

嵌合抗原受体 T 细胞治疗 B 细胞淋巴瘤研究进展

朱锋 徐开林

Advances in chimeric antigen receptors T-cell therapy for B cell lymphoma Zhu Feng, Xu Kailin

Corresponding author: Xu Kailin, Department of Hematology, The Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou 221002, China. Email: lihmd@163.com

B 细胞淋巴瘤是一组高度异质性疾病,其发生和发展的具体机制尚未完全阐明。放疗和化疗作为 B 细胞淋巴瘤的传统治疗手段,难以彻底消除残留病灶,且易损伤机体的免疫系统。利妥昔单抗等靶向药物的临床应用,尤其是近些年 Bruton 酪氨酸激酶(BTK)抑制剂 Ibrutinib 以及 checkpoint 抑制剂 PD-1/PD-L1 单抗等药物的问世,进一步提高了 B 细胞淋巴瘤患者的疗效并延长了患者生存期。但仍有相当一部分患者复发或归于难治类型。近年来,随着对淋巴瘤内在机制及其细胞外微环境研究的不断深入,细胞免疫治疗成为热点。嵌合抗原受体 T 细胞(CAR-T 细胞)治疗作为一种特殊的肿瘤细胞免疫治疗方式,在淋巴造血系统肿瘤的治疗中取得了富有前景性的疗效,有可能成为最有希望治愈 B 细胞淋巴瘤的方法之一。

一、CAR-T 细胞治疗 B 细胞淋巴瘤的现状

每种 CAR-T 是根据 B 细胞淋巴瘤表面抗原的特异性而专门设计,具有专一的靶向性。其中 CD19 是迄今研究最多的靶点。此外,CD20、CD22 及 κ 轻链等也被应用于 B 细胞淋巴瘤的靶向性治疗。

1. 以 CD19 为靶点(CD19 CAR-T):2010 年,CD19 CAR-T 细胞疗法被首次报道用于淋巴瘤。一例在美国国家癌症研究所(NCI)接受治疗的多次复发滤泡淋巴瘤(FL)患者,接受 FC(氟达拉滨+环磷酰胺)方案预处理,随后输注已转导表达 CD28 共刺激结构域的自体 CD19 CAR-T 细胞(FMC6328Z)。在 CAR-T 细胞输注前应用大剂量 IL-2。该患者获得持续 7 个月的部分缓解(PR),在病情进展后再次给予同样的 CD19 CAR-T 细胞治疗,患者第 2 次达到 PR,并保持无进展生存达 7 年之久。Kochenderfer 团队报道了其他 4 例应用此疗法治疗的进展期 B 细胞淋巴瘤患者,证实了 CAR-T 细胞可以消除淋巴瘤患者的淋巴结肿块以及骨髓中

的淋巴瘤细胞^[1]。在另一项早期研究中,2 例 FL 患者接受了第一代 CAR-T(胞内信号转导区仅有一个 CD3 ζ 结构域)细胞治疗,但并没有观察到客观的抗肿瘤作用^[2]。Savoldo 等^[3]观察 5 例难治/复发 B 细胞 NHL 患者同时接受两种不同的 CAR-T 细胞治疗:除了是否含有 CD28 共刺激结构域外,转导的 T 细胞均带有抗 CD19 scFv 和 CD3 ζ T 细胞活化结构域。5 例患者疗效虽未达完全缓解(CR),但均达到疾病稳定状态。

NCI 的一项临床试验首次证实了 CD19 CAR-T 细胞在弥漫大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)患者中的疗效^[4]。该研究中 11 例不同 B 细胞亚型淋巴瘤(其中有 4 例 DLBCL 及 4 例原发纵隔 B 细胞淋巴瘤)患者接受 FC 方案预处理后,单次输注 FMC6328Z,2 例难治性 DLBCL 和 2 例原发纵隔 B 细胞淋巴瘤患者均达到 CR。该研究认为,外周血中大量 CAR-T 细胞的持续存在并不是保证持续缓解所必需的。在持续 CR 的患者中,可以检测到多克隆 B 细胞群数量的恢复。

