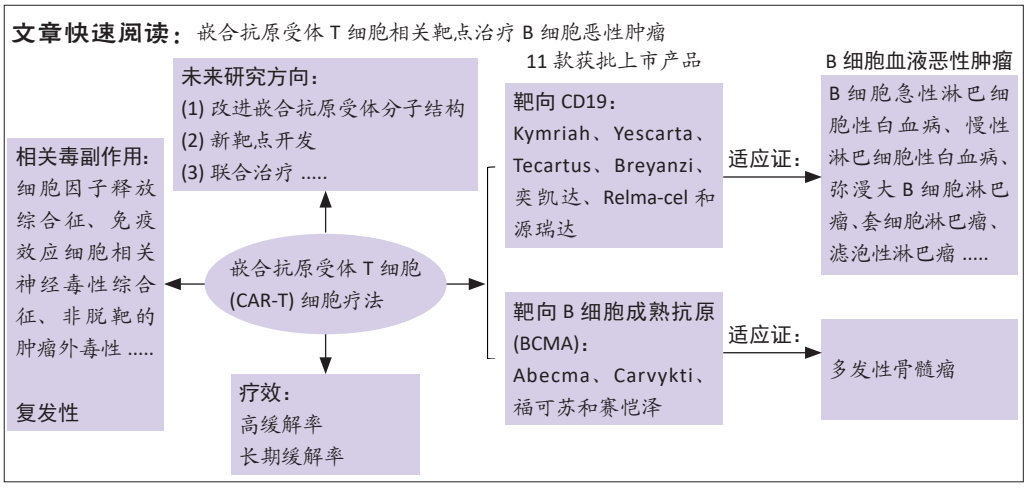
不同嵌合抗原受体 T 细胞相关靶点治疗 B 细胞血液恶性肿瘤：长期随访数据综述

许凡萍，李勤椿，唐冬芳

https://doi.org/10.12307/2025.565
采用日期：2024-11-22
修回日期：2024-12-28
在线日期：2025-01-13
中图分类号：
R457.2；R318；R552
文章编号：
2095-4344(2026)01-00248-12
文献标识码：A



文题释义：

嵌合抗原受体T细胞疗法：是一种免疫治疗技术，通过基因工程手段改造患者的T细胞，使其表面表达能识别肿瘤抗原的嵌合抗原受体，从而激活并引导T细胞精准杀死癌细胞。这种疗法在血液肿瘤中显示出显著疗效，已有多款嵌合抗原受体T细胞产品获批上市。

B细胞血液恶性肿瘤：起源于血液或骨髓中的B细胞，包括各种类型的B细胞淋巴瘤和B细胞白血病。例如，B细胞急性淋巴细胞性白血病、慢性淋巴细胞性白血病、非霍奇金淋巴瘤中的B细胞类型(如弥漫大B细胞淋巴瘤)等。

摘要

背景：嵌合抗原受体T (chimeric antigen receptor T，CAR-T)细胞疗法是治疗B细胞血液恶性肿瘤的前沿方法，其能高效且特异性地识别并杀伤肿瘤细胞，不受主要组织相容性复合体限制。

目的：旨在梳理CAR-T细胞的结构、发展历程及上市产品进展，总结CAR-T细胞治疗B细胞血液恶性肿瘤的长期疗效，并探讨治疗后的毒副作用、复发性及解决策略，同时综述潜在靶点治疗B细胞血液恶性肿瘤的进展。

方法：以“嵌合抗原受体T细胞，B细胞恶性肿瘤，毒副作用，免疫疗法”为中文检索词，以“CAR-T、B cell hematological malignancies，Toxic side effects，Immunotherapy”为英文检索词在中国知网、万方数据库、PubMed数据库检索CAR-T细胞相关靶点治疗B细胞恶性肿瘤的文献。

结果与结论：①美国食品药品监督管理局和中国国家药品监督管理局共批准11款CAR-T细胞产品，主要针对B细胞血液恶性肿瘤的CD19和B细胞成熟抗原靶点；②长期随访数据显示，CAR-T细胞治疗为B细胞血液恶性肿瘤患者带来高缓解率和持久反应，但存在抗原丢失或下调导致的复发问题；③CAR-T细胞治疗存在高毒副作用、高复发率和耐药性等问题，限制了其广泛应用；④未来研究的方向包括开发新的靶点、联合治疗等策略，以提高CAR-T细胞的持久性和抗肿瘤活性。

关键词：B细胞血液恶性肿瘤；嵌合抗原受体T细胞；免疫疗法；治疗靶点；长期疗效；毒副作用；复发

Targeting diverse chimeric antigen receptor T cell-related targets in treatment of B-cell hematological malignancies: a review of long-term follow-up data

Xu Fanping, Li Qinchun, Tang Dongfang

Hunan University of Science and Engineering, Yongzhou 425199, Hunan Province, China

Xu Fanping, MS, Assistant experimentalist, Hunan University of Science and Engineering, Yongzhou 425199, Hunan Province, China

Corresponding author: Tang Dongfang, PhD, Lecturer, Hunan University of Science and Engineering, Yongzhou 425199, Hunan Province, China

Abstract

BACKGROUND: Chimeric antigen receptor T cell therapy is a cutting-edge approach for the treatment of B cell hematological malignancies. These cells efficiently and specifically recognize and kill tumor cells, unrestricted by major histocompatibility complex limitations.

湖南科技学院，湖南省永州市 425199

第一作者：许凡萍，女，1992 年生，福建省漳州市人，汉族，2018 年昆明理工大学毕业，硕士，助理实验师，主要从事细胞生物学和医学检验工作。

通讯作者：唐冬芳，博士，讲师，湖南科技学院，湖南省永州市 425199

https://orcid.org/0009-0001-4708-6310 (唐冬芳)

基金资助：国家自然科学基金项目 (32101022)，项目负责人：唐冬芳；湖南省自然科学基金项目 (2022JJ40158)，项目负责人：唐冬芳；湖南省教育厅科学研究项目 (22A0572)，项目负责人：唐冬芳；湖南省应用特色学科建设项目

引用本文：许凡萍，李勤椿，唐冬芳 . 不同嵌合抗原受体 T 细胞相关靶点治疗 B 细胞血液恶性肿瘤：长期随访数据综述 [J]. 中国组织工程研究，2026，30(1):248-259.

OBJECTIVE: To elucidate the structure, developmental history, and marketed progress of chimeric antigen receptor T cells, summarize their long-term efficacy in B cell hematological malignancies treatments, and discuss associated toxicities, recurrence, and mitigation strategies. Additionally, it reviews the advancement of potential targets in B cell hematological malignancies treatments.
METHODS: Searches were conducted in PubMed, CNKI, and WanFang databases using the terms "CAR-T, B cell hematological malignancies, toxic side effects, immunotherapy" in Chinese and English, focusing on articles regarding chimeric antigen receptor T cell targets in B-cell malignant tumor treatments.
RESULTS AND CONCLUSION: (1) The U.S. Food and Drug Administration and National Medical Products Administration have approved 11 chimeric antigen receptor T cell products, primarily targeting CD19 and B cell maturation antigen targets in B cell hematological malignancies. (2) Long-term follow-up data indicate that chimeric antigen receptor T cell therapy provides a high remission rate and enduring responses in B cell hematological malignancies patients, albeit with recurrence issues due to antigen loss or downregulation. (3) Chimeric antigen receptor T cell therapy is associated with significant toxicities, a high recurrence rate, and drug resistance, constraining its broad application. (4) Future research should concentrate on developing new targets, combined therapies, and strategies to enhance chimeric antigen receptor T cell persistence and antitumor activity.
Key words: B cell hematological malignancies; chimeric antigen receptor T cells; immunotherapy; therapeutic targets; long-term efficacy; toxic side effects; recurrence

Funding: *National Natural Science Foundation of China, No. 32101022 (to TDF); Hunan Natural Science Foundation, No. 2022JJ40158 (to TDF); Scientific Research Project of Hunan Provincial Education Department, No. 22A0572 (to TDF); Hunan Province Applied Characteristic Discipline Construction Project*
How to cite this article: *XU FP, LI QC, TANG DF. Targeting diverse chimeric antigen receptor T cell-related targets in treatment of B-cell hematological malignancies: a review of long-term follow-up data. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu. 2026;30(1):248-259.*

0 引言 Introduction

随着干细胞生物学、肿瘤免疫学、分子生物学等学科的快速发展，基因诊疗、免疫细胞治疗、干细胞治疗等技术协同联动，以及相关政策的不断完善，推动形成了再生医学和精准医学治疗新模式。嵌合抗原受体 T (Chimeric antigen receptor T，CAR-T) 细胞疗法是将特异性嵌合抗原受体和具有免疫杀伤作用的 T 细胞相结合，经体外培养后回输人体，是用于恶性肿瘤治疗的新型疗法。早在 2011 年临床试验中，发现靶向 CD19 CAR-T 细胞治疗 B 细胞恶性肿瘤具有良好的效果 [1]。细胞免疫治疗因其高精准和个性化的优势，在血液系统恶性肿瘤的临床治疗方面不断被推广。然而开发和应用 CAR-T 细胞价格高昂，且存在毒副作用、复发性和耐药性等问题，甚至可能危及生命。此文章重点针对靶向 CD19 和 B 细胞成熟抗原 (B cell maturation antigen，BCMA) 的 CAR-T 细胞治疗血液恶性肿瘤的临床长期随访数据进行综述，并概述其潜在的机制和有效的治疗方案，为 CAR-T 细胞后续的开发和应用提供参考。

1 资料和方法 Data and methods

1.1 资料来源

1.1.1 检索人及检索时间 第一作者在 2024 年 7 月进行检索。

1.1.2 检索文献时限 2010 年 1 月至 2024 年 7 月。

1.1.3 检索数据库 中文数据库：中国知网、万方数据库；英文数据库：PubMed 数据库。

1.1.4 检索词 中文检索词为“嵌合抗原受体 T 细胞，B 细胞恶性肿瘤，毒副作用，免疫疗法”。英文检索词为“CAR-T，B cell hematological malignancies，Toxic side effects，Immunotherapy”。

1.1.5 检索文献类型 研究原著，综述，述评，病例报告。

1.1.6 检索策略 以 PubMed 数据库为例，检索策略见**图 1**。

#1 CAR-T [Title/Abstract]
#2 B cell hematological malignancies [Title/Abstract]
#3 Toxic side effects [Title/Abstract]
#4 Immunotherapy [Title/Abstract]
#5 #1 AND #2
#6 #1AND #3
#7 #2 AND #4

图 1 | PubMed 数据库检索策略

1.1.7 检索文献量 中文文献 522 篇，英文文献 2 904 篇。

1.2 **纳入标准** ① CAR-T 细胞相关治疗靶点治疗 B 细胞恶性肿瘤；② CAR-T 细胞上市产品；③原创性高且结论明确的研究；④近 10 年发表在权威杂志上的文献。

1.3 **排除标准** ①与此次研究内容相关性差的文献；②内容重复性研究。

1.4 **资料整合** 共检索到 3 426 篇相关文献，其中排除 3 295 篇文献，实际纳入 131 篇文献，包括中文 1 篇文献，英文 130 篇文献。检索流程见**图 2**。

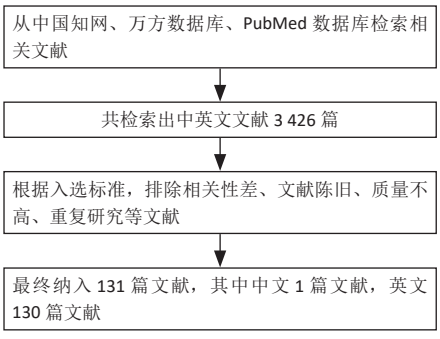


图 2 | 文献筛选流程图

2 结果 Results

2.1 CAR-T 细胞疗法

2.1.1 CAR-T 细胞的组成结构及作用机制 CAR 是一种跨膜嵌合蛋白，它结合 T 细胞形成可特异性识别和消除特定肿瘤细胞的 CAR-T 细胞，是 CAR-T 细胞的核心部件，通过反转录病毒或慢病毒转导，含胞外区、铰链区、跨膜区及胞内区 4 个结构域 [2-3]。各结构域具有特定的功能：①胞外区可由轻链和重链连接而成的单链可变片段 (single chain fragment variable，scFv)，能够特异性识别肿瘤相关抗原 (tumor-associated antigens，TAAs) 的单克隆抗体 [4]。②铰链区是针对不同肿瘤相关抗原设计铰链区长度，以便结合靶抗原。③跨膜区选取 CD3、CD8 或 CD28 等跨膜受体蛋白作为细胞膜的锚点连接细胞内外，影响胞内区的激活信号传递，因此在活化 T 细胞中起重要作用。④胞内区是受体的功能端，由 CD3ζ 活化信号 (包含免疫受体酪氨酸活化基序 ITAM) 和 1 个或 1 个以上的共刺激结构域 [如 CD28、CD134(OX40)、CD137 (4-1BB)、ICOS] 组成细胞内信号转导区域 [2]。其中，CD28 跨膜结构域作为最稳定的受体在临床中广泛应用。

