

DOI:10.3872/j.issn.1007-385X.2016.06.002

· 专家论坛 ·

## CAR-T 细胞免疫治疗肿瘤的毒副反应及临床对策

吴晨, 蒋敬庭 (苏州大学细胞治疗研究院 附属第三医院肿瘤中心, 江苏省肿瘤免疫治疗工程技术研究中心, 江苏常州 213003)

**[摘要]** 嵌合抗原受体 T 细胞(chimeric antigen receptor T cell, CAR-T)是肿瘤免疫治疗的重要手段,具有较强的抗肿瘤活性,但临床毒副反应明显。CAR-T 细胞可通过识别共表达靶抗原及交叉抗原的组织等机制,引起肿瘤溶解综合征(tumor lysis syndrome, TLS)和细胞因子释放综合征(cytokine release syndrome, CRS)等全身性损伤。有效监测和及时处理是防治毒副反应的关键,本文结合多个 CAR-T 细胞治疗肿瘤临床研究的结果与经验,对 CAR-T 细胞治疗肿瘤的相关毒副反应及临床对策作一阐述。

**[关键词]** 肿瘤;嵌合抗原受体 T 细胞;细胞因子释放综合征;毒副反应;临床对策

**[中图分类号]** R730.51 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2016)06-0745-06

## Toxic adverse reactions of CAR-T cellular immunotherapy for the patients with carcinoma and its clinical strategies

WU Chen, JIANG Jingting (Engineering Technology Research Center for Tumor Immunotherapy of Jiangsu Province, Tumor Center of the 3rd Affiliated Hospital, Institute of Cytotherapy, Soochow University, Changzhou 213003, Jiangsu, China)

**[Abstract]** Chimeric antigen receptor T cell (CAR-T) is an important approach of tumor immunotherapy, which has strong anti-tumor activity, but has clear clinical toxic adverse reactions. Through mechanisms of recognizing tissues with co-expressed target antigens and cross antigens, CAR-T could cause systemic injuries in whole body, namely tumor lysis syndrome (TLS) and cytokine release syndrome (CRS). Effective monitoring and real-time processing are key to prevention and treatment of the toxic adverse reactions. Combining with multiple clinical research results and experiences of CAR-T cellular immunotherapy for cancer the paper reviewed CAR-T cellular immunotherapy for cancer related toxic adverse reactions and its clinical strategies

**[Key words]** tumor; chimeric antigen receptor T cell (CAR-T); cytokine release syndrome (CRS); toxic adverse reactions; clinical strategy

[Chin J Cancer Biother, 2016, 23(6): 745-750. DOI:10.3872/j.issn.1007-385X.2016.06.002]



**蒋敬庭** 医学博士,教授,博士生导师。享受国务院政府特殊津贴,江苏省突出贡献中青年专家、优秀科技工作者、第一批卫生领军人才。现任苏州大学细胞治疗研究院院长,苏州大学附属第三医院(常州市第一人民医院)肿瘤生物诊疗中心主任,江苏省肿瘤免疫治疗工程技术研究中心主任。主要研究方向为肿瘤免疫学与临床免疫治疗。

曾获得江苏省医学科技进步二等奖 1 项、三等奖 3 项、江苏省卫生厅医学新技术引进奖一等奖 7 项,常州市科技进步一等奖 4 项。以第一作者或通信作者发表 SCI 收录论文 96 篇,国家发明专利 7 项,实用新型专利 5 项。

**[基金项目]** 国家科技支撑项目(No. 2015BAI12B12);国家自然科学基金资助项目(No. 81171653, 31428005, 31570877, 31570908);常州市科技计划(应用基础研究)项目(No. CJ20159021)。Project supported by the National Science and Technology Supporting Program (No. 2015BAI12B12), the National Natural Science Foundation of China (No. 81171653, 31428005, 31570877, 31570908), and the Changzhou Science and Technology Plan (Applied Basic Research) Project (No. CJ20159021)

