFR,GPC3,MUC1 和 PSMA 等。血液瘤研究最多的 2 个靶点是 CD19 和 BCMA,实体瘤临床试验数量最多的靶点是 HER2,数量增长最快的靶点是 GPC3。现对上述 4 个靶点进行最新进展概述。

靶向 CD19 的 CAR-T 在 B 细胞癌变上已经收获了 5 款上市新药及多个适应证,最新研发进展有:① 新适应证扩展,如从 NHL 和 AML 扩展到 B 细胞紊乱导致的系统性红斑狼疮[16-17]等自身免疫疾病。② 多靶点联用以提高疗效,例如最新报道的 CD19/20 和 CD19/CD22 双靶点 CAR-T 已在中国申报临床试验(国家药品监督管理局官网受理号 CXSL2101077,CXSL2101088)。③ 与小分子药物(NCT04359784,NCT04257578,NCT03704298)和 PD-1 单抗[18]联合用药提高疗效。④ 在实体瘤上的尝试,例如用携带 CD19 抗原的溶瘤病毒感染和标记实体瘤后,进行 CD19 CAR-T 治疗[19]。⑤ 利用 CAR-T 模块式结构进行多种改良优化,以降低抗原逃逸效应和毒副反应,延长药动学和治愈时间,提高疗效等。

靶向 BCMA 的 CAR-T 起步较 CD19 晚,推进靠前的有上市产品 ABECMA 以及滚动递交申请的 JNJ-

4528。受益于 BCMA 在骨髓浆细胞的高特异性表达，BCMA CAR-T 在骨髓瘤的应答率很高，其中 JNJ-4528 在 CARTITUDE-1 试验的 ORR 高达 94.8%[20]，但是毒副反应和复发也非常普遍，2020 年统计了 23 种 BCMA CAR-T 产品的 640 例患者[21]，平均 ORR，CR 和 CRS 分别为 80.5%，44.8% 和 80.3%。众多因素导致了 BCMA CAR-T 高复发：① BCMA 在浆细胞膜上的表达具有多样性，低表达或零表达的克隆会避开 CAR-T 治疗成为复发病灶[22]。② 由于细胞间错误的吞噬作用，导致 BCMA 从肿瘤细胞转移到 T 细胞，导致抗原逃逸和 T 细胞的自我杀戮[23]。③ 膜上 BCMA 会降解成为血清 BCMA，与 CAR-T 结合后抑制药物靶向作用[24]。新一代 BCMA CAR-T 需要延长疗效持续时间，抑制抗原逃逸，选用对膜上而不是血清 BCMA 高亲和力的抗体。例如，JCARH125 富集了记忆型 T 细胞来增强疗效持续时间[25]。临床试验上有通过联合用药 beta-分泌酶抑制剂[26]（NCT03502577）或全反式视黄酸[27]来富集膜上 BCMA，抑制抗原逃逸。

靶向 HER2 的 CAR-T 适用于多种实体瘤，如曲妥珠单抗耐药的乳腺癌[28]、脑瘤[29]、肉瘤[30]、结肠癌、胃癌等。然而 HER2 在多种健康组织上的表达导致了肿瘤外靶向毒性，包括急性肺部毒性死亡[31]。新一代 HER2 CAR-T 采用了亲和力低的抗体，降低毒性和疗效[32]。为提高肿瘤抗原特异性和安全性，可调控的 HER2 CAR-T 正在尝试，比如将可调控的 SynNotch 回路和 HER2 结合起来，在动物模型上可提高治疗的特异性和持续性[33]，或者引入 MyD88/CD40 共激活位点和 iRC9 安全阀门，紧急状况下，静脉输注小分子药物 temsirolimus 进行调控并灭活 T 细胞（NCT04650451，Bellicum 制药公司官网）。笔者认为该设计没有必要，因为大剂量的激素亦可抑制和杀死 CAR-T 细胞。

靶向 GPC3 的 CAR-T 主要在肝细胞癌开展[15]。科济生物公司的 Y035 CAR-GPC3 T 细胞在 2020 年报道了 3 年、1 年和 6 个月的 ORR 分别为 10.5%，42.0% 和 50.3%（n = 13），其中 2 例患者出现了部分应答，1 例患者出现了 44 个月的疾病稳定存活[34]。原能生物公司的 G3-CAR-ori2 T 细胞在 2021 年报道了 4 例患者出现了部分应答，3 例患者出现了疾病稳定（n = 9），ORR 达到了 44.4%，疾病控制率达到了 77.8%，其中 1 例患者在输注 1 个月后肿瘤体积缩减了 80%[35]。由于白介素 IL7 能促进淋巴细胞的发育和存活，趋化因子配体 CCL19 能促进 T 细胞归巢，添加了 IL7 和 CCR19 片段的靶向 CD20 CAR-T（7x19 CAR-T），已经在动物实验中证实了增强的 T 细胞存活和抗实体瘤效果[36]。据最新的广东医院的报道，1 例末线肝癌患者，在输注携带 IL7 和 CCR19 序列的 GPC3-7x19 CAR-T32 后，肿瘤完全消失[37]。CD19-AbTCR 是用 gamma/delta T 细胞信号传导系统替代了 CD3 胞内信号传导，在动物实验中展现出相当的抗肿瘤活性但更少的细胞因子释放和 T 细胞衰竭，从而提高了治疗安全性和疗效持续性[38]。基于该平台构建的 GPC3-AbTCR 已于 2021 年 7 月在美国进入了肝癌临床试验[39]。与 BCMA 相似，血清 GPC3 会抑制了 GPC3 CAR-T 的疗效，所以要挑选对膜上而非血清 GPC3 有高选择性亲和力的抗体，目前尚未有报道抑制膜 GPC3 降解的方法。