正常 T 细胞依赖 T 细胞受体识别抗原，T 细胞受体与主要组织相容性复合体 (major histocompatibility complex，MHC) 分子提呈的肿瘤抗原短肽结合，通过信号通路产生级联反应活化为细胞毒性 T 淋巴细胞，特异性结合有相同 MHC 抗原肽的肿瘤细胞进而发挥细胞毒性作用 [5]。而 CAR-T 细胞可以针对肿瘤细胞抗原构建特定的单克隆抗体，通过 scFv 特异性识别肿瘤特异性抗原直接将信号传到 T 细胞

内，使 T 细胞活化并释放穿孔素 / 颗粒酶等细胞因子从而破坏肿瘤细胞 [6]，同时形成免疫记忆 T 细胞，发挥长效抗肿瘤作用。CAR-T 细胞不受肿瘤 MHC 表达下调的限制性和抗原呈递细胞的局限，能用于治疗下调 MHC Ⅰ类分子导致的免疫逃逸引起的肿瘤疾病，且 CAR 靶点范围较广，能识别包括蛋白质、脂类和糖类等多种物质 [7-8]。

2.1.2 CAR-T 发展历程及分类 按照使用的细胞种类，细胞治疗分为免疫细胞治疗和干细胞治疗。其中，过继性细胞免疫疗法是免疫细胞治疗的主要方向。目前经历 3 种形式发展，包括肿瘤浸润淋巴细胞 (tumor infiltrating lymphocyte，TIL) 疗法、T 细胞受体基因工程改造的 T(TCR-T) 细胞疗法、CAR-T 细胞疗法。TIL 疗法需要从切除肿瘤中分离肿瘤浸润淋巴细胞，经体外进行扩增和培养后，再回输到体内 [9]。TCR-T 细胞疗法需要从外周血中分离出 T 细胞进行分子生物学改造，将能识别肿瘤特异性抗原的 T 细胞受体转导到 T 细胞中 [10]。2022 年 1 月美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration，FDA) 批准全球首款治疗实体瘤 (无法切除或转移性葡萄膜黑色素瘤) 的 TCR-T 疗法产品 Kimmtrak[11]。通过改造 T 细胞受体结构可以获得 CAR-T 细胞，CAR-T 细胞具有靶向抗原精准识别的特点，表现出高特异性和强抗肿瘤疗效。CAR 结构差异会影响 T 细胞活性、增殖和抗肿瘤持久性 [12]。不同的 CAR-T 细胞共刺激结构域或胞内信号区域，代表着不同的 CAR-T 代数 [13]，目前已经发展到第 5 代，见**表 1**。

表 1 | 不同代数嵌合抗原受体 T(CAR-T) 细胞特点

CAR-T 细胞代数	CAR-T 修饰因子	特点
第 1 代	CD3ζ	体外 T 细胞激活、信号传导不足、低水平的 T 细胞杀伤毒性
第 2 代	CD3ζ+CD28/4-1BB/OX40	加入 1 个共刺激分子，增殖能力增强，分泌大量细胞因子，体内存活时间延长
第 3 代	CDζ+CD28/4-1BB/OX40+CD28/4-1BB/OX40	加入 2 个或更多共刺激分子，信号转导能力增强，活性及抗肿瘤能力更加持久
第 4 代	白细胞介素 12 基因	白细胞介素 12 调节肿瘤微环境；募集自然杀伤细胞和巨噬细胞等免疫细胞，激活时分泌干扰素 γ 或毒杀性的酶
第 5 代	基因编辑，通用型 CAR-T 细胞	规模化生产与治疗

5 代 CAR-T 细胞基本结构示意图，见**图 3**[14]。

①第 1 代：CAR-T 仅有 1 个激活结构域 CD3ζ 组成。由于缺少共刺激信号，CAR-T 细胞在患者体内无法持续存在，对肿瘤无效。随着研究深入发现共刺激信号对于 T 细胞的活化至关重要，因而在胞内区增加 1 个或 1 个以上共刺激信号形成了第 2 代 CAR-T 细胞 [15]。② 第 2 代：CAR-T 细胞具有 1 个激活结构域和 1 个共刺激结构域 [16]。CAR-T 细胞增强信号传递并产生大量的细胞因子，提高了效应 T 细胞增殖能力和抗肿瘤作用 [17]。目前，临床普遍使用第 2 代 CAR-T 细胞，并取得了较好的临床疗效。为进一步提高 T 细胞的细胞活性和毒性，对 T 细胞的抗肿瘤信号通路深入研究，开发了第 3 代和第 4 代 CAR-T 细胞。③第 3 代：CAR-T 细胞包含 1 个激活结构域和 2 个或更多的共刺激结构域的分子，进一步提升活化 T 细胞产生更多的细胞因子，发挥更持久的活性和抗肿瘤效力 [18]。但研究发现，第 3 代 CAR-T 细胞的临床表现并未优于甚至劣于第 2 代 CAR-T 细胞。④第 4 代：第 4 代 CAR-T 细胞也称为 TRUCK 细胞，是在第 2 代 CAR-T 的基础上插入特定细胞因子的基因，如白细胞介素基因或表达自杀的基因：白细胞介素 7、白细胞介素 12、白细胞介素 15、白细胞介素 21 和 iCaspase-9 等 [19-21]。第 4 代 CAR-T 细胞可活化 T 细胞核因子的转录相应元件 [22]。通过对致癌靶点的特异性识别来刺激活化 T 细胞的最小启动子，在肿瘤区域分泌相应的细胞因子白细胞介素 12，进而调节肿瘤微环境，募集并活化巨噬细胞和自然杀伤细胞 (NK 细胞) 等免疫细胞到肿瘤部位，通过激活内源性免疫反应更有效地消除肿瘤细胞，同时减少化疗等预处理 [23]。到目前为止，第 3 代和第 4 代 CAR-T 细胞尚未有产品获批。⑤第 5 代 CAR-T 细胞目前处于早期阶段 [24]。在第 2 代基础上构建通用型 CAR-T 细胞，通常采用 BBIR CAR 或 SUPRA CAR 设计以提高 CAR 靶向识别的灵活性 [25]。也有通过敲除内源性 T 细胞受体和人类白细胞抗原Ⅰ类分子的设计思路，以降低异体移植的免疫排斥反应，避免异体 T 细胞对宿主器官的免疫攻击，从而增加 CAR-T 细胞的可控性。显然，CAR-T 的改进是当下一个备受关注的领域，研究人员希望开发出更有效、更安全的免疫疗法。

2.1.3 CAR-T 细胞上市产品 随着第 2 代 CD19 靶向 CAR-T 细胞国际临床试验的成功进行，免疫细胞治疗已成为癌症治疗的前沿领域。2017 年，FDA 批准了全球首款 CAR-T 细胞疗法产品——诺华的 Kymriah 上市 [26-27]。截至目前，全球已经上市 11 款 CAR-T 细胞疗法产品 (**表 2**)，其中经美国 FDA 共批准的有 6 款，经中国国家药品监督管理局 (National Medical Products Administration，NMPA) 批准上市的有 5 款。这些获批的产品均为 2 代自体 CAR-T 细胞，结构成熟、临床效果较突出。根据嵌合抗原受体的胞外区结构分为 2 类：①以 CD19 靶点的分别为 Kymriah、Yescarta、Tecartus、Breyanzi、奕凯达、Relma-cel 和源瑞达，其中 5 种用于治疗复发性或难治性大 B 细胞淋巴瘤 (large B cell lymphoma，LBCL)，4 款用于治疗复发或难治性滤泡性淋巴瘤 (follicular lymphoma，FL)，2 款用于治疗复发 / 难治性套细胞淋巴瘤 (mantle cell lymphoma，MCL)，2 款用于治疗 B 细胞急性淋巴细胞白血病 (B cell acute lymphoblastic leukaemia，B-ALL)，1 款用于治疗复发 / 难治性慢性淋巴细胞白血病 / 小淋巴细胞淋巴瘤 (chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic leukemia，CLL/SLL)，1 款用于治疗 B 细胞前体急性淋巴细胞白血病的青少或儿童 [28-32]；②以 BCMA 靶点的分别为 Abecma、Carvykti、福可苏和赛恺泽，用于治疗多发性骨髓瘤 (multiple myeloma，MM) 患者。

值得一提的是，除源瑞达 CD19 的 CAR 使用的是自主研发的 scFv(HI19a) 单链抗体外，其他产品 CD19 的 CAR 结构胞外域均使用鼠源 FMC63 单链抗体。Kymriah 用 4-1BB 作为共刺激结构域而不是 CD28，其相关临床试验数据最多，可治疗疾病范围也最广。Kymriah 和 Yescarta 使用慢病毒载体转导自体 T 细胞；而 Yescarta 和 Tecartus 的 CAR 基因使用 γ- 反转录病毒传递，因此针对的适应证有所不同。此外，Tecartus 采用了 XLP 制造工艺进行 T 细胞筛选和淋巴细胞富集，去除了恶性细胞，其结构和 Yescarta 非常相像。与其他产品不同的是，Breyanzi 和 Relma-cel 以 1 ∶ 1

表 2 | 11 款嵌合抗原受体 T (CAR-T) 细胞疗法产品的简介

靶点	产品名称	研发企业	结构特点	批准时间 / 适应证	备注
CD19	Kymriah (tisa-cel/CTL019)	瑞士 Novartis 公司	慢病毒载体转导，CD3ζ+4-1BB	2017/8，r/r B-ALL (25 岁以下) 2018/5，r/r LBCL[a] 2022/5，r/r FL[a]	首款 FDA 批准上市 CAR-T 产品
	Yescarta (axi-cel)	Kite 公司	γ-反转录病毒转导，CD3ζ+CD28	2017/10，DLBCL[a]、HGBL[a] 2021/4，r/r FL[a] 2022/4，12 个月内复发 LBCL[a]	FDA 批准首款针对 B-NHL 的 CAR-T 药物
	Tecartus (brexu-cel)	Kite 公司	γ-反转录病毒转导，CD3ζ+CD28	2020/7，r/r MCL[a] 2021/10，r/r B-ALL[a]	FDA 批准首款针对 MCL 的 CAR-T 药物
	Breyanzi (liso-cel)	百时美施贵宝公司 (BMS)	慢病毒载体转导 1 ∶ 1 $CD4^+$ 和 $CD8^+$T 细胞，CD3ζ+4-1BB	2021/2，r/r DLBCL[a] 2024/3，r/r CLL/SLL[a] 2024/5，r/r MCLa、r/r FL[a]	FDA 批准授予孤儿药、再生医学先进疗法和突破性疗法
	奕凯达 (阿基仑赛注射液)	复星凯特	CD3ζ+CD28	2021/6，r/r LBCL[a]	首款 NMPA 批准中国上市的 CAR-T 产品，Kite 公司引进中国生产
	Relma-cel(倍诺达 / 瑞基奥仑赛注射液)	药明巨诺公司	1 ∶ 1 $CD4^+$ ∶ $CD8^+$T 细胞，CD3ζ+4-1BB	2021/9，r/r LBCL[a]	NMPA 批准，中国首款独立自主开发的 CAR-T 细胞疗法
	源瑞达 (纳基奥仑赛注射液)	合源生物公司	CD3ζ+4-1BB	2023/11，B-ALL[a]	NMPA 批准上市
BCMA	Abecma (ide-cel)	BMS 和蓝鸟生物共同研发	链抗体，CD3ζ+4-1BB	2021/3，r/r MM[a]	首款 FDA 批准上市的靶向 BCMA 的 CAR-T 疗法
	Carvykti (Cilta-cel)	传奇和强生公司共同研发	VH1+VH2，CD3ζ+4-1BB	2022/2，r/r MM[a]	FDA 批准，中国企业研发，美国上市
	福可苏 (伊基奥仑赛注射液)	驯鹿生物和信达生物共同研发	CD3ζ+4-1BB	2023/6，r/r MM[a]	NMPA 批准中国首个上市 BCMA 靶点 CAR-T 产品
	赛恺泽 (泽沃基奥仑赛注射液)	恺兴生命科技公司	CD3ζ+4-1BB	2024/2，r/r MM[a]	NMPA 批准上市，获得突破性治疗药品