**[作者简介]** 吴晨(1985-),男,江苏常州人,博士后,住院医师,主要从事肿瘤免疫治疗研究, E-mail: chenwucz@163.com

**[通信作者]** 蒋敬庭(JIANG Jingting, corresponding author), E-mail: jiangjingting@suda.edu.cn

**[优先发表]** <http://www.cnki.net/kcms/detail/31.1725.R.20161110.1122.006.html>

嵌合抗原受体 T 细胞(chimeric antigen receptor T cell, CAR-T)疗法是将自体 T 细胞加工并表达相关嵌合抗原受体(chimeric antigen receptor, CAR)后,回输肿瘤患者,杀伤抗原相关肿瘤细胞的一种新型治疗手段。目前关于 CAR-T 细胞治疗的临床研究主要集中在难治性复发急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL)和慢性淋巴细胞白血病(chronic lymphoblastic leukemia, CLL)等血液系统肿瘤<sup>[1-5]</sup>,在胰腺癌及肺癌等实体肿瘤中也有相应的基础或前期临床研究<sup>[6-9]</sup>。免疫相关毒副反应是 CAR-T 细胞治疗肿瘤临床试验的难点,对其预防、控制及随访监测均存在较多问题有待解决,本文将以此为主要切入点,结合多家 CAR-T 治疗和研究机构及本中心前期临床经验,探讨 CAR-T 治疗相关毒副反应的临床对策。

## 1 CAR-T 细胞疗法的生物学毒性

CAR-T 细胞疗法毒性反应的主要潜在机制包括:CAR-T 细胞攻击共表达肿瘤抗原的正常组织或器官,例如抗 CD19 的 CAR-T 细胞攻击损伤正常 B 细胞,甚至可导致 B 细胞耗竭<sup>[10-11]</sup>;在某些不可预知的情况下,即使未表达 CAR-T 细胞的靶抗原,若正常组织所带细胞表面标记与靶抗原存在结构或序列的部分相同(或相似),CAR-T 可以通过交叉反应机制损伤正常组织<sup>[12]</sup>;CAR-T 输注或化疗预处理造成的急性过敏反应和肿瘤细胞大量死亡后引起肿瘤溶解综合征(tumor lysis syndrome, TLS)<sup>[13-14]</sup>;淋巴细胞在治疗后大量活化、溶解并释放大量细胞因子所造成的细胞因子释放综合征(Cytokine release syndrome, CRS)<sup>[1,15-17]</sup>;CAR-T 细胞输注后由于 CRS 及其他不明原因造成的神经毒性<sup>[5,18]</sup>;基因治疗的载体(慢病毒等)通过插入突变机制,可能引起人体内自发复制、增殖并导致第二肿瘤的发生<sup>[19]</sup>。

### 1.1 CAR-T 细胞对共表达靶抗原组织损伤的脱靶效应(off target effect)

CAR-T 细胞的靶抗原往往也一定程度上表达于正常组织及器官表面,所产生的交叉免疫杀伤效应可以通过严格筛选靶抗原加以控制,但还无法完全避免<sup>[20]</sup>。在转移性肾癌 CAR-T 的临床试验中,患者在输注自体 CAR-CAIX 细胞后发生严重黄疸,肝脏穿刺活检结果显示在胆道周围有明显的 T 细胞浸润,提示发生了胆管炎,采用免疫组化染色发现在 T 细胞浸润区域的胆管上皮有较高的 CAIX 表达,从而揭示了 CAR-CAIX 细胞对正常组织的损害机制<sup>[21]</sup>。此外,在 CAR-Her-2 临床试验中,转移性

结直肠癌患者在输注细胞后,发生了急性肺水肿,并最终死于呼吸衰竭,分析其主要原因是 CAR-T 细胞攻击了部分表达 Her-2 的正常肺组织<sup>[22]</sup>。

CAR-T 细胞的这种损伤机制与抗原有关,除评估所选择抗原在肿瘤部位及全身分布的特点外,还需在进行临床前试验时对患者进行严格管理。

### 1.2 CAR-T 对非靶抗原的交叉毒副反应

在 T 细胞受体疗法(TCR-T)的临床试验中已经证实,即使靶抗原不同于正常组织抗原,部分序列或结构上的相似性也有可能触发交叉免疫反应<sup>[23-25]</sup>。尽管目前在 CAR-T 治疗的临床试验中还未有类似报道,但基于两种治疗技术相似性,接受 CAR-T 细胞治疗患者也有发生交叉毒副反应的潜在风险。

### 1.3 过敏反应及 TLS

Maus 等<sup>[26]</sup>在对胸膜间皮瘤患者进行 CAR-T 治疗的临床试验中,发现一位接受过多次自体 CAR-mesothelin 输注的患者,在第 3 次输注结束后 1 min 内,出现严重的过敏反应,导致心脏骤停。未接受过化疗的肿瘤患者进行 CAR-T 细胞输注后,部分患者出现了 TLS<sup>[10]</sup>,说明此类 TLS 与化疗无明显关系。

