

· 论 著 ·

allo-HSCT 后复发/难治性 B-ALL 患者行 CD19 CAR-T 治疗的疗效及安全性*

黄成莹¹, 顾康生², 陶千山¹, 安福润¹, 翟志敏^{1△}

(1. 安徽医科大学第二附属医院血液科, 安徽 合肥 230601; 2. 安徽医科大学第一附属医院肿瘤科, 安徽 合肥 230032)

[摘 要] **目的** 评估白细胞分化抗原嵌合抗原受体 T 细胞(CD19 CAR-T)免疫疗法治疗前行异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)对复发/难治性急性 B 淋巴细胞白血病(r/r B-ALL)患者疗效和安全性的影响。**方法** 收集该院 2015 年 6 月至 2019 年 6 月行同种 CD19 CAR-T 免疫疗法治疗的 r/r B-ALL 患者资料。根据治疗前是否行 allo-HSCT, 分为移植组和非移植组。比较 2 组患者的总缓解率(ORR)、无复发生存期(RFS)、总生存期(OS)及一般不良事件、特殊不良反应发生情况等。**结果** 共选取 47 例采用同种 CD19 CAR-T 免疫治疗的 r/r B-ALL 患者, 其中 9 例在治疗前接受过 allo-HSCT。移植组和非移植组的 ORR 分别为 88.9%、78.9%, 2 组比较差异无统计学意义($P=0.667$)。排除 CD19 CAR-T 治疗后桥接 allo-HSCT 治疗的患者, 移植组与非移植组比较, 中位 RFS 分别为 386(434, 237)、95(168, 37)d(Wilcoxon 检验, $P=0.028$; Log-Rank 检验, $P=0.231$); 1 年 RFS 率分别为 62.5%、20.0%($P=0.068$); 中位 OS 分别为 852(1 168, 590)、222(809, 141)d(Wilcoxon 检验, $P=0.049$; Log-Rank 检验, $P=0.186$); 1 年 OS 率分别为 77.8%、35.7%($P=0.052$)。输注 CD19 CAR-T 后的 4 周内, 移植组和非移植组的一般不良事件及特殊不良反应发生率比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$)。**结论** CD19 CAR-T 免疫治疗前曾接受过 allo-HSCT 的 B-ALL 患者可能获得更好的生存期, 且不良反应未增加。

[关键词] 白细胞分化抗原; 嵌合抗原受体 T 细胞; B 淋巴细胞白血病; 异基因造血干细胞移植; 疗效; 安全性

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2023.16.001

中图法分类号:R557+.4

文章编号:1009-5519(2023)16-2701-06

文献标识码:A

Efficacy and safety of CD19 CAR-T therapy in patients with relapse/refractory B-ALL after allo-HSCT*

HUANG Chengying¹, GU Kangsheng², TAO Qianshan¹, AN Furun¹, ZHAI Zhimin^{1△}

(1. Department of Hematology, The Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei, Anhui 230601, China; 2. Department of Oncology, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei, Anhui 230032, China)

[Abstract] **Objective** To evaluate the efficacy and safety of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) before leukocyte differentiation antigen (CD19) chimeric antigen receptor T cell (CD19 CAR-T) immunotherapy in patients with relapse/refractory B lymphoblastic leukemia (r/r B-ALL). **Methods** The data of r/r B-ALL patients treated with homologous CD19 CAR-T in this hospital from June 2015 to June 2019 were collected. According to whether allo-HSCT was performed before treatment, the patients were divided into the transplantation group and the non-transplantation group. The overall response rate (ORR), relapse-free survival time (RFS), overall survival time (OS) and general adverse events, special adverse reactions were compared between the two groups. **Results** A total of 47 r/r B-ALL patients treated with homologous CD19 CAR-T were screened, of which nine were treated with allo-HSCT before the treatment. The ORR of the transplant group and the non-transplant group was 88.9% and 78.9%, respectively,

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81670179;82200252);安徽省教育厅高校自然科学研究重大项目(KJ2018ZD019);安徽省科技厅科技重大专项(201903a07020030);安徽医科大学基金资助项目(2022xkj024)。