Turtle 等^[5]牵头的临床试验入组 32 例 B 细胞淋巴瘤患者,输注转导有 4-1BB 共刺激结构域的抗 CD19 CAR-T 细胞(其中 CD4⁺与 CD8⁺T 细胞比例为 1:1),结果显示更高剂量(2×10^7 /kg)CAR-T 细胞输注,会增加细胞因子风暴(CRS)发生率及神经系统毒性。但入组的所有淋巴瘤亚型包括 DLBCL、转化的 FL(TFL)、FL 和套细胞淋巴瘤(MCL)均有治疗反应,总有效率(ORR)为 63%,CR 率为 33%。其中 18 例接受氟达拉滨为基础的预处理方案组较未选择氟达拉滨预处理方案组的 ORR 和 CR 率均显著提高,分别为 72%、50% 和 50%、8%。与未行氟达拉滨预处理方案组比较,接受氟达拉滨预处理的患者在 CAR-T 细胞输注当天,具有更高的血清 IL-15 和 IL-7 水平,输注后 CAR-T 细胞扩增程度亦增加。在涉及 NHL 患者的其他 CAR-T 临床试验中,可观察到类似的研究结果。

2017 年 6 月,NCI 研究结果^[6]表明输注 CD19 CAR-T 细胞前,低剂量的 FC 方案预处理即可保证较高的血清 IL-15 和 IL-7 等细胞因子水平。22 例 B 细胞 NHL 患者在 FC 方案预处理后,输注 CD19 CAR-T 细胞数量为 1×10^6 /kg、 2×10^6 /kg 或 16×10^6 /kg,ORR 及 CR 率分别为 73% 和 55%。19 例 DLBCL 患者中有 1 例死亡,ORR 为 68%,CR 率为 47%。在此项临床试验中,低剂量的预处理方案很难产生切实有效的抗肿瘤效果,因此较高的治疗反应率可归因于 CAR-T 细胞本身的疗效。更为重要的是,随访 7~24 个月时,12 例 CR 患者仍有 11 例持续 CR,全部患者 12 个月无进展生存(PFS)率达 63%。该研究还提示,通过 CAR-T 细胞治疗同样可以诱导“双打击”、MYC 转位和 BCL2 转位等预后不良类型的 DLBCL 患者达

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2018.12.017

基金项目:国家自然科学基金(81600145、81671584)

作者单位:221002 徐州医科大学附属医院血液科、徐州医科大学血液病研究所

通信作者:徐开林,Email: lihmd@163.com

CR。血浆IL-15峰值水平与外周血CAR-T细胞数量峰值呈正相关,两者均影响疗效。CAR-T细胞治疗后达到CR的患者,可检测到多克隆B细胞群恢复至正常水平。

Schuster等^[7]研究数据证实带有4.1BB共刺激结构域(CTL019)的CD19 CAR-T细胞具有显著的抗肿瘤作用,在DLBCL、FL和MCL等多种NHL患者中得到证实。2015年美国血液学会议(ASH)介绍了这项研究,ORR为68%,12个月PFS率达到62%。被命名为FMC6328Z的CD19 CAR-T细胞(即KTE-C19)目前已进入商业化生产阶段。在I期临床试验中,7例难治或auto-HSCT后12个月内复发的DLBCL患者中,ORR为71%^[8]。而且无论是生发中心型(GCB型)还是非生发中心型(non-GCB型)DLBCL患者,均观察到明确的抗肿瘤效应。在随后的II期临床试验中,共入组101例难治侵袭性NHL患者,初步结果显示ORR为82%,CR率为54%。中位随访时间为8.7个月,ORR仍达44%,39%患者持续CR中。在难治性DLBCL及惰性B细胞淋巴瘤患者中应用CD19 CAR-T细胞治疗也取得了较好的效果,在总共接受治疗的15例[9例DLBCL、4例慢性淋巴细胞白血病(CLL)、2例孤立淋巴瘤]患者中,8例患者获得CR,4例达到PR,并且在获得CR的4例DLBCL患者中,3例随访9~22个月,仍持续获得CR^[4]。