### 1.4 细胞因子释放综合征

在 CAR-T 输注及预处理过程中,机体免疫细胞大量活化、溶解,导致细胞因子被大量释放,从而引起全身免疫风暴,即 CRS。目前对 CRS 诊断的临床共识包括:(1)连续发热( $>38\text{ }^{\circ}\text{C}$ )超过 3 d;(2)两种细胞因子最大倍增数 $\geq 75$ 倍,或一种细胞因子最大倍增数 $\geq 250$ 倍;(3)至少有一种临床毒性症状出现,包括低血压、低氧血症( $\text{SO}_2 < 90\%$ )、神经系统症状(精神状态改变、思维迟钝、抽搐等)。

CRS 所涉及的细胞因子主要包括 IL-6、IFN- $\gamma$ 、TNF、IL-2、IL-8 和 IL-10 等<sup>[10,14,27-28]</sup>。Kochenderfer 等<sup>[15]</sup>对一名患者输注抗 CD19 CAR-T 细胞之后,毒性反应的严重程度与血清中 IFN- $\gamma$  及 TNF 的水平相关。此外,也有相关文献<sup>[3,18,29]</sup>报道肿瘤负荷与 CRS 的程度相关。因此,在 CAR-T 输注前进行治疗评估对患者 CRS 控制及预后判断具有重要意义。但目前基于血清细胞因子水平检测的 CRS 评估体系尚有待完善<sup>[30]</sup>。

CRS 对患者造成的影响是多方面的,其中高热寒战<sup>[1,5,10,27]</sup>、低血压<sup>[2,5]</sup>、心脏输出功能下降<sup>[27-28,31]</sup>、缺氧与肺水肿<sup>[2,5,27]</sup>、转氨酶及胆红素异常<sup>[14,15,32]</sup>、急性肾损伤<sup>[29,33]</sup>、贫血<sup>[4,33]</sup>、凝血功能异常<sup>[1,13,29]</sup>、B 细胞成熟障碍<sup>[1,11,15]</sup>及神经功能障碍<sup>[4,13,29]</sup>是较为常见的 CRS 相关性毒副反应(表 1)。

表1 CRS所致各系统毒副反应

系统分布	毒副反应
全身反应	发热、肌张力升高、萎靡不适、肿瘤溶解综合征
心血管系统	心动过速、血压下降、严重心律失常、左心输出量下降、肌钙蛋白升高
呼吸系统	呼吸窘迫、缺氧、呼吸衰竭
消化系统	恶心、呕吐、腹泻、转氨酶及胆红素异常
泌尿系统	急性肾损伤、低钠血症、低钾血症
造血系统	贫血、粒细胞缺乏、B 细胞成熟障碍、凝血功能异常、DIC
运动系统	肌痛、肌酸升高、肌力下降
神经系统	头痛、意识状态改变、失语、共济失调、幻觉、肌阵挛、面神经麻痹

目前通常使用 CTCAE V 4.0 标准界定免疫治疗所造成 CRS 相关性不良事件<sup>[34]</sup>,但制定该标准的最初目的是规范单克隆抗体输注后急性毒性反应的处理,并非专门针对 CAR-T 细胞治疗。随着相关临床试验的发展,近些年来各研究中心也提出了一些更适合 CAR-T 治疗后 CRS 的评估标准,如 Davila 等<sup>[2]</sup>提出将检验指标与临床体征相结合的 CRS 分级制度,并定义了 sCRS (sevier CRS) 的概念,目前已经被许多 CAR-T 治疗中心所采用。Porter 等<sup>[13]</sup>和 Lee 等<sup>[27]</sup>也分别基于 CTCAE 评价体系,提出了优化 T 细胞疗效评估的 CRS 评价体系。通过比较以上三种分级标准,发现 CAR-T 相关 CRS 与其他免疫治疗后的 CRS 反应具有许多相似点,可加以参考,但不能随意套用,设计并实施 CAR-T 临床试验及治疗的临床医学中心需在目前临床经验基础上形成共识并制定指南。

## 2 毒副反应的预防与处理

### 2.1 输注 CAR-T 细胞前的预防措施

在 CAR-T 细胞输注前,必须对肿瘤本身及患者一般情况进行全面评估,美国国家癌症研究院 (NCI)对 CAR-T 细胞输注患者制定了严格的入组标准(表 2)。

对于肿瘤负荷较大的患者,尤其是已侵犯骨髓的 ALL 及全身淋巴结广泛受累的非霍奇金淋巴瘤 (non Hodgkin's lymphoma, NHL)患者,研究者在化疗或 CAR-T 输注前可采用别嘌醇等预防 TLS 的出现<sup>[35]</sup>。

