

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2017.09.011

· 临床研究 ·

托珠单抗治疗CAR-T细胞治疗难治复发多发性骨髓瘤后细胞因子释放综合征的疗效

张亦琳¹, 赵万红¹, 张王刚¹, 刘捷¹, 陈银霞¹, 曹星梅¹, 何爱丽¹, 王剑利¹, 杨楠¹, 杨云¹, 古流芳¹, 范晓虎² (1. 西安交通大学医学院第二附属医院血液内科, 陕西西安710004; 2. 南京传奇生物科技有限公司, 江苏南京210000)

[摘要] **目的:** 观察托珠单抗治疗嵌合抗原受体修饰的T(CAR-T)细胞治疗难治复发多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)后细胞因子释放综合征(cytokine release syndrome, CRS)的疗效。**方法:** 以2016年2月至2017年2月西安交通大学第二附属医院血液内科住院的24例CAR-T细胞治疗难治复发MM患者为研究对象, 对发生2级以上的CRS患者给予4~8 mg/(kg·d)的托珠单抗治疗, 观察其疗效及毒副作用、细胞因子、超敏C反应蛋白(HsCRP)等的变化。**结果:** 24例患者中有21例患者发生了CRS, 依据CRS分级标准: 1、2级各7例, 3级5例, 4级2例。CRS患者均表现持续高热, 细胞因子及HsCRP明显升高, 其中IL-6升高最为显著。14例2级以上CRS患者经托珠单抗治疗后, 临床症状明显缓解、体温迅速下降, 细胞因子、HsCRP含量逐渐恢复正常, 无明显毒副作用发生。**结论:** 托珠单抗在CRS治疗中疗效明显、无明显毒副作用, 保证了难治复发MM患者CAR-T治疗的安全性。

[关键词] 托珠单抗; 嵌合抗原受体修饰T细胞; 多发性骨髓瘤; 细胞因子释放综合征

[中图分类号] R730.51; R733.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2017)09-0851-05

Effects of tocilizumab regimen on cytokine release syndrome for patients with relapsed or refractory multiple myeloma treated by CAR-T cell immunotherapy

ZHANG Yilin¹, ZHAO Wanhong¹, ZHANG Wanggang¹, LIU Jie¹, CHEN Yinxia¹, CAO Xingmei¹, HE Aili¹, WANG Jianli, YANG Nan¹, YANG Yun¹, GU Liufang¹, FAN Xiaohu² (1. Department of Hematology, Second Affiliated Hospital of Medical College, Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi, China; 2. Nanjing Legend Biotechnology Company LTD, Nanjing 210000, Jiangsu, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the therapeutic effect of tocilizumab on cytokine release syndrome (CRS) for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (MM) treated by CAR-T cell immunotherapy. **Methods:** From February 2016 to February 2017, 24 patients with relapsed or refractory multiple myeloma treated by CAR-T cell immunotherapy in the Department of Hematology of Second Affiliated Hospital of Medical College, Xi'an Jiaotong University were included as study subjects. Tocilizumab (4-8 mg/kg·d) was applied on MM patients with grade 2 or above, and the treatment efficacy, side effects, and the changes of hypersensitive C-reactive protein (HsCRP) etc were observed. **Results:** Twenty-one of the 24 patients suffered from CRS during the CAR-T treatment. According to the CRS classification criteria, 7 patients had grade 1 CRS reaction, 7 patients with grade 2, 5 patients with grade 3, and 2 patients with grade 4. The manifestations of CRS were hyperpyrexia, significant increase in cytokines and HsCRP level with the most obvious increase in IL-6. Fourteen CRS patients with grade 2 or above were treated by tocilizumab and their clinical symptoms were obviously alleviated: the temperature was rapidly decreased and cytokines and hypersensitive C-reactive protein dropped to normal gradually. In the process of treatment, no obvious

[基金项目] 西安交通大学第二附属医院重大医疗技术资助项目(No. XJS201601)。Project supported by the Major Medical and Technical Programs of Second Affiliated Hospital of Medical College, Xi'an Jiaotong University(No. XJS201601)

[作者简介] 张亦琳(1987-), 女, 硕士, 住院医师, 主要从事血液恶性肿瘤的诊治工作, Email: zhangyilin@stu.xjtu.edu.cn

[通信作者] 赵万红(ZHAO Wanhong, corresponding author), 博士, 副主任医师, 主要从事血液恶性肿瘤的诊治及研究工作, Email: 13991365406@163.com

[优先发表]

side effects were observed. **Conclusion:** Tocilizumab showed a significant clinical efficacy in the treatment of CRS, which greatly guaranteed the safety of the MM patients in the CAR-T treatment.