3 提高 CAR-T 细胞的疗效和持续时间

影响 CAR-T 疗效和持续时间有很多种因素，包括 T 细胞亚型、CAR 分子构建、抗原逃逸、抗原多样性和肿瘤微环境等。

未完全分化的记忆型 T 细胞亚型，包括 T_n，T_{cm}，T_{em}，T_{scm} 等，临床前研究证实可提高 CAR-T 疗效和持续时间[40]。临床研究证实，在接受 CD19 CAR-T 疗法的 CLL 患者中，应答者高表达记忆型 T 细胞生物标志物，而非应答者高表达衰竭和糖代谢生物标志物[41]。在卵巢癌患者中，富集 CD_8^+ T_{em} 细胞有助于患者存活[42]。有报道称回输固定 CD_4^+∶CD_8^+ 比例的 CAR-T 细胞有助于细胞扩增[12]，但我们在倍诺达的生产和临床实践中发现，这种固定的比例其实对临床表现影响甚微（见表 1）。

共刺激域如 CD28 和 4-1BB 对于 T 细胞亚型的激活、分化、代谢和衰竭有不同影响[43]。荷瘤小鼠模型表明，CD28 杀瘤更快，4-1BB 作用缓慢但持久[44]。临床分析 CD19 或 MSLN CAR-T 表明，4-1BB 能更多地促进记忆型 T_{cm} 细胞的分化以及线粒体的产生，而 CD28 能更多地促进效应型 T_{eff} 细胞的表达[45]。磷酸化蛋白组学研究表明，CD28 会引发更快和更强的胞内蛋白磷酸化，这种快速动力学与 T_{eff} 细胞的表症和功能相关，而 4-1BB 则促进 T_{cm} 细胞的表达和更持久的抗瘤作用[46]。这些研究阐明了 CD28 的快速激活动力学和 4-1BB 的平缓持久疗效，支持富集未完全分化的 T 细胞亚群以提高持续时间。2021 年

对临床数据进行的大规模统计表明[47]，CD28 和 4-1BB CAR-T 的患者 CRS 发生率分别为 85% ~93% 和 28% ~58%，而且 CD28 的神经毒性发生率也更高。其他的共刺激域如 ICOS，OX40 以及 2 个共刺激域联用，在临床前也有研究尝试。

抗原逃逸现象是由于靶点突变、膜靶点降解或细胞间错误吞噬等因素导致的疗效下降或复发，它发生在高达 1/4 的在 CD19 CAR-T 复发患者上[11]，在 BCMA 和 GPC3 CAR-T 上也有发生。多靶向 CAR-T、装甲 CAR-T 以及联合用药有助于克服抗原逃逸。多靶向 CAR-T 包括靶向同一基因多个突变体的多质粒混合物[48]，或者靶向同一基因 2 个结合位点的单一质粒，如 JNJ-4528 BCMA 双靶向，或者靶向不同的抗原，如 CD19/CD20[49]。装甲 CAR-T 加载了白介素或细胞因子等，以增强宿主细胞的其他免疫反应，如加载致炎的 CD40 配体基因，从而增加肿瘤细胞的免疫原性而提升疗效[50]，以及上文提及的 7x19 CAR-T 等。联合用药有前文提及的 beta-分泌酶抑制剂或全反式视黄酸来抑制膜 BCMA 降解。

实体瘤的抗原多样性以及肿瘤微环境对于 CAR-T 细胞的浸润、存活、扩增和杀瘤都有负面影响。① 针对肿瘤抗原多样化的特点，通用型 CAR-T 利用亲和素-生物素(avidin-biotin)[51]或者异硫氰酸荧光素[52]为桥接，既可以贯序或同时靶向多个靶点，又可以发挥这些桥接的开关作用。② 针对实体瘤的递送障碍，局部给药在非扩散的脑瘤、肺癌、肝癌和乳腺癌等手术可及的肿瘤。③ 在 CAR 上添加 CCR4 或 CCR2B[53]等细胞因子，在小鼠上可增强瘤内免疫细胞输送和抗瘤效果。④ 在 CAR 上添加 IL-12[54]和 IL-15[55]等白介素，可增强 CAR-T 细胞和内源性免疫反应，在小鼠和临床上都增强了抗实体瘤的效果。⑤ 在 CAR 上添加白介素 IL7 和 CCL19 (所谓的 7x19 CAR-T) 促进淋巴细胞的发育和 T 细胞归巢，例如在 GPC3 7x19 CAR-T 治疗后出现了肝癌完全消失[36]。⑥ 联合用药 PD-1 单抗[56]、基因剪切[57]和敲除 PD-1[58]基因，在临床前和临床中都取得了增强抗肿瘤效果。相似工作也在其他肿瘤微环境抑制因子如 CTLA-4 和腺苷受体 A2A 上开展。