在输注 CAR-T 前 1 h 内,如无明确禁忌证,可预

防性给予布洛芬预防高热、苯海拉明及异丙嗪抗过敏和镇静;在输注前做好保暖措施,以防止和减轻 CAR-T 急性输注反应。

表2 成人 CAR-T 细胞治疗临床试验安全性入组标准(NCI)

临床分类	合格标准
患者基本特点	ECOG 0-1 非孕妇,非正在进行母乳喂养
呼吸系统	无阻塞性或限制性呼吸系统疾病
血液系统	血红蛋白 > 80 g/L 非输血状态下血小板 $\geq 45 \times 10^9/L$ 非生长因子输注下中性粒细胞数量 $\geq 1 \times 10^9/L$ 无溶血性贫血 无凝血功能障碍
其他主要器官 功能指标	血肌酐 $\leq 0.14$ mg/L 总胆红素 $\leq 0.20$ mg/L 肿瘤未累及肝脏时,ALT 和 AST 在正常值上限 3 倍以内 无活动性癫痫 中枢神经系统未受肿瘤累及
感染性疾病	无 HIV、HBV 及 HCV 感染史 无不可控制的系统性感染
免疫系统	无活动性自身免疫性疾病 无原发性免疫缺陷病

### 2.2 输注 CAR-T 细胞后常见毒副反应的防治

依据 NCI 的经验,肿瘤患者接受 CAR-T 细胞输注后需至少住院观察 9 d,并进行密切的血流动力学监测<sup>[36]</sup>。在住院期间,可每 4 h 记录体温、心率、呼吸、血压,如心率持续高于 115 次/min,可提高监测频率(1 次/2 h);每 2 d 监测血常规,关注血细胞代谢情况;每天检测尿酸、IL-6 等细胞因子及 C 反应蛋白,评估肾功能及体内炎症反应情况。

针对发热,一般采用非固醇类抗炎药 (non steroidal anti-inflammatory drug, NSAID) 及物理降温措施控制。尽管在大多数 CAR-T 临床试验中,糖皮质激素及 NSAID 经常被用于炎症控制,但有研究者认为,糖皮质激素会影响 CAR-T 细胞的功能,应避免使用;而对于 NSAID,由于其有出血、胃黏膜损伤及肾功能损伤等并发症的可能,也应谨慎使用。粒细胞缺乏症患者如果出现高热症状,首先考虑感染并

按照相关临床路径进行治疗。由于 CRS 及感染均可产生发热症状,因此在临床治疗时需检测细胞因子水平加以鉴别。

CAR-T 输注后出现的 CRS 相关性低血压必须引起重视并进行早期处理,补液治疗(5%葡萄糖生理盐水或右旋糖酐)最为直接,但在容量复苏时需考量血管渗出及肺水肿的可能,并做好相应应急预案。对于非容量不足的低血压患者,需予血管活性药物升压治疗。

对于一般接受 CAR-T 治疗的患者,在输注前应完善心电图、超声心动图及肌钙蛋白的检测以制定基线标准,随着输注的进行,原则上每 2~3 d 检测 1 次,对于出现明显低血压,需予血管活性药物维持血压,甚至需进入 ICU 的患者,密切监测血流动力学变化是必要的。CAR-T 输注造成的单一或多种血细胞减少,需进行成分输血或补偿相应血细胞生长因子(EPO、TPO 等)。如果中性粒细胞计数少于  $0.5 \times 10^9/L$ ,应使用粒细胞集落刺激因子(如非格司亭),直到绝对计数大于  $1.5 \times 10^9/L$ ;如果出现血红蛋白低于  $80 g/L$  或者血小板低于  $20 \times 10^9/L$  的情况,需进行成分输血;如出现 APTT 时间延长大于正常值的 2 倍,输注新鲜冰冻血浆也是重要的手段,如血浆纤维蛋白原低于  $10 mg/L$ ,需输注冷沉淀。

### 2.3 用于防治 CRS 的药物

**2.3.1 托珠单抗(tocilizumab)** 托珠单抗是 IL-6 受体(IL-6R)抑制剂,临床常用于治疗风湿免疫性疾病<sup>[37-38]</sup>,由于其对 IL-6 升高型 CRS 反应的良好控制作用<sup>[2,13]</sup>,目前也作为 CAR-T 治疗的常用药。

在 ALL、淋巴瘤和部分实体瘤的治疗中,尽管托珠单抗有造成疾病完全复发的风险<sup>[1,29]</sup>,但其可能确实具有削弱 CAR-T 细胞疗效强度及持续时间的作用。Lee 等<sup>[27]</sup>认为,当患者 CRS 大于 3 级时,在确定 IL-6 水平显著高于基线后,均应使用托珠单抗。目前托珠单抗的使用剂量一般为 4~8 mg/kg,如果起始剂量尚不能改善 CRS,可进一步加大剂量或与糖皮质激素等药物联合使用<sup>[27]</sup>。