[Key words] tocilizumab; chimeric antigen receptor T cell; multiple myeloma; cytokine release syndrome

[Chin J Cancer Biother, 2017, 24(9): 990-994. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2017.09.011]

嵌合抗原受体修饰的T(CAR-T)细胞是利用人工修饰的方法将能识别某种肿瘤抗原的scFv与CD3 ζ 或Fc ϵ RI γ 胞内部分在体外偶联为一个嵌合蛋白,通过基因转导的方法转染患者的T细胞,使其表达嵌合抗原受体(CAR),患者的T细胞被“重编码”后,生成肿瘤特异性CAR-T细胞,回输给患者,从而靶向杀伤肿瘤细胞的治疗方法^[1-2]。近年来在部分血液恶性肿瘤,如急性淋巴细胞白血病、淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病的临床试验中取得显著疗效,CAR-T细胞治疗对部分难治复发血液病患者达到很高的持续缓解率^[3]。然而该治疗过程中会出现多种不良反应,细胞因子释放综合征(cytokine release syndrome, CRS)为最常见的一种,具有潜在的致命性风险,使CAR-T细胞的发展与使用受到一定限制^[4]。发生CRS后积极有效的处理,对于降低患者的机体损伤、安全完成CAR-T治疗、改变疾病预后具有重要的临床意义。本课题组在国内率先开展CAR-T细胞治疗难治复发多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)临床研究,现将治疗中发生CRS的情况及应用托珠单抗(tocilizumab)治疗的临床疗效总结如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

收集2016年2月至2017年2月西安交通大学第二附属医院血液内科收治的24例CAR-T细胞治疗难治复发MM患者,其中男13例、女11例,年龄44~71岁,中位年龄54岁。复发标准:临床复发和完全缓解(CR)后复发(参照NCCN 2016年指南V2.0^[5]);难治标准:至少两种标准治疗未达到CR。治疗过程中最常见的近期不良反应为CRS,远期不良反应为低免疫球蛋白血症,其中CRS分级方法参考NCI CTCAE (V4.0)常见不良反应事件评价标准^[6]。所有患者治疗前均告知并签署知情同意书,研究方案经医院伦理委员会批准。

1.2 治疗方法

CAR-T细胞输注后发生1级CRS者,仅仅给予支持对症治疗,主要为物理降温或及非甾体类药物退热、补液等治疗;发生2级以上者,加用托珠单抗4~8 mg/(kg·d)治疗;3/4级者在上述治疗的基础上心电图监护、吸氧、应用血管活性药物等治疗。

1.3 观察与检测指标

观察指标:CAR-T细胞输注后CRS的临床表现

及其分型、疗效等。检测指标:托珠单抗治疗后CRS患者血中细胞因子(IL-2R、IL-6、IL-8、IL-10、TNF α)、超敏C反应蛋白(HsCRP)的水平,以及血常规、肝肾功电解质、凝血功能、心肌酶等,并且密切监测体温、心率、呼吸、血压、血氧饱和度等生命体征变化。

2 结果

2.1 CAR-T细胞治疗MM后CRS的发生率及临床表现

经CAR-T细胞治疗后24例患者中有21例发生CRS,发生率为87.5%。患者的主要临床表现有高热、肌肉疼痛、头痛、恶心、呕吐、腹泻、血压下降、心动过速,转氨酶升高,尿量减少,肾功能损害,贫血,粒细胞减少,凝血障碍等,所有患者均未出现严重神经系统功能损害。

依据CRS分级标准:1级7例,2级7例,3级5例,4级2例。14例2级以上CRS患者在CAR-T细胞治疗后第6~14天期间有持续高热,体温最高超过40 $^{\circ}$ C;6例血压下降(最低76/41 mmHg);3例血氧饱和度小于90%;3例合并凝血障碍(考虑弥漫性血管内凝血);8例有不同程度肝肾功能损害。21例CRS患者细胞因子、HsCRP在CAR-T细胞治疗第8~15天均明显升高。

