

嵌合抗原受体T细胞治疗儿童复发、难治急性B淋巴细胞白血病48例的长期疗效分析

左英熹¹ 贾月萍¹ 吴琚¹ 王静波² 陆爱东¹ 董陆佳³ 张隆基³ 张乐萍¹

¹北京大学人民医院儿科 100044; ²航天中心医院血液科, 北京 100049; ³深圳市免疫基因治疗研究院 518000

通信作者: 张乐萍, Email: zhangleping@pkuph.edu.cn

【摘要】 目的 评价嵌合抗原受体(CAR)T细胞技术治疗复发、难治儿童急性B淋巴细胞白血病(B-ALL)的疗效,探讨影响预后的因素。方法 2014年9月至2017年8月应用第四代CD19特异性CAR-T细胞治疗复发、难治CD19阳性B-ALL/B淋巴母细胞性淋巴瘤患儿48例,其中男29例,女19例,中位年龄8(3~17)岁。48例患儿共接受61次CAR-T细胞输注,观察输注后的不良反应,治疗前后应用流式细胞术或实时定量聚合酶链反应方法监测白血病微小残留病(MRD)水平。中位随访时间406(16~1259)d。结果 61例次CAR-T细胞输注过程中均无不良反应。CAR-T细胞输注后最常见的不良反应为细胞因子释放综合征(CRS)。仅2例患儿出现3级CRS表现,包括持续高热、惊厥、谵妄、浆膜腔积液、血压下降等,1例经对症治疗后好转,另1例应用妥珠单抗治疗后缓解。无一例患者发生CAR-T细胞治疗相关死亡。CAR-T细胞治疗反应率为77.1%,反应出现的时间为输注后第7~28天,CAR-T细胞输注前肿瘤负荷<5%组与≥5%组的反应率分别为87.1%和58.8%($\chi^2=4.968, P=0.036$)。对于有治疗反应的37例患儿,2年总生存率和年龄、疾病状态及CAR-T细胞输注前的肿瘤负荷相关($P<0.05$);而CAR-T细胞输注前的肿瘤负荷≥5% [$RR=3.433(95\% CI 1.333\sim 8.844), P=0.011$]及未桥接造血干细胞移植(HSCT) [$RR=4.996(95\% CI 1.852\sim 13.474), P=0.001$]是影响患儿无事件生存的独立危险因素。结论 抗CD19的CAR-T细胞技术治疗儿童复发、难治B-ALL安全有效。通过有效的预处理手段,尽可能降低CAR-T细胞输注前的肿瘤负荷有利于提高CAR-T细胞治疗的反应率。对于难治性白血病或仅分子水平复发的患儿进行CAR-T细胞治疗后桥接HSCT可能是更优的治疗策略。

【关键词】 嵌合抗原受体; 白血病,淋巴样; 复发; 难治; 儿童

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.04.002

Chimeric antigen receptors T cells for treatment of 48 relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia children: long term follow-up outcomes

Zuo Yingxi¹, Jia Yueping¹, Wu Jun¹, Wang Jingbo², Lu Aidong¹, Dong Lujia³, Chang Lungji³, Zhang Leping¹
¹Pediatrics Department Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China; ²Hematological Department Aerospace Center Hospital, Beijing 100049, China; ³Shenzhen Geno-Immune Medical Institute, Shenzhen 518000, China

Corresponding author: Zhang Leping, Email: zhangleping@pkuph.edu.cn

【Abstract】 Objective To evaluate the safety and efficacy of chimeric antigen receptors T cells (CAR-T) in childhood acute B lymphoblastic leukemia (B-ALL) to probe the prognosis-related factors. **Methods** Forty-eight children, 29 boys and 19 girls, aged 3 – 17years old (median age was 8 years old), with recurrent or refractory CD19 positive B-ALL, were treated by the CD19 specific CAR-T cells. A total of 48 cases received 61 infusions. Flow cytometry or real-time quantitative polymerase chain reaction method were used to monitor micro residual disease (MRD). The follow-up period was from 16 to 1259 days with the median follow-up of 406 days. SPSS software was used to statistical analysis. **Results** No adverse reaction was observed during 61 infusions. The most common adverse reaction after CAR-T cell infusions was cytokine-release syndrome (CRS). Only 2 cases experienced level 3 CRS performance, including continuous high fever, convulsions, delirium, serous cavity effusion, and decreasing of blood pressure. Tocilizumab was given to release CRS performance. No treatment-related death occurred. Thirty-