NCI 提出了以特定血流动力学变化及器官功能指标作为使用托珠单抗的指征,是否可以优化对 CRS 的控制,还有待探讨<sup>[36]</sup>,具体使用方法为:4~8 mg/kg,静脉输注时间大于 1 h;如必要,可再次使用 4~8 mg/kg 剂量,总剂量不超过 800 mg。此外,由于血脑屏障的存在,托珠单抗对于改善 CRS 神经毒性效果欠佳<sup>[27]</sup>。

**2.3.2 依那西普(etanercept)** TNF- $\alpha$  是导致 CRS 的另一主要细胞因子,在 CAR-T 输注前后对其进行

检测,有助于 CRS 严重程度的判断,尽管目前认为 TNF- $\alpha$  的临床价值不如 IL-6 和 CRP,但在某些接受 CAR-T 输注的患者中,其水平显著升高,这种现象的出现时间往往与 CRS 严重程度相一致,因此也需要引起重视<sup>[10,39]</sup>。依那西普通过与 TNF- $\alpha$  结合,阻断后者与 TNF- $\alpha$  受体的配对,从而抑制 TNF- $\alpha$  发挥生物学功能。

尽管目前尚无规范的临床试验探讨依那西普对于 CRS 的抑制作用,但依据一些肿瘤中心的临床经验(尚未发表),依那西普可以在一定程度上抑制 TNF- $\alpha$  相关性 CRS,具体使用指征及用量还需进一步总结。

**2.3.3 皮质醇类药物及其他制剂** 皮质醇类药物已被证实对 CAR-T 输注后 CRS 相关毒性有抑制作用<sup>[28-29]</sup>,但也阻断了 CAR-T 细胞的杀瘤效应<sup>[2,18]</sup>。各 CAR-T 临床试验中心关于皮质醇类药物的给药指征及方案各不相同,NCI 建议仅在托珠单抗无法控制的 CRS 出现时,可给予甲基强的松龙 1~2 mg/(kg·12 h)<sup>[36]</sup>。其他免疫抑制药物如司托西单抗和阿那白滞素等也作为备选药物考虑用于 CRS,但尚无法给出最优化方案<sup>[27,40]</sup>。

### 2.4 神经系统毒副反应的处理

CAR-T 所产生神经毒性的临床处理较为复杂。由于托珠单抗分子量较大,很难通过血脑屏障,因此对中枢神经系统毒性的治疗作用较弱;相反,IL-6 可通过血脑屏障与其中枢受体相结合,从而造成严重的神经功能障碍,因此如果不恰当的时候使用托珠单抗,将导致外周 IL-6 受体饱和,进而升高血清中游离的 IL-6 水平,加重神经系统毒性<sup>[41-42]</sup>。对于严重神经系统毒性反应,应完善脑脊液检查,由于地塞米松具有良好的渗透性,通常被列为首选用药<sup>[43]</sup>。当出现显著中枢神经系统毒性反应(>3 级)或产生癫痫时,给予地塞米松 10 mg/6 h,直到给予 8 个等同剂量并且毒性反应明显改善(<1 级),并及时与神经内科医师协同诊治,对于出现癫痫的患者需立即抗癫痫治疗<sup>[36]</sup>。

### 2.5 监测 CD19<sup>+</sup>B 细胞功能

无论是在住院期间还是出院后门诊随诊,接受抗 CD19 CAR-T 治疗患者均需进行 B 细胞检测,B 细胞成熟障碍也往往伴随着低  $\gamma$  球蛋白血症。这种抗体分泌能力障碍,一般可采用静脉输注丙种球蛋白的方式替代治疗<sup>[13]</sup>。NCI 建议若患者血清中 IgG 低于 40 mg/L,将给予静脉补充。

## 3 结语

目前 CAR-T 细胞治疗尚处于临床试验阶段,在

技术研发、细胞制备及临床应用各个环节还存在许多问题亟待解决,如何利用并发展该项新技术,需要不断地创新和总结。CAR-T 细胞治疗所产生毒副反应的个体差异较大,因此临床处理应做到密切监测、及时发现、加强支持及合理用药;在此基础上,需进一步制定临床参考路径及诊疗指南。相信未来随着 CAR-T 治疗效应及毒副反应发生的机制逐渐被阐明,采用 CAR-T 细胞治疗肿瘤的前景将更加广阔。

