

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2019.06.001

· 专家论坛 ·

CAR-T 细胞治疗的神经毒性副反应处理新策略

刘兆楠^{1,2}, 韩为东³, 蒋敬庭^{1,2} (1. 苏州大学附属第三医院 肿瘤生物诊疗中心, 江苏 常州 213003; 2. 苏州大学细胞治疗研究院, 江苏 常州 213003; 3. 中国人民解放军总医院 基础医学研究所, 北京 100853)

[摘要] 嵌合型抗原受体修饰T (chimeric antigen receptor modified T, CAR-T)细胞疗法是肿瘤免疫治疗的重要手段之一, CAR-T细胞的靶向性、杀伤活性、增殖性和持久性较常规T细胞明显提高, 并且经过不断的改进演变, 其在血液系统肿瘤治疗中取得了巨大的成效, 受到广泛的关注。然而, 其治疗过程中出现的神经毒性, 也称CAR-T细胞相关脑病综合征(CAR-T cell relevant encephalopathy syndrome, CRES), 影响了CAR-T疗法的临床应用。探索CRES的发病机制及其高风险因素、寻找相应的处理策略, 对预防和治疗CRES具有重要意义。本文以CD19-CAR-T细胞治疗为例, 就CRES的发病症状、发病机制、高风险因素及应对策略作一综述, 为临床治疗提供参考。

[关键词] 嵌合型抗原受体修饰T细胞; 神经毒性; CAR-T细胞相关脑病综合征; 应对策略

[中图分类号] R392.12 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2019)06-0617-06

New strategies for the treatment of neurotoxic side effects in CAR-T cell therapy

LIU Zhaonan^{1,2}, HAN Weidong³, JIANG Jingting^{1,2} (1. Department of Tumor Biological Treatment, the Third Affiliated Hospital of Soochow University, Changzhou 213003, Jiangsu, China; 2. Institute of Cell Therapy, Soochow University, Changzhou 213003, Jiangsu, China; 3. Institute of Basic Medicine, General Hospital of PLA, Beijing 100853, China)

[Abstract] Chimeric antigen receptor modified T (CAR-T) cell therapy is one of the important methods of tumor immunotherapy. The targeting, killing, proliferation and persistence of CAR-T cells are significantly enhanced than that of conventional T cells. After continuous improvement and evolution, CAR-T cell treatment has achieved excellent progress in hematological tumors and has received extensive attention. However, neurotoxicity arising from the treatment, also known as CAR-T cell relevant encephalopathy syndrome (CRES), has affected its clinical application. Exploring the pathogenesis of CRES and high-risk factors, and finding appropriate strategies is therefore critical for the prevention and treatment of CRES. Here, we take CD19-CAR-T cell treatment as example to review the symptoms and pathogenesis of CRES, discuss high-risk factors as well as coping strategies, in an effort to provide a reference for clinical treatment.

[Key words] chimeric antigen receptor modified T (CAR-T) cell; neurotoxicity; CAR-T cell relevant encephalopathy syndrome (CRES); coping strategies

[Chin J Cancer Biother, 2019, 26(6): 617-622. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2019.06.001]



韩为东 医学博士, 教授, 博士生导师。解放军总医院分子免疫学研究室主任, 首都科技创新领军人才。中国研究型医院生物治疗学专业委员会首届主任委员。主要从事肿瘤治疗抵抗机制、干细胞生物学与临床研究, 先后承担科技部重大专项1项, 973课题2项, 863项目3项, 国家自然科学基金重点项

目1项、面上项目6项, 北京市生物技术前沿项目1项; 获得企业投资3项, 临床治疗技术企业转让4项, 国家发明专利15项。主编学术专著3部; 近5年以第一作者或通信作者身份发表SCI论文130余篇, 累计影响因子600余分。