作者简介:黄成莹(1998—),硕士研究生在读,主要从事急性白血病方向研究。△ 通信作者, E-mail: zzzm889@163.com。

and the difference was not significant ($P=0.667$). After excluded patients treated with bridging allo-HSCT after CD19 CAR-T immuno therapy, the median RFS were 386 (434, 237)d and 95 (168, 37)d (Wilcoxon test, $P=0.028$; Log-Rank test, $P=0.231$); the first year RFS rates were 62.5% and 20.0%, respectively ($P=0.068$); the median OS were 852 (1 168, 590)d and 222 (809, 141) d (Wilcoxon test, $P=0.049$; Log-Rank test, $P=0.186$); the first year OS rates were 77.8% and 35.7% ($P=0.052$) in the transplant group and the non-transplant group. Within four weeks after CD19 CAR-T infusion, there was no significant difference in the incidence of general adverse events or specific adverse reactions between the transplant group and the non-transplant group ($P>0.05$). **Conclusion** B-ALL patients who received allo-HSCT prior to CD19 CAR-T immuno therapy may achieve better survival without increased adverse reactions.

[Key words] CD19; Chimeric antigen receptor T cells; B lymphocytic leukemia; Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; Efficacy; Safety

复发/难治性急性 B 淋巴细胞白血病 (r/r B-ALL), 尤其是行造血干细胞移植 (HSCT) 后复发的患者, 传统的化疗及单抗治疗难以取得令人满意的疗效, 预后较差^[1-3]。近年来, 嵌合抗原受体 T 细胞 (CAR-T) 免疫疗法对 r/r B-ALL 患者治疗表现出令人鼓舞的疗效^[4-7]。已有研究结果显示, CAR-T 免疫治疗 r/r B-ALL 患者后桥接异基因造血干细胞移植 (allo-HSCT) 可提高患者的无事件生存率和无白血病生存率^[8-10]。但对曾接受 allo-HSCT 后复发患者的 CAR-T 免疫治疗效果和安全性的相关报道较少^[11-12]。因此, 该研究对本中心接受过白细胞分化抗原 (CD19) CAR-T 免疫治疗的 r/r B-ALL 患者进行了回顾性分析, 以进一步了解前期接受 allo-HSCT 对 CD19 CAR-T 免疫治疗 r/r B-ALL 的疗效和安全性的影响。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选取 2015 年 6 月至 2019 年 6 月在本中心接受过相同 CD19 CAR-T 免疫治疗的 r/r B-ALL 患者为研究对象, CAR-T 的构建、制作及回输前后的医疗处理等均在本研究团队前期发表的论文中有详细描述^[5]。

1.2 方法

1.2.1 资料收集

1.2.1.1 一般资料 包括患者性别、年龄、诊断、危险度和遗传学异常、起病时间, 是否行 allo-HSCT 及移植类型, 移植后复发至 CD19 CAR-T 治疗间隔等。

1.2.1.2 实验室指标 CD19 CAR-T 治疗前 1 周及输注后 4 周内的白细胞、中性粒细胞、血小板、血红蛋白、转氨酶、血肌酐、血糖、血钾、凝血功能等。

1.2.2 疗效及安全性评估 疗效评估参考美国国立综合癌症网络指南, 完全缓解 (CR) 定义为外周血无原始细胞或无幼稚 B 淋巴细胞, 无髓外白血病; 骨髓三系造血恢复且原始细胞负荷小于 5%; 外周血中性粒细胞计数大于 $1.0 \times 10^9 L^{-1}$; 外周血血小板大于

$100 \times 10^9 L^{-1}$; 4 周内无复发。伴血细胞不完全恢复的完全缓解 (CRi) 定义为外周血中性粒细胞小于 $1.0 \times 10^9 L^{-1}$ 和 (或) 外周血血小板小于 $100 \times 10^9 L^{-1}$; 其他应满足 CR 的标准。总反应率 (ORR) 包括 CR 及 CRi。复发指已取得 CR 或 CRi 的患者外周血或骨髓又出现原始细胞或幼稚 B 淋巴细胞 (肿瘤负荷大于 5%), 或出现髓外疾病。特殊不良反应主要包括细胞因子释放综合征 (CRS) 和免疫效应细胞相关的神经毒性 (ICANS), CRS 和 ICANS 分级参照 LEE 等^[13] 的最新分级标准, 一般不良事件的评估和分级参照不良反应用语评定标准 NCI-CTCAE v5.0。