## [ 参考文献 ]

- [ 1 ] MAUDE S L, FREY N, SHAW P A, et al. Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia [ J ]. *N Engl J Med*, 2014, 371 ( 16 ): 1507-1517. DOI: 10. 1056/NEJMoa1407222.
- [ 2 ] DAVILA M L, RIVIERE I, WANG X, et al. Efficacy and toxicity management of 19-28z CAR T cell therapy in B cell acute lymphoblastic leukemia [ J/OL ]. *Sci Transl Med*, 2014, 6 ( 224 ): 224ra225. [ 2016-08-18 ]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24553386>. DOI: 10. 1126/scitranslmed. 3008226.
- [ 3 ] TURTLE C, HANAFI L A, BERGER C, et al. CD19 CAR-T cells of defined CD4<sup>+</sup>:CD8<sup>+</sup> composition in adult B cell ALL patients [ J ]. *J Clin Invest*, 2016, 126 ( 6 ): 2123-2138. DOI: 10. 1172/JCI85309.
- [ 4 ] BRUDNO J N, SOMERVILLE R P, SHI V, et al. Allogeneic T cells that express an anti-CD19 chimeric antigen receptor induce remissions of B-cell malignancies that progress after allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation without causing graft-versus-host disease [ J ]. *J Clin Oncol*, 2016, 34 ( 10 ): 1112-1121. DOI: 10. 1200/JCO. 2015. 64. 5929.
- [ 5 ] KOCHENDERFER J N, DUDLEY M E, KASSIM S H, 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. DOI: 10. 1200/JCO. 2014. 56. 2025.
- [ 6 ] ABATE D, ROSENBERG S, MORGAN R. Pancreatic cancer: Hurdles in the engineering of CAR-based immunotherapies [ J/OL ]. *Oncimmunology*, 2014, 3: e29194 [ 2016-08-18 ]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=25083334>. DOI: 10. 4161/onci. 29194.
- [ 7 ] FENG K, GUO Y, DAI H, et al. Chimeric antigen receptor-modified T cells for the immunotherapy of patients with EGFR-expressing advanced relapsed/refractory non-small cell lung cancer [ J ]. *Sci China Life Sci*, 2016, 59 ( 5 ): 468-479. DOI: 10. 1007/s11427-016-5023-8.
- [ 8 ] BEATTY G L, HAAS A, MAUS M, et al. Mesothelin-specific chimeric antigen receptor mRNA-engineered T cells induce anti-tumor activity in solid malignancies [ J ]. *Cancer Immunol Res*, 2014, 2 ( 2 ): 112-120. DOI: 10. 1158/2326-6066. CIR-13-0170.
- [ 9 ] SHEN C, YANG Y X, HAN E Q, et al. Chimeric antigen receptor containing ICOS signaling domain mediates specific and efficient antitumor effect of T cells against EGFRvIII expressing glioma [ J/OL ]. *J Hematol Oncol*, 2013, 6: 33. [ 2016-08-18 ]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23656794>. DOI: 10. 1186/1756-8722-6-33.
- [ 10 ] GRUPP S, KALOS M, BARRETT D, et al. Chimeric antigen receptor-modified T cells for acute lymphoid leukemia [ J ]. *N Engl J Med*, 2013, 368 ( 16 ): 1509-1518. DOI: 10. 1056/NEJMoa1215134.
- [ 11 ] KOCHENDERFER J N, Wilson W H, JANIK J E, 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. DOI: 10. 1182/blood-2010-04-281931.
- [ 12 ] CAMERO J, GERY B, DUKES J, et al. Identification of a Titin-derived HLA-A1-presented peptide as a cross-reactive target for engineered MAGE A3-directed T cells [ J/OL ]. *Sci Transl Med*, 2013, 5 ( 197 ): 197ra103 [ 2016-08-18 ]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23926201>. DOI: 10. 1126/scitranslmed. 3006034.
- [ 13 ] PORTER L, HWANG T, FREY N V, et al. Chimeric antigen receptor T cells persist and induce sustained remissions in relapsed refractory chronic lymphocytic leukemia [ J/OL ]. *Sci Transl Med*, 2015, 7 ( 303 ): 303ra139 [ 2016-08-18 ]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26333935>. DOI: 10. 1126/scitranslmed. aac5415.
- [ 14 ] BRENTJENS R J, RIVIERE I, PARK J H, et al. Safety and persistence of adoptively transferred autologous CD19-targeted T cells in patients with relapsed or chemotherapy refractory B-cell leukemias [ J ]. *Blood*, 2011, 118 ( 18 ): 4817-4828. DOI: 10. 1182/blood-2011-04-348540.
- [ 15 ] KOCHENDERFER J N, DUDLEY M E, FELDMAN S A, et al. B-cell depletion and remissions of malignancy along with cytokine-associated toxicity in a clinical trial of anti-CD19 chimeric-antigen-receptor-transduced T cells [ J ]. *Blood*, 2012, 119 ( 12 ): 2709-2720. DOI: 10. 1182/blood-2011-10-384388.
- [ 16 ] MAUS M V, LEVINE B L. Chimeric antigen receptor T-cell therapy for the community oncologist [ J ]. *Oncologist*, 2016, 21 ( 5 ): 608-617. DOI: 10. 1634/theoncologist. 2015-0421.
- [ 17 ] MAUS M V, JUNE C. Making better chimeric antigen receptors for adoptive T-cell therapy [ J ]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22 ( 8 ): 1875-1884. DOI: 10. 1158/1078-0432. CCR-15-1433.
- [ 18 ] BRENTJENS R J, DAVILA M L, RIVIERE I, et al. CD19-targeted T cells rapidly induce molecular remissions in adults with chemotherapy-refractory acute lymphoblastic leukemia [ J/OL ]. *Sci Transl Med*, 2013, 5 ( 177 ): 177ra138 [ 2016-08-18 ]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23515080>. DOI: 10. 1126/scitranslmed. 3005930.
- [ 19 ] HACEIN-BEY-ABINE S, GARRIGUE A, WANG G P, et al. Insertional oncogenesis in 4 patients after retrovirus-mediated gene therapy of SCID-X1 [ J ]. *J Clin Invest*, 2008, 118 ( 9 ): 3132-3142. DOI: 10. 1172/JCI35700.
- [ 20 ] QIN H, CHO M, HASO W, et al. Eradication of B-ALL using chimeric antigen receptor-expressing T cells targeting the TSLPR oncop-