[基金项目] 国家重点研发资助项目(No. 2018YFC1313400); 国家科技支撑计划资助项目(No. 2015BAI12B12); 国家自然科学基金海外及港澳学者合作研究基金项目(No.31729001); 国家自然科学基金资助项目(No.31570877, 31570908); 江苏省重点研发计划专项资金项目(No.BE2018645)。Project supported by the National Key Research and Development Program (No. 2018YFC1313400), the National Science and Technology Supporting Program (No.2015BAI12B12), the Joint Research Fund for Overseas Chinese, Hong Kong and Macao Scholars (No. 31729001), the National Natural Science Foundation of China (No.31570877, No.31570908), and the Key Research and Development Project of Science and Technology Department of Jiangsu Province (No. BE2018645)

[作者简介] 刘兆楠(1992-), 女, 硕士生, 主要从事肿瘤免疫治疗的研究, E-mail: liuzhaonannew@163.com

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



蒋敬庭 医学博士、教授, 临床肿瘤学博士生导师、免疫学博士生导师。享受国务院政府特殊津贴, 江苏省有突出贡献中青年专家, 江苏省优秀科技工作者, 江苏省第一批卫生领军人才, 江苏省免疫学会肿瘤免疫专业委员会主任委员。现任苏州大学细胞治疗研究院院长, 江苏省肿瘤免疫治疗工程技术研究中心主任, 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, 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奖1项, 江苏省科技进步奖4项、江苏省医学科技奖2项、江苏省卫生医学新技术引进奖13项。以第一或通信作者身份发表SCI论文139篇, 国家发明专利12项。

传统的肿瘤治疗方法主要包括手术、放疗和化疗, 随着医学的不断探索与精进, 免疫疗法已成为现今优势显著的肿瘤治疗方法。特别是FDA批准CTL019(商品名: Kymriah)和现多用Axicabtagene Ciloleucel, 曾用名KTE-C19, (商品名: Yescarta)两个CAR-T产品上市后, 细胞免疫治疗更是实现了里程碑式跨越。大量针对不同靶抗原的CAR-T临床研究正在世界范围内进行, 其中CD19-CAR-T细胞治疗在B细胞白血病及淋巴瘤中已取得了巨大成效。然而, CAR-T细胞治疗的临床疗效与毒副作用并存, 例如细胞因子释放综合征(cytokines release syndrome, CRS)、CAR-T细胞相关脑病综合征(CAR-T cell relevant encephalopathy syndrome, CRES)、脱靶效应等。目前, 对CRES的了解均来源于CD19-CAR-T细胞的临床研究, 已有接受CAR-T细胞治疗后发生严重神经毒性并死亡的病例, 这警示研究者应密切关注神经毒性副作用, 早期发现潜在症状并积极寻找应对策略以避免此类事件的再次发生。因此, 本文介绍了CAR-T细胞的进化史, 着重探讨CRES的发病症状、发病机制、高风险因素及应对策略。

传统的肿瘤治疗方法主要包括手术、放疗和化疗, 随着医学的不断探索与精进, 免疫疗法已成为现今优势显著的肿瘤治疗方法。特别是FDA批准CTL019(商品名: Kymriah)和现多用Axicabtagene Ciloleucel, 曾用名KTE-C19, (商品名: Yescarta)两个CAR-T产品上市后, 细胞免疫治疗更是实现了里程碑式跨越。大量针对不同靶抗原的CAR-T临床研究正在世界范围内进行, 其中CD19-CAR-T细胞治疗在B细胞白血病及淋巴瘤中已取得了巨大成效。然而, CAR-T细胞治疗的临床疗效与毒副作用并存, 例如细胞因子释放综合征(cytokines release syndrome, CRS)、CAR-T细胞相关脑病综合征(CAR-T cell relevant encephalopathy syndrome, CRES)、脱靶效应等。目前, 对CRES的了解均来源于CD19-CAR-T细胞的临床研究, 已有接受CAR-T细胞治疗后发生严重神经毒性并死亡的病例, 这警示研究者应密切关注神经毒性副作用, 早期发现潜在症状并积极寻找应对策略以避免此类事件的再次发生。因此, 本文介绍了CAR-T细胞的进化史, 着重探讨CRES的发病症状、发病机制、高风险因素及应对策略。