seven patients showed response during 7 to 28 days after infusions. The early response rate was 77.1%, with MRD before infusion less than 5% group higher than the MRD more than 5% group (87.1% vs 58.8%, $\chi^2 = 4.968$, $P = 0.036$). For the 37 patients who showed response to CAR-T cell infusions, univariate analysis identified that age, disease status at the time of treatment, MRD before infusion affected 2-year OS rate ($P < 0.05$). Multivariate prognostic analysis for EFS disclosed that the MRD before infusion more than 5% ($RR = 3.433$, 95% CI 1.333 – 8.844, $P = 0.011$) and not bridge to HSCT ($RR = 4.996$, 95% CI 1.852 – 13.474, $P = 0.001$) were the independent risk factors. **Conclusion** The fourth generation CAR-T cells directed against CD19 could effectively and safely treat relapsed and refractory B-ALL, which implicated that CAR-T therapy as a novel therapeutic approach could be useful for patients with relapsed or refractory B-ALL who have failed all other treatment options. Reducing MRD as far as possible by effective pretreatment chemotherapy was in favor of increasing the response rate. Bridging HSCT after CAR-T cell treatment might be a better therapeutic strategy for the patient with refractory or molecular relapsed B-ALL.

【Key words】 Chimeric antigen receptors; Leukemia, lymphoid; Recurrence; Relapsed; Pediatric

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.04.002

急性淋巴细胞白血病(ALL)是儿童时期最常见的恶性肿瘤。随着化疗药物及方案的改进,儿童ALL的长期无病生存率已超过85%,但仍有10%~15%的ALL患儿表现为难治或复发,并成为儿童ALL死亡的主要原因之一^[1]。针对复发及难治性白血病的免疫治疗是近年来研究的热点。嵌合抗原受体(CAR)T细胞因为具有不依赖于主要组织相容性复合物(MHC)的特异性杀伤肿瘤细胞的特点受到了广泛关注,并初步应用于临床,取得了较好的疗效。我中心曾报道1例经造血干细胞移植(HSCT)治疗后复发的急性B淋巴细胞白血病(B-ALL)患儿,应用CD19特异性CAR-T细胞治疗后获得完全缓解,生存期达到386 d,初步证明抗CD19的CAR-T细胞技术治疗复发B-ALL安全有效^[2]。现回顾性分析自2014年9月至2017年8月于北京大学人民医院儿科采用CD19特异性CAR-T细胞治疗的48例复发或难治性B-ALL/B淋巴瘤细胞性淋巴瘤患儿的病例资料,总结其临床疗效及不良反应,进一步探讨CAR-T细胞在治疗复发难治B-ALL中的应用价值。

对象与方法

1. 对象:纳入2014年9月至2017年8月于北京大学人民医院儿科治疗的复发及难治性B-ALL及B淋巴瘤细胞淋巴瘤患儿48例,其中男29例,女19例,中位年龄8(3~17)岁。具体临床特征见表1。本研究已获得医院伦理委员会批准,并获得患儿法定监护人的知情同意。

48例患儿的诊断均采用形态学、免疫学、细胞遗传学及分子生物学(MICM)分型,诊断标准参照

《血液病诊断及疗效标准》^[3]。47例患儿经免疫分型诊断为B-ALL,1例患儿发病时骨髓细胞形态学示幼稚淋巴细胞占16%,经骨髓活检病理诊断为急性B淋巴瘤细胞性淋巴瘤Ⅳ期。48例患儿中,规律化疗后骨髓形态学复发32例,其中3例伴有睾丸及中枢神经系统复发,规律化疗后分子生物学复发7例,异基因HSCT后复发3例;难治性B-ALL 6例。

2. 治疗方法:除3例HSCT后复发患儿中的2例输注的CAR-T细胞来源为移植供者,其余46例均来源于自体细胞。输注前10~14 d采集供者/自体外周血T淋巴细胞,通过慢病毒载体将CAR结构片段(anti-CD19 scFv/CD28/CD137/CD27/ ζ -iCasp9)转染进入T细胞,并进行体外扩增。CAR-T细胞输注前3~14 d,根据患儿骨髓微小残留病(MRD)情况选择环磷酰胺、阿糖胞苷、甲氨蝶呤、去甲氧柔红霉素、异环磷酰胺、氯法拉滨等不同的预处理方案或不进行预处理治疗。CAR-T细胞输注前常规输注葡萄糖酸钙预防超敏反应。