笔者认为，需要针对不同肿瘤的具体特征，处理好持续性抗瘤作用和毒副反应的平衡。对于多发性骨髓瘤和难治的实体瘤，CAR-T 的持续性疗效是有益甚至必需的，而对于治愈率较高的 B 细胞淋巴瘤，持续性也许就没有那么重要。过度增加疗效和持续性，会增加毒副作用。为了控制毒副作用而采取大剂量激素干预，反过来又会降低疗效和持续性。

4 降低和防范毒副作用

CAR-T 的毒副作用可分为 CAR-T 相关的毒副作用、非肿瘤靶向作用以及长期毒副作用，常见的由 T 细胞激活和扩增导致的毒副作用有 CRS 和免疫效应细胞相关神经毒性综合征(immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome，ICANS)。

CRS 是 CAR-T 最常见的毒副作用。由于免疫系统的非抗原特异性激活，IL-6 及其他细胞因子的升高导致了免疫系统的紊乱。免疫抑制剂如 IL-6 受体抑制剂托珠单抗在临床上展示了良好的控制和缓解 CRS 的效果，2018 年被 FDA 批准用于治疗 CAR-T 导致的严重或致命的 CRS[59]。KYMRIAH 和 YESCARTA 的临床数据统计表明，托珠单抗的使用并不影响 CAR-T 细胞的扩增、激活以及疗效的持续时间[60]。遗憾的是，YSCARTA 在 ZUMA1 的研究表明，早期使用托珠单抗不仅不会降低神经系统毒副作用，反倒会增加三级及以上的严重神经毒性发生率[61]。2008 年，在类风湿关节炎患者中研究证实，在托珠单抗结合和占用了 IL-6 受体后，导致血清游离的 IL-6 升高[62]。由于托珠单抗不能有效地进入中枢神经系统[63]，使用托珠单抗会导致脑内 IL-6 的升高而加剧严重神经毒性的发生。

ICANS 的发生机制，推测与 CAR-T 激活了中枢神经系统的内皮细胞，导致血脑屏障的损伤，大量的炎症因子如 IL-6 和 IL-1 进入大脑有关[64]。作为 CAR-T 的第二常见毒副作用而且病症严重，ICANS 的风险管理主要是皮质类固醇激素支持疗法，但是皮质类固醇抑制 T 细胞功能，诱导 T 细胞凋亡[65-66]。早期在 CD19 CAR-T 的临床实践观察到，泼尼松(prednisone，剂量和给药时长未披露)降低 CAR-T 细胞数目和疗效的持续性[67]。后续的临床实践证实，大剂量使用泼尼松(相当于每天 >100 mg)可杀死 CAR-T 细胞[68]。

YESCARTA ZUMA1 试验显示，低剂量地塞米松(dexamethasone，10 $mg \cdot d^{-1}$)作为预防和早期治疗，不影响临床疗效[69-70]。BRYANZI PLAT-02 试验确认，低剂量地塞米松(每半天 5 ~10 mg)作为早期治疗，不降低临床疗效[71]。奕凯达在中国注册试验时 CRS 高达 100%，托珠单抗或激素用药高达 79%[7]，

虽然缓解了神经毒性,但导致了疗效如完全缓解率大幅度下降(见表 1)。

非肿瘤靶向作用是由于肿瘤相关抗原在健康组织表达引起的毒副作用,可以通过增强肿瘤特异性免疫作用来防范。常见的策略有:① 拆分激活通路到双靶点,让 CAR-T 特异性的攻击表达双靶点的肿瘤细胞,避免对单靶点的健康组织的攻击[72]。② 添加对健康组织特异的抑制性通路,降低健康组织的损伤[72]。③ 利用磷酸化抗原在肿瘤组织有富集并被 γδT 细胞识别的特性[72]。④ 利用抗原在健康和肿瘤细胞的差异化表达选用低亲活力抗体。⑤ HER2 章节提到的 SynNotch 系统[33],通过多重选择来加强肿瘤特异性。