表注：a 表示成人患者；r/r：复发性或难治性；B-ALL：B 细胞前体急性淋巴细胞白血病；LBCL：大 B 细胞淋巴瘤；DLBCL：弥漫性大 B 细胞淋巴瘤；HGBL：高级别 B 细胞淋巴瘤；NHL：非霍奇金淋巴瘤；FL：滤泡性淋巴瘤；CLL：慢性淋巴细胞白血病；SLL：小淋巴细胞淋巴瘤；MM：多发性骨髓瘤。中多发性骨髓瘤。NMPA：中国国家药品监督管理局；FDA：美国食品药品监督管理局。

$CD4^+$ ∶ $CD8^+$ T 细胞组成递送。Abecma 的 CAR 胞外结构域为鼠源 11D5-3 组成抗 BCMA 单链抗体。而 Carvykti 的 CAR 包含两种来源的单域抗体，这两种靶向 BCMA 产品的嵌合抗原受体基因都是通过慢病毒传递的。CAR-T 细胞产品治疗血液恶性肿瘤具有得天独厚优势、发展迅速，临床上取得了显著的效果。国内众多企业都在积极参与，推动技术的创新和应用，为免疫细胞治疗的发展提供了强大的动力，也为患者带来了更多的治疗选择。

2.2 CAR-T 细胞治疗血液系统恶性肿瘤的相关靶点

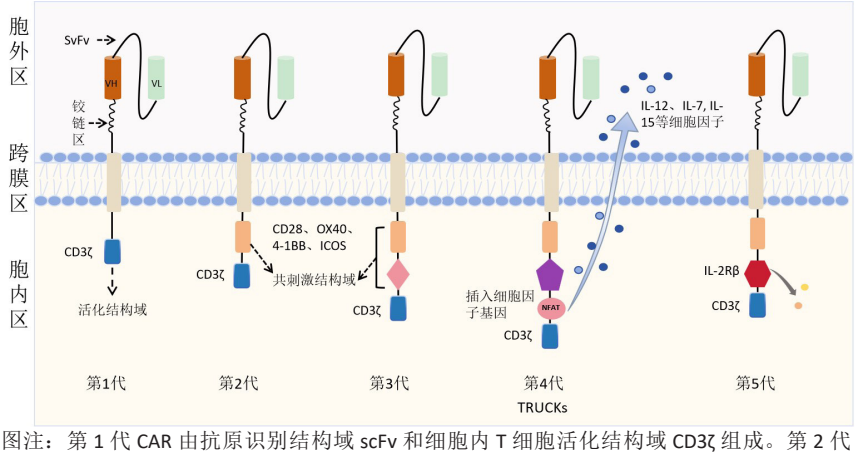
2.2.1 靶向 CD19 的 CAR-T 细胞疗法 CD19 是 I 型跨膜糖蛋白，属于 Ig 超家族，在 B 细胞表面发挥特异性信号转导的受体。CD19 在多种 B 细胞恶性肿瘤表面表达，而不在其他正常组织上表达。由于 CD19 的表达程度高于 CD20、CD22，因此 CD19 被认为是 CAR-T 治疗 B 细胞恶性肿瘤的首选靶点，也是血液系统恶性肿瘤相关抗原中研究最彻底的靶点[33]。目前，抗 CD19 CAR-T 的获批适应证已覆盖 B-ALL(儿童、成人) 和 NHL 当中的 LBCL、FL、MCL，并正在积极探索其他亚型的适应证。靶向 CD19 的 CAR-T 细胞治疗的 r/r B-ALL 患者中可诱导 83%–93% 的应答率[34]。国际骨髓移植研究中心 (Center for International Blood and Marrow Transplant Research，CIBMTR) 分析了 255 例接受 CAR-T 治疗的 B-ALL 儿童患者，完全缓解率为 85.5%，12 个月无事件生存期 (event-free survival，EFS) 为 52.4%[35]。BRUDNO 等[36] 在 I 期临床试验中，20 例 B 细胞淋巴瘤患者首次使用抗 CD19-CAR(Hu19-CD828Z)T 细胞，完全缓解率为 55%，出现严重的神经毒性的患者仅有 5%。WANG 等[37] 对 23 例 r/r B-ALL 患者在 CAR-T 治疗 14 d 后进行评估，缓解率为 82%。MYERS 等[38] 在一项临床试验中，72 例 1–29 岁 r/r B-ALL 患者接受人源化的抗 CD19 CAR-T(huCART19) 细胞治疗，73% 的患者治疗后 6 个月仍检测到 CAR-T 细胞，12 个月和 24 个月的无复发生存率分别为 84% 和 74%，表现出了长期的疗效。目前的研究显示抗 CD19 CAR-T 细胞治疗 r/r NHL 患者效果良好，在一项涉及 43 例 r/r B 细胞淋巴瘤或 CLL 患者的研究中，58% 的治疗患者获得了完全缓解，这部分完全缓解患者中有 76% 保持长期缓解，持续时间为 43–113 个月[39]。ABRAMSON 等[40] 评估了 Breyanzi 在 269 例 r/r LBCL 患者中的疗效，客观缓解率为 73%，细胞因子释放综合征 (cytokine release syndrome，CRS) ≥ 3 级为 2%，患者得到长期的缓解率。而在 ZUMA-1 研究中，患者获得客观缓解率和完全缓解分别 82%，54%[29]。2022 年的一项研究中，抗 CD19 CAR-T 细胞治疗 r/r FL 的 94 例患者进行中位随访 16.59 个月，客观缓解率为 86.2%，完全缓解率为 69.1%，CRS 为 48.5%(等级 ≥ 3，0%)，免疫效应细胞相关神经毒性综合征 (immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome，ICANS) 为 4.1%(等级 ≥ 3，1%)，无治疗相关死亡事件[30]，CAR-T 细胞表现出高反应性和可控毒性，但 CD19 的下调或突变容易导致复发，仍然是该疗法面临的重大挑战[41-42]。2021 年国际血液和骨髓移植研究中心数据显示，接受 CAR-T 治疗的 451 例患有 r/r B-ALL 的儿童 / 年轻人，中位随访 21.5 个月，客观缓解率为 86.8%，12 个月无复发生存率为 62.5%，CRS ≥ 3 级为 17.8% 和发生 ICANS 为 10%[43]。然而，在临床治疗中，需要更长时间的随访以充分了解药物的持续性。

目前，已知的接受靶向 CD19 的 CAR-T 细胞产品治疗的 B 细胞淋巴瘤或白血病患者长期预后的数据，包括 17 项研究提供已上市靶向 CD19 的 CAR-T 细胞产品的随访数据。在 ELIANA、ZUMA、JULIET 等国际研究中[39, 44-46]，均显示 CD19 CAR-T 细胞治疗 B-ALL 患者保持长期缓解，最长有 5 年之久。结合**图 4** 和**图 5** 可以看到，整体数据显示客观缓解率为 53%–100%，并保持长期缓解。Yescarta 及奕凯达治疗 LBCL 患者总缓解率较高，客观缓解率最高达到 89%。治疗 B-ALL 的 4 款产品中 Kymriah 的缓解率最好，中位无事件生存期长达 2 年之久。治疗 FL 的 4 款产品均有较高缓解率，均达到 86% 以上，其中 Relma-cel 在 3 个月时的客观缓解率达到了 100%，但随着时间推移会有所降

低。治疗 MCL 以及 CLL/SLL 的产品缓解率均达到 80% 以上。半数以上的 MCL 患者在接受 Tecartus 产品治疗后 2 年仍处于缓解期，这表明了抗 CD19 CAR-T 细胞在 B 细胞恶性肿瘤治疗中具有长期有效的活性[47]。总的来说，这些结果表明大部分接受抗 CD19 CAR-T 细胞治疗的患者获得了较好缓解率，不需要进一步干预就能治愈疾病，见**表 3**[28-32, 40, 44, 48-60]。然而，抗原丢失或下调是肿瘤耐药性的常见原因，复发仍不可避免。因此，迫切需要开发更多的靶点和治疗模式以提高临床疗效。

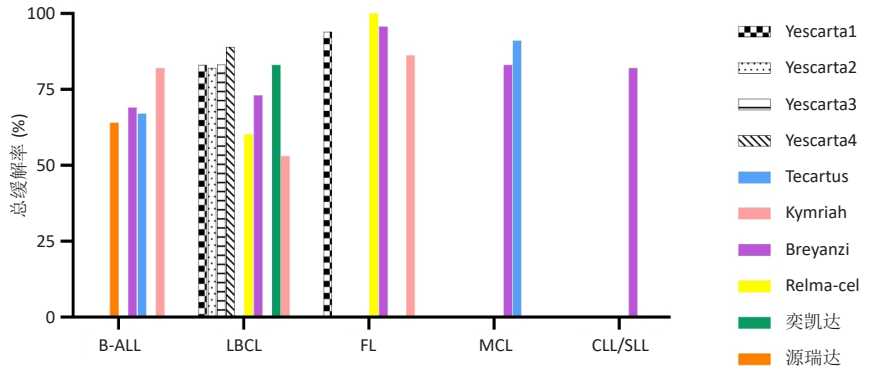
2.2.2 靶向 BCMA CAR-T 细胞疗法 BCMA 也称为 CD269，是一种跨膜糖蛋白，是肿瘤坏死因子受体超家族的成员，表达于成熟的 B 淋巴细胞，较少表达于造血干细胞和正常组织中。BCMA 的过度表达和激活与 MM 的进展相关[61]，这使得 BCMA 成为 MM 重要治疗靶点。近 5 年来，抗 BCMA CAR-T 细胞的临床试验数量稳步增长。RAJE 等[62]对 33 例 r/r MM 患者输注 bb2121 细胞，完全缓解率和客观缓解率为 85%，45%，23 例患者出现 CRS(≥ 3 级，6%)。16 例有副反应的患者的微小残留病变评估均为阴性，证实了抗 BCMA 的 CAR-T 细胞治疗 MM 的抗肿瘤活性。另一项研究中 128 例接受 Abecma 治疗，客观缓解率为 97%，完全缓解率为 67%，仅有 5% 的患者发生 ≥ 3 级的 CRS[63]，因此 Abecma 治疗 MM 得到较高的缓解率。针对成熟浆细胞上缺乏 BCMA 可能会限制疗效和复发的问题，KANG 等[64]设计了新型 tan-CAR，胞外区由 scFv-BCMA 和 scFv-CD19 串联，可同时表达靶向 BCMA 和 CD19。双靶 CAR-T 细胞在体内外对 CD19 和 BCMA 抗原阳性肿瘤细胞均有显著的抗肿瘤作用。不同靶向抗原的联合应用有助于降低复发率，为 CAR-T 细胞治疗提供新的策略。

2023 年，根据美国临床肿瘤学术年会 (American Society of Clinical Oncology, ASCO) 报告，伊基奥仑赛注射液治疗 r/r MM 患者增加至 103 例的 I / II 期临床试验研究，客观缓解率为 96.1%，完全缓解率为 74.3%。12 个月的无进展生存率为 78.8%，仅出现 1 例 ≥ 3 级 CRS，无 ≥ 3 级 ICANS[65]。这些患者发生的毒副作用得到了较好的处理，获得良好的长期疗效。与 CD19 靶向 CAR-T 细胞相比，由于这些结构的发展较晚，接受 BCMA 靶向 CAR-T 细胞治疗 r/r MM 患者的长期效果相关数据较少。目前共有 6 项研究，见**表 4**[63, 67-70]，患者的客观缓解率从 73%–100% 不等。结合**图 6**，可以看到上市产品中 Abecma、Carvykti、福可苏的总缓解较高。Carvykti 的中位无进展生存期达到 27 个月，半数以上的患者得到了长期的疗效。大部分患者达到完全缓解或更好，随着时间的推移无进展生存期有下降的趋势。这些数据表明抗 BCMA CAR-T 细胞治