2.2 托珠单抗治疗后CRS患者的临床症状缓解

用托珠单抗后,14例CRS患者应临床症状缓解迅速,主要表现为体温迅速下降,随之一般状况改善,肌肉疼痛、头痛、恶心、呕吐、腹泻等症状消失;血压、心率、呼吸、血氧饱和度异常者均恢复正常,尿量减少恢复正常;血常规、肝肾功电解质、凝血功能基本恢复正常。均未出现严重感染、输液反应、胃肠道穿孔、皮疹及荨麻疹等托珠单抗相关不良反应。

2.3 托珠单抗治疗后CRS患者的体温下降明显

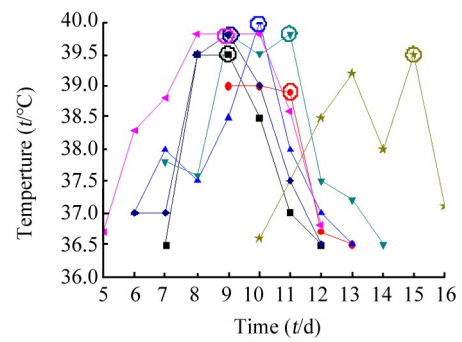
CAR-T治疗的患者体温在5~7 d开始发热,8~11 d持续高热,给予托珠单抗后患者体温下降,多数给药后当天或第2天即降至正常(图1)。

2.4 托珠单抗治疗后CRS患者的细胞因子下降明显

细胞因子(图2)和HsCRP(图3)检测结果显示,细胞因子IL-2R、IL-6、IL-10、TNF α 在CAR-T治疗后第6~18天上升,9~12 d升至高峰;托珠单抗治疗后多数患者细胞因子下降明显,2~5 d降至正常。其中IL-6在CAR-T治疗后上升幅度明显,最高升至治疗前330倍,给予托珠单抗后IL-6在2~3 d内明显下降。

2.5 严重 CRS 病例报告

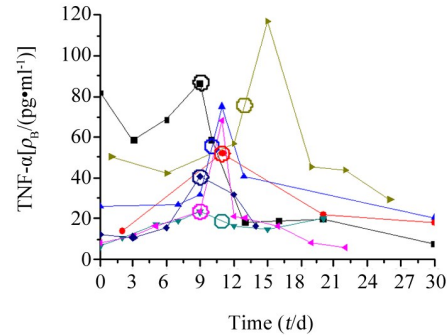
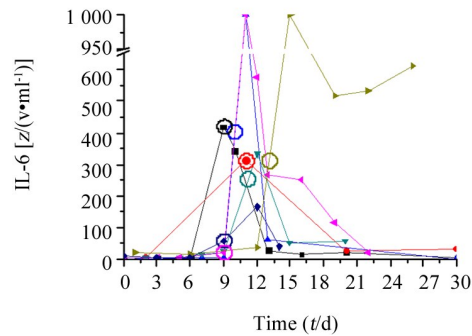
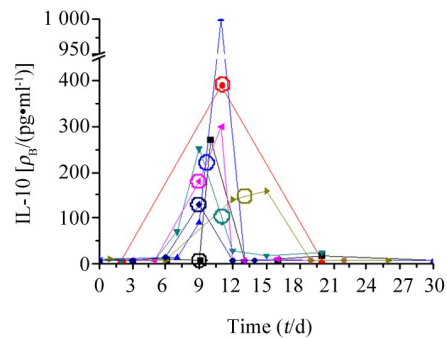
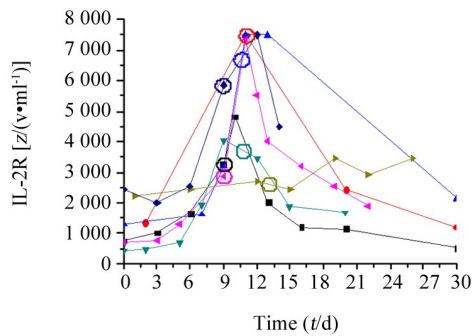
例 1 57 岁男性, 诊断 MM(IgG 型, II 期 A, 伴有 1q21 扩增阳性, IGH 重排阳性, IGH/FGFR3 融合基因阳性, RB1 位点缺, D13S319 位点缺失), 病史已 2 年余。应用常规化疗、硼替佐米、雷利度胺等多种方案治疗后复发, 复发后更换方案化疗无效, CAR-T 治疗前骨髓中骨髓瘤细胞占 26.5%。输注 CAR-T 细胞后第 8 天患者出现持续高热, 体温达 39~40°C, 伴有全身乏力、疼痛, 间断恶心、呕吐、腹泻, 并出现尿量减少, 血压最低 80/40 mmHg, SO₂ 最低 88% (加大氧流量后可恢复), 心率 120 次/min, 呼吸 27 次/min, 双肺可闻及湿性啰音, PO₂ 52 mmHg, PCO₂ 24 mmHg, 细胞因子明显升高(IL-2R 升高至治疗前 6.5 倍, IL-6 升高至