2. 以CD20为靶点(CD20 CAR-T):现阶段CD20 CAR-T细胞的淋巴瘤早期临床研究的患者均进行了筛选,以确保患者淋巴瘤细胞表达CD20。Till等^[9]入组7例复发难治MCL/FL患者,予CD20 CAR-T细胞治疗。CAR-T细胞体外予多克隆抗体活化,质粒电穿孔转导及新霉素筛选。输注CAR-T细胞后,患者接受14 d的皮下IL-2注射治疗,在CD20 CAR-T细胞治疗后9个月,患者体内仍能检测CAR-T细胞表达。2例患者达CR,1例患者为PR,4例患者达疾病稳定。另Wang等^[10]对7例DLBCL患者予慢病毒载体转导的CD20 CAR-T细胞治疗,输注CAR-T细胞前行大剂量化疗,输注的CAR-T细胞数量为 $(0.36 \sim 2.35) \times 10^7/\text{kg}$,其中6例患者可评估疗效,4例疗效为PR,1例达CR;4例患者在细胞输注3~8周后发生CRS,其他不良事件包括肿瘤溶解综合征和胃肠道出血等,1例患者死亡。Zhang等^[11]入组11例B细胞淋巴瘤患者(其中DLBCL患者8例,FL、MCL及原发纵隔B细胞淋巴瘤患者各1例),予CD20 CAR-T细胞治疗,CAR-T细胞输注量为 $(0.41 \sim 1.46) \times 10^7/\text{kg}$,ORR和CR率分别为82% (9/11)和55% (6/11)。以上临床试验结果提示,CD20 CAR-T细胞治疗B细胞NHL可能具有非常大的临床应用前景。

3. 以κ轻链为靶点(κ轻链 CAR-T):免疫球蛋白κ轻链抗原仅表达在κ-限制性B细胞淋巴瘤上,并不影响正常B细胞的生长发育过程,因此,κ轻链可作为CAR-T细胞治疗的潜在作用靶点。针对κ轻链特异性的CAR选择性靶向κ⁺淋巴瘤细胞,可免除其对表达非靶向λ轻链正常B细胞的攻击带来的毒副作用。9例NHL/CLL患者(7例为原发病复发)接受κ轻链CAR-T细胞治疗,q-PCR方法测定显示κ-特异性的

CAR水平在输注后1~2周达到峰值,在CAR-T细胞治疗后6周~9个月均可检测到。这9例患者中的2例达CR,1例达PR,其余4例出现疾病进展,均没有发生CRS等不良反应。上述数据表明输注κ-特异性的CAR-T细胞治疗安全,并且对表达κ轻链的NHL患者疗效确切。

4. 以CD22为靶点(CD22 CAR-T):CD22是另一种潜在的B细胞NHL CAR-T细胞治疗靶点。大量研究已证实,在B细胞肿瘤中,CD19抗原丢失的情况下,仍存在CD22表达。在体外实验和小鼠动物模型中,CD22 CAR-T细胞疗效均已得到证实^[12]。Shalabi等^[13]启动的CD22 CAR-T细胞治疗DLBCL和急性淋巴细胞白血病(ALL)的I期临床试验,入组22例患者,12例达CR,CAR-T治疗后1个月仍有18例患者脑脊液中可检测到CD22⁺ CAR-T细胞,最高达72%。