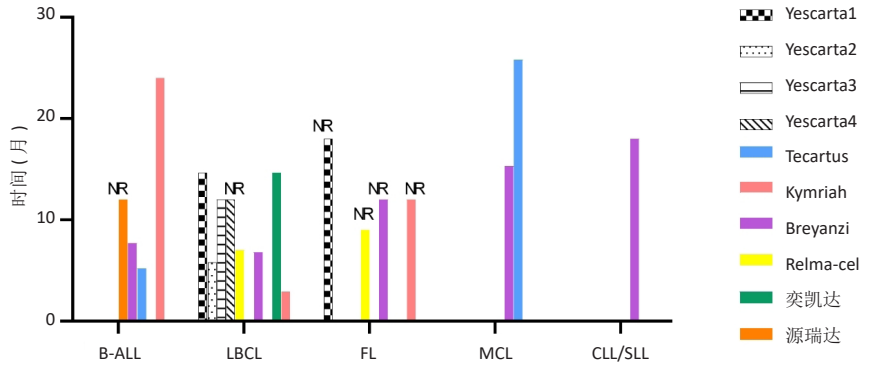
图注：第 1 代 CAR 由抗原识别结构域 scFv 和细胞内 T 细胞活化结构域 CD3ζ 组成。第 2 代 CAR 增加了共刺激分子，如 CD28、4-1BB、OX40 或 ICOS，使 T 细胞获得优越的增殖能力并分泌大量细胞因子。第 3 代 CAR 包含 2 个不同的共刺激结构域，如 CD28 和 4-1BB。第 4 代 CAR，也被称为 TRUCK，安全开关或被设计为分泌细胞因子以调节 CAR-T 细胞的持久性或功能。第 5 代 CAR，通用型 CAR-T 细胞[14]。IL：白细胞介素。

图 3 | 5 代嵌合抗原受体 T (CAR-T) 细胞基本结构示意图



图注：Yescarta1–4 表示同一个产品 4 个临床研究。B-ALL：B 细胞前体急性淋巴细胞白血病；LBCL：大 B 细胞淋巴瘤；FL：滤泡性淋巴瘤；MCL：肥大细胞白血病；CLL：慢性淋巴细胞白血病；SLL：小淋巴细胞淋巴瘤。

图 4 | 靶向 CD19 嵌合抗原受体 T (CAR-T) 细胞产品治疗 B 细胞淋巴瘤或白血病患者的总缓解率



图注：B-ALL 患者中使用 Kymriah 产品的生存率用无事件生存率 (EFS%) 表示，Tecartus、Breyanzi 和源瑞达用无复发生存率 (RFS%) 表示。Yescarta1–4 表示同一个产品 4 个临床研究，NR 表示未达到中位生存期。B-ALL：B 细胞前体急性淋巴细胞白血病；LBCL：大 B 细胞淋巴瘤；FL：滤泡性淋巴瘤；MCL：肥大细胞白血病；CLL：慢性淋巴细胞白血病；SLL：小淋巴细胞淋巴瘤。

图 5 | 靶向 CD19 嵌合抗原受体 T (CAR-T) 细胞产品治疗 B 细胞淋巴瘤或白血病患者的生存期

表 3 | 靶向 CD19 嵌合抗原受体 T (CAR-T) 细胞治疗 B 细胞淋巴瘤或白血病患者的长期随访数据

产品名称	试验编号	适应证 (数量)	中位随访	疗 效	参考文献
Kymriah	Ⅱ期 ELIANA (NCT02435849)	B-ALL(79)	39 个月	ORR：81%，CRR：82%，中位 EFS： 24 个月	[44]
Tecartus	Ⅰ / Ⅱ期 ZUMA-4 (NCT02625480)	B-ALL(24)	36.1 个月	ORR：67%，CRR：67%，中位 RFS：5.2 个月	[48]
Breyanzi	Ⅰ / Ⅱ期 ZUMA-3 (NCT02614066)	B-ALL(45)	22.1 个月	ORR：69%，CRR：53 %，中位 RFS：7.7 个月	[49]
源瑞达	HY001201 NCT04684147	B-ALL(39)	8 个月	ORR：64.1%，CRR：66.7%，中位 RFS：12 个月为 80%	[50]
Kymriah	Ⅱ期 JULIET (NCT02445248)	r/r LBCL(115)	40 .3 个月	ORR：53%，CRR：39%，中位 PFS：2.9 个月	[32]
Yescarta	ⅢⅠ期 ZUMA (NCT03391466)	LBCL(180)	24.9 个月	ORR：83%，CRR：54%，中位 PFS：14.7 个月	[51]
Yescarta	Ⅰ期 ZUMA-1 (NCT02348216)	LBCL(101)	15.4 个月	ORR：82%，CRR：54%，中位 PFS：5.8 个月	[29]
Yescarta	(ChiCTR2100047990)	DLBCL(80) PMBCL(4) HGBL(6)	9.2 个月	ORR：83.2%，CRR：58.4%，中位 PFS：12 个月	[52]
Yescarta	Ⅱ期 ZUMA-12 (NCT03761056)	LBCL(37)	15.9 个月	ORR：89%，CRR：78%，中位 PFS：NR，12 个月为 74.6%	[53]
Breyanzi	Ⅰ期 TRANSCEND NHL 001 (NCT03435796) (NCT02631044)	LBCL(270)	≥ 24 个月	ORR：73%，CRR：53%，中位 PFS： 6.8 个月	[28，40]
奕凯达	ZUMA-7 (NCT03391466)	LBCL(180)	47.2 个月	ORR：83%，CRR：65%，中位 PFS：14.7 个月	[54]
Relma-cel	中国 IND NCT04089215	LBCL(59)	8.9 个月	ORR：60.3%，CRR：74%，中位 PFS：7 个月	[55]
Yescarta	Ⅱ期 ZUMA-5 (NCT03105336)	FL(104)	17.5 个月	ORR：92%，CRR：52%，中位 PFS：NR，18 个月为 64.8%	[31]
Kymriah	Ⅱ期 ELIANA-5 (NCT03568461)	FL(94)	9.9 个月	ORR：86.2%，CRR：69.1%，中位 PFS：NR，12 个月为 67%	[30]
Relma-cel	Ⅰ / Ⅱ期 RELIANCE (NCT 04089215)	FL(28)	11.7 个月	ORR：100%，CRR：85.2%，中位 PFS：NR，9 个月为 88%	[56]
Breyanzi	Ⅱ期 TRANSCEND (NCT04245839)	FL(94)	16.8 个月	ORR：95.7%，CRR：94%，中位 PFS：NR，12 个月为 81.9%	[57]
Tecartus	Ⅱ期 ZUMA-2	MCL(68)	35.6 个月	ORR：91%，CRR：68%，中位 PFS：25.8 个月	[58]
Breyanzi	Ⅰ期 TRANSCEND NHL 001 (NCT02631044)	MCL(68)	16.1 个月	ORR：83.1%，CRR：72.3%，中位 PFS：15.3 个月	[59]
Breyanzi	Ⅰ期 TRANSCEND (NCT03331198)	CLL/SLL(23)	24 个月	ORR：82%，CRR：45%，中位 PFS：18 个月	[60]

表注：纳入此表的标准为 > 20 例患者的研究，并且可获得临床数据。r/r：复发性或难治性；B-ALL：B 细胞前体急性淋巴细胞白血病；LBCL：大 B 细胞淋巴瘤；DLBCL：弥漫性大 B 细胞淋巴瘤；PMBCL：原发性纵隔大 B 细胞淋巴瘤；HGBL：高级别 B 细胞淋巴瘤；FL：滤泡性淋巴瘤；MCL：肥大细胞白血病；CLL：慢性淋巴细胞白血病；SLL：小淋巴细胞淋巴瘤；CRR：完全缓解率；ORR：客观缓解率；PFS：无进展生存期；RFS：无复发生存率；EFS：无事件生存率；NR：表示未达到中位生存期；ELIANA 是一项开放标签、多中心、全球性的临床研究；ZUMA 是一项国际多中心 (美国、加拿大、欧洲)、单臂、开放标签临床研究；IND：新药临床试验申请。

表 4 | 靶向 BCMA 嵌合抗原受体 T (CAR-T) 细胞治疗复发性或难治性多发性骨髓瘤患者的长期随访数据

产品名称 / 构造名称	试验编号	患者数	中位随访	疗效	参考文献
Abecma	Ⅱ期 GC-LTFU-001 (NCT03361748)	128	13.3 个月	ORR：73%，CRR：33%，中位 PFS： 8.8 个月	[63]
Carvykti	Ⅰ b/ Ⅱ期 cartitute-1 (NCT03548207)	97	27.7 个月	ORR：97.9%，CRR：67%，中位 PFS：NR，27 个月为 54.9%	[67]
福可苏	Ⅰ / Ⅱ期 FUMANBA-1 (NCT05066646)	103	7.46 个月	ORR：96.1%，CRR：93.8%，中位 PFS：NR，12 个月为 78%	[68]
赛恺泽	Ⅱ期 LUMMICAR STUDY1 (NCT03975907)	14	20.3 个月	ORR：100%，CRR：78.1%，中位 PFS：NR，18 个月为 61.9%	29 届 EHA
鼠 scFv，CD8α 铰链，CD28 共刺激域	Ⅰ期 中国临床试验注册中心 (ChiCTR-OPC16009113)	30	13 个月	ORR：90%，CRR：43%，中位 PFS： 5.2 个月	[69]
LCAR-B38M	Ⅰ期 LEGEND-2	74	47.8 个月	ORR：87.8%，CRR：73%，中位 PFS：18 个月	[70]

表注：纳入此表的标准为≥ 1 年的随访并且可获得大部分数据。产品名称 / 构造名称栏：CAR-T 细胞如已开发出上市产品，则标注产品名称，否则标注 CAR-T 构造名称。CRR：完全缓解率；ORR：客观缓解率；PFS：无进展生存期；scFv：单链可变片段；NR：表示未达到中位生存期；EHA：欧洲血液学协会。

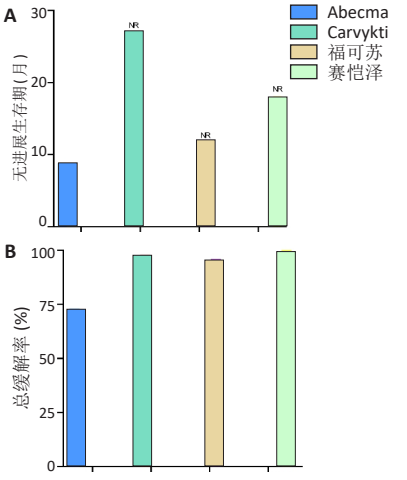


图 6 | 靶向 BCMA 嵌合抗原受体 T (CAR-T) 细胞产品治疗多发性骨髓瘤的无进展生存期 (A) 和总缓解率 (B)

疗对 r/r MM 表现出持久的反应 [66]，但治疗后 BCMA 表达下调、复发以及耐药的机制仍然不明确，需进一步研究。

2.2.3 其他潜在靶点及双靶向 CAR-T 细胞疗法 目前，全球的研发管线正迅速扩张，已达到一千多项，其中 CD19 和 BCMA 是 CAR-T 细胞产品开发中最常见的靶点，在治疗血液肿瘤方面取得突破性的进展，但临床资料显示大多数患者仍会复发 [71]，主要是因为单靶点免疫治疗存在原发性耐药和复发等问题。因而，双特异性 CAR-T 细胞疗法可能是解决这些问题的新策略。