其他影响 CAR-T 安全性的因素包括患者肿瘤负荷和多种细胞因子。临床实践[67]和计算机模拟[73]都证实,肿瘤负荷大的患者,易导致过快的 CAR-T 激活和细胞因子释放,应先采取化疗缩瘤再给予低剂量的 CAR-T 治疗。临床前实验表明,通过药物拮抗作用或者基因编辑等方法来抑制 GM-CSF[74]、IL-1 受体[75]或酪氨酸羟化酶[76]等,都可以降低细胞因子毒性。从治疗指数的角度,疗效和安全性是相辅相成的,因此抗原丰度、抗体亲和力、共刺激位点等都可能影响到安全性。对于肿瘤负荷大的患者、抗原表达丰富的靶点、高亲和力的结合位点,建议采用 4-1BB 作为共激活位点来减缓细胞因子释放,采用全人源化的胞外序列和结合位点来降低免疫原性。

为逆转严重 CAR-T 毒性,除了大剂量激素用药,EGFR 或 CD20[77]被共表达在 CAR-T 上,患者可以服用靶向 EGFR 或 CD20 的抗体药物来灭活 CAR-T。然而抗体药物在体内拮抗作用比较慢,所以这类灭活应用未见临床报道。也可以用他们作为生物标志物,来实时定量检测 CAR 转导基因在体内的拷贝数目和组织分布。下一代 CAR-T 灭活系统植入了可快速诱导的细胞凋亡基因,并成功在临床上挽救了 T 细胞移植引起的抗宿主危重患者[78]。最新的动物实验发现,酪氨酸激酶抑制剂达沙替尼通过干预 CAR-T 细胞内的 CD3ζ-LCK 通路,可以快速并可逆转地灭活 CAR-T 细胞[79],这种可逆转性是大剂量激素不具备的。

作为一个全新的疗法,CAR-T 的长期毒性尚不明晰。已经报道的 CAR-T 长期毒副作用,有在预料之中的由于 CD19 杀伤所致的 B 细胞发育不全和免疫抑制[80],以及有待进一步商榷的癫痫和幻觉等神经精神性疾病[81]。其他报道的长期毒性有血细胞减少症、骨髓衰竭以及次生恶变。西雅图的 Fred Hutchinson 癌症研究所和美国癌症中心对 CD19 CAR-T 治疗 NHL 的长期随访分别报道了 15%(13/86)和 16%(7/43)的次生恶变[82-83],剔除由于清淋、复发或其他恶变如骨髓增生异常综合征,这些次生恶变发生率与传统化疗后的发生率相近,因此研究者们认为之前的多线治疗导致了这些次生恶变。目前为止,尚未在患者体内检测到可复制的病毒和 CAR-T 直接导致的次生恶变报道。FDA 的长期随访指导原则建议检测病毒复制、质粒续存、插入位点等指标[84]。

5 总结与展望

CAR-T 由于良好的疗效和可控的安全性能,在晚期癌症尤其是血液肿瘤治疗中发挥越来越重要的作用。本文首先综述和点评了全球 6 款上市 CAR-T 产品的临床表现、适应证以及相对优缺点,讨论了 4 个受关注的靶点的研发进展和挑战,并从治疗指数的角度,探讨了如何在分子、抗原、细胞和微环境层面提高疗效和持续时间,降低 CAR-T 靶向和非靶向毒副反应和长期毒性。

雄关漫道真如铁,在 CAR-T 澎湃发展的探索过程中,留给我们很多思考的问题。从生物学的角度,如何提高靶点特异性从而降低非肿瘤靶向毒性;如何遏制抗原逃逸,提高治疗持续时间并防止疾病复发;如何变冷肿瘤为热肿瘤,以增加 CAR-T 的浸润,降低肿瘤微环境对产品的存活和衰竭的负面影响。从生产的角度,如何提高 CAR-T 扩增效率,缩短生产和患者等待时间,降低生产成本;如何改善回输的 T 细胞亚型和表征,降低衰竭和复发,提高疗效和持续时间。从临床的角度,如何应用生物标志物和精准医学,筛选最佳应答者和最佳剂量;如何应用转化医学,拓展适应证,将末线治疗推往前线,让更多的患者尽早获得最佳治疗。从申报和医保的角度,如何鼓励创新,规避同质化重复,如何引入基于临床疗效的支付和保险体系,让优质产品尽早尽多惠及有需求的患者。

20 年前,当美国西雅图的巨诺治疗公司率先开展 CAR-T 临床试验时,颠覆抗癌领域的技术革命悄悄来临。4 年前,当诺华公司率先上市全球首款 CAR-T 产品时,通往肿瘤免疫治疗的快车道开启。2021 年,奕凯达和倍诺达的上市,中国的 CAR-T 治疗领域迎来了丰收元年。我们期待着优质的 CAR-

T产品能惠及更多的患者,期待着 CAR-T 在实体瘤等未满足的医学需求领域获得突破。

[参 考 文 献]

[1] ADAMI A,MAHER J. An overview of CAR T-cell clinical trial activity to 2021[J]. *Immunother Adv*,2021,1(1): ltab004.