1.2.3 随访 所有患者在 CD19 CAR-T 回输后开始进行随访, 总生存期 (OS) 定义为 CD19 CAR-T 输注当天至死亡或随访终点; 无复发生存期 (RFS) 为治疗后达 CR 或 CRi 至复发、死亡或随访终点, 在前期研究基础上^[5], 延长随访时间终点至 2022 年 5 月 10 日。

1.3 统计学处理 正态分布的定量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 非正态分布的定量资料用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示。率的比较使用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验, 定量资料的组间比较采用 t 检验。生存分析采用寿命表法和 Kaplan-Meier 法, 组间比较分别采用 Wilcoxon 和 Log-Rank 检验。所有统计分析采用 SPSS 26.0 软件进行数据处理。所有引用的 P 值均为双侧, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者特征 2015 年 6 月至 2019 年 6 月行 CD19 CAR-T 治疗的 r/r B-ALL 患者共 47 例, 其中男 23 例 (48.9%), 女 24 例 (51.1%); 年龄 3~72 岁, 中位年龄 22 (9, 40) 岁, 其中小于 14 岁的儿童 17 例 (36.2%), ≥ 14 岁的青少年及成人 30 例 (63.8%)。有 9 例患者为 HSCT 后复发患者, 且均行 allo-HSCT。根据 CD19 CAR-T 治疗前是否行 allo-HSCT, 将患者分成移植组和非移植组。患者特征具

体见表 1。

2.2 疗效

2.2.1 ORR 所有 47 例接受 CD19 CAR-T 输注的 r/r B-ALL 患者均随访 1 个月以上,其中 38 例患者达到了 CR 或 CRi,ORR 达 80.9%(38/47)。移植组的 ORR 为 88.9%(8/9),非移植组 ORR 为 78.9%(30/38),2 组比较,差异无统计学意义(采用 Fisher 精确检验, $P=0.667$)。

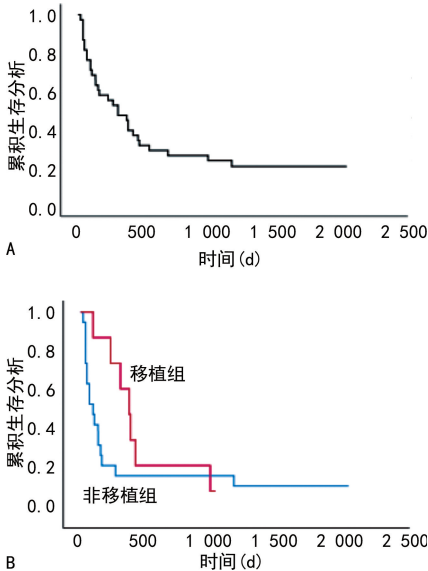
表 1 患者特征(n)			
特征	移植组(n=9)	非移植组(n=38)	P ^a
性别			1.000
男	4	19	
女	5	19	
年龄(岁)			0.704
<14	4	13	
≥14	5	25	
骨髓肿瘤负荷			0.517
<5%	3	12	
5%~<20%	0	7	
≥20%	6	19	
治疗前活动性髓外病变			0.410
有	1	12	
无	8	26	
危险度分层			1.000
低危	1	8	
中危	2	3	
高危	6	27	
预处理			0.261
FC	4	21	
VDCP	0	6	
CTX	5	9	
无	0	2	

注:^a表示采用 Fisher 精确检验;FC 为氟达拉滨+环磷酰胺方案;VDCP 为长春新碱+环磷酰胺方案;CTX 为环磷酰胺方案。

2.2.2 RFS 截至 2022 年 5 月 10 日,观察到的 47 例患者中,共有 38 例接受 CD19 CAR-T 治疗后达到 CR 或 CRi。采用寿命表法和 Kaplan-Meier 分析法分析 38 例患者,估算的中位 RFS 为 312(96,1 054)d [95%可信区间(95%CI) 86.968~537.032],1 年的 RFS 率为 47.4%(95%CI 29.32~60.68)。见图 1A。