1 CAR-T细胞的进化

将某种抗体的单链可变区片段(single chain variable fragment, scFv)与CD3 ζ 链的胞内部分在体外耦联为一个嵌合蛋白, 通过基因工程技术, 使T细胞表达嵌合抗原受体, 即CAR-T细胞, 其不仅能特异性识别特定肿瘤抗原^[1], 还具有效应T细胞的细胞毒作用。根据胞内区的不同结构, 将CAR-T细胞划分为四代: 第一代CAR-T(scFv+信号转导部分)细胞虽能杀伤肿瘤细胞, 但无法诱导细胞因子的产生和增

殖, 且体内持续作用时间不长; 第二代CAR-T细胞增加了一个共刺激分子(如CD28)的胞内结构域, 显著延长CAR-T细胞在体内的存活时间, 促进其迅速扩增, 并可有效裂解靶细胞, 分泌大量的IFN- γ 、IL-2等细胞因子^[2]; 第三代CAR-T细胞增加了2个共刺激信号结构域(通常是肿瘤坏死因子受体家族成员), 如4-1BB、OX40、CD27及可诱导共刺激分子(inducible co-stimulatory molecule, ICOS)等; 在此基础上, 第四代CAR-T细胞导入了细胞因子, 如白介素-12(interleukin-12, IL-12)片段, 招募并激活自身固有免疫细胞, 从而实现联合杀伤肿瘤细胞目的。目前成功运用于临床的CAR-T细胞种类主要是靶向CD19的CAR-T细胞, 其在白血病的治疗中显现出独特疗效。除了血液系统肿瘤, 世界范围内多个研究中心正在进行靶向不同肿瘤相关抗原(tumor associated antigen, TAA)的CAR-T细胞治疗实体肿瘤的临床实验, 包括靶向HER-2(human epidermal growth factor receptor 2, HER-2)、癌胚抗原(carcino-embryonic antigen, CEA)、黏蛋白(mucin 1, MUC1)、表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)、间皮素(mesothelin, MSLN)、c-Met等^[3]。

2 CAR-T细胞治疗中的CRES

2.1 CRES的发生情况

CAR-T细胞治疗过程中可伴发多种毒副作用, 最常见的是CRS, 而CRES是第二大常见不良事件^[4]。轻度CRS的症状在给予解热、吸氧、升压等对症支持治疗后可缓解; 而部分严重的CRS在使用IL-6受体拮抗剂Tocilizumab^[2, 5-8]或糖皮质激素^[2, 6, 8-10]治疗后也可能获得改善。而致命性CRES病例在多个临床试验中均有发生(表1), CRES已成为CAR-T细胞治疗过程中主要的威胁生命事件。CRES出现的中位时间为CAR-T细胞输注后第4~5天, 可以与CRS同时发生, 也可在其消退后出现或单独发生^[11-12]。CRES的发生率较高, 在ZUMA-1试验中, 64%的患者出现不同等级的神经系统事件, 28%具有3级或更高级别的神经毒性^[13-14]。CRES通常为轻至中度且可逆的, 其严重程度可因CAR-T细胞产品而异, 在ZUMA-1、JULIET和TRANSCEND试验中, 分别使用axicabtagene ciloleucel、tisagenlecleucel、lisocabtagene marelucel治疗患者, 有31%、12%和7%的患者发生3级及以上CRES^[13, 15]。因此探索CRES的发病机制、研究与之相关的高风险因素、寻找相应策略对于预防和治疗CRES具有重要的意义。