○: Tocilizumab infusion;

★: CRS occurred after CAR-T infusion

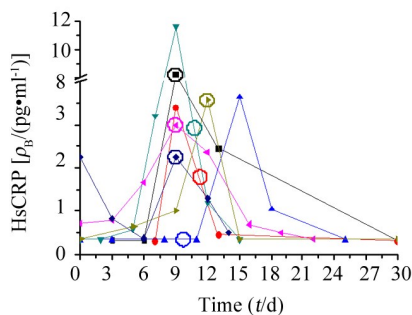
图 1 CAR-T 治疗后 CRS 患者的体温变化趋势
Fig. 1 The temperature-variation trends after treatment of CAR-T



○: Tocilizumab infusion

图 2 CAR-T 治疗后 CRS 患者的细胞因子的变化趋势

Fig. 2 The cytokine-variation trends after treatment of CAR-T



○: Tocilizumab infusion

图 3 CAR-T 治疗后 CRS 患者的 C-反应蛋白变化趋势

Fig. 3 The c-reactive protein variation trends after treatment by CAR-T

治疗前 205 倍, IL-10 升高至治疗前 161 倍), HsCRP 达 8.2 μg/ml (治疗前小于 0.32 μg/ml), 胸部 CT 提示: 双肺炎症, 双侧胸腔积液, 同时合并凝血障碍。于 CRS 发生后第 2 天予以托珠单抗 480 mg[7 mg/(kg·d)], 同时应用血管活性药物维持, 加强补液等对症支持治疗, 治疗后第 3 天体温降至正常, 第 4 天肺水肿好转(双肺未闻及湿性啰音), 呼吸困难缓解, 血压恢复正常, 各症状逐步消失, 全程未使用糖皮质激素治疗, 未使用呼吸机辅助通气。

例 2 47 岁女性, 诊断 MM(IgA 型 III 期 A), 合并浆细胞性白血病, 应用常规化疗 7 疗程后复发, 复发

后应用硼替佐米、雷利度胺、自体造血干细胞移植等多种方案治疗无效,治疗前骨髓中骨髓瘤细胞达83%。输注CAR-T细胞后第6天出现发热,体温38.2℃,第8天出现持续高热,体温波动于39~40℃,同时伴有全身乏力、头晕、头痛、恶心、呕吐、肌肉疼痛、尿量减少并逐渐加重,血压最低85/44 mmHg(升压药后好转), SO_2 最低86%(加大氧流量后好转),心率最快120次/min,呼吸32次/min,转氨酶、尿素、肌酐及心肌酶均明显升高,且有凝血异常,第9天细胞因子升高(IL-2R升高至治疗前10.8倍,IL-6升高至治疗前298倍,IL-10升高至治疗前60倍),第13天开始患者出现窦性心动过缓,心率最小44次/min,于CRS发生后第3天予以托珠单抗320 mg[6 mg/(kg·d)],体温未立即下降,于第4天予以地塞米松10 mg后体温当日下降,不适症状明显改善,继续持续吸氧,加强保肝、保肾、营养心肌及利尿等对症支持治疗,于CRS发生后第8天患者各项化验指标基本正常,不适症状完全消失。