48例患儿共接受61次CAR-T细胞输注,每次输注细胞数量为(0.61~10.94) $\times 10^6$ /kg体重,其中CAR-T细胞数量(PCR方法检测)为(0.03~18.82) $\times 10^6$ /kg体重。全部患儿均未出现输注相关的不良反应。

3. 疗效及不良反应判定:CAR-T细胞治疗前及治疗后定期复查骨髓,应用多参数流式细胞术(FCM)监测患儿的骨髓MRD水平。对于融合基因阳性患儿,同时应用实时定量聚合酶链反应(RQ-PCR)监测骨髓MRD。

CAR-T细胞治疗后任一时间的骨髓形态学完全缓解且MRD低于输注前的基线水平,且无髓外

表1 48例复发及难治性急性B淋巴细胞白血病/B淋巴细胞性淋巴瘤患儿的临床特征

临床特征	例数	占比(%)
性别		
男	29	60.4
女	19	39.6
年龄		
≤8岁	27	56.2
>8岁	21	43.8
疾病状态		
未复发	13	27.1
难治性	6	
分子生物学复发	7	
复发	35	72.1
异基因造血干细胞移植后复发	3	
规律化疗后复发	32	
CAR-T输注前的肿瘤负荷(流式细胞术)		
≥5%	17	35.4
<5%	31	64.6
分子生物学及遗传学特征		
BCR-ABL阳性	1	2.1
IKZF1缺失突变	3	6.3
MLL重排	1	2.1
E2A-HLF阳性	2	4.2
E2A-PBX1阳性	2	4.2
TEL-AML1阳性	4	8.3
染色体超二倍体	2	4.2
染色体复杂核型	3	6.3

病灶进展判定为治疗有反应;骨髓形态学未完全缓解或MRD高于输注前基线水平,或髓外病灶进展判定为治疗无反应。

临床常见不良反应分级参照美国卫生及公共服务部常见不良事件评价标准5.0版。细胞因子释放综合征(CRS)的分级按照CRS评级标准^[4]。

4. 随访:全部患儿均采用门诊及电话方式进行随访,随访截至2018年9月18日,2例失访患儿的随访时间截至末次随访时间(1例CAR-T细胞输注后20d治疗无反应放弃,1例CAR-T细胞输注后413d骨髓复发放弃)。48例患儿的中位随访时间406(16~1259)d。生存分析中的生存时间从输注CAR-T细胞的时间开始计算。无事件生存(EFS)中的事件指复发及其他原因引起的死亡。

5. 统计学处理:应用SPSS16.0软件进行统计学分析。运用Kaplan-Meier生存分析评估患儿的总生存(OS)率及EFS率,运用 χ^2 检验、Log-rank检验及Cox回归分析评估近期及远期疗效的影响因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义, P 值均为双侧检验。

结 果

一、治疗相关合并症

34例患儿于应用CAR-T细胞治疗后出现不同程度的不良反应,具体表现见表2,这些不良反应表现可归纳总结为CRS及CAR-T细胞相关脑病综合征(CRES)。另外,由于CAR-T细胞杀伤CD19阳性B细胞引起的B细胞衰竭也很常见。

1. CRS:按照CRS评级标准^[4],42例次CAR-T细胞输注后出现CRS表现,其中35例次为1级CRS反应,5例次为2级CRS反应,仅2例次出现3级CRS表现。

CRS最常见的临床表现为发热,发生率为65.6%,出现于输注后第1~11天,热型多样,持续数小时至10余天。其他CRS表现包括肌痛、血压改变、心率异常、胃肠道反应、水肿、浆膜腔积液、凝血功能异常等。

21例患儿CRS期间出现C反应蛋白升高,其峰值的中位值为44.91(9.71~165.79)mg/L。33例患儿在CRS期间出现白细胞介素6升高,其峰值的中位值为34.1(7.7~5000.0)pg/ml。