- rotein [ J ]. *Blood*, 2015, 126 ( 5 ): 629-639. DOI: 10. 1182/blood-2014-11-612903.
- [ 21 ] LAMERS C H, SLEIJFER S, VULTO A G, et al. Treatment of metastatic renal cell carcinoma with autologous T-lymphocytes genetically retargeted against carbonic anhydrase IX: first clinical experience [ J/OL ]. *J Clin Oncol*, 2006, 24 ( 13 ): e20-22 [ 2016-08-18 ]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16648493>. DOI: 10. 1200/JCO. 2006. 05. 9964.
- [ 22 ] MORGAN R A, YANG J C, 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. DOI: 10. 1038/mt. 2010. 24.
- [ 23 ] LINETTE G P, STADTMAUER E A, MAUS M V, et al. Cardiovascular toxicity and titin cross-reactivity of affinity-enhanced T cells in myeloma and melanoma [ J ]. *Blood*, 2013, 122 ( 6 ): 863-871. DOI: 10. 1182/blood-2013-03-490565.
- [ 24 ] MORGAN R A, CHINNASAMY N, ABATE D, et al. Cancer regression and neurological toxicity following anti-MAGE-A3 TCR gene therapy [ J ]. *J Immunother*, 2013, 36 ( 2 ): 133-151. DOI: 10. 1097/CJI. 0b013e3182829903.
- [ 25 ] MORGAN R A. Faster, cheaper, safer, T-cell engineering [ J ]. *J Immunother*, 2013, 36 ( 1 ): 1-2. DOI: 10. 1097/CJI. 0b013e3182791257.
- [ 26 ] MAUS M V, HAAS A R, BEATTY G L, et al. T cells expressing chimeric antigen receptors can cause anaphylaxis in humans [ J ]. *Cancer Immunol Res*, 2013, 1 ( 1 ): 26-31. DOI: 10. 1158/2326-6066. CIR-13-0006.
- [ 27 ] LEE D W, GARDNER R, PORTER D L, et al. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome [ J ]. *Blood*, 2014, 124 ( 2 ): 188-195. DOI: 10. 1182/blood-2014-05-552729.
- [ 28 ] KALOS M, LEVINE B L, PORTER D L, et al. T cells with chimeric antigen receptors have potent antitumor effects and can establish memory in patients with advanced leukemia [ J/OL ]. *Sci Transl Med*, 2011, 3 ( 95 ): 95ra73 [ 2016-08-18 ]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21832238>. DOI: 10. 1126/scitranslmed. 3002842.
- [ 29 ] LEE D W, KOCHENDERFER J N, STETLER M, et al. T cells expressing CD19 chimeric antigen receptors for acute lymphoblastic leukaemia in children and young adults: a phase I dose-escalation trial [ J ]. *Lancet*, 2015, 385 ( 9967 ): 517-528. DOI: 10. 1016/S0140-6736(14)61403-3.
- [ 30 ] TEACHEY D T, LACEY S F, SHAW P A, et al. Identification of predictive biomarkers for cytokine release syndrome after chimeric antigen receptor T-cell therapy for acute lymphoblastic leukemia [ J ]. *Cancer Discov*, 2016, 6 ( 6 ): 664-679. DOI: 10. 1158/2159-8290. CD-16-0040.
- [ 31 ] SATO R, NASU M. A review of sepsis-induced cardiomyopathy [ J/OL ]. *J Intensive Care*, 2015, 3: 48 [ 2016-08-18 ]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26566443>. DOI: 10. 1186/s40560-015-0112-5.
