

专家论坛

中国嵌合抗原受体 T 细胞治疗恶性血液病临床研究进展

邓渊尹^{1,2,3,4} 王淑杨^{1,2,3,4} 杨婷婷^{1,2,3,4} 黄河^{1,2,3,4} 胡永仙^{1,2,3,4}

¹浙江大学医学院附属第一医院骨髓移植中心,浙江杭州 310003;²浙江大学医学中心良渚实验室,浙江杭州 311121;³浙江大学血液学研究所,浙江杭州 310058;⁴浙江省干细胞与细胞免疫治疗工程实验室,浙江杭州 310058



专家简介:胡永仙,浙江大学求是特聘教授,2024 年国家杰出青年基金获得者,浙江大学医学院附属第一医院骨髓移植中心科副主任,兼任中华医学会血液学分会淋巴细胞疾病学组委员、中国抗癌协会血液肿瘤专委会委员、中国研究型医院学会细胞研究与治疗专业委员会常务委员。近 5 年主持国家级及省部级项目 6 项,以第一或通讯作者(含共同)在 New England Journal of Medicine、Nature、Lancet Haematology、Cell Research 等期刊发表高水平论文 50 余篇。现任 Cell Transplantation 杂志编委。

摘要 嵌合抗原受体 T(CAR-T)细胞疗法是一种新兴的细胞免疫治疗手段。近年来,该疗法在治疗复发难治性 B 细胞来源的恶性血液病方面展现出显著成效。本综述回顾了我国 CAR-T 细胞治疗的发展历程,重点介绍了功能增强型、双靶点、新靶点和通用型等新型 CAR-T 细胞研发及临床转化进展。同时,深入探讨多种临床研究方案,以期未来的研究和临床实践提供新的思路与方向。

关键词 嵌合抗原受体 T 细胞疗法;功能增强型;新靶点;通用型;序贯治疗

中图分类号 R552 **文献标识码** A **DOI** 10.11768/nkjwzzzz20250202

Advances in clinical research of the application of chimeric antigen receptor T-cell therapy for the treatment of malignant hematological diseases in China TENG Yuan-yin^{1,2,3,4}, WANG Shu-yang^{1,2,3,4}, YANG Ting-ting^{1,2,3,4}, HUANG He^{1,2,3,4}, HU Yong-xian^{1,2,3,4}. ¹Bone Marrow Transplantation Center, the First Affiliated Hospital, School of Medicine, Zhejiang University, Zhejiang Hangzhou 310003, China; ²Liangzhu Laboratory, Zhejiang University Medical Center, Zhejiang Hangzhou 311121, China; ³Institute of Hematology, Zhejiang University, Zhejiang Hangzhou 310058, China; ⁴Zhejiang Province Engineering Laboratory for Stem Cell and Immunity Therapy, Zhejiang Hangzhou 310058, China
Corresponding author: HU Yong-xian, E-mail: 1313016@zju.edu.cn; HUANG He, E-mail: huanghe@zju.edu.cn

Abstract Chimeric antigen receptor-T (CAR-T) cell therapy represents an innovative form of cellular immunotherapy. In recent years, this therapeutic approach has shown remarkable efficacy in treating relapsed and refractory B-cell-derived hematological malignancies. This review summarizes the evolution of CAR-T cell therapy in China, emphasizing advancements in novel CAR-T cells, including functionally enhanced, dual-targeted, new-targeted, and universal CAR-T cells. Additionally, it explores various innovative treatment regimens in clinical applications, aiming to provide new perspectives and directions for future research and clinical practice.