二、CAR-T的特色治疗方式

1. 人源化/全人源化和双特异性CAR的制备:选择人源化或者全人源化CAR,可以显著下调免疫原性水平,降低宿主免疫系统破坏CAR-T细胞的可能,实现CAR-T细胞更持久扩增。笔者团队应用人源化CD19CAR-T(hCART19s)细胞治疗18例成人及儿童复发/难治性B-ALL患者。结果显示hCART19s治疗后,患者的CR率达82.4%,其治疗相关的CRS及神经毒性发生率较低,对含鼠源抗体可变区的CAR-T细胞治疗缓解后复发的患者,部分对人源化CAR-T仍然有效^[14-15]。在一进展期淋巴瘤患者的临床试验^[16]中,应用全人源化CD19 CAR-T(HuCAR-19)治疗ORR为86%。双特异性CAR可同时瞄准两种不同的肿瘤相关抗原(如CD19和CD123或CD20),为缺少理想CAR靶抗原提供了一种可能的解决方案,同时可减少免疫逃逸且降低CAR-T细胞治疗后的复发率^[17-18]。

2. CAR-T细胞治疗与造血干细胞移植联合:B细胞来源的肿瘤患者allo-HSCT后复发,可选择的治疗方案极其有限,供者淋巴瘤输注(DLI)疗效差异较大,且有一定移植物抗宿主病(GVHD)发生风险。因此,专门针对肿瘤细胞设计的将抗CD19 CAR转导至同种异基因T细胞内的治疗方法,可能会弥补DLI的治疗缺陷和不足。近年来,有多项临床试验证实,来源于allo-HSCT供者的CD19 CAR-T细胞疗法用于治疗B细胞肿瘤患者是安全可行的^[19-20]。在一项临床试验中,20例B细胞肿瘤(包括CLL、DLBCL和MCL等类型)患者接受同种异基因抗CD19 CAR-T细胞(FMC63-28Z)治疗。入组患者并没有接受任何预处理治疗。在每个肿瘤亚型中,均观察到确切的抗肿瘤效应。且没有患者出现急性GVHD,只有1例既往存在慢性GVHD表现的患者出现GVHD进展。该试验观察到这种特殊的CAR-T细胞水平在体内仅维持1~2个月,这可能是未发生急性GVHD的主要原因。部分患者2周内原发病即获得缓解,因此推测CAR-T细胞可以直接诱导患者达到缓解,并且这种作用可以在GVHD出现前即被消除。另一方面,在小鼠淋巴瘤模型中,与DLI组相比,第一代CAR-T细胞和含4-1BB共刺激结构域

的CAR-T细胞均不能阻止GVHD的发生。因此,为了降低CAR-T细胞治疗后GVHD发生和风险,转录激活因子类似的效应核酸酶(TALEN)为基础的DNA切割等基因编辑技术正在积极的探索中^[21]。

在auto-HSCT或者allo-HSCT后,未达到预期治疗效果的B细胞NHL患者,还可选择转座子CD19 CAR-T细胞治疗^[16]。在auto-HSCT后接受CAR-T细胞治疗的7例患者中,30个月PFS和OS率分别为83%和100%;在接受allo-HSCT治疗后接受CAR-T细胞治疗的19例患者中,12个月的PFS和OS率分别为53%和63%^[22]。该组结果并没有增加严重GVHD发生的机率,具有一定的安全性和可行性。

3. CAR-T细胞治疗与某些新药联合:另外,某些新药可能对提高CAR-T细胞活性有帮助。例如,在小鼠MCL异种移植模型中,BTK抑制剂Ibrutinib可显著增强CAR-T细胞的抗肿瘤作用^[23]。Checkpoint抑制剂已证实可单药治疗部分NHL患者^[24]。有研究发现,在CAR-T细胞输注后,抗CD19 CAR-T细胞获得更多的分化能力与PD-1高表达有关。此外,在动物模型中,使用抗PD-1抗体中断PD-1/PD-L1免疫检查点的功能,可以恢复CAR-T细胞的抗肿瘤效应^[25]。这些发现提示checkpoint抑制剂的应用可以恢复或增强CAR-T细胞的抗肿瘤活性。宾州大学牵头的一项临床试验(NCT02650999),入组的难治/复发NHL患者在CD19 CAR-T细胞后接受checkpoint抑制剂Pembrolizumab治疗,旨在重新激活CAR-T细胞活性和功能。在CAR-T细胞输注后,应用IL-15可能会提高CAR-T治疗患者的缓解率和延长患者缓解时间。