所有患者中有 10 例在 CD19 CAR-T 治疗后接受 allo-HSCT 巩固治疗,为了排除序贯 allo-HSCT 对 RFS 的影响,予以剔除这 10 例患者。剔除后,移植组估算的中位 RFS 为 386(434, 237)d(95%CI

268.196~503.804),非移植组估算的中位 RFS 为 95(168,37)d(95%CI 33.642~156.358),2 组经 Wilcoxon 检验比较,差异有统计学意义($Z=4.244, P=0.028$),见图 1B;2 组经 Log-rank 检验比较,差异无统计学意义($Z=1.436, P=0.231$)。移植组 1 年的 RFS 率为 62.5%,非移植组为 20.0%,2 组比较,差异无统计学意义(采用 Fisher 精确检验, $P=0.068$)。



注:A. 总体;B. 分组。
图 1 患者总体及分组 RFS

2.2.3 OS 截至 2022 年 5 月 10 日,观察到的 47 例患者中,共有 34 例在观察期内死亡,其中移植组 7 例(77.8%),非移植组 27 例(71.1%)。采用寿命表法和 Kaplan-Meier 法分析 47 例患者,估算的中位 OS 为 590(201,1 168)d(95%CI 136.918~1 043.082),1 年的 OS 率为 56.5%(95%CI 47.28~74.72)。见图 2A。

为了排除序贯 allo-HSCT 对 OS 的影响,予以剔除这 10 例序贯 allo-HSCT 患者。剔除后再次通过寿命表法和 Kaplan-Meier 法分析,移植组估算的中位 OS 为 852(1 168, 590)d(95%CI 121.581~1 582.449),非移植组估算的中位 OS 为 222(809, 141)d(95%CI 180.515~263.485),2 组经 Wilcoxon 检验比较,差异有统计学意义($Z=3.940, P=0.049$),见图 2B;2 组经 Log-rank 检验比较,差异无统计学意义($Z=1.746, P=0.186$)。移植组 1 年 OS 率为 77.8%,非移植组为 35.7%,2 组比较,差异无统计学意义(采用 Fisher 精确检验, $P=0.052$)。

2.3 安全性

2.3.1 一般不良事件 输注 CD19 CAR-T 后 4 周内,2 组患者血液系统一般不良事件发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 2。2 组患者非血液系统一般不良事件发生率比较,差异无统计学意义($P>$

0.05),见表 3。此外,9 例移植组患者在输注 CD19 CAR-T 后均无移植物抗宿主病(GVHD)表现。

表 2 2 组患者血液系统一般不良事件发生情况[n(%)]

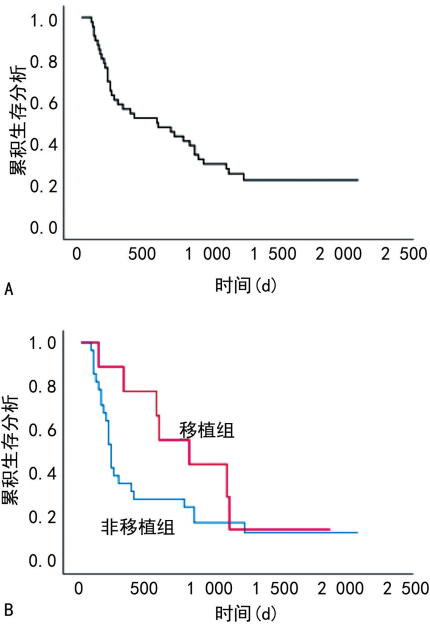
不良事件	移植组(n=9)	非移植组(n=38)	合计	P ^a
3~4 度白细胞下降	2(22.2)	21(55.3)	23(48.9)	0.137
3~4 度血红蛋白下降	2(22.2)	7(18.4)	9(19.1)	1.000
3~4 度血小板下降	1(11.1)	14(36.8)	15(31.9)	0.236

注:表中的百分数分母为该组总例数;^a表示采用 Fisher 精确检验。

表 3 2 组患者非血液系统一般不良事件发生情况[n(%)]