[2] ONCOLOGY TL. CAR T-cell therapy for solid tumours[J]. *Lancet Oncol*,2021,22(7): 893.

[3] FDA. Package Insert-KYMRIAH[EB/OL]. (2021-06-14). https://www.fda.gov/media/107296/download

[4] RUELLA M,XU J,BARRETT DM,*et al*. Induction of resistance to chimeric antigen receptor T cell therapy by transduction of a single leukemic B cell[J]. *Nat Med*,2018,24(10): 1499-1503.

[5] FDA. Package Insert-YESCARTA[EB/OL]. (2021-05-11). https://www.fda.gov/media/108377/download

[6] PAPADOULI I,MUELLER-BERGHAUS J,BEUNEU C,*et al*. EMA review of axicabtagene ciloleucel (yescarta) for the treatment of diffuse large B-cell lymphoma[J]. *The Oncol*, 2020,25(10): 894-902.

[7] 复星凯特生物科技有限公司.奕凯达(阿基仑赛注射液)说明书[EB/OL].(2021-06-23). https://www.nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/yaowen/ypjgyw/20210623094231 87.html.

[8] FDA. Package Insert-TECARTUS[EB/OL]. (2021-03-18). https://www.fda.gov/media/140409/download.

[9] FDA. Package Insert-BREYANZI[EB/OL]. (2021-03-14). https://www.fda.gov/media/145711/download.

[10] MAJZNER RG,RIETBERG SP,SOTILLO E,*et al*. Tuning the antigen density requirement for CAR T-cell activity[J]. *Cancer Discov*,2020,10(5): 702-723.

[11] MAJZNER RG,MACKALL CL. Tumor antigen escape from CAR T-cell therapy[J]. *Cancer Discov*, 2018,8(10): 1219-1226.

[12] TURTLE CJ,HANAFI LA,BERGER C,*et al*. CD19 CAR-T cells of defined CD4+: CD8+ composition in adult B cell ALL patients[J]. *J Clin Invest*, 2016,126(6): 2123-2138.

[13] FDA. Package Insert-ABECMA[EB/OL]. (2021-03-14). https://www.fda.gov/media/147055/download.

[14] 上海药明巨诺生物科技有限公司.瑞基奥仑赛注射液说明书[EB/OL].(2021-09-03). https://www.nmpa.gov.cn/zwfw/sdxx/sdxxyp/yppjfb/2021090308 4004127.html? type=pc&m=.

[15] UPADHAYA S,YU JX,SHAH M,*et al*. The clinical pipeline for cancer cell therapies[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2021,20(7): 503-504.

[16] MOUGIAKAKOS D,KRÖNKE G,VÖLKL S,*et al*. CD19-targeted CAR T cells in refractory systemic lupus erythematosus[J]. *N Engl J Med*,2021,385(6): 567-569.

[17] KANSAL R,RICHARDSON N,NEELI I,*et al*. Sustained B cell depletion by CD19-targeted CAR T cells is a highly effective treatment for murine lupus[J]. *Sci Transl Med*, 2019,11(482): eaav1648.

[18] CHONG EA,MELENHORST J,SVOBODA J,*et al*. Phase Ⅰ/Ⅱ study of pembrolizumab for progressive diffuse large B cell lymphoma after anti-CD19 directed chimeric antigen receptor modified T cell therapy[J]. *Blood*,2017,130(S1): S4121.

[19] PARK AK,FONG Y,KIM SI,*et al*. Effective combination immunotherapy using oncolytic viruses to deliver CAR targets to solid tumors[J]. *Sci Transl Med*,2020,12(559): eaaz1863.

[20] MADDURI D,BERDEJA JG,USMANI SZ,*et al*. CARTITUDE-1: phase 1b/2 study of ciltacabtagene autoleucel,a B-cell maturation antigen-directed chimeric antigen receptor T cell therapy,in relapsed/refractory multiple myeloma[J]. *Blood*, 2020, 136(Suppl 1): S22-S25.

[21] ROEX G,TIMMERS M,WOUTERS K,*et al*. Safety and clinical efficacy of BCMA CAR-T-cell therapy in multiple myeloma[J]. *J Hematol Oncol*, 2020,13(1): 164.

[22] ALI SA,SHI V,MARIC I,*et al*. T cells expressing an anti-B-cell maturation antigen chimeric antigen receptor cause remissions of multiple myeloma[J]. *Blood*, 2016,128(13): 1688-1700.

[23] HAMIEH M,DOBRIN A,CABRIOLU A,*et al*. CAR T cell trogocytosis and cooperative killing regulate tumour antigen escape[J]. *Nature*, 2019,568(7750): 112-116.

[24] LAURENT SA,HOFFMANN FS,KUHN PH,*et al*. γ-secretase directly sheds the survival receptor BCMA from plasma cells[J]. *Nat Commun*,2015,6: 7333.