CRS的治疗以对症支持治疗为主,仅2例患儿应用妥珠单抗(tocilizumab)治疗,未应用糖皮质激素治疗,CRS症状均得到缓解。

2. CRES:CAR-T细胞输注后,10例次患儿出现神经毒性的表现,包括头晕、头痛、嗜睡、烦躁、谵妄、惊厥等。症状出现于CAR-T细胞输注后第4~14天,持续时间1~6d,均经对症治疗后好转。

3. B细胞衰竭:43例患儿于CAR-T细胞回输前后应用流式细胞术检测外周血CD19阳性B淋巴细胞比例。其中40例患儿于输注后第4~30天出现了外周血CD19阳性B淋巴细胞比例降低,其中26例CD19阳性B淋巴细胞完全消失。

47例患儿于CAR-T细胞回输后2~4周应用流式细胞术检测骨髓CD19阳性B淋巴细胞比例。37例患儿于输注后出现了骨髓CD19阳性B淋巴细胞比例明显降低,其中20例CD19阳性B淋巴细胞完全消失。CD19阳性B淋巴细胞降低的患儿比例在输注后2周时为73.9%,4周时降至51.4%。

二、近期疗效及影响因素分析

输注CAR-T细胞后定期监测骨髓,37例患儿处于形态学完全缓解,且MRD水平低于治疗前水平,显示治疗有反应,反应率为77.1%,其中35例患儿为骨髓MRD阴性缓解。反应出现的时间为输注后

表2 48例复发及难治性急性B淋巴细胞白血病/B淋巴瘤母细胞性淋巴瘤患儿CAR-T治疗相关的非血液学合并症(例)

合并症表现	例数	1~2级	3~4级
细胞因子释放综合征	34	32	2
发热	34	30	4
头痛	9	9	0
恶心呕吐	8	8	0
电解质紊乱	6	6	0
低血压	5	4	1
窦性心动过速	4	4	0
嗜睡	4	3	1
高血压	3	3	0
癫痫发作	2	2	0
谵妄	2	2	0
腹泻	2	2	0
弥散性血管内凝血	2	2	0
毛细血管渗漏综合征	2	1	1
转氨酶升高	2	1	1
低氧血症	2	2	0
乏力	1	1	0
肌痛	1	1	0
窦性心动过缓	1	1	0

第7~28天,其中30例患儿(30/37,81.1%)的最佳治疗反应出现在输注后第7~14天。

治疗有反应的患儿中,19例在CAR-T细胞回输

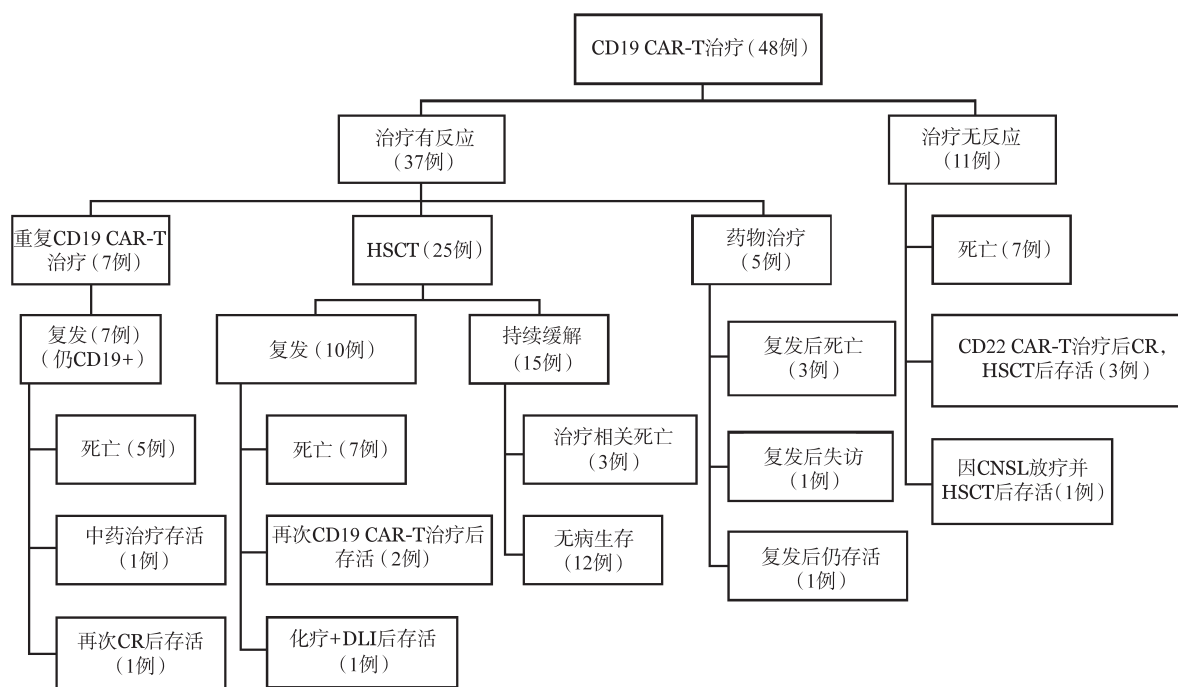
后第31~97天MRD阴性条件下进行了HSCT,另外18例在体内CAR-T细胞消失后加用化疗药物或中药治疗,其MRD阴性状态中位维持时间为80(27~465)d。