不良事件	移植组(n=9)	非移植组(n=38)	合计	P ^a
转氨酶升高	2(22.2)	8(21.1)	10(21.3)	1.000
肌酐升高	1(11.1)	1(2.6)	2(4.3)	0.350
凝血异常	2(22.2)	8(21)	10(21.3)	1.000
低钾血症	1(11.1)	3(7.9)	4(8.5)	1.000
低血糖	1(11.1)	1(2.6)	2(4.3)	0.350
酸中毒	0	1(2.6)	1(2.5)	1.000
感染	2(22.2)	18(47.4)	20(42.6)	0.226
腹泻	0	1(2.6)	1(2.5)	1.000
呕吐	0	1(2.6)	1(2.5)	1.000
低氧血症	0	5(13.2)	5(10.6)	0.567
心功能不全	1(12.5)	1(2.4)	2(4.1)	0.303
低血压	2(22.2)	6(15.8)	8(17.0)	0.639

注:表中的百分数分母为该组总例数;^a表示采用 Fisher 精确检验。



注:A. 总体;B. 分组。

图 2 患者总体及分组 OS

2.3.2 特殊不良反应

2.3.2.1 CRS 根据美国血液骨髓移植协会(ASMBT)分级标准,排除其他因素,对于 47 例患者,83.0%(39/47)的患者在输注后发生了不同程度的

CRS,其中移植组发生率为 88.9%(8/9),非移植组为 81.6%(31/38);23.4%(11/47)的患者评估为 3 级 CRS,无 4 级 CRS 发生,其中移植组为 22.2%(2/9),非移植组为 23.7%(9/38),2 组 CRS 发生率比较,差异无统计学意义(采用 Fisher 精确检验, $P=1.000$)。有 3 例患者在输注后检测到血清白细胞介素 6(IL-6)水平显著升高(比输注前高 100 倍以上),接受了 IL-6 受体拮抗剂托珠单抗治疗,其中移植组 1 例,非移植组 2 例。

2.3.2.2 ICANS 根据 ASBMT 的分级标准,排除其他因素,只有 2 例(3.6%)患者发生了 ICANS,且均为非移植组患者,其中 1 例症状轻微,评估为 1 级,另 1 例患者评估为 4 级。该 4 级 ICANS 患者经糖皮质激素及营养神经等药物治疗后,ICANS 未再进展,但其于输注后 3 个月出现骨髓肿瘤细胞复发,继而因疾病进展而死亡,但复发时复查脑脊液相关检查仍无异常。

3 讨 论

随着肿瘤免疫治疗时代的到来,CAR-T 免疫疗法已成为治疗 r/r B-ALL 的重要手段,CAR-T 细胞具有不同于传统细胞毒类化疗药物的白血病细胞杀

伤机制,其可以特异性地识别并杀灭体内肿瘤细胞,作为新型免疫疗法在 r/r B-ALL 中取得较高的缓解率。据国际多项研究报道显示,大多数患者应用 CAR-T 治疗 r/r B-ALL 的缓解率可达 70%~90%^[4-7]。一项系统综述显示,CD19 CAR-T 免疫治疗 r/r B-ALL 的平均 1 年 OS 率为 58%,平均 1 年 RFS 率为 37%^[14]。本研究 47 例患者中,有 38 例患者达到了 CR 或 CRi,ORR 达 80.9%,1 年 OS 率为 56.5%,1 年的 RFS 率为 47.4%,与上述文献报道结果相似。

据目前相关报道,影响 CAR-T 治疗 r/r B-ALL 疗效和安全性的因素可能与输注前肿瘤负荷^[15]、外周血 Tregs 细胞^[5]、输注细胞剂量^[16]或预处理强度^[17]等相关。CUI 等^[18]将 47 例接受 CD19/CD22 双靶点 CAR-T 治疗的 r/r B-ALL 患者分为桥接 allo-HSCT 组(34 例)和未桥接组(13 例),结果发现 2 组患者的 1 年 OS 率分别为 80.42% 和 74.59% ($P=0.0459$)。2021 年, HU 等^[12]对 CAR-T 与 HSCT 桥接的 r/r B-ALL 的一项综述和 meta 分析也发现, r/r B-ALL 患者可能从 CAR-T 免疫治疗后的 HSCT 中获益。