(1) 靶向 CD20、CD22、CD123 联合 CD19 CAR-T 细胞疗法：CD20、CD22、CD123 均在 B 细胞淋巴瘤等血液系统恶性肿瘤中表达 [72]，是治疗血液恶性肿瘤的潜在靶点。多项研究证实双靶点方法有更高的缓解率，可以优化反应率、降低复发率 [73-74]。抗 CD20 CAR-T 细胞治疗 17 例 r/r NHL 患者的Ⅰ / Ⅱ期试验中，完全缓解率为 54.5%[75]。为了防止抗原逃逸，SANG 等 [76] 设计双靶点 CD19/CD20 CAR-T 细胞联合治疗 r/r DLBCL，证明联合治疗是安全可行的。PAN 等 [77] 对 34 例 B-ALL 患者在抗 CD19 CAR-T 细胞治疗失败后接受了抗 CD22 CAR-T 细胞治疗，CR/CRi 达到 70.5%，大部分患者轻度 CRS 和 ICANS。因此，抗 CD22 CAR-T 细胞治疗可作为补充治疗以降低复发率。另一项双靶向 CD19/CD22 CAR-T 细胞治疗 51 例 r/r B-ALL 患者Ⅰ / Ⅱ期试验中，客观缓解率为 72.2%，中位无进展生存期为 13.6 个月，CRS 和 ICANS 分别为 22.4% 和 1.12%[78]，患

者获得较好的缓解率。YAN 等[79]设计了同时具有白血病抗原 CD19 和 CD123 双信号传导的 CAR-T 细胞。在体内外实验中，双靶向 CD19/CD123 CAR-T 细胞均能够独立地清除肿瘤细胞。复合 CAR 比单一的 CD19-CAR 具有更高的缓解率和更低的复发率，防止由于抗原丢失或单一靶抗原表达不清而复发，有望成为癌症治疗的有力手段。

(2) 靶向 CD38、CD138、CD229 与 MM 治疗：CD38 在 MM 细胞上高表达，促进 MM 细胞的存活和增殖。临床试验显示，使用第 2 代抗 CD138 CAR-T 细胞治疗 5 例 r/r MM 患者，经过 7 个月的随访治疗，其中至少 4 例患者病情稳定，抗 CD138 CAR-T 细胞能有效消除 MM 细胞[80]。然而，CD38 在造血细胞和活化淋巴细胞上也有表达[81]。尽管抗 CD38 CAR-T 细胞在小鼠模型中表现出显著的抗肿瘤作用，但它们也损害了正常的造血细胞和淋巴细胞。临床上，CD38 经常与其他靶点 (如 BCMA 和 CD138) 结合产生双特异性 CAR-T 细胞，从而降低抗原逃逸的风险[82-83]。CD229 在 MM 细胞表面上高度表达，临床前研究发现靶向 CD229 CAR-T 细胞有效地消除了 MM 细胞[84]。研究者除了开发出针对血液系统恶性肿瘤有效治疗靶点外，双特异性 CAR-T 细胞治疗代表一种研究新途径，不断有临床数据证实其活性和有效性，为细胞治疗带来新希望。此文章讨论的所有潜在的 CAR-T 细胞治疗靶点均具有其独特性，仍需要广泛的未来临床研究来证明其安全性和适用性。

2.3 CAR-T 细胞疗法面临的挑战和解决途径 随着医学技术的进步，CAR-T 细胞疗法显示出良好的疗效，为癌症患者带来了新的希望，但出现的不良事件和风险仍然是主要的挑战。CAR-T 细胞免疫治疗复杂性对技术要求高、存储与运输要求严格，并且缺乏行业通用的质量标准。2016 年的魏则西事件和 2017 年的 Juno 和 Kite 公司的临床试验失败案例，以及 CAR-T 细胞疗法的复发性和存在的毒副作用，如 CRS、ICANS、脱靶效应和全身性过敏反应等都引起广泛关注；CD19 细胞也在正常 B 淋巴细胞表面，抗肿瘤的同时也会损伤 B 细胞造成再生障碍[85]，导致低丙种球蛋白血症和频繁感染等[86]；CAR-T 细胞的增殖及持久性也是限制其疗效稳定与持久的重要因素，治疗后的耐药性也不容忽视。目前，虽然已有一些应对措施，如药物治疗和基因修饰，但这些并发症可能会随时危及生命。因此，需要进一步优化 CAR 结构并联合其他手段进行有效干预以提高疗效，同时探索潜在机制并在疾病发展早期阶段进行识别。

2.3.1 CAR-T 细胞疗法的毒副作用与解决策略 CRS 和 ICANS 是与 CAR-T 细胞治疗相关的两种最突出的毒性，通常发生在治疗的 1 个月之内，CRS 大多为低级别，但 ICANS 更常见的是高级别，30%–45% 的患者发生 ICANS 3 级或 4 级[87]。虽然发生大于 3 级 CRS 和 ICANS 在大多数情况下能降级，但与 CAR-T 细胞治疗相关的严重毒性可能会损害其疗效，甚至发展成危及生命的疾病，如多器官功能障碍、败血症和弥散性血管内凝血[88]。

(1) CRS：是最常见的并发症，约半数以上治疗者会发生，肿瘤细胞与 CAR-T 细胞之间的 CD40/CD40L 相互作用促进 Fas 介导的细胞凋亡，裂解的肿瘤细胞释放出大量的损伤相关分子模式，这些损伤相关分子模式 (可以激活内源性免疫细胞 (如巨噬细胞和树突状细胞) 引起全身性免疫炎症反应，释放炎症细胞因子和趋化因子，如干扰素、肿瘤坏死因子、粒细胞巨噬细胞集落刺激因子、白细胞介素 (白细胞介素 1、白细胞介素 6 和白细胞介素 12 等)[89]，其临床表现多样，涉及多个系统，临床常见感染相似症状，若治疗不及时可能会迅速发展成危及生命的疾病[90]。此外，严重的 CRS 与 CAR-T 细胞相关脑病综合征和凝血功能障碍的风险增加相关[91]，CAR-T 细胞治疗期间凝血功能障碍的发生率约为 50%[91-92]，89% 的患者通常在治疗后两三天发生 CRS(3 级 /4 级，24%)，一两周达到高峰。CRS 的病理学已经得到了广泛的研究，并且已经制定了适当的管理策略。针对 1 级一般采用解热药；2 级通过鼻导管补充低流量氧气或使用托珠单抗和皮质类固醇药物；3 级则一般考虑重症监护病房 (ICU) 管理[88]。临床 CRS 危重症首选激素及类固醇类药物以消除过多的 CAR-T 细胞。近期研究显示，在接受 CAR-T 细胞治疗后发生 CRS ≥ 2 级的患者经激素治疗后，反而比 CRS < 2 级患者获得更高的缓解率和更长的无进展生存期，这表明适当的 CRS 可能有助于 CAR-T 细胞治疗的疗效[93]。据报道，1 例通过全身血液滤过成功改善了严重 CRS 危机[94]，但降低了 CAR-T 细胞的疗效。因此，阐明发生 CRS 的潜在机制有助于预防和管理这些不良事件。

(2) ICANS：是 CAR-T 细胞治疗的第二常见并发症，表现为多种症状，严重者出现脑水肿、血脑屏障功能障碍以及少数死亡病例[95-96]。有研究表明，由于血脑屏障的破坏，T 细胞、巨噬细胞以及 CAR-T 细胞可以渗透到中枢神经系统[97]，这些浸润的免疫细胞和细胞因子可诱导脑内巨噬细胞的小胶质细胞活化，进一步扩大局部炎症反应，最终导致神经毒性[98]。ICANS 在治疗后四五天出现，可同时或独立于 CRS 发生[99]。目前，针对 1 级 ICANS 通常使用类固醇治疗；对于 2 级和 3 级 ICANS，常使用皮质类固醇治疗，但由于神经系统本身的复杂性，缓解神经系统毒性疗效有限[100]。

(3) OTOT：在 CAR-T 细胞疗法的临床治疗中，已有报道不同程度非脱靶的肿瘤外毒性 (On-Target，Off-Tumor toxicity，OTOT) 反应，OTOT 源于 CAR-T 细胞对表达相同抗原的正常组织识别和裂解而产生细胞毒性，包括 CAR 和靶细胞形成的免疫突触、释放穿孔素和颗粒酶以及分泌细胞因子均可能对正常组织造成损伤，严重时会导致死亡[101]。有报道在接受抗 CD19 CAR-T 细胞治疗的 B 细胞恶性肿瘤患者中观察到致命性脑水肿的罕见病例，发现大脑的周细胞高表达 CD19 相关基因，是 CAR-T Off-Tumor 的靶细胞[102]。除此之外，CAR-T 细胞疗法还有许多新发现的毒性和不良反应，如血液毒性、神经认知和运动功能减退障碍，甚至心肌病增加风险等[103-105]。

(4) 解决策略：虽然 CAR-T 细胞治疗的毒副作用明显，但是其相关研究已成为肿瘤细胞治疗领域的热点。CAR-T 细胞输注后长期和早期使用激素及体内较高的累积剂量可显著缩短总生存期，使用高剂量的激素会显著缩短无进展生存期，激素使用的持续时间和时机会影响 CAR-T 细胞治疗疗效[106]。因此，在使用激素时，应尽量少用、晚用，以减少对 CAR-T 疗法疗效的负面影响。同时，研究人员正积极地探寻问题解决策略。主要的解决策略有：①

针对细胞毒性的问题可通过改进 CAR-T 细胞结构，降低细胞毒性。CAR-T 细胞产品由特定患者的 T 细胞定制，所以产品无法达到严格的统一标准。CAR-T 细胞仅是调整细胞内信号域以活化更多的 T 细胞产生免疫效应，但却伴随不断增大的细胞毒性。BRUDNO 等 [36] 实验表明 CAR-T 细胞释放的细胞因子水平取决于 CAR 的铰链和跨膜结构域。一种由 AUTO1 构建有快速关闭率的低亲和力 CD19 CAR-T 细胞疗法，接受 AUTO1 治疗的 20 例成年患者中缓解率为 85%，12 个月无事件生存率为 48.3%，无 CRS(≥ 3 级)；3 例患者出现 3 级 ICANS，但降至 1 级或在 72 h 内消退 [107]。②通过调整给药策略降低剂量以降低细胞毒副作用。目前常规的给药方式是对患者进行特定剂量单次输注。FREY 等 [108] 试验发现，通过调整优化给药方式，高剂量分次输注的患者 2 年总生存率为 73%。在 AUTO1 试验中使用分次治疗后，患者显示无 CRS(≥ 3 级)[106]。因此，细胞分次输注和剂量调整在保留其疗效的同时，可以优化 CAR-T 细胞的安全性，降低毒副作用发生率。③通过常规药物治疗减小毒副作用。采取药物或其他辅助手段对 CRS 和 ICANS 进行治疗。2017 年，FDA 批准托珠单抗治疗重度 CRS[109]，早期使用托珠单抗、类固醇和阿那白滞素 (IL-1Ra) 可以降低严重 CRS 和 ICANS 的发生率并且不影响 CAR-T 细胞的短期疗效 [110-112]。④针对 OTOT 的问题，研究者通过加入“自杀基因”或“分子开关”等片段的 CAR 来修饰 T 细胞实现可控凋亡。选择某些药物或毒素敏感的基因导入 CAR-T 细胞中表达一个可通过外源物质 (如药物) 诱导的细胞死亡信号 [113]，或外部信号 (如特定小分子或抗体结合) 来激活或抑制的 CAR-T 细胞，通过设计可调节活性的 CAR-T 细胞，增强靶效应，降低 OTOT。然而，如何确保自杀基因或分子开关的高效表达、避免对正常细胞的影响以及确保在需要时快速有效地激活等问题都需要进一步的研究和优化。另一种策略设计双特异性 CAR 分子，需要同时存在 2 种肿瘤抗原或存在 1 种不在正常细胞表面的肿瘤抗原才能活化 CAR-T 细胞，以此来减少脱靶效应。LI 等 [114] 通过泛癌分析，识别了多个肿瘤细胞表面显著表达的靶点，利用双抗原对来筛选肿瘤特异性高表达抗原，以及运用合成生物学和逻辑电路设计来增强治疗的靶向性。精确的选择靶点和创新的治疗设计，可以有效降低毒副作用，为 CAR-T 细胞疗法的特异性和安全性提供了新的研究方向。

随着 CAR-T 细胞治疗恶性血液肿瘤越来越受到关注，CAR-T 细胞疗法使用范围也在逐渐扩大，已有一些研究团队开发了预测这些不良反应的模型，预测模型的开发有助于识别相关毒性的危险因素，以期提高疗法的安全性和有效性，但仍需进一步验证和优化 [115-116]。目前的策略强调持续监测、快速检测和通过支持性治疗、抗细胞因子或皮质类固醇治疗进行早期干预，但是这些干预措施是否会影响 CAR-T 细胞的治疗效果也是研究的重点。