三、CAR-T细胞治疗现存的问题

尽管现阶段CAR-T细胞治疗取得了较为理想的疗效,但这种治疗方法仍需改进和提高。CAR-T细胞在淋巴瘤组织中的持续存在和表达可能比其在血液中持续表达更为重要,活化诱导的细胞死亡(AICD)可能是限制CAR-T细胞持续表达的重要影响因素。

目前文献报道在CD19 CAR-T细胞治疗后的NHL患者外周血中可检测到CAR-T细胞的平均时间长短不一,可持续20 d^[26],也可持续超过300 d^[5],CAR胞内区含有4-1BB结构域者CAR-T细胞水平持续时间要明显长于带有CD28共刺激结构域的CAR,这一发现在动物模型中已得到证实^[27]。不过,此观点尚存在争议。来自CD19 CAR-T细胞治疗的临床试验^[5-6]结果提示,含有4-1BB结构域的CAR与使用含有CD28结构域的CAR疗效相似,ORR分别为72%和73%,CR率分别为50%和55%。

免疫排斥是另一个可能会影响CAR-T细胞疗效的重要因素。目前临床使用的大多数CAR包含鼠源的抗体可变区,这些肽序列具有潜在的免疫原性。事实上,在CD19 CAR-T细胞治疗NHL患者时,发生了T细胞对鼠源CAR的scFv异常反应^[5]。另外,不同的CAR结构域为人为合成的氨基酸序列,同样具有免疫原性。如果选择输注不同剂量的CAR-T细胞,降低CAR免疫原性具有重要意义。在第一次

输注CAR-T细胞后可产生免疫记忆效应,它可以削弱后续剂量CAR-T细胞的抗肿瘤效应。

目标抗原表达的缺失,被称为“抗原逃避”,是抗CD19 CAR-T细胞治疗血液系统疾病原发病进展的重要原因。此外,Brudno等^[28]报道了淋巴瘤患者两次输注抗CD19 CAR-T细胞后,可出现CD19阴性的原发病进展。因此,探究CAR-T细胞治疗后防范“抗原逃避”发生,也是临床需要解决的难题。

四、CAR-T细胞治疗新的策略

CAR-T细胞治疗因免疫排斥、“抗原逃避”等因素存在,影响其疗效并限制其在临床上广泛应用。目前,为了弥补CAR-T细胞治疗的缺陷和局限性,研究者已做了大量卓有成效的工作。

1. CRISPR/Cas9介导的基因组编辑技术:基因编辑方法有望进一步提高CAR-T细胞疗效。例如,CRISPR/Cas9介导的基因组编辑技术,能特异性靶向CAR基因整合至TCR α 链的恒定区(TRAC)。这种基因编辑方法降低了T细胞过度消耗的发生几率和T细胞过度分化可能^[29]。此外,CRISPR/Cas9基因编辑方法可以抑制TCR内在活性,对于同种异基因CAR-T细胞输注后可有效降低GVHD风险。

2. 特定T细胞表型的选择:另一种提高CAR-T细胞疗效的措施是以特定的T细胞亚群为依据,选择特定的T细胞表型。CD8⁺细胞毒T细胞和CD4⁺辅助性T细胞这两种T细胞类型都参与T细胞抗肿瘤效应。CAR-T细胞中CD4⁺与CD8⁺T细胞1:1的比例已被应用于NHL等多个临床试验中。此外,记忆性T细胞(TSCM)也尝试用于CAR-T细胞治疗中,因为这种类型的T细胞在小鼠模型中显示出更好的扩增能力和抗肿瘤活性^[30]。