男性患儿与女性患儿的反应率分别为75.8%和78.9% ($\chi^2 = 0.062, P = 1.000$);年龄 ≤ 8 岁组与 > 8 岁组的反应率分别为74.1%和81.0% ($\chi^2 = 0.316, P = 0.733$);未复发组与曾经复发组的反应率分别为92.9%和70.6% ($\chi^2 = 2.638, P = 0.143$);CAR-T细胞输注前肿瘤负荷 $< 5\%$ 组与 $\geq 5\%$ 组的反应率分别为87.1%和58.8% ($\chi^2 = 4.968, P = 0.036$);输注CAR-T细胞数 $\geq 5 \times 10^5/\text{kg}$ 体重组与 $< 5 \times 10^5/\text{kg}$ 体重组的反应率分别为73.1%和81.8% ($\chi^2 = 0.515, P = 0.514$)。

三、长期随访结果及影响因素分析

48例患儿经CAR-T细胞治疗后的转归情况详见图1、2。治疗有反应组与治疗无反应组患儿的2年OS率分别为(45.6 \pm 9.7)%和(30.3 \pm 14.6)%,差异有统计学意义($P = 0.013$)。

对影响有治疗反应患儿OS及EFS的因素进行统计学分析(表3)。在单因素分析中,影响患儿2年OS率的因素包括年龄、疾病状态及CAR-T细胞输注前的肿瘤负荷($P < 0.05$),但是多因素分析提示这些因素都不是影响患儿OS率的独立预后因素。另外,单因素分析结果显示性别、年龄、疾病状态、



HSCT:造血干细胞移植;DLI:供者淋巴细胞输注;CNSL:中枢神经系统白血病

图1 48例复发及难治性急性B淋巴细胞白血病/B淋巴瘤母细胞性淋巴瘤患儿的治疗转归

CAR-T细胞输注前的肿瘤负荷及是否桥接HSCT均影响患儿的2年EFS率($P < 0.05$),而CAR-T细胞输注前的肿瘤负荷 $\geq 5\%$ [$RR = 3.433 (95\% CI 1.333 \sim 8.844)$, $P = 0.011$]及未桥接HSCT [$RR = 4.996 (95\% CI 1.852 \sim 13.474)$, $P = 0.001$]是影响患儿EFS的独立危险因素。

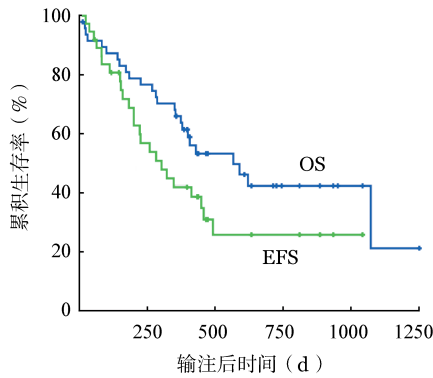


图2 48例复发及难治性急性B淋巴细胞白血病/B淋巴母细胞性淋巴瘤患儿的总生存(OS)及无事件生存(EFS)情况

讨 论

一般情况下,机体的免疫系统对肿瘤细胞有着重要的免疫监视和杀伤作用,其中主要的效应细胞是CD8阳性的细胞毒性T淋巴细胞(CTL)。CTL的活化要求CD8分子特异性识别自身HLA-I分子,而肿瘤细胞的HLA-I分子表达通常是下调的,这是肿瘤免疫逃逸的重要机制之一。allo-HSCT主要是通过供受者之间MHC和次要组织相容性抗原系