表1 CD19-CAR-T细胞治疗中发生CRES的临床试验

癌种(例数)	发生率(%)	临床表现	处理措施	转归	试验结果(%)	参考文献
DLBCL(111例)	64.0	混淆、失语症、嗜睡、语言书写障碍	1.Tocilizumab 2.皮质类固醇	2例死于PD,余缓解	ORR(82.0) CR(54.0)	[13]
DLBCL(7例)	86.0	脑病、震颤、嗜睡、躁动、失语、精神错乱、幻觉、运动障碍	1.Tocilizumab+皮质类固醇 2.支持治疗	1例死于DLT,余缓解	CR(57.0) PR(14.0)	[10]
B-NHL(32例)	28.0 (sNT)	可逆性脑病、震颤、言语障碍、舞蹈病、致命性颅内出血	未提及	未提及	ORR(63.0) CR(33.3) PR(28.0)	[7]
ML(22例)	55.0 (sNT)	语言障碍,意识模糊和震颤	1.Tocilizumab 2.皮质类固醇 3.支持治疗	缓解	ORR(73.3) CR(55.0) PR(18.0)	[16]
ALL(15例)	33.3	复发性右侧面部及肢体麻痹、视力模糊、视野缺损、四肢肌肉阵挛、肌力减退、高血压、视乳头水肿、癫痫	1.Tocilizumab (4或8 mg/kg) 2.皮质类固醇 3.甘露醇	缓解	CR(80.0)	[17]
B-ALL(43例)	49.0	可逆性症状	1.Tocilizumab 2.皮质类固醇	缓解	CR(93.3)	[18]
B-ALL(30例)	50.0 (sNT)	局灶性神经功能缺损、全身性癫痫发作、弥散性血管内凝血	1.Tocilizumab 2.皮质类固醇 3.ICU监护	1例死亡,余缓解	骨髓缓解(93.3)	[19]
CLL(24例)	33.3	未提及	1.皮质类固醇 2.ICU监护	1例致命,余改善	ORR(71.0)	[20]
DLBCL、CLL和惰性淋巴瘤(15例)	33.3	思维混乱、迟钝、失语、肌阵挛、步态紊乱	1.Tocilizumab	1例sNT未改善,余改善	CR(53.3) PR(26.6) SD(13.3)	[5]
B-ALL、NHL和CLL(133例)	40.0	未提及	1.Tocilizumab+皮质类固醇 2.ICU监护	1例死亡	6例死亡	[21]

表中“试验结果”只列举了相关文献中说明的部分患者的具体情况。DLBCL:弥漫性大B细胞型淋巴瘤;ALL:急性淋巴细胞白血病;CLL:慢性淋巴细胞白血病;NHL:非霍奇金淋巴瘤;ML:恶性淋巴瘤;NT:神经毒性;sNT:严重神经毒性;CR:完全缓解;PR:部分缓解;SD:疾病稳定;PD:疾病进展;DLT:剂量相关毒性;ORR:客观缓解率

2.2 CRES的发生机制

CRES常伴随CRS发生,但CRES的发病机制与CRS不同。GOFSHTEYN等^[22]在其实验中观察到,该两类患者(发生CRES的患者和只发生CRS的患者)之间的血清细胞因子谱存在显著差异,提示CRES具有独特的病理生理学机制,包括中枢神经系统(central nervous system,CNS)内皮细胞活化、血脑屏障功能障碍和CAR-T细胞直接介导对CNS组织的毒性2种。另外,研究发现血清中高水平IL-6和IL-15与CAR-T细胞治疗后的严重神经毒性相关^[9,23]。因此,目前一般认为CRES的发生与细胞因子被动扩散到大脑有关。

2.2.1 CNS内皮细胞活化和血脑屏障功能障碍

内皮细胞活化是CRES的驱动因素^[24]。GUST等^[11]研究发现,在发生严重神经毒性的患者体内有弥散性血管内凝血、毛细血管渗漏和血脑屏障(blood brain barrier, BBB)渗透性增加等内皮细胞活化现象,并认为在输注CAR-T细胞前,体内存在内皮细胞活化的患者可能具有更高的神经毒性风险。另外,与基线水平相比,CRES患者脑脊液(CSF)中蛋白水平通常是升高的,这表明其体内存在BBB的破坏^[23]。内皮细胞活化引起BBB渗透性增加,使血清中高浓度细胞因子(包括IFN- γ 和TNF- α)转移到CSF中,启动持续内皮细胞和外膜细胞活化的前馈环,促使CRES的发生。