[25] COLONNA L,NAVARRO G,DEVRIES T,*et al*. Orvacabtagene autoleucel (orva-cel; JCARH125): a fully human BCMA-targeted second-generation CAR T cell product characterized by a predominant central memory phenotype with high *in vitro* and *in vivo* proliferative potential and sustained *in vivo* persistence[J]. *Blood*, 2020,136(Suppl 1): S11-S12.

[26] PONT MJ,HILL T,COLE GO,*et al*. γ-secretase inhibition increases efficacy of BCMA-specific chimeric antigen receptor T cells in multiple myeloma[J]. *Blood*,2019,134(19): 1585-1597.

[27] GARCIA-GUERRERO E,RODRÍGUEZ-LOBATO LG,DANHOF S,*et al*. ATRA augments BCMA expression on myeloma cells and enhances recognition by BCMA-CAR T-cells[J]. *Blood*, 2020,136: 13-14.

[28] SZÖŐR Á,TÓTH G,ZSEBIK B,*et al*. Trastuzumab derived HER2-specific CARs for the treatment of trastuzumab-resistant breast cancer: CAR T cells penetrate and eradicate tumors that are not accessible to antibodies[J]. *Cancer Lett*, 2020,484: 1-8.

[29] VITANZA NA,JOHNSON AJ,WILSON AL,*et al*. Locoregional infusion of HER2-specific CAR T cells in children and young adults with recurrent or refractory CNS tumors: an interim analysis[J]. *Nat Med*,2021,27(9): 1544-1552.

[30] HEGDE M,JOSEPH SK,PASHANKAR F,*et al*. Tumor response and endogenous immune reactivity after administration of HER2 CAR T cells in a child with metastatic rhabdomyosarcoma[J]. *Nat Commun*, 2020,11(1): 3549.

[31] MORGAN RA,YANG JC,KITANO M,*et al*. Case report of a serious adverse event following the administration of T cells transduced with a chimeric antigen receptor recognizing ERBB2[J]. *Mol Ther*,2010,18(4): 843-851.

[32] AHMED N,BRAWLEY VS,HEGDE M,*et al*. Human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-specific chimeric antigen receptor-modified T cells for the immunotherapy of HER2-positive sarcoma[J]. *J Clin Oncol*,2015,33(15):1688-1696.

[33] CHOE JH,WATCHMAKER PB,SIMIC MS,*et al*. SynNotch-CAR T cells overcome challenges of specificity,heterogeneity,and persistence in treating glioblastoma[J]. *Sci Transl Med*, 2021,13(591): eabe7378.

[34] SHI DH,SHI YP,KASEB AO,*et al*. Chimeric antigen receptor-glypican-3 T-cell therapy for advanced hepatocellular carcinoma: results of phase I trials[J]. *Clin Cancer Res*,2020,26(15): 3979-3989.

[35] ZHAO ZW,GUO WY,FANG SJ,*et al*. An armored GPC3-directed CAR-T for refractory or relapsed hepatocellular carcinoma in China: a phase I trial[J]. *J Clin Oncol*, 2021,39(Suppl 15): S4095.

[36] 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(4): 346-351.

[37] PANG NZ,SHI JX,QIN L,*et al*. IL-7 and CCL19-secreting CAR-T cell therapy for tumors with positive glypican-3 or mesothelin[J]. *J Hematol Oncol*, 2021,14: 118.

[38] XU Y,YANG Z,HORAN LH,*et al*. A novel antibody-TCR (AbTCR) platform combines Fab-based antigen recognition with gamma/delta-TCR signaling to facilitate T-cell cytotoxicity with low cytokine release[J]. *Cell Discov*,2018,4: 62.

[39] Bloomberg. Eureka therapeutics announces initiation of phase

Ⅰ/Ⅱ ARYA-3 clinical trial of GPC_3 targeting ARTEMIS® T cell therapy in liver cancer[EB/OL]. (2021-07-21). https://www.bloomberg.com/press-releases/2021-07-21/eureka-therapeutics-announces-initiation-of-phase-i-ii-arya-3-clinical-trial-of-gpc3-targeting-artemis-t-cell-therapy-in-liver.

[40] SADELAIN M, RIVIÈRE I, RIDDELL S. Therapeutic T cell engineering[J]. *Nature*, 2017, 545(7655): 423-431.

[41] FRAIETTA JA, LACEY SF, ORLANDO EJ, *et al*. Determinants of response and resistance to CD19 chimeric antigen receptor (CAR) T cell therapy of chronic lymphocytic leukemia[J]. *Nat Med*, 2018, 24(5): 563-571.

[42] LIEBER S, REINARTZ S, RAIFER H, *et al*. Prognosis of ovarian cancer is associated with effector memory CD8+ T cell accumulation in ascites, CXCL9 levels and activation-triggered signal transduction in T cells[J]. *OncoImmunology*, 2018, 7(5): e1424672.

[43] MARTINEZ M, MOON EK. CAR T cells for solid tumors: new strategies for finding, infiltrating, and surviving in the tumor microenvironment[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 128.