接受 CAR-T 治疗的 ALL 患者在输注 CAR-T 前接受 HSCT 是否对疗效及安全性也有影响值得进一步研究。MAUDE 等^[19]报道了 30 例血液学复发的 ALL 患者,其中 18 例为 allo-HSCT 后复发,接受 CAR-T 免疫治疗后 27 例获得 CR,缓解率与是否接受过 allo-HSCT 无关,但其未详细描述这类患者的复发状况。针对 CAR-T 治疗 HSCT 后复发患者,部分研究者报道随访 1 年复发率为 40%~60%^[11-12]。MA 等^[20]报道了 9 例 HSCT 后复发经 CAR-T 治疗的患者,估算 1 年 RFS 率分别为 63.5%,中位 RFS 为 18.1 个月,但是否与 HSCT 相关,目前鲜见相关报道。

因此,为更好地了解 CAR-T 治疗前移植对总体疗效及安全性的影响,本研究根据输注前是否行 allo-HSCT 进行分组,发现移植组的 ORR 达 88.9%,其缓解率与是否接受过 allo-HSCT 无关($P=0.667$),这与 MAUDE 等^[19]报道的结果一致。本研究中移植组估算的中位 OS 为 852(1 168, 590)d,中位 RFS 为 386(434, 237)d,采用 Wilcoxon 检验显示分别长于非移植组的 OS[222(809, 141)d]和 RFS[95(168, 37)d],但经 Log-Rank 检验显示,2 组比较差异无统计学意义($P>0.05$),考虑可能与样本量偏少有关。有研究表明,对于 r/r B-ALL 患者多数经长期、多疗程化疗,T 细胞存在扩增不良、存留时间短等问题,这可能影响 CAR-T 的制备及输注后在患者体内的扩增及存留^[21],进而可能影响到 CAR-T 免疫治疗的疗效。本

研究在移植后复发接受 CAR-T 治疗的 9 例患者中,有 1 例患者在 CAR-T 治疗前行基因嵌合率检测为 97.1%,因此作者推测这些移植后复发患者输注的同种 CD19 CAR-T 可能有部分来源于供者 T 细胞,而供者的 T 细胞可能具有更强的杀伤及扩增能力,这可能是移植组患者有更长 OS 和 RFS 的原因。在本研究安全性结果方面,2 组患者一般不良事件发生率均无明显统计学差异,且移植组患者输注后均未出现 GVHD。有研究认为,这可能与 CAR-T 存活的时间有关,因为 GVHD 一般发生在输注淋巴细胞 1 个月,而 CAR-T 体内存活时间约为输注后 1 个月^[22]。2 组患者 3 级 CRS 发生率比例比较,差异无明显统计学意义($P>0.05$),但发生的 2 例 ICANS 均在非移植组,因样本量少无法判定是否有明显差异及具体原因。

综上所述,通过本研究的初步比较发现,输注前行 allo-HSCT 可延长患者的 RFS、OS,对 ORR 无明显影响,输注后一般不良事件、特殊不良反应发生情况与未移植患者无明显差异。但本研究还存在一定局限性:(1)本研究收集的均为行 allo-HSCT 患者,且有 4 例为脐血移植,故不同移植类型是否影响总体结果,还需进一步验证。(2)本研究中总体样本量较少,仍需大样本临床试验进一步验证。

参考文献

- [1] GOKBUGET N, STANZE D, BECK J, et al. Outcome of relapsed adult lymphoblastic leukemia depends on response to salvage chemotherapy, prognostic factors, and performance of stem cell transplantation[J]. *Blood*, 2012, 120(10):2032-2041.
- [2] CURRAN K J, MARGOSSIAN S P, KERNAN N A, et al. Toxicity and response after CD19-specific CAR T-cell therapy in pediatric/young adult relapsed/refractory B-ALL [J]. *Blood*, 2019, 134(26):2361-2368.
- [3] LOCATELLI F, ZUGMAIER G, RIZZARI C, et al. Effect of blinatumomab vs chemotherapy on event-free survival among children with high-risk first-relapse B-cell acute lymphoblastic leukemia: A randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2021, 325(9):843-854.
- [4] ZHANG X, LU X A, YANG J, et al. Efficacy and safety of anti-CD19 CAR T-cell therapy in 110 patients with B-cell acute lymphoblastic leukemia with high-risk features [J]. *Blood*,

2020,4(10):2325-2338.