2.2.2 CAR-T细胞直接损伤CNS组织

CSF中检测

到CAR-T细胞^[2,9,19,25-27],表明CAR-T细胞可穿透CNS。此外,无论是CSF还是循环血液,神经毒性患者的CAR-T细胞数量明显高于未发生神经毒性的患者^[2,9,26-27]。然而,TORRE等^[28]解剖了一位接受CAR-T细胞治疗的ALL患者的脑部,发现其脑实质内仅存有T细胞,而未鉴定出ALL细胞或CAR-T细胞。同时,DAVILA等^[8]已经证明,在发生神经毒性患者的CSF中未发现CAR-T细胞。TITOV等^[29]认为CRES的发生可能与CAR-T细胞识别潜在CNS抗原、脱靶细胞毒性无关。迄今为止,有关CRES的认知均来自于靶向CD19的试验,故CRES可能与CD19的结构特异性高度相关。目前有证据表明CNS中不存在CD19^[29],但不能排除CAR-T细胞对CNS中可能表达靶向抗原的正常细胞的直接毒性作用。

2.3 CRES的高风险因素

CRES通常表现为中毒性脑病,最早出现的症状是注意力减弱、语言障碍和书写功能受损,其他症状和体征有意识模糊、情绪激动、失语、嗜睡和震颤等^[5,7,16,19-20,23]。严重的CRES(2级)会出现癫痫发作、运动无力、尿失禁、精神迟钝、颅内压增高、乳头水肿和脑水肿^[5,7,10,16,19-20,23,30]。早期识别CRES症状,研究与之相关的高风险因素,在一定程度上可减少CRES的发生和进展。

研究^[19,31]发现,神经毒性的发生与疾病负荷、高等级的CRS以及IFN γ 、TNF α 、IL-1和IL-6等细胞因子的过表达有关。另外,3级及以上神经毒性与更严重的CRS(sCRS)、弥散性血管内凝血与随后的凝血功能障碍、较早出现的IL-6浓度峰值以及内皮激活伴毛细血管渗漏相关^[11]。高CAR-T细胞输注剂量和高强度的淋巴清除方案也可增加神经毒性的风险。鉴于CRS和CRES的同时患病率较高^[11],推测CRES可能是由CRS引发的,但此后CRES可能会独立发展。

能否通过细胞因子谱或血清生化标志物的早期变化来预测神经毒性的严重程度,从而指导抗细胞因子定向治疗是临床研究关注的重点。目前,已有研究验证预测神经毒性发展和严重程度的生物标志物^[11,21,32]。GOFSHTEYN等^[22]提出,CAR-T细胞输注后前3d的血清细胞因子谱有助于识别高风险患者的神经毒性;MSKCC等^[12]证明,患者的某些基线特征可作为严重神经毒性的预测生物标志物,包括基线血小板水平 $<60 \times 10^9/L$ 或平均红细胞血红蛋白浓度 $>33.2\%$ 和形态学疾病(幼稚细胞 $>5\%$)等,且具有95%的敏感性和70%的特异性。

3 CRES的应对策略

目前,应对CRES的策略主要有两类:一类是为减

少严重毒性发生的预防策略;另一类是发生神经毒性时将毒性降至最低的补救策略。

3.1 预防策略

密切监测预测性生物标志物以对高危患者进行早期干预,在CAR-T细胞输注前化疗以降低肿瘤负荷,减少CAR-T细胞输注剂量等方法可预防神经毒性的发生。由于CRES与血液中CAR-T细胞的高峰值水平相关^[11,21],且高浓度的CAR-T细胞是有效治疗所必需的,因此降低CAR-T细胞输注剂量会影响治疗效果^[21]。神经毒性的发生与更高级别的CRS呈正相关^[22],且两者都与CAR-T细胞扩增有关^[24],故预防或早期干预CRS可在一定程度上减少神经毒性的发生。

3.2 补救策略

在CAR-T细胞中添加“自杀”或“消除”基因,使其在严重毒性发生时能够选择性地减少CAR-T细胞^[33-34],从而减轻毒性。这种CAR-T细胞已经在临床中进行了测试^[7,19-20]。“自杀”基因,如截短的EGFR(tEGFR)^[35]或QR8(可同时结合CD34和CD20靶向表位)^[36],其选择性“删除”也可由治疗性抗体(cetuximab或rituximab)介导。尽管如此,当严重毒性发生时,通过抗体介导的细胞消融能否快速启动仍未确证。经过不断的研究,许多新的靶向治疗方法可能在提高疗效和毒性管理方面发挥巨大潜力。