2.3.2 CAR-T 细胞疗法的复发率问题与解决策略 尽管抗 CD19 CAR-T 细胞疗法取得较好的疗效，但大部分患者治疗后会复发，复发率的高低也是 CAR-T 细胞疗效的关键评价标准。国际临床试验结果均表明 CAR-T 细胞疗法无进展生存期或无事件生存率较低，而中位无复发生存期和总生存期也都低于 24 个月，这种情况常见于靶向 CD19 治疗 B-ALL 的病例中，归咎原因可能与肿瘤自身的特性以及抗原逃逸有关。抗 CD19 CAR-T 细胞治疗后出现了 2 种主要的复发模式：第一种是抗原阳性复发，即 CD19 存在却不被抗 CD19 CAR-T 细胞识别，可能由于突变和选择性剪接导致含有同源表位的细胞表面片段不存在 [117]。复发也与受者体内 CAR-T 细胞持久性差有关 [118]，共刺激结构域的同一性是细胞输注后持续性的决定因素。有证据表明，与 CD28 结构域相比，4-1BB 结构域的持久性更长、峰值更高，产生更显著的抗肿瘤活性 [48, 119]。因此，优化 CAR-T 细胞的构建，如设计 CD4 与 CD8 比例为 1 ∶ 1 的 CAR-T 细胞已被证明具有优异的抗肿瘤作用 [120]。第二种是抗原阴性复发，已被证明通过多种机制发展，包括免疫逃逸、谱系转换和双等位基因突变，这些细胞失去 CD19 表达以避免 CAR-T 细胞识别，无法发挥免疫效应，肿瘤细胞趁机逃亡，迅速增殖。高达 30% 的患者出现 CD19 阴性复发 [71]，同时，经靶向 BCMA 的 CAR-T 细胞治疗中也发现抗原阳性或阴性细胞导致复发 [121]，这凸显了单抗原定向治疗的缺陷。

为解决复发问题，已有许多策略被提出，包括寻找新的抗肿瘤靶点、设计多靶向抗原，二次输注 CAR-T 细胞以及与异基因造血干细胞移植等。①开发识别多种抗原的多靶向 CAR-T 细胞是一种有效降低 CAR-T 细胞治疗复发的方法，其中双靶向 CAR-T 细胞已被证明可以降低抗原阴性复发的风险 [122-124]，除 CD19 外，可以选择 CD20、CD22 和 CD123 作为 B 细胞恶性肿瘤中双靶向 CAR 的靶标。靶向 3 种抗原 (CD19、CD20 和 CD22) 的 Tri CAR 或 Side CAR 策略也已经开发出来，Tri CAR 在小鼠模型中减轻了 CD19 阴性复发 [125]。另一项临床前研究中，靶向 CD19/CD20/CD22 CAR-T 细胞构建并成功地消除了小鼠 B 淋巴瘤 [126]。针对多靶向抗原是否存在潜在脱靶、产生的免疫效应是否会互相影响等问题，仍有待进一步研究。② CAR-T 细胞在大多数患者中无法诱导持久反应，临床研究证实二次输注 CAR-T 细胞让患者得到更好的巩固治疗效果 [127]。③ 2021 年，美国血液学年会 (ASH) 公布一种异体 CAR-T 细胞 PBCAR0191，治疗 15 例 r/r B-ALL 患者，未发生移植物抗宿主反应初步证实同种异体细胞的安全性和有效性 [128]。有一项分析 52 例儿童和年轻人在 CD19 或 CD22 CAR-T 细胞治疗达到完全缓解后，接受了低强度的同种异体细胞移植，1 年后总生存率、无事件生存率和移植相关死亡率分别为 87.7%，73% 和 2.2%[129]。同种异体移植是进一步巩固 CAR-T 细胞治疗后防止复发的选择之一，但存在移植物抗宿主反应的潜在风险。④异基因造血干细胞移植进行巩固治疗。近期一项研究中，利用供者来源 CD7 CAR-T 细胞与异基因造血干细胞移植序贯治疗的一体化策略，无需清髓性预处理化疗和移植物抗宿主反应预防药物，避免化疗药物的毒副反应，CAR-T 细胞在患者体内长期存续，降低复发率 [130]。目前，相关报道随访时间比较短，长期疗效有待于进一步的医学研究证实。除此之外，增加靶细胞的免疫原性可能也是一种可行的策略，小分子分泌酶抑制剂可以减少 BCMA 的脱落，促进 CAR-T 细胞对 MM 细胞的识别 [131]。

3 总结与展望 Summary and prospects

CAR-T 细胞疗法在 B 细胞血液恶性肿瘤治疗领域取得了显著进展，文章主要针

对 11 款上市 CAR-T 产品治疗 B 细胞血液恶性肿瘤的长期疗效数据进行总结。总体来看，靶向 CD19 和 BCMA 的 CAR-T 产品的长期随访数据显示出强大的疗效和低毒性。目前，研发人员主要聚焦于 CAR 结构的优化、新靶点及多靶点开发，以期为血液肿瘤患者的治疗提供更多的选择。然而，CAR-T 治疗仍面临诸多挑战，包括高毒副作用、复发率高、耐药性问题，以及高昂的治疗费用和生产过程中的潜在污染风险。为应对这些挑战，技术创新至关重要，未来的研究方向包括进一步完善基因编辑、细胞工程等技术以增强 CAR-T 细胞增殖能力、体内持久性及抗肿瘤疗效；研发更多的靶向抗原、细胞内共刺激分子；结合溶瘤病毒的治疗以克服免疫抑制性微环境；开发联合治疗、联合小分子药物、疾病监测和调整临床诊疗策略等方法提高临床效果，为恶性血液肿瘤患者带来更高的治愈率并提高生活质量。另外，也需要通过技术进步来降低 CAR-T 细胞疗法的成本。例如，开发由健康供者 T 细胞构建的通用 CAR-T 细胞和造血干细胞衍生的 CAR-T 细胞等这类同种异体的“现成产品”可以显著缩短细胞制备时间，有效改善疾病进展的问题。在未来，CAR-T 疗法有望成为 B 细胞血液恶性肿瘤的标准治疗和常规治疗方法，与放疗、细胞因子治疗、免疫检查点抑制剂治疗、桥接造血干细胞移植等现有的临床干预措施相结合，以限制肿瘤细胞的免疫逃逸，为癌症患者带来更多的希望。同时，还可以进一步拓宽 CAR-T 疗法的临床应用范围，如自身免疫疾病、慢性感染和衰老相关疾病等。总之，CAR-T 细胞疗法的未来发展充满希望，但仍需克服重重挑战，以实现其在肿瘤治疗和更多疾病领域的广泛应用。

作者贡献：全体作者负责综述构思设计和参与文献收集、分析总结，唐冬芳、李勤椿负责文章写作校对，唐冬芳、李勤椿负责项目指导。

利益冲突：文章的全部作者声明，在课题研究和文章撰写过程中不存在利益冲突。

开放获取声明：这是一篇开放获取文章，根据《知识共享许可协议》“署名－非商业性使用－相同方式共享 4.0”条款，在合理引用的情况下，允许他人以非商业性目的基于原文内容编辑、调整和扩展，同时允许任何用户阅读、下载、拷贝、传递、打印、检索、超级链接该文献，并为之建立索引，用作软件的输入数据或其它任何合法用途。

版权转让：文章出版前全体作者与编辑部签署了文章版权转让协议。

出版规范：该文章撰写遵守国际医学期刊编辑委员会《系统综述和荟萃分析报告规范》(PRISMA 指南)；文章出版前已经过专业反剽窃文献检测系统进行 3 次文字和图表查重；文章经小同行外审专家双盲审稿，同行评议认为文章符合期刊发稿宗旨。

4 参考文献 References

[1] PORTER DL, LEVINE BL, KALOS M, et al. Chimeric antigen receptor-modified T cells in chronic lymphoid leukemia. N Engl J Med. 2011;365(8):725-733.

[2] LIU J, ZHONG JF, ZHANG X, et al. Allogeneic CD19-CAR-T cell infusion after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in B cell malignancies. J Hematol Oncol. 2017;10(1):35.

[3] TIMMERS M, ROEX G, WANG Y, et al. Chimeric Antigen Receptor-Modified T Cell Therapy in Multiple Myeloma: Beyond B Cell Maturation Antigen. Front Immunol. 2019;10:1613.

[4] YOON S, EOM GH. Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy: A Novel Modality for Immune Modulation. Chonnam Med J. 2020;56(1):6-11.

[5] TI D, NIU Y, WU Z, et al. Genetic engineering of T cells with chimeric antigen receptors for hematological malignancy immunotherapy. Sci China Life Sci. 2018;61(11):1320-1332.

[6] ZHANG C, LIU J, ZHONG JF, et al. Engineering CAR-T cells. Biomark Res. 2017;5:22.

[7] GELDRES C, SAVOLDO B, DOTTI G. Chimeric antigen receptor-redirected T cells return to the bench. Semin Immunol. 2016;28(1):3-9.

[8] HOLZINGER A, ABKEN H. CAR T Cells: A Snapshot on the Growing Options to Design a CAR. Hemasphere. 2019;3(1):e172.

[9] MATSUEDA S, CHEN L, LI H, et al. Recent clinical researches and technological development in TIL therapy. Cancer Immunol Immunother. 2024;73(11):232.

[10] MORGAN RA, DUDLEY ME, WUNDERLICH JR, et al. Cancer regression in patients after transfer of genetically engineered lymphocytes. Science. 2006;314(5796):126-129.

[11] NATHAN P, HASSEL JC, RUTKOWSKI P, et al. Overall Survival Benefit with Tebentafusp in Metastatic Uveal Melanoma. N Engl J Med. 2021; 385(13):1196-1206.

[12] SALVARIS R, FEDELE PL. Targeted Therapy in Acute Lymphoblastic Leukaemia. J Pers Med. 2021;11(8):715.

[13] ZHAO Z, CHEN Y, FRANCISCO NM, et al. The application of CAR-T cell therapy in hematological malignancies: advantages and challenges. Acta Pharm Sin B. 2018;8(4): 539-551.

[14] ZHANG X, ZHU L, ZHANG H, et al. CAR-T Cell Therapy in Hematological Malignancies: Current Opportunities and Challenges. Front Immunol. 2022;13:927153.

[15] BAKER DJ, ARANY Z, BAUR JA, et al. CAR T therapy beyond cancer: the evolution of a living drug. Nature. 2023;619(7971):707-715.

[16] QU C, ZHANG H, CAO H, et al. Tumor buster-where will the CAR-T cell therapy ‘missile’ go? Mol Cancer. 2022;21(1):201.

[17] HU Y, SUN J, WU Z, et al. Predominant cerebral cytokine release syndrome in CD19-directed chimeric antigen receptor-modified T cell therapy. J Hematol Oncol. 2016;9(1):70.

[18] ROSELLI E, BOUCHER JC, LI G, et al. 4-1BB and optimized CD28 co-stimulation enhances function of human mono-specific and bi-specific third-generation CAR T cells. J Immunother Cancer. 2021;9(10):e003354.

[19] LANITIS E, ROTA G, KOSTI P, et al. Optimized gene engineering of murine CAR-T cells reveals the beneficial effects of IL-15 coexpression. J Exp Med. 2021;218(2):e20192203.

[20] DUAN D, WANG K, WEI C, et al. The BCMA-Targeted Fourth-Generation CAR-T Cells Secreting IL-7 and CCL19 for Therapy of Refractory/Recurrent Multiple Myeloma. Front Immunol. 2021;12:609421.

[21] HUANG R, LI X, HE Y, et al. Recent advances in CAR-T cell engineering. J Hematol Oncol. 2020; 13(1):86.

[22] ROSELLI E, FRIELING JS, THORNER K, et al. CAR-T Engineering: Optimizing Signal Transduction and Effector Mechanisms. BioDrugs. 2019;33(6):647-659.

[23] LIU E, MARIN D, BANERJEE P, et al. Use of CAR-Transduced Natural Killer Cells in CD19-Positive Lymphoid Tumors. N Engl J Med. 2020;382(6): 545-553.

[24] TOKAREW N, OGONEK J, ENDRES S, et al. Teaching an old dog new tricks: next-generation CAR T cells. Br J Cancer. 2019;120(1):26-37.