3 讨论

MM为浆细胞的恶性克隆性疾病,目前的治疗方法主要包括:常规化疗、造血干细胞移植、蛋白酶体抑制剂、免疫调节剂等,近年来蛋白酶体抑制剂及免疫调节剂药物的应用,明显延长了MM的生存期,但是疾病一旦对这两种药物产生耐药后,预后很差,平均生存期为6~9个月,因而难治复发MM患者的治疗在临床上仍面临很大挑战。CAR-T细胞免疫疗法治疗部分难治复发的白血病取得惊人的疗效,被*Science*杂志评为2013年十大科学突破之首^[9]。2015年*NEJM*杂志^[10]报道1例针对CD19靶点的CAR-T治疗MM患者获得CR。2016年*Blood*^[11]报道12例针对BCMA靶点的CAR-T细胞治疗难治复发的MM,使用4种不同剂量水平的细胞进行输注,两个最低剂量组的6例患者抗骨髓瘤效果轻、毒性反应小;第3剂量组的1例患者获得部分缓解(PR);第4剂量组[9×10^6 CAR-T cells/(kg·d)]2例患者,1例获得CR,并持续17周后复发,另1例现仍处于PR,这2例患者均出现以发热、低血压及呼吸困难为症状的CRS。本课题组开展针对BCMA靶点的CAR-T治疗难治复发MM,效果明显优于*Blood*报道(结果待发表),CAR-T细胞很有可能成为治疗难治复发MM的一种强有力的武器。

CAR-T细胞治疗的近期主要副作用表现为CRS。CRS是指机体淋巴细胞在接受单克隆抗体、细胞因子等治疗中,出现活化、溶解,从而释放大量的细胞因子所导致的一组临床症状,其患者的主要临

床表现为发热、肌肉关节疼痛、低氧血症、低血压、凝血障碍、肝肾功能损害及头痛、抽搐等神经系统症状。发生CRS时表达上调的细胞因子主要有IL-2、IL-6、IL-8、IL-10、IFN- γ 、TNF- α 等^[12-14]。2006年,TGN1412灾难性事件的发生震惊了从事药物研发的科学家^[14-16],在给8例健康受试者应用了一种针对CD28⁺T细胞单克隆抗体后,试验组6例男性患者出现不同程度的肺、肾功能衰竭及凝血机制障碍,其中2例出现深度昏迷,给受试者带来终身的痛苦。造成这一事件的主要原因是大量细胞因子短时间内释放,引起人体免疫系统的彻底崩溃。CAR-T细胞虽然疗效显著,但如何保证受试者的安全性,避免TGN1412的事件再次发生显得至关重要。

Lee等^[17]认为当患者CRS大于3级时,检测提示IL-6水平明显高于正常,均应使用托珠单抗,一般使用剂量为4~8 mg/(kg·d),如患者症状仍不能改善,可增加剂量或加用糖皮质激素。Davila等^[18]应用CAR-T细胞治疗16例急性淋巴细胞白血病患者,7例发生严重CRS,应用糖皮质激素或者单抗治疗,其中单抗治疗后CAR-T细胞不受影响,而糖皮质激素可杀伤CAR-T细胞,表明糖皮质激素可抑制CAR-T细胞的增殖与功能,会导致疾病的早期复发,在严重CRS治疗中作用有限。可见,如何在CAR-T细胞治疗中有效地减轻细胞因子对患者机体造成的损害,在保证治疗效果的同时确保患者安全仍需要深入的研究。

Morgan等^[19]报道1例*ERBB2*过表达的结肠癌患者在输注 1×10^9 个CAR-T细胞后数分钟内出现严重的细胞因子反应,最终导致患者死亡,提示输注CAR-T细胞数量与CRS严重程度有关。此外,Lee等^[17]研究发现,肿瘤负荷大小与体内CAR-T细胞数量也与CRS严重程度相关。可见在保证治疗效果的同时,减轻CRS反应,需要从患者的年龄、一般状况、脏器功能、治疗前肿瘤负荷等多方面综合考虑,且需注重CAR-T细胞本身的技术改造,研发出既能保证治疗效果,又能减轻不良反应的CAR-T细胞。同时在临床治疗过程中,需要依据患者的自身特点,选择合理的输注量,减少或减轻CRS。