3. 预处理方案的优化:优化预处理方案可能对提高CAR-T细胞疗效同样有帮助。含氟达拉滨的预处理方案已被成功应用于CAR-T细胞治疗的临床试验。因为不同剂量CAR-T细胞输注后,受者的抗CAR免疫应答可介导免疫排斥反应,而氟达拉滨会降低排斥反应发生的可能性。NHL患者在第2次CAR-T细胞输注前,接受氟达拉滨为主的预处理方案,会刺激抗CD19 CAR-T细胞大量扩增,并没有增加T细胞对CAR的scFv区域细胞毒作用。与仅含有环磷酸胺或者环磷酸胺联合依托泊苷的预处理方案相比,含氟达拉滨的预处理方案会提高NHL患者CAR-T细胞治疗后的PFS率^[31]。

五、小结与展望

随着医学技术快速发展,CAR-T细胞在血液系统疾病尤其是淋巴瘤治疗中的临床应用越来越受到人们重视。大量临床研究已证实,CAR-T细胞治疗为某些难治/复发B细胞淋巴瘤患者带来了新的希望,尽管目前已取得令人欣喜的治疗效果,但仍需要更进一步临床试验的经验积累,CAR-T细胞的稳定性和安全性等方面还要进一步的改进和验证。更多的相关研究一定会给CAR-T细胞治疗带来更广阔的应用前景和令人振奋的临床疗效。