[25] CHO JH, COLLINS JJ, WONG WW. Universal Chimeric Antigen Receptors for Multiplexed and Logical Control of T Cell Responses. Cell. 2018;173(6):1426-1438.e11.

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

[27] MULLARD A. FDA approves first CAR T therapy. Nat Rev Drug Discov. 2017;16(10):669.

[28] ABRAMSON JS, PALOMBA ML, GORDON LI, et al. Lisocabtagene maraleucel for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphomas (TRANSCEND NHL 001): a multicentre seamless design study. Lancet. 2020;396(10254):839-852.

[29] NEELAPU SS, LOCKE FL, BARTLETT NL, et al. Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. N Engl J Med. 2017;377(26):2531-2544.
[30] FOWLER NH, DICKINSON M, DREYLING M, et al. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory follicular lymphoma: the phase 2 ELARA trial. Nat Med. 2022;28(2):325-332.
[31] JACOBSON CA, CHAVEZ JC, SEHGAL AR, et al. Axicabtagene ciloleucel in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (ZUMA-5): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2022;23(1):91-103.
[32] SCHUSTER SJ, TAM CS, BORCHMANN P, et al. Long-term clinical outcomes of tisagenlecleucel in patients with relapsed or refractory aggressive B-cell lymphomas (JULIET): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. Lancet Oncol. 2021;22(10): 1403-1415.
[33] YAMADA S, KANEKO MK, SAYAMA Y, et al. Development of Novel Mouse Monoclonal Antibodies Against Human CD19. Monoclon Antib Immunodiagn Immunother. 2020;39(2): 45-50.
[34] TU S, HUANG R, GUO Z, et al. Shortening the ex vivo culture of CD19-specific CAR T-cells retains potent efficacy against acute lymphoblastic leukemia without CAR T-cell-related encephalopathy syndrome or severe cytokine release syndrome. Am J Hematol. 2019;94(12): E322-E325.
[35] PASQUINI MC, HU ZH, CURRAN K, et al. Real-world evidence of tisagenlecleucel for pediatric acute lymphoblastic leukemia and non-Hodgkin lymphoma. Blood Adv. 2020;4(21):5414-5424.
[36] BRUDNO JN, LAM N, VANASSE D, et al. Safety and feasibility of anti-CD19 CAR T cells with fully human binding domains in patients with B-cell lymphoma. Nat Med. 2020;26(2): 270-280.
[37] WANG J, MOU N, YANG Z, et al. Efficacy and safety of humanized anti-CD19-CAR-T therapy following intensive lymphodepleting chemotherapy for refractory/relapsed B acute lymphoblastic leukaemia. Br J Haematol. 2020;191(2):212-222.
[38] MYERS RM, LI Y, BARZ LEAHY A, et al. Humanized CD19-Targeted Chimeric Antigen Receptor (CAR) T Cells in CAR-Naive and CAR-Exposed Children and Young Adults With Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia. J Clin Oncol. 2021;39(27): 3044-3055.
[39] CAPPELL KM, SHERRY RM, YANG JC, et al. Long-Term Follow-Up of Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy. J Clin Oncol. 2020;38(32): 3805-3815.
[40] ABRAMSON JS, PALOMBA ML, GORDON LI, et al. Two-Year Follow-up of Transcend NHL 001, a Multicenter Phase 1 Study of Lisocabtagene Maraleucel (liso-cel) in Relapsed or Refractory (R/R) Large B-Cell Lymphomas (LBCL). Blood. 2021; 138(Supplement 1):2840-2843.
[41] MAJZNER RG, MACKALL CL. Tumor Antigen Escape from CAR T-cell Therapy. Cancer Discov. 2018;8(10):1219-1226.
[42] PARK JH, RIVIÈRE I, GONEN M, et al. Long-Term Follow-up of CD19 CAR Therapy in Acute Lymphoblastic Leukemia. N Engl J Med. 2018; 378(5):449-459.
[43] JOHN S, PULSIPHER MA, MOSKOP A, et al. Real-World Outcomes for Pediatric and Young Adult Patients with Relapsed or Refractory (R/R) B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) Treated with Tisagenlecleucel: Update from the Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR) Registry. Blood. 2021;138(Supplement 1):428.
[44] LAETSCH TW, MAUDE SL, RIVES S, et al. Three-Year Update of Tisagenlecleucel in Pediatric and Young Adult Patients With Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia in the ELIANA Trial. J Clin Oncol. 2023;41(9):1664-1669.
[45] SHAH SD, GHOBADI A, OLUWOLE OO, et al. Two-year follow-up of KTE-X19, an anti-CD19 chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy, in adult patients (Pts) with relapsed/refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia (R/R B-ALL) in ZUMA-3. J Hematol Oncol. 2022; 40(16):256-257.
[46] CHONG EA, RUELLA M, SCHUSTER SJ, et al. Five-Year Outcomes for Refractory B-Cell Lymphomas with CAR T-Cell Therapy. N Engl J Med. 2021; 384(7):673-674.
[47] 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. Lancet Oncol. 2019;20(1):31-42.
[48] WAYNE AS, HUYNH V, HIJIYA N, et al. Three-year results from phase I of ZUMA-4: KTE-X19 in pediatric relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. Haematologica. 2023;108(3):747-760.
[49] SHAH BD, GHOBADI A, OLUWOLE OO, et al. KTE-X19 for relapsed or refractory adult B-cell acute lymphoblastic leukaemia: phase 2 results of the single-arm, open-label, multicentre ZUMA-3 study. Lancet. 2021; 398(10299):491-502.
[50] 中国临床肿瘤学会 (CSCO) 白血病专家委员会 , 中国医师协会血液科医师分会 , 中华医学会血液学分会 . 纳基奥仑赛注射液临床应用指导原则 (2023 年版)[J]. 白血病 · 淋巴瘤 ,2024,33(1):1-11.
[51] LOCKE FL, MIKLOS DB, JACOBSON CA, et al. Axicabtagene Ciloleucel as Second-Line Therapy for Large B-Cell Lymphoma. N Engl J Med. 2022; 386(7):640-654.
[52] ZHAO WL, LI YH, ZOU DH, et al. Efficacy and safety of Axicabtagene ciloleucel (Axi-cel) for the treatment of relapse/refractory non-Hodgkin lymphoma: First real-world data in Chinese population. Hematol Oncol. 2023;41(S2):457-458.
[53] NEELAPU SS, DICKINSON M, MUNOZ J, et al. Axicabtagene ciloleucel as first-line therapy in high-risk large B-cell lymphoma: the phase 2 ZUMA-12 trial. Nat Med. 2022;28(4):735-742.
[54] WESTIN JR, OLUWOLE OO, KERSTEN MJ, et al. Survival with Axicabtagene Ciloleucel in Large B-Cell Lymphoma. N Engl J Med. 2023;389(2):148-157.
[55] YING Z, YANG H, GUO Y, et al. Relmacabtagene autoleucel (relma-cel) CD19 CAR-T therapy for adults with heavily pretreated relapsed/refractory large B-cell lymphoma in China. Cancer Med. 2021;10(3):999-1011.
[56] YING Z, ZOU D, YANG H, et al. Preliminary efficacy and safety of Relmacabtagene autoleucel (Carteyva) in adults with relapsed/refractory follicular lymphoma in China: A phase I/II clinical trial. Am J Hematol. 2022;97(12):E436-E438.
[57] UNITED STATES FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. FDA approves lisocabtagene maraleucel for relapsed or refractory mantle cell lymphoma.(2024-05-15) https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-lisocabtagene-maraleucel-relapsed-or-refractory-mantle-cell-lymphoma.
[58] WANG M, MUNOZ J, GOY A, et al. Three-Year Follow-Up of KTE-X19 in Patients With Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma, Including High-Risk Subgroups, in the ZUMA-2 Study. J Clin Oncol. 2023;41(3):555-567.
[59] PHILLIPS TJ, MARTIN A, LEE AD, et al. Estimating the health care costs associated with receipt of lisocabtagene maraleucel: Insights from adults with mantle cell lymphoma (TRANSCEND NHL 001). J Clin Oncol. 2024; 42(16_suppl):7028-7028.
[60] SIDDIQI T, SOUMERAI JD, DORRITIE KA, et al. Phase 1 TRANSCEND CLL 004 study of lisocabtagene maraleucel in patients with relapsed/refractory CLL or SLL. Blood. 2022;139(12):1794-1806.