- [ 32 ] PORTER D L, LEVINE B L, KALOS M, et al. Chimeric antigen receptor-modified T cells in chronic lymphoid leukemia [ J ]. *N Engl J Med*, 2011, 365 ( 8 ): 725-733. DOI: 10. 1056/NEJMoa1103849.
- [ 33 ] KOCHENDERFER J N, DUDLEY M E, CARPENTER R O, et al. Donor-derived CD19-targeted T cells cause regression of malignancy persisting after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation [ J ]. *Blood*, 2013, 122 ( 25 ): 4129-4139. DOI: 10. 1182/blood-2013-08-519413.
- [ 34 ] Common Terminology criteria for adverse events ( CTCAE ) Version 4. 03. 2010 [ S ].
- [ 35 ] BRENTJENS R, YEH R, BERNAL Y, et al. Treatment of chronic lymphocytic leukemia with genetically targeted autologous T cells: case report of an unforeseen adverse event in a phase I clinical trial [ J ]. *Mol Ther*, 2010, 18 ( 4 ): 666-668. DOI: 10. 1038/mt. 2010. 31.
- [ 36 ] BRUDNO J N, KOCHENDERFER J N. Toxicities of chimeric antigen receptor T cells: recognition and management [ J ]. *Blood*, 2016, 127 ( 26 ): 3321-3330. DOI: 10. 1182/blood-2016-04-703751.
- [ 37 ] SMOLEN J S, BEAULIEU A, RUBBERT-ROTH A, et al. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis ( OPTION study ): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial [ J ]. *Lancet*, 2008, 371 ( 9617 ): 987-997. DOI: 10. 1016/S0140-6736(08)60453-5.
- [ 38 ] DE BENEDETTI F, BRUNNER H, RUPERTO N, et al. Randomized trial of tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis [ J ]. *N Engl J Med*, 2012, 367 ( 25 ): 2385-2395. DOI: 10. 1056/NEJMoa1112802.
- [ 39 ] PAPAPOPOULOU A, KRANCE R A, ALLEN C E, et al. Systemic inflammatory response syndrome after administration of unmodified T lymphocytes [ J ]. *Mol Ther*, 2014, 22 ( 6 ): 1134-1138. DOI: 10. 1038/mt. 2014. 48.
- [ 40 ] CHEN F, TEACHEY D T, PEQUIGNOT E, et al. Measuring IL-6 and sIL-6R in serum from patients treated with tocilizumab and/or siltuximab following CAR T cell therapy [ J ]. *J Immunol Methods*, 2016, 434: 1-8. DOI: 10. 1016/j. jim. 2016. 03. 005.
- [ 41 ] PARDRIDGE M. CNS drug design based on principles of blood-brain barrier transport [ J ]. *J Neurochem*, 1998, 70 ( 5 ): 1781-1792. DOI: 10. 1046/j. 1471-4159. 1998. 70051781. x.
- [ 42 ] WEBER J, GUNN H, YANG J, et al. A phase I trial of intravenous interleukin-6 in patients with advanced cancer [ J ]. *J Immunother Emphasis Tumor Immunol*, 1994, 15 ( 4 ): 292-302. DOI: 10. 1097/00002371-199405000-00008.
- [ 43 ] CZOCK D, KELLER F, RASCHE F M, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of systemically administered glucocorticoids [ J ]. *Clin Pharmacokinet*, 2005, 44 ( 1 ): 61-98. DOI: 10. 2165/00003088-200544010-00003.

[ 收稿日期 ] 2016 - 10 - 05

[ 修回日期 ] 2016 - 10 - 20

[ 本文编辑 ] 宋关鸿