参考文献

- [1] Kochenderfer JN, Dudley ME, Feldman SA, 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, (12):2709-2720. DOI: 10.1182/blood-2011-10-384388.
- [2] Jensen MC, Popplewell L, Cooper LJ, et al. Antitransgene rejection responses contribute to attenuated persistence of adoptively transferred CD20/CD19-specific chimeric antigen receptor redirected T cells in humans [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2010, 16 (9): 1245-1256. DOI: 10.1016/j.bbmt.2010.03.014.
- [3] Savoldo B, Ramos CA, Liu E, et al. CD28 costimulation improves expansion and persistence of chimeric antigen receptor-modified T cells in lymphoma patients [J]. *J Clin Invest*, 2011, 121(5):1822-1826. DOI: 10.1172/JCI46110.
- [4] Kochenderfer JN, Dudley ME, Kassim SH, 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.
- [5] Turtle CJ, Hanafi LA, 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]. *Sci Transl Med*, 2016, 8(355):355ra116. DOI: 10.1126/scitranslmed.aaf8621.
- [6] Kochenderfer JN, Somerville RPT, Lu T, et al. Lymphoma Remissions Caused by Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor T Cells Are Associated With High Serum Interleukin-15 Levels [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35 (16):1803-1813. DOI: 10.1200/JCO.2016.71.3024.
- [7] Schuster SJ, Svoboda J, Chong EA, et al. Chimeric antigen receptor T cells in refractory B-cell lymphomas [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377 (26): 2545-2554. DOI: 10.1056/NEJMoa1708566.
- [8] Locke FL, Neelapu SS, Bartlett NL, 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]. *Mol Ther*, 2017, 25(1):285-295. DOI: 10.1016/j.yymthe.2016.10.020.
- [9] Till BG, Jensen MC, Wang J, et al. Adoptive immunotherapy for indolent non-Hodgkin lymphoma and mantle cell lymphoma using genetically modified autologous CD20-specific T cells [J]. *Blood*, 2008, 112(6):2261-2271. DOI: 10.1182/blood-2007-12-128843.
- [10] Wang Y, Zhang WY, Han QW, et al. Effective response and delayed toxicities of refractory advanced diffuse large B-cell lymphoma treated by CD20-directed chimeric antigen receptor-modified T cells [J]. *Clin Immunol*, 2014, 155 (2):160-175. DOI: 10.1016/j.clim.2014.10.002.
- [11] Zhang WY, Wang Y, Guo YL, et al. Treatment of CD20-directed Chimeric Antigen Receptor-modified T cells in patients with relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma: an early phase IIa trial report [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2016, 1: 16002. DOI: 10.1038/sigtrans.2016.2.
- [12] Wang CM, Wu ZQ, Wang Y, et al. Autologous T cells expressing CD30 chimeric antigen receptors for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: an open-label phase I trial [J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(5):1156-1166. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-1365.
- [13] Shalabi H, Wolters PL, Martin S, et al. Systematic evaluation of neurotoxicity in children and young adults undergoing CD22 chimeric antigen receptor T-cell therapy [J]. *J Immunother*.2018, 41(7):350-358. DOI: 10.1097/CJI.0000000000000241.
- [14] 张常晓, 程海, 韩笑, 等. 一种新的高亲和力的人源化抗CD19 CAR-T细胞的构建及体外功能验证 [J]. *中华血液学杂志*, 2018, 39 (6): 465-470. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2018.06.005.
- [15] Cao J, Wang G, Cheng H, et al. Potent anti-leukemia activities of humanized CD19-targeted chimeric antigen receptor T (CAR-T) cells in patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia [J]. *Am J Hematol*, 2018 93 (7):851-858. DOI: 10.1002/ajh.25108.
- [16] Sommermeyer D, Hill T, Shamah SM, et al. Fully human CD19-specific chimeric antigen receptors for T-cell therapy [J]. *Leukemia*, 2017, 31(10):2191-2199. DOI: 10.1038/leu.2017.57.
- [17] Ruella M, Barrett DM, Kenderian SS, et al. Dual CD19 and CD123 targeting prevents antigen-loss relapses after CD19-directed immunotherapies [J]. *J Clin Invest*, 2016, 126 (10): 3814-3826. DOI: 10.1172/JCI87366.
- [18] Schneider D, Xiong Y, Wu D, et al. A tandem CD19/CD20 CAR lentiviral vector drives on-target and off-target antigen modulation in leukemia cell lines [J]. *J Immunother Cancer*, 2017, 5: 42. DOI: 10.1186/s40425-017-0246-1.
- [19] Cooper ML, Choi J, Staser K, et al. An "off-the-shelf" fratricide-resistant CAR-T for the treatment of T cell hematologic malignancies [J]. *Leukemia*, 2018, 32(9):1970-1983. DOI: 10.1038/s41375-018-0065-5.
- [20] Cruz CR, Micklethwaite KP, Savoldo B, et al. Infusion of donor-derived CD19-redireted virus-specific T cells for B-cell malignancies relapsed after allogeneic stem cell transplant: a phase I study [J]. *Blood*, 2013, 122 (17):2965-2973. DOI: 10.1182/blood-2013-06-506741.
- [21] Qasim W, Zhan H, Samarasinghe S, et al. Molecular remission of infant B-ALL after infusion of universal TALEN gene-edited CAR T cells [J]. *Sci Transl Med*, 2017, 9(374). pii: eaaj2013. DOI: 10.1126/scitranslmed.aaj2013
- [22] Kebriaei P, Singh H, Huls MH, et al. Phase I trials using Sleeping Beauty to generate CD19-specific CAR T cells [J]. *J Clin Invest*, 2016, 126(9):3363-3376. DOI: 10.1172/JCI86721.
- [23] Ruella M, Kenderian SS, Shestova O, et al. The addition of the BTK inhibitor ibrutinib to Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor T Cells (CART19) improves responses against mantle cell lymphoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(11):2684-2696. DOI:

- 10.1158/1078-0432.CCR-15-1527.
- [24] Armand P. Immune checkpoint blockade in hematologic malignancies. *Blood*, 2015, 125(22):3393-3400. DOI: 10.1182/blood-2015-02-567453.
- [25] Cherkassky L, Morello A, Villena-Vargas J, et al. Human CAR T cells with cell-intrinsic PD-1 checkpoint blockade resist tumor-mediated inhibition[J]. *J Clin Invest*, 2016, 126(8):3130-3144. DOI: 10.1172/JCI83092.
- [26] Wang X, Popplewell LL, Wagner JR, et al. Phase 1 studies of central memory-derived CD19 CAR T-cell therapy following autologous HSCT in patients with B-cell NHL[J]. *Blood*, 2016, 127(24):2980-2990. DOI: 10.1182/blood-2015-12-686725.
- [27] Zhao Z, Condomines M1, van der Stegen SJC, et al. Structural design of engineered costimulation determines tumor Rejection kinetics and persistence of CAR T cells[J]. *Cancer Cell*, 2015, 28(4):415-428. DOI: 10.1016/j.ccell.2015.09.004.
- [28] Brudno JN, Somerville RP, Shi V, et al. T cells expressing a novel fully human anti CD19 chimeric antigen receptor induce remissions of advanced lymphoma in a first in humans clinical trial [J]. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*, 2016, 128(22): abstract 999.
- [29] Eyquem J, Mansilla-Soto J, Giavridis T, et al. Targeting a CAR to the TRAC locus with CRISPR/Cas9 enhances tumour rejection[J]. *Nature*, 2017, 543(7643):113-117. DOI: 10.1038/nature21405.
- [30] Sabatino M, Hu J, Sommariva M, et al. Generation of clinical-grade CD19-specific CAR-modified CD8+ memory stem cells for the treatment of human B-cell malignancies [J]. *Blood*, 2016, 128(4):519-528. DOI: 10.1182/blood-2015-11-683847.
- [31] 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 [J]. *Blood*, 2016, 128(13):1688-1700. DOI: 10.1182/blood-2016-04-711903.

(收稿日期:2018-05-25)

(本文编辑:刘爽)

《中华血液学杂志》第九届编辑委员会委员名单

顾 问 曹雪涛 陈赛娟 阮长耿

名誉总编辑 王建祥

总 编 辑 黄晓军

副总编辑 胡 豫 马 军 邵宗鸿 沈志祥 吴德沛 肖志坚 张凤奎

编辑委员(按汉语拼音排序) 艾辉胜 秘营昌 常英军 陈 虎 陈方平 陈芳源 陈国安 陈国强
 陈洁平 陈苏宁 陈协群 陈元仲 程 涛 董文革 方美云 冯建明 付 蓉 高春记
 高子芬 韩明哲 侯 健 侯 明 胡 豫 胡灯明 胡建达 黄 河 黄慧强 黄晓军
 纪春岩 江 明 江 倩 金 洁 克晓燕 赖永榕 李 娟 李 薇 李 晓 李 艳
 李建勇 李军民 李扬秋 李玉明 梁爱斌 刘 红 刘 林 刘 霆 刘代红 刘开彦
 刘启发 刘卓刚 罗建民 马 军 牛 挺 裴雪涛 彭 军 邱录贵 任汉云 邵宗鸿
 沈志祥 石远凯 宋永平 孙自敏 王 椿 王 敏 王 欣 王季石 王健民 王景文
 王学锋 魏旭东 吴德沛 肖志坚 徐 卫 徐开林 杨林花 杨仁池 于 力 张 梅
 张 曦 张凤奎 张广森 张连生 张晓辉 赵洪国 赵维莅 赵永强 郑以州 周 晋
 周道斌 周剑峰 朱 军 竺晓凡

通讯编委(按汉语拼音排序) 白 海 常春康 崔久嵬 杜 欣 冯四洲 韩 冰 韩艳秋 胡 炯
 贾永前 姜尔烈 李 剑 刘 兵 刘 澎 钱文斌 邱 林 汝 昆 施 均 宋玉琴
 孙春艳 唐晓文 佟红艳 王 迎 王 昱 王宏伟 魏 辉 吴 彤 肖 扬 许兰平
 俞文娟 张 磊 张翼鹭 郑国光 庄俊玲