[5] AN F,WANG H,LIU Z,et al. Influence of patient characteristics on chimeric antigen receptor T cell therapy in B-cell acute lymphoblastic leukemia[J]. Nat Commun,2020,11(1):5928.

[6] 何彩霞,薛磊,强萍,等. CD19 CAR-T 细胞治疗复发难治 Ph~+ 急性 B 淋巴细胞白血病 14 例疗效及安全性[J]. 中华血液学杂志,2020,41(6):490-494.

[7] 宋凤美,胡永仙,张明明,等. 人源化靶向 CD19 CAR-T 细胞治疗复发/难治急性 B 淋巴细胞白血病的有效性及安全性[J]. 中华血液学杂志,2022,43(8):651-656.

[8] CHEN Y H,ZHANG X,CHENG Y F,et al. Long-term follow-up of CD19 chimeric antigen receptor T-cell therapy for relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. Cytotherapy,2020,22(12):755-761.

[9] LIU P,LIU M,LYU C,et al. Acute graft-versus-host disease after humanized anti-CD19-CAR T therapy in relapsed B-ALL patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplant[J]. Front Oncol,2020,10:573822.

[10] 熊润稷,张冰玉,金润铭. 嵌合抗原受体 T 细胞治疗儿童急性 B 淋巴细胞白血病的研究进展[J]. 临床血液学杂志,2021,34(11):825-828.

[11] FINNEY O C,BRAKKLE H M,RAWLINGS-RHES S,et al. CD19 CAR-T cell product and disease attributes predict leukemia remission durability[J]. J Clin Invest,2019,129(5):2123.

[12] HU L,CHARWUDZI A,LI Q,et al. Anti-CD19 CAR-T cell therapy bridge to HSCT decreases the relapse rate and improves the long-term survival of R/R B-ALL patients: A systematic review and meta-analysis[J]. Ann Hematol,2021,100(4):1003-1012.

[13] LEE D W,SANTOMASSO B D,LOCKE F L,et al. ASBMT consensus grading for cytokine release syndrome and neurologic toxicity associated with immune effector cells [J]. Biol Blood Marrow Transplant,2019,25(4):625-638.

[14] ANAGNOSTOU T,RIAZ I B,HASHMI S K,et al. Anti-CD19 chimeric antigen receptor T-cell therapy in acute lymphocytic leukaemia: A systematic review and meta-analysis[J]. Lancet Haematol,2020,7(11):e816-e826.

[15] PARK J H,RIVIÈRE I,GONEN M,et al. Long-term follow-up of CD19 CAR therapy in acute lymphoblastic leukemia [J]. N Engl J Med,2018,378(5):449-459

[16] PAN J,YANG J F,DENG B P,et al. High efficacy and safety of low-dose CD19-directed CAR-T cell therapy in 51 refractory or relapsed B acute lymphoblastic leukemia patients [J]. Leukemia,2017,31(12):2587-2593.

[17] CURRAN K J,MARGOSSIAN S P,KERNAN N A,et al. Toxicity and response after CD19-specific CAR T-cell therapy in pediatric/young adult relapsed/refractory B-ALL [J]. Blood,2019,134(26):2361-2368.

[18] CUI W,ZHANG X,DAI H,et al. Tandem CD19/CD22 dual targets CAR T-cells bridging hematopoietic stem cells transplantation acquires robust remission for relapsed and refractory B acute lymphoblastic leukemia patients[J]. Blood,2021,138:1753.

[19] 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.

[20] MA R Z,HE Y,YANG D L,et al. Allogeneic donor-derived CD19 CAR-T therapy of relapsed B-cell acute lymphoblastic leukemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi,2021,42(5):383-389.

[21] MAUS M V,JUNE C H. Making better chimeric antigen receptors for adoptive T-cell therapy [J]. Clinical Cancer Res,2016,22(8):1875-1884.

[22] FREY N V,PORTER D L. Graft-versus-host disease after donor leukocyte infusions: Presentation and management[J]. Best Pract Res Clin Haematol,2008,21(2):205-222.

(收稿日期:2022-12-14 修回日期:2023-06-21)