IL-6是一种多功能的细胞因子,能够调节机体的免疫应答、血细胞生成、组织损伤的急性时相反应、炎症反应等,能够诱导并刺激B细胞、单核细胞、CTL、NK细胞等多种参与免疫反应的细胞分化、增殖并提高其功能,在CRS反应中起重要作用。托珠单抗是IL-6受体抑制剂,目前在临床上主要用于治疗风湿免疫病^[20-21],对于IL-6升高型CRS反应也有良好的控制作用^[19,22]。也有文献报道^[12,23]可应用TNF受体阻滞剂依那西普(etanercept)治疗CRS,但疗效弱于

托珠单抗。

总之, 本研究表明, 抗BCMA CAR-T细胞治疗难治复发MM中CRS发生率高, 但重度CRS较少, 早期应用托珠单抗可以迅速退热、有效地缓解CRS的临床症状, 且无明显毒副作用, 对CAR-T治疗MM疗效无明显影响, 是治疗CRS的一个重要手段, 疗效肯定, 值得推广。

[参考文献]

- [1] 丁利娟, 黄河. CD19-CAR-T细胞治疗难治复发急性淋巴细胞白血病的进展[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2017, 24(1): 12-18. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2017.01.004.
- [2] 童春荣. 第二代CD19-CAR-T细胞治疗难治复发急性B淋巴细胞白血病的经验及问题[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2017, 24(1): 8-21. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2017.01.005.
- [3] 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.
- [4] 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.
- [5] ANDERSON K C, ALSINA M, ATANACKOVIC D, et al. Multiple myeloma, version 2.2016: clinical practice guidelines in oncology[J/OL]. *J Nat Compr Cancer Netw*, 2015, 13(11): 1398-1435[2017-04-06]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4891187/>.
- [6] [No authors listed]. Veterinary cooperative oncology group-common terminology criteria for adverse events (VCOG-CTCAE) following chemotherapy or biological antineoplastic therapy in dogs and cats v1.1[J/OL]. *Vet Comp Oncol*, 2011, 14(4): 417-446. DOI:10.1111/vco.283.
- [7] TAN D, CHNG W J, CHOU T, et al. Management of multiple myeloma in Asia: resource-stratified guidelines[J/OL]. *Lancet Oncol*, 2013, 14(12): e571-581[2017-04-06]. <http://www.sciencedirect.com/science/journal/14702045>. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70404-2.
- [8] KUMAR S K, LEE J H, LAHUERTA J J, et al. Risk of progression and survival in multiple myeloma relapsing after therapy with IMiDs and bortezomib: a multicenter international myeloma working group study[J]. *Leukemia*, 2012, 26(1): 149-157. DOI: 10.1038/leu.2011.196.
- [9] COUZIN-FRANKEL J. Breakthrough of the year 2013. Cancer immunotherapy[J]. *Science*, 2013, 342(6165): 1432-1433. DOI: 10.1126/science.342.6165.1432.
- [10] GARFALL A L, MAUS M V, HWANG W T, et al. Chimeric antigen receptor T cells against CD19 for multiple myeloma[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(11): 1040-1047. DOI: 10.1056/NEJMoa1504542.
- [11] ALI S A, 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. DOI: 10.1182/blood-2016-04-711903.
- [12] 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.
- [13] 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.
- [14] 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[2017-04-06]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3393096/>. DOI: 10.1126/scitranslmed.3002842.
- [15] WADMAN M. London's disastrous drug trial has serious side effects for research[J]. *Nature*, 2006, 440(7083): 388-389. DOI: 10.1038/440388a.
- [16] GOODYEAR M. Learning from the TGN1412 trial[J]. *B M J*, 2006, 332(7543): 677-678. DOI: 10.1136/bmj.38797.635012.47.
- [17] LEE D W, GARDNE R 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.
- [18] 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]. *Sci Transl Med*, 2014, 6(224): 268-276. DOI: 10.1126/scitranslmed.3008226.
- [19] 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.
- [20] 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.
- [21] 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.
- [22] 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[2017-04-06]. <http://stm.sciencemag.org/content/current>. DOI: 10.1126/scitranslmed.aac5415.
- [23] PAPADOPOULOU 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.

[收稿日期] 2017-04-08 [修回日期] 2017-06-01

[本文编辑] 党瑞山