统的不相合介导供者细胞识别杀伤受者细胞,即移植抗白血病(GVL)作用。

CAR的结构一般是由胞外单链可变区(single chain variable fragment, scFv)、铰链、跨膜区以及胞内信号传导域四部分组成^[5]。scFv将针对肿瘤抗原特异性抗体的抗原识别区的重链和轻链通过一个多肽序列连接起来,能够以非MHC限制的模式直接识别肿瘤相关抗原或者肿瘤特异性抗原,并通过胞内信号域传导信号、活化效应T细胞,介导细胞表型特异性杀伤作用。目前针对CD19的CAR治疗B细胞恶性肿瘤应用最为广泛,病例数最多,疗效也最为可靠^[6]。

2013年Brentjens等^[7]首次报道了应用CD19 CAR-T细胞治疗5例复发成人B-ALL患者,均获得了完全缓解,MRD转阴性。同年Grupp等^[8]首次报道应用CD19 CAR-T细胞(CTL019细胞)治疗2例经allo-HSCT治疗后复发及难治性前B-ALL患儿,初步证实了CAR-T细胞治疗儿童B-ALL的安全性及有效性。2014年Grupp等^[9]将病例数扩大至30例,其中儿童25例,包括allo-HSCT后复发的B-ALL患者18例,进一步证实了CAR-T细胞治疗的良好疗效。该临床试验结果显示,应用CD19 CAR-T细胞治疗复发及难治性B-ALL的完全缓解率高达90%,在外周血、骨髓及脑脊液中均可发现CTL019细胞的扩增。从长期疗效看,6个月的EFS率达67%,OS率达78%。

本研究中CAR-T细胞治疗的反应率为77.1%,

表3 不同预后因素对CAR-T细胞治疗有反应患儿总生存(OS)及无事件生存(EFS)的影响(% , $\bar{x} \pm s$)

预后因素	例数	2年OS	χ^2 值	P值	2年EFS	χ^2 值	P值
性别			1.400	0.237		3.899	0.048
男	22	33.6 \pm 11.2			15.3 \pm 8.1		
女	15	72.7 \pm 11.7			35.9 \pm 17.5		
年龄			4.355	0.037		6.997	0.008
≤ 8 岁	20	28.6 \pm 12.4			11.5 \pm 7.6		
> 8 岁	17	64.7 \pm 13.6			33.8 \pm 15.2		
疾病状态			7.563	0.006		4.335	0.037
未复发	12	82.5 \pm 11.3			48.9 \pm 16.4		
曾经复发	25	19.4 \pm 11.5			16.4 \pm 9.0		
CAR-T细胞输注前的肿瘤负荷			6.450	0.011		3.862	0.049
$\geq 5\%$	10	13.3 \pm 12.0			0		
$< 5\%$	27	59.9 \pm 10.9			34.9 \pm 10.4		
是否桥接造血干细胞移植			1.701	0.192		7.655	0.006
是	25	51.9 \pm 11.8			39.9 \pm 11.4		
否	12	31.7 \pm 16.4			0		
输注CAR-T细胞数			0.124	0.725		0.001	0.981
$\geq 5 \times 10^5/\text{kg}$	19	58.6 \pm 12.9			36.2 \pm 11.7		
$< 5 \times 10^5/\text{kg}$	18	39.6 \pm 12.6			18.4 \pm 10.6		

略逊色于既往报道,其原因可能与不同的CAR结构导致其激活CTL细胞程度不同有关。患儿的性别、年龄、应用CAR-T细胞治疗时的疾病状态及输注的CAR-T细胞数量等因素均不影响其治疗反应率,但CAR-T细胞输注前的肿瘤负荷对治疗反应率存在显著影响,同时,CAR-T细胞输注前肿瘤负荷也是影响患儿EFS的独立预后因素,提示选择分子水平复发患儿或通过强化疗预处理方案以尽可能降低CAR-T细胞输注前的肿瘤负荷,将有利于提高CAR-T细胞治疗的有效率。

在CAR-T细胞治疗中,最常见的合并症为CRS。几乎所有接受CAR-T细胞治疗的患者均会发生CRS^[7-9],但严重CRS(低血压、呼吸衰竭)的发生率仅为27%。一般认为CRS的严重程度与输注前的肿瘤负荷呈正相关。本组患儿的61例次回输后,CRS的发生率仅为68.9%,严重CRS的发生率仅为3.3%,神经系统症状的发生率为16.4%,均低于既往研究的结果,其原因可能与本研究中患儿输注前肿瘤负荷低有关。本研究不良反应发生率较低,且无治疗相关死亡,再一次证实了CAR-T细胞治疗的安全性,同时提示在应用CAR-T细胞治疗前应给予充分预处理化疗以清除肿瘤负荷,可根据患儿情况选择个体化的预处理化疗方案。