3.3 临床药物

Tocilizumab是一种抗IL-6受体的单克隆抗体,可有效改善大多数患者输注CAR-T细胞后出现的发热和低血压症状,可单独或联合皮质类固醇一同治疗神经毒性^[7,19]。尽管tocilizumab可改善CRS,但其对神经毒性通常没有治疗作用^[2,31]。同样,TITOV等^[29]认为,tocilizumab不会穿透CNS,反而可能增加CSF中IL-6的水平,从而导致CRES的进展;与tocilizumab相反,抗IL-6剂siltuximab不会增加CSF中血清IL-6水平^[11],故在调节神经毒性方面,其作用可能更有效。

来自意大利圣拉菲尔医院-圣拉菲尔科学研究所和MSKCC研究团队^[12]的2项独立试验证明:CRS是由炎性分子IL-1引发的,在治疗方案中加入抑制IL-1的anakinra能够有效控制CRS和神经毒性。GUST等^[11]在研究中发现,anakinra消除了CRS和神经毒性,显著延长患者存活时间。此外,CNS毒性与较高Ang2/Ang1比率介导的BBB通透性增加相关,因此,可进一步探索调节Ang2/Ang1比率的药理学机制,以期达到治疗CRES的效果。这些发现为消除CAR-T细胞的神经毒性、开辟更安全的CAR-T细胞疗法提供更多新途径。

4 结 语

CAR-T细胞疗法在肿瘤治疗方面具有深远前景,但其独特的神经毒性是限制其临床应用的重要因素。研究神经毒性的发生机制,鉴别更多预测性生物标志物,识别早期症状和高风险因素,开拓预防和干预的新方法,从而降低神经毒性的发生率,减少不良事件的出现,可进一步推动CAR-T细胞治疗技术安全、有效的临床转化和应用。

[参考文献]