[61] SHAH N, CHARI A, SCOTT E, et al. B-cell maturation antigen (BCMA) in multiple myeloma: rationale for targeting and current therapeutic approaches. Leukemia. 2020;34(4):985-1005.
[62] RAJE N, BERDEJA J, LIN Y, et al. Anti-BCMA CAR T-Cell Therapy bb2121 in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. N Engl J Med. 2019;380(18):1726-1737.
[63] MUNSHI NC, ANDERSON LD JR, SHAH N, et al. Idecabtagene Vicleucel in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. N Engl J Med. 2021;384(8):705-716.
[64] KANG L, ZHANG J, LI M, et al. Characterization of novel dual tandem CD19/BCMA chimeric antigen receptor T cells to potentially treat multiple myeloma. Biomark Res. 2020;8:14.
[65] LI C, WANG D, SONG Y, et al. A Phase 1/2 Study of a Novel Fully Human B-Cell Maturation Antigen-Specific CAR T Cells (CT103A) in Patients with Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma. Blood. 2021; 138(Supplement 1):547.
[66] SAMUR MK, FULCINITI M, AKTAS SAMUR A, et al. Biallelic loss of BCMA as a resistance mechanism to CAR T cell therapy in a patient with multiple myeloma. Nat Commun. 2021; 12(1):868.
[67] MARTIN T, USMANI SZ, BERDEJA JG, et al. Ciltacabtagene Autoleucel, an Anti-B-cell Maturation Antigen Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy, for Relapsed/ Refractory Multiple Myeloma: CARTITUDE-1 2-Year Follow-Up. J Clin Oncol. 2023;41(6): 1265-1274.
[68] 中国国家药品监督管理局 . 国家药监局附条件批准伊基奥仑赛注射液上市 [EB/OL]. (2023-06-30) https://www.nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/zhuanti/ypqxgg/gggzjzh/20230630195006116.html.
[69] LI C, CAO W, QUE Y, et al. A phase I study of anti-BCMA CAR T cell therapy in relapsed/ refractory multiple myeloma and plasma cell leukemia. Clin Transl Med. 2021;11(3):e346.
[70] ZHAO WH, WANG BY, CHEN LJ, et al. Four-year follow-up of LCAR-B38M in relapsed or refractory multiple myeloma: a phase 1, single-arm, open-label, multicenter study in China (LEGEND-2). J Hematol Oncol. 2022; 15(1):86.
[71] RUELLA M, MAUS MV. Catch me if you can: Leukemia Escape after CD19-Directed T Cell Immunotherapies. Comput Struct Biotechnol J. 2016;14:357-362.
[72] PIERCE JM, MEHTA A. Diagnostic, prognostic and therapeutic role of CD30 in lymphoma. Expert Rev Hematol. 2017;10(1):29-37.
[73] CUI W, ZHANG X, DAI H, et al. Tandem CD19/ CD22 Dual Targets CAR T-Cells Bridging Hematopoietic Stem Cells Transplantation Acquires Robust Remission for Relapsed and Refractory B Acute Lymphoblastic Leukemia Patients. Blood. 2021;138(Supplement 1): 1753.
[74] CUI W, ZHANG X, DAI H, et al. Tandem CD19/ CD22 Dual Targets CAR-T Cells Therapy Acquires Superior CR Rate Than CD19 CAR-T Cells: A Case Controlled Study. Blood. 2020;136(Supplement 1):44.
[75] ZHANG WY, LIU Y, WANG Y, et al. Long-term safety and efficacy of CART-20 cells in patients with refractory or relapsed B-cell non-Hodgkin lymphoma: 5-years follow-up results of the phase I and IIa trials. Signal Transduct Target Ther. 2017;2:17054.
[76] SANG W, SHI M, YANG J, et al. Phase II trial of co-administration of CD19- and CD20-targeted chimeric antigen receptor T cells for relapsed and refractory diffuse large B cell lymphoma. Cancer Med. 2020;9(16):5827-5838.
[77] PAN J, NIU Q, DENG B, et al. CD22 CAR T-cell therapy in refractory or relapsed B acute lymphoblastic leukemia. Leukemia. 2019;33(12): 2854-2866.
[78] WANG N, HU X, CAO W, et al. Efficacy and safety of CAR19/22 T-cell cocktail therapy in patients with refractory/relapsed B-cell malignancies. Blood. 2020;135(1):17-27.
[79] YAN LE, ZHANG H, WADA M, et al. Targeting Two Antigens Associated with B-ALL with CD19-CD123 Compound Car T Cell Therapy. Stem Cell Rev Rep. 2020;16(2):385-396.
[80] SUN C, MAHENDRAVADA A, BALLARD B, et al. Safety and efficacy of targeting CD138 with a chimeric antigen receptor for the treatment of multiple myeloma. Oncotarget. 2019;10(24):2369-2383.
[81] VAN DE DONK NW, JANMAAT ML, MUTIS T, et al. Monoclonal antibodies targeting CD38 in hematological malignancies and beyond. Immunol Rev. 2016;270(1):95-112.
[82] MEI H, LI C, JIANG H, et al. A bispecific CAR-T cell therapy targeting BCMA and CD38 in relapsed or refractory multiple myeloma. J Hematol Oncol. 2021;14(1):161.
[83] TANG Y, YIN H, ZHAO X, et al. High efficacy and safety of CD38 and BCMA bispecific CAR-T in relapsed or refractory multiple myeloma. J Exp Clin Cancer Res. 2022;41(1):2.
[84] RADHAKRISHNAN SV, LUETKENS T, SCHERER SD, et al. CD229 CAR T cells eliminate multiple myeloma and tumor propagating cells without fratricide. Nat Commun. 2020; 11(1):798.
[85] BRUDNO JN, KOCHENDERFER JN. Current understanding and management of CAR T cell-associated toxicities. Nat Rev Clin Oncol. 2024; 21(7):501-521.
[86] PORTER DL, HWANG WT, FREY NV, et al. Chimeric antigen receptor T cells persist and induce sustained remissions in relapsed refractory chronic lymphocytic leukemia. Sci Transl Med. 2015;7(303):303ra139.
[87] NEELAPU SS, TUMMALA S, KEBRIAEI P, et al. Chimeric antigen receptor T-cell therapy - assessment and management of toxicities. Nat Rev Clin Oncol. 2018;15(1):47-62.
[88] LEE DW, SANTOMASSO BD, LOCKE FL, et al. ASTCT Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurologic Toxicity Associated with Immune Effector Cells. Biol Blood Marrow Transplant. 2019;25(4): 625-638.
[89] BULLOCK TNJ. CD40 stimulation as a molecular adjuvant for cancer vaccines and other immunotherapies. Cell Mol Immunol. 2022;19(1):14-22.
[90] RIEGLER LL, JONES GP, LEE DW. Current approaches in the grading and management of cytokine release syndrome after chimeric antigen receptor T-cell therapy. Ther Clin Risk Manag. 2019;15:323-335.
[91] JIANG H, LIU L, GUO T, et al. Improving the safety of CAR-T cell therapy by controlling CRS-related coagulopathy. Ann Hematol. 2019;98(7):1721-1732.
[92] WANG Y, QI K, CHENG H, et al. Coagulation Disorders after Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy: Analysis of 100 Patients with Relapsed and Refractory Hematologic Malignancies. Biol Blood Marrow Transplant. 2020;26(5):865-875.
[93] DONG R, JIANG S, CHEN Y, et al. Prognostic Significance of Cytokine Release Syndrome in B Cell Hematological Malignancies Patients After Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy. J Interferon Cytokine Res. 2021;41(12):469-476.
[94] LIU Y, CHEN X, WANG D, et al. Hemofiltration Successfully Eliminates Severe Cytokine Release Syndrome Following CD19 CAR-T-Cell Therapy. J Immunother. 2018;41(9):406-410.
[95] TORRE M, SOLOMON IH, SUTHERLAND CL, et al. Neuropathology of a Case With Fatal CAR T-Cell-Associated Cerebral Edema. J Neuropathol Exp Neurol. 2018;77(10): 877-882.
[96] WANG Z, HAN W. Biomarkers of cytokine release syndrome and neurotoxicity related to CAR-T cell therapy. Biomark Res. 2018;6:4.

[97] DENG Q, HAN G, PUEBLA-OSORIO N, et al. Characteristics of anti-CD19 CAR T cell infusion products associated with efficacy and toxicity in patients with large B cell lymphomas. Nat Med. 2020;26(12):1878-1887.
[98] MORRIS EC, NEELAPU SS, GIAVRIDIS T, et al. Cytokine release syndrome and associated neurotoxicity in cancer immunotherapy. Nat Rev Immunol. 2022;22(2):85-96.
[99] HUNTER BD, JACOBSON CA. CAR T-Cell Associated Neurotoxicity: Mechanisms, Clinicopathologic Correlates, and Future Directions. J Natl Cancer Inst. 2019;111(7): 646-654.
[100] SCHUBERT ML, SCHMITT M, WANG L, et al. Side-effect management of chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy. Ann Oncol. 2021;32(1):34-48.
[101] FLUGEL CL, MAJZNER RG, KRENCIUTE G, et al. Overcoming on-target, off-tumour toxicity of CAR T cell therapy for solid tumours. Nat Rev Clin Oncol. 2023;20(1):49-62.
[102] PARKER KR, MIGLIORINI D, PERKEY E, et al. Single-Cell Analyses Identify Brain Mural Cells Expressing CD19 as Potential Off-Tumor Targets for CAR-T Immunotherapies. Cell. 2020;183(1): 126-142.e17.
[103] GANATRA S, REDD R, HAYEK SS, et al. Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy-Associated Cardiomyopathy in Patients With Refractory or Relapsed Non-Hodgkin Lymphoma. Circulation. 2020;142(17):1687-1690.
[104] WUDHIKARN K, PENNISI M, GARCIA-RECIO M, et al. DLBCL patients treated with CD19 CAR T cells experience a high burden of organ toxicities but low nonrelapse mortality. Blood Adv. 2020;4(13):3024-3033.
[105] VAN OEKELEN O, ALEMAN A, UPADHYAYA B, et al. Neurocognitive and hypokinetic movement disorder with features of parkinsonism after BCMA-targeting CAR-T cell therapy. Nat Med. 2021;27(12):2099-2103.
[106] STRATI P, AHMED S, FURQAN F, et al. Prognostic impact of corticosteroids on efficacy of chimeric antigen receptor T-cell therapy in large B-cell lymphoma. Blood. 2021;137(23): 3272-3276.
[107] RODDIE C, DIAS J, O'REILLY MA, et al. Durable Responses and Low Toxicity After Fast Off-Rate CD19 Chimeric Antigen Receptor-T Therapy in Adults With Relapsed or Refractory B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. J Clin Oncol. 2021;39(30):3352-3363.
[108] FREY NV, SHAW PA, HEXNER EO, et al. Optimizing Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy for Adults With Acute Lymphoblastic Leukemia. J Clin Oncol. 2020;38(5):415-422.
[109] LE RQ, LI L, YUAN W, et al. FDA Approval Summary: Tocilizumab for Treatment of Chimeric Antigen Receptor T Cell-Induced Severe or Life-Threatening Cytokine Release Syndrome. Oncologist. 2018;23(8):943-947.
[110] LIU S, DENG B, YIN Z, et al. Corticosteroids do not influence the efficacy and kinetics of CAR-T cells for B-cell acute lymphoblastic leukemia. Blood Cancer J. 2020;10(2):15.
[111] GARDNER RA, CEPPI F, RIVERS J, et al. Preemptive mitigation of CD19 CAR T-cell cytokine release syndrome without attenuation of antileukemic efficacy. Blood. 2019;134(24):2149-2158.
[112] PARK JH, SAUTER CS, PALOMBA ML, et al. A Phase II Study of Prophylactic Anakinra to Prevent CRS and Neurotoxicity in Patients Receiving CD19 CAR T Cell Therapy for Relapsed or Refractory Lymphoma. Blood. 2021;138(Supplement 1):96.
[113] AUTIO KA, BONI V, HUMPHREY RW, et al. Probody Therapeutics: An Emerging Class of Therapies Designed to Enhance On-Target Effects with Reduced Off-Tumor Toxicity for Use in Immuno-Oncology. Clin Cancer Res. 2020;26(5):984-989.
[114] LI X, ZHOU J, ZHANG W, et al. Pan-Cancer Analysis Identifies Tumor Cell Surface Targets for CAR-T Cell Therapies and Antibody Drug Conjugates. Cancers (Basel). 2022;14(22):5674.
[115] SESQUES P, KIRKWOOD AA, KWON M, et al. Novel prognostic scoring systems for severe CRS and ICANS after anti-CD19 CAR T cells in large B-cell lymphoma. J Hematol Oncol. 2024;17(1):61.
[116] GRITTI G, BELOUSOV A, RELF J, et al. Predictive model for the risk of cytokine release syndrome with glofitamab treatment for diffuse large B-cell lymphoma. Blood Adv. 2024;8(14):3615-3618.
[117] WANG Z, WU Z, LIU Y, et al. New development in CAR-T cell therapy. J Hematol Oncol. 2017; 10(1):53.
[118] HAY KA, GAUTHIER J, HIRAYAMA AV, et al. Factors associated with durable EFS in adult B-cell ALL patients achieving MRD-negative CR after CD19 CAR T-cell therapy. Blood. 2019; 133(15):1652-1663.
[119] MAUDE SL, LAETSCH TW, BUECHNER J, et al. Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. N Engl J Med. 2018;378(5):439-448.
[120] TURTLE CJ, HANAFI LA, BERGER C, et al. CD19 CAR-T cells of defined CD4+:CD8+ composition in adult B cell ALL patients. J Clin Invest. 2016; 126(6):2123-2138.
[121] 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. Blood. 2016;128(13):1688-1700.
[122] TONG C, ZHANG Y, LIU Y, et al. Optimized tandem CD19/CD20 CAR-engineered T cells in refractory/relapsed B-cell lymphoma. Blood. 2020;136(14):1632-1644.
[123] ZANETTI SR, VELASCO-HERNANDEZ T, GUTIERREZ-AGÜERA F, et al. A novel and efficient tandem CD19- and CD22-directed CAR for B cell ALL. Mol Ther. 2022; 30(2):550-563.
[124] DAI H, WU Z, JIA H, et al. Bispecific CAR-T cells targeting both CD19 and CD22 for therapy of adults with relapsed or refractory B cell acute lymphoblastic leukemia. J Hematol Oncol. 2020;13(1):30.
[125] FOUSEK K, WATANABE J, JOSEPH SK, et al. CAR T-cells that target acute B-lineage leukemia irrespective of CD19 expression. Leukemia. 2021;35(1):75-89.
[126] SCHNEIDER D, XIONG Y, WU D, et al. Trispecific CD19-CD20-CD22-targeting duoCAR-T cells eliminate antigen-heterogeneous B cell tumors in preclinical models. Sci Transl Med. 2021; 13(586):eabc6401.
[127] GAUTHIER J, BEZERRA ED, HIRAYAMA AV, et al. Factors associated with outcomes after a second CD19-targeted CAR T-cell infusion for refractory B-cell malignancies. Blood. 2021; 137(3):323-335.
[128] JAIN N, KANTARJIAN H, SOLOMON SR, et al. Preliminary Safety and Efficacy of PBCAR0191, an Allogeneic 'Off-the-Shelf' CD19-Directed CAR-T for Patients with Relapsed/ Refractory (R/R) CD19+ B-ALL. Blood. 2021; 138(Supplement 1):650.
[129] ZHANG Y, CHEN H, SONG Y, et al. Chimeric antigens receptor T cell therapy as a bridge to haematopoietic stem cell transplantation for refractory/ relapsed B-cell acute lymphomalastic leukemia. Br J Haematol. 2020;189(1):146-152.
[130] HU Y, ZHANG M, YANG T, et al. Sequential CD7 CAR T-Cell Therapy and Allogeneic HSCT without GVHD Prophylaxis. N Engl J Med. 2024; 390(16):1467-1480.
[131] PONT MJ, HILL T, COLE GO, et al. γ-Secretase inhibition increases efficacy of BCMA-specific chimeric antigen receptor T cells in multiple myeloma. Blood. 2019;134(19): 1585-1597.

(责任编辑：马征华，邱杨，张楠)