尽管诸多临床试验已经证实了CAR-T细胞治疗的安全性及有效性,但经CAR-T细胞治疗后仍可能出现复发。其原因可能包括CAR-T细胞在部分患者体内的持续时间较短,白血病细胞异常携带CAR基因,以及肿瘤抗原表达逃逸变异等^[10-11]。本组患儿CAR-T细胞治疗反应持续的中位时间仅为80d,即使部分患儿在CAR-T细胞治疗后2~3个月开始给予重复CAR-T细胞治疗或维持化疗,仍然出现复发。因此,CAR-T细胞治疗能否代替HSCT成为复发难治ALL的有效治疗手段仍值得深入研究。本研究结果显示,即使CAR-T细胞治疗有效的患儿,未桥接HSCT组患儿的EFS率也显著低于桥接HSCT组,且是否桥接HSCT是影响患儿EFS的独立预后因素。因此,对于复发难治B-ALL患儿来说,CAR-T细胞治疗清除MRD后择期进行HSCT应作为目前CAR-T细胞治疗水平下较为合理的治疗选择。这一结果与近期国际上的初步研究结果一致。另外,HSCT前进行CAR-T细胞治疗对于HSCT期间合并症以及长期预后的影响仍有待进一步研究。

另外,本研究中3例患儿应用CD19特异性

CAR-T细胞治疗无效后,应用CD22特异性CAR-T细胞治疗仍然有效,且通过HSCT后获得长期存活。另外,本研究入组的3例HSCT后复发患儿中2例应用CD19特异性CAR-T细胞治疗有效,还有2例CD19特异性CAR-T细胞治疗桥接HSCT后复发患儿,再次应用CD19特异性CAR-T细胞治疗仍然有效。这些现象均提示我们可进一步探索CAR-T细胞治疗与HSCT之间更合理有效的组合策略。

参考文献

- [1] Park KD. How do we prepare ourselves for a new paradigm of medicine to advance the treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia? [J]. *Blood Res*, 2014, 49(1): 3-4. DOI: 10.5045/br.2014.49.1.3.
- [2] 左英熹,王静波,陆爱东,等. 嵌合抗原受体T细胞治疗儿童急性B淋巴细胞白血病异基因造血干细胞移植后复发一例报告并文献复习[J]. *中华血液学杂志*, 2016, 37(2):115-118. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2015.02.006.
- [3] 张之南,沈悌. *血液病诊断及疗效标准* [M]. 3版. 北京: 科学出版社, 2008:119-120.
- [4] Lee DW, Gardner R, Porter DL, 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.
- [5] Pang Y, Hou X, Yang C, et al. Advances on chimeric antigen receptor- modified T- cell therapy for oncotherapy [J]. *Mol Cancer*, 2018, 17(1):91. DOI: 10.1186/s12943-018-0840-y.
- [6] 贾鹤晋, 韩为东. 抗CD19嵌合抗原受体修饰的T细胞在血液系统恶性肿瘤中的应用[J]. *中华血液学杂志*, 2016, 37(2): 164-168. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.02.018.
- [7] Brentjens RJ, Davila ML, Riviere I, et al. CD19-targeted T cells rapidly induce molecular remissions in adults with chemotherapy-refractory acute lymphoblastic leukemia [J]. *Sci Transl Med*, 2013, 5(177):177ra38. DOI: 10.1126/scitranslmed.3005930.
- [8] Grupp SA, 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.
- [9] Maude SL, Frey N, Shaw PA, 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.
- [10] Jensen MC, Riddell SR. Design and implementation of adoptive therapy with chimeric antigen receptor- modified T cells [J]. *Immunol Rev*, 2014, 257(1):127-144. DOI: 10.1111/imr.12139.
- [11] Ruella M, Xu J, Barrett DM, et al. Induction of resistance to chimeric antigen receptor T cell therapy by transduction of a single leukemic B cell [J]. *Nat Med*, 2018, 24(10):1499-1503. DOI: 10.1038/s41591-018-0201-9.

(收稿日期:2018-10-06)

(本文编辑:王叶青)