- [1] DAI H R, WANG Y, LU X C, et al. Chimeric antigen receptors modified T-cells for cancer therapy[J/OL]. *J Natl Cancer Inst*, 2016, 108(7): djv439[2019-02-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4948566/>. DOI:10.1093/jnci/djv439.
- [2] MAUDE S L, FREY N, SHAW P A, et al. Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia[J/OL]. *N Engl J Med*, 2014, 371(16): 1507-1517[2019-02-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4267531/>. DOI:10.1056/NEJMoa1407222.
- [3] 武少贤, 夏建川, 蒋敬庭. CAR-T细胞治疗实体肿瘤的新策略[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2018, 25(9): 854-858. DOI: CNKI:SUN:ZLSW.0.2018-09-002.
- [4] 吴晨, 蒋敬庭. CAR-T细胞免疫治疗肿瘤的毒副反应及临床对策[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2016, 23(6): 745-750. DOI:10.3872/j.issn.1007-385X.2016.06.002.
- [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/OL]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(6): 540-549[2019-02-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4322257/>. DOI:10.1200/JCO.2014.56.2025.
- [6] PORTER D L, HWANG W 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[2019-02-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5909068/>. DOI: 10.1126/scitranslmed.aac5415.
- [7] TURTLE C J, HANAFI L A, BERGER C, et al. Immunotherapy of non-Hodgkin's lymphoma with a defined ratio of CD8⁺ and CD4⁺ CD19-specific chimeric antigen receptor-modified T cells[J/OL]. *Sci Transl Med*, 2016, 8(355): 355ra116[2019-02-22] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5045301/>. DOI: 10.1126/scitranslmed.aaf8621.
- [8] DAVILA M L, RIVIERE I, WANG X Y, 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): 224ra25[2019-02-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4684949/>. DOI:10.1126/scitranslmed.3008226.
- [9] LEE D W, KOCHENDERFER J N, STETLER-STEVENSON M, et al. T cells expressing CD19 chimeric antigen receptors for acute lymphoblastic leukaemia in children and young adults: a phase 1 dose-escalation trial[J]. *Lancet*, 2015, 385(9967): 517-528. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61403-3.
- [10] LOCKE F L, NEELAPU S S, BARTLETT N L, et al. Phase 1 results of ZUMA-1: A multicenter study of KTE-C19 anti-CD19 CAR T cell therapy in refractory aggressive lymphoma[J/OL]. *Mol Ther*, 2017, 25(1): 285-295[2019-02-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5363293/>. DOI:10.1016/j.ymthe.2016.10.020
- [11] GUST J, HAY K A, HANAFI L A, et al. Endothelial activation and blood-brain barrier disruption in neurotoxicity after adoptive immunotherapy with CD19 CAR-T cells[J/OL]. *Cancer Discov*, 2017, 7(12): 1404-1419[2019-02-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5718945/>. DOI:10.1158/2159-8290.CD-17-0698.
- [12] WANG Z G, HAN W D. Biomarkers of cytokine release syndrome and neurotoxicity related to CAR-T cell therapy[J/OL]. *Biomark Res*, 2018, 6: 4[2019-02-22] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5778792/>. DOI:10.1186/s40364-018-0116-0.
- [13] NEELAPU S S, LOCKE F L, BARTLETT N L, et al. Axicabtagene ciloleucel CAR T-cell therapy in refractory large B-cell lymphoma [J/OL]. *N Engl J Med*, 2017, 377(26): 2531-2544[2019-02-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5882485/>. DOI: 10.1056/NEJMoa1707447.
- [14] JAIN M D, BACHMEIER C A, PHUOC V H, et al. Axicabtagene ciloleucel (KTE-C19), an anti-CD19 CAR T therapy for the treatment of relapsed/refractory aggressive B-cell non-Hodgkin's lymphoma[J/OL]. *Ther Clin Risk Manag*, 2018, 14: 1007-1017[2019-02-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5987753/>. DOI:10.2147/TCRM.S145039.
- [15] CHOW V A, SHADMAN M, GOPAL A K. Translating anti-CD19 CAR T-cell therapy into clinical practice for relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma[J/OL]. *Blood*, 2018, 132(8): 777-781[2019-02-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6107879/>. DOI:10.1182/blood-2018-04-839217.
- [16] KOCHENDERFER J N, SOMERVILLE R P T, LU T Y, et al. Lymphoma remissions caused by anti-CD19 chimeric antigen receptor T cells are associated with high serum interleukin-15 levels[J/OL]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(16): 1803-1813[2019-02-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5455597/>. DOI: 10.1200/JCO.2016.71.3024.
- [17] HU Y X, WU Z, LUO Y, et al. Potent anti-leukemia activities of chimeric antigen receptor-modified T cells against CD19 in Chinese patients with Relapsed/Refractory acute lymphocytic leukemia[J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(13): 3297-3306. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-1799.
- [18] GARDNER R A, FINNEY O, ANNESLEY C, et al. Intent-to-treat leukemia remission by CD19 CAR T cells of defined formulation and dose in children and young adults[J/OL]. *Blood*, 2017, 129(25): 3322-3331[2019-02-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5482103/>. DOI:10.1182/blood-2017-02-769208.
- [19] TURTLE C J, HANAFI L A, BERGER C, et al. CD19 CAR-T cells of defined CD4⁺:CD8⁺ composition in adult B cell ALL patients[J/OL]. *J Clin Invest*, 2016, 126(6): 2123-2138[2019-02-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4887159/>. DOI: 10.1172/JCI85309.
- [20] TURTLE C J, HAY K A, HANAFI L A, et al. Durable molecular remissions in chronic lymphocytic leukemia treated with CD19-specific chimeric antigen receptor-modified T cells after failure of ibrutinib[J/OL]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(26): 3010-3020[2019-02-22].

- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5590803/>. DOI: 10.1200/JCO.2017.72.8519.
- [21] HAY K A, HANAFI L A, LI D, et al. Kinetics and biomarkers of severe cytokine release syndrome after CD19 chimeric antigen receptor-modified T-cell therapy[J/OL]. *Blood*, 2017, 130(21): 2295-2306 [2019-02-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5701525/>. DOI:10.1182/blood-2017-06-793141.
- [22] GOFSHTEYN J S, SHAW P A, TEACHEY D T, et al. Neurotoxicity after CTL019 in a pediatric and young adult cohort[J/OL]. *Ann Neurol*, 2018, 84(4): 537-546[2019-02-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6444896/>. DOI:10.1002/ana.25315.
- [23] NEELAPU S S, TUMMALA S, KEBRIAEI P, et al. Chimeric antigen receptor T-cell therapy - assessment and management of toxicities[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2018, 15(1): 47-62. DOI:10.1038/nrclinonc.2017.148.
- [24] MACKALL C L, MIKLOS D B. CNS endothelial cell activation emerges as a driver of CAR T cell-associated neurotoxicity[J]. *Cancer Discov*, 2017, 7(12): 1371-1373. DOI:10.1158/2159-8290.CD-17-1084.
- [25] ABRAMSON J S, MCGREE B, NOYES S, et al. Anti-CD19 CAR T cells in CNS diffuse large-B-cell lymphoma[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(8): 783-784. DOI:10.1056/NEJMc1704610.
- [26] HU Y X, SUN J, WU Z, et al. Predominant cerebral cytokine release syndrome in CD19-directed chimeric antigen receptor-modified T cell therapy[J/OL]. *J Hematol Oncol*, 2016, 9(1): 70[2019-02-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4986179/>. DOI:10.1186/s13045-016-0299-5.
- [27] GRUPP S A, KALOS M, BARRETT D, et al. Chimeric antigen receptor-modified T cells for acute lymphoid leukemia[J/OL]. *N Engl J Med*, 2013, 368(16): 1509-1518[2019-02-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4058440/>. DOI: 10.1056/NEJMoa1215134.
- [28] TORRE M, SOLOMON I H, SUTHERLAND C L, et al. Neuropathology of a case with fatal CAR T-cell-associated cerebral edema [J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2018, 77(10): 877-882. DOI: 10.1093/jnen/nly064.
- [29] TITOV A, PETUKHOV A, STALIAROVA A, et al. The biological basis and clinical symptoms of CAR-T therapy-associated toxicities[J/OL]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(9): 897[2019-02-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6123453/>. DOI:10.1038/s41419-018-0918-x.
- [30] JOHNSON L A, JUNE C H. Driving gene-engineered T cell immunotherapy of cancer[J/OL]. *Cell Res*, 2017, 27(1): 38-58[2019-02-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5223234/>. DOI:10.1038/cr.2016.154.
- [31] LEE D W, GARDNER R, PORTER D L, et al. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome[J/OL]. *Blood*, 2014, 124(2): 188-195[2019-02-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4093680/>. DOI:10.1182/blood-2014-05-552729.
- [32] FREY N. Cytokine release syndrome: who is at risk and how to treat?[J]. *Best Pract Res Clin Haematol*, 2017, 30(4): 336-340. DOI: 10.1016/j.beha.2017.09.002.
- [33] WANG Z G, WU Z Q, LIU Y, et al. New development in CAR-T cell therapy[J]. *J Hematol Oncol*, 2017, 10: 53. DOI: 10.1186/s13045-017-0423-1.
- [34] LICHTMAN E I, DOTTI G. Chimeric antigen receptor T-cells for B-cell malignancies[J]. *Transl Res*, 2017, 187: 59-82. DOI:10.1016/j.trsl.2017.06.011.
- [35] WANG X L, CHANG W C, WONG C W, et al. A transgene-encoded cell surface polypeptide for selection, in vivo tracking, and ablation of engineered cells[J/OL]. *Blood*, 2011, 118(5): 1255-1263 [2019-02-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3152493/>. DOI:10.1182/blood-2011-02-337360.
- [36] PHILIP B, KOKALAKI E, MEKKAOU L, et al. A highly compact epitope-based marker/suicide gene for easier and safer T-cell therapy[J]. *Blood*, 2014, 124(8): 1277-1287. DOI: 10.1182/blood-2014-01-545020.

[收稿日期] 2019-02-20

[修回日期] 2019-04-15

[本文编辑] 王映红