[44] 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.

[45] KAWALEKAR OU, O'CONNOR RS, FRAIETTA JA, *et al*. Distinct signaling of coreceptors regulates specific metabolism pathways and impacts memory development in CAR T cells[J]. *Immunity*, 2016, 44(2): 380-390.

[46] SALTER AI, IVEY RG, KENNEDY JJ, *et al*. Phosphoproteomic analysis of chimeric antigen receptor signaling reveals kinetic and quantitative differences that affect cell function[J]. *Sci Signal*, 2018, 11(544): eaat6753.

[47] CAPPELL KM, KOCHENDERFER JN. A comparison of chimeric antigen receptors containing CD28 versus 4-1BB costimulatory domains[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2021: 1-13.

[48] BAILEY SR, MAUS MV. Gene editing for immune cell therapies[J]. *Nat Biotechnol*, 2019, 37(12): 1425-1434.

[49] SHAH NN, ZHU FL, SCHNEIDER D, *et al*. Results of a phase I study of bispecific anti-CD19, anti-CD20 chimeric antigen receptor (CAR) modified T cells for relapsed, refractory, non-Hodgkin lymphoma[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(Suppl 15): 2510.

[50] KUHN NF, PURDON TJ, VAN LEEUWEN DG, *et al*. CD40 ligand-modified chimeric antigen receptor T cells enhance antitumor function by eliciting an endogenous antitumor response[J]. *Cancer Cell*, 2019, 35(3): 473-488.e6.

[51] LOHMUELLER JJ, HAM JD, KVORJAK M, *et al*. mSA2 affinity-enhanced biotin-binding CAR T cells for universal tumor targeting[J]. *OncoImmunology*, 2018, 7(1): e1368604.

[52] LEE YG, MARKS I, SRINIVASARAO M, *et al*. Use of a single CAR T cell and several bispecific adapters facilitates eradication of multiple antigenically different solid tumors[J]. *Cancer Res*, 2019, 79(2): 387-396.

[53] MOON EK, CARPENITO C, SUN J, *et al*. Expression of a functional CCR2 receptor enhances tumor localization and tumor eradication by retargeted human T cells expressing a mesothelin-specific chimeric antibody receptor[J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(14): 4719-4730.

[54] KONERU M, O'CEARBHAILL R, PENDHARKAR S, *et al*. A phase I clinical trial of adoptive T cell therapy using IL-12 secreting MUC-16(ecto) directed chimeric antigen receptors for recurrent ovarian cancer[J]. *J Transl Med*, 2015, 13: 102.

[55] TANG L, ZHENG Y, MELO MB, *et al*. Enhancing T cell therapy through TCR-signaling-responsive nanoparticle drug delivery[J]. *Nat Biotechnol*, 2018, 36(8): 707-716.

[56] ADUSUMILLI PS, ZAUDERER MG, RUSCH VW, *et al*. Abstract CT036: a phase I clinical trial of malignant pleural disease treated with regionally delivered autologous mesothelin-targeted CAR T cells: Safety and efficacy[J]. *AACR*, 2019, 79(Suppl 13): CT036.

[57] 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(8): 3130-3144.

[58] RUPP LJ, SCHUMANN K, ROYBAL KT, *et al*. CRISPR/Cas9-mediated PD-1 disruption enhances anti-tumor efficacy of human chimeric antigen receptor T cells[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 737.

[59] LE RQ, LI L, YUAN WS, *et al*. FDA approval summary: tocilizumab for treatment of chimeric antigen receptor T cell-induced severe or life-threatening cytokine release syndrome[J]. *The Oncol*, 2018, 23(8): 943-947.

[60] SI S, TEACHEY DT. Spotlight on tocilizumab in the treatment of CAR-T-cell-induced cytokine release syndrome: clinical evidence to date[J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2020, 16: 705-714.

[61] LOCKE FL, NEELAPU SS, BARTLETT NL, *et al*. Preliminary results of prophylactic tocilizumab after axicabtageneciloleucel (axi-cel; KTE-C19) treatment for patients with refractory, aggressive non-Hodgkin lymphoma (NHL)[J]. *Blood*, 2017, 130: 1547.

[62] NISHIMOTO N, TERAO K, MIMA T, *et al*. Mechanisms and pathologic significances in increase in serum interleukin-6 (IL-6) and soluble IL-6 receptor after administration of an anti-IL-6 receptor antibody, tocilizumab, in patients with rheumatoid arthritis and Castleman disease[J]. *Blood*, 2008, 112(10): 3959-3964.

[63] NELLAN A, MCCULLY CML, CRUZ GARCIA R, *et al*. Improved CNS exposure to tocilizumab after cerebrospinal fluid compared to intravenous administration in rhesus macaques[J]. *Blood*, 2018, 132(6): 662-666.

[64] 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.

[65] PALIOGIANNI F, AHUJA SS, BALOW JP, *et al*. Novel mechanism for inhibition of human T cells by glucocorticoids. Glucocorticoids inhibit signal transduction through IL-2 receptor[J]. *J Immunol*, 1993, 151(8): 4081-4089.

[66] LANZA L, SCUDELETTI M, PUPPO F, *et al*. Prednisone increases apoptosis in *in vitro* activated human peripheral blood T lymphocytes[J]. *Clin Exp Immunol*, 2007, 103(3): 482-490.

[67] BRENTJENS RJ, DAVILA ML, RIVIERE I, *et al*. CD19-targeted T cells rapidly induce molecular remissions in adults with chemotherapy-refractory acute lymphoblastic leukemia[J]. *Sci Transl Med*, 2013, 5(177): 177ra38.

[68] DAVILA ML, RIVIERE I, WANG X, *et al*. Efficacy and toxicity management of 19-28z CAR T cell therapy in B cell acute lymphoblastic leukemia[J]. *Sci Transl Med*, 2014, 6(224): 224ra25.

[69] TOPP M, VAN MEERTEN T, HOUOT R, *et al*. Earlier steroid use with axicabtagene ciloleucel (axi-cel) in patients with relapsed/refractory large B cell lymphoma[J]. *Blood*, 2019, 134(Suppl 1): 243.

[70] OLUWOLE OO, BOUABDALLAH K, MUÑOZ J, *et al*. Prophylactic steroid use with axicabtagene ciloleucel (axi-cel) in patients (pts) with relapsed/refractory large B cell lymphoma (R/R LBCL)[J]. *Transplant Cell Ther*, 2021, 27(3): S68.

[71] GARDNER RA, CEPPI F, RIVERS J, *et al*. Preemptive mitigation of CD19 CAR T-cell cytokine release syndrome without attenuation of antileukemic efficacy[J]. *Blood*, 2019, 134(24): 2149-2158.

[72] CARUSO HG, HEIMBERGER AB, COOPER LJN. Steering CAR T cells to distinguish friend from foe[J]. *OncoImmunology*, 2019, 8(10): e1271857.

[73] SINGH AP, ZHENG XR, LIN-SCHMIDT X, *et al*. Development of a quantitative relationship between CAR-affinity, antigen abun-

dance,tumor cell depletion and CAR-T cell expansion using a multiscale systems PK-PD model[J]. *MAbs*, 2020, 12(1): 1688616.
[74] STERNER RM,SAKEMURA R,COX MJ,*et al*. GM-CSF inhibition reduces cytokine release syndrome and neuroinflammation but enhances CAR-T cell function in xenografts[J]. *Blood*, 2019, 133(7): 697 - 709.
[75] GIAVRIDIS T,VAN DER STEGEN SJC,EYQUEM J,*et al*. CAR T cell-induced cytokine release syndrome is mediated by macrophages and abated by IL-1 blockade[J]. *Nat Med*, 2018, 24(6): 731 - 738.
[76] STAEDTKE V,BAI RY,KIM K,*et al*. Disruption of a self-amplifying catecholamine loop reduces cytokine release syndrome[J]. *Nature*, 2018,564(7735): 273 - 277.
[77] GRIFFIOEN M,VAN EGMOND EH,KESTER MG,*et al*. Retroviral transfer of human CD20 as a suicide gene for adoptive T-cell therapy[J]. *Haematologica*,2009,94(9): 1316 - 1320.
[78] DI STASI A,TEY SK,DOTTI G,*et al*. Inducible apoptosis as a safety switch for adoptive cell therapy[J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(18): 1673 - 1683.
[79] MESTERMANN K,GIAVRIDIS T,WEBER J,*et al*. The tyrosine kinase inhibitor dasatinib Acts as a pharmacologic on/off switch for CAR T cells[J]. *Sci Transl Med*, 2019, 11(499): eaau5907.
[80] HACKETHAL V. In remission for 10 years: long-term toxicity data on CAR T cells[EB/OL]. (2020 - 07 - 21). https://www.medscape.com/viewarticle/934286.
[81] RUARK J,MULLANE E,CLEARY N,*et al*. Patient-reported neuropsychiatric outcomes of long-term survivors after chimeric antigen receptor T cell therapy[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*,2020,26(1): 34 - 43.
[82] CORDEIRO A,BEZERRA ED,HIRAYAMA AV,*et al*. Late events after treatment with CD19-targeted chimeric antigen receptor modified T cells[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2020, 26(1): 26 - 33.
[83] CAPPELL KM,SHERRY RM,YANG JC,*et al*. Long-term follow-up of anti-CD19 chimeric antigen receptor T-cell therapy[J]. *J Clin Oncol*,2020,38(32): 3805 - 3815.
[84] FDA. Guidance on long term follow-up after administration of human gene therapy products[EB/OL]. (2020 - 01 - 30). https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/long-term-follow-after-administration-human-gene-therapy-products.

编辑:杨青/接受日期:2021 - 08 - 22