Key words Chimeric antigen receptor-T therapy; Enhanced function; Novel targets; Universal chimeric antigen receptor-T; Sequential therapy

基金项目:国家自然科学基金(82270234;82425002;82341206);浙江省尖兵领雁攻关研究计划(2023C03060)

通信作者:胡永仙,E-mail:1313016@zju.edu.cn,浙江省杭州市余杭区文一西路1367号

黄河,E-mail:huanghe@zju.edu.cn,浙江省杭州市余杭区文一西路1367号

嵌合抗原受体 T (chimeric antigen receptor-T, CAR-T) 细胞治疗通过基因修饰向 T 细胞导入 CAR 编码基因, 实现不依赖于主要组织相容性复合体抗原递呈系统的特异性杀伤^[1]。CAR 分子包括识别肿瘤特异性抗原的单链抗体段、铰链区、跨膜段, 以及影响 CAR-T 细胞激活、扩增和杀伤的共刺激分子结构域与 CD3 ζ 结构域^[2]。

自 2017 年全球首个 CAR-T 疗法获美国食品药品监督管理局 (food and drug administration, FDA) 批准以来, CAR-T 疗法已被广泛应用于血液系统恶性疾病的治疗, 尤其是在复发/难治性 (relapsed/refractory, R/R) B 细胞来源的血液病方面取得显著疗效^[3]。单靶点 CAR-T 细胞治疗 R/R 急性 B 淋巴细胞白血病 (B-cell acute lymphoblastic leukemia, B-ALL)、非霍奇金淋巴瘤 (non-Hodgkin Lymphoma, NHL) 和多发性骨髓瘤 (multiple myeloma, MM) 的完全缓解 (complete remission, CR) 率可分别达 68% ~ 93%^[4]、43% ~ 59%^[5] 和 50%^[6]。然而, 仍然存在细胞因子释放综合征 (cytokine release syndrome, CRS)、神经毒性等不良反应以及缓解后复发等难题, 提示了新型 CAR-T 细胞的研究、转化及临床研究新方案探索的必要性^[7]。

近年来, 中国在 CAR-T 领域的发展迅猛, 无论是在基础研究、临床转化还是产业化方面都展现出强大的竞争力。中国拥有全球最大的血液系统恶性肿瘤患者群体, 为 CAR-T 疗法提供了丰富的临床研究资源。同时, 借助精准医学的快速发展, 中国科研团队探索了多种创新型 CAR-T 技术, 包括功能增强型、通用型 CAR-T, 双靶点或新靶点 CAR-T 以及 CAR-T 相关的序贯和联合治疗方案。本文旨在系统回顾中国在 CAR-T 疗法领域的发展历程, 总结关键技术突破与临床研究进展, 并探讨未来的挑战与机遇。

一、中国 CAR-T 细胞治疗的发展历史

2012 年, 中国首个 CAR-T 细胞临床试验由中国人民解放军总医院研究小组开展, 旨在研究针对 CD20 靶点的安全性和有效性。该研究标志着 CAR-T 细胞疗法在中国的起步^[8]。2013 年, 我国首次报道了 CD19 靶向 CAR-T 细胞治疗 B-ALL 临床研究结果, 为后续研究开展奠定了基础^[9]。2014 年, CAR-T 细胞疗法的研究逐渐增多, 陆续研发多种 CAR-T 细胞, 并针对不同靶点开展临床研究。2021 年, 国内首款 CAR-T 细胞产品阿基仑赛获批用于 R/R 大 B 细胞淋巴瘤治疗。同年, 南京传奇生物的

西达基奥仑赛获批用于治疗 R/R MM, 这标志着中国正式进入 CAR-T 疗法的商业化阶段^[10]。迄今为止, FDA 已批准 7 款 CAR-T 产品上市, 中国有 6 款 CAR-T 细胞产品获批上市。与此同时, 截至 2025 年 2 月 21 日, 我国在 ClinicalTrials.gov 上已注册 722 项 CAR-T 治疗临床试验 (全球共 1 417 项), 覆盖血液肿瘤、实体瘤和非恶性疾病等, 以血液肿瘤治疗最为成熟。

二、中国新型 CAR-T 细胞研发及临床转化

1. 功能增强型 CAR-T: 目前上市的 CD19 CAR-T 产品均为鼠源性, 因鼠源性 CAR-T 细胞存在较强免疫原性, 易诱发机体免疫排斥反应, 导致 CAR-T 细胞在患者体内持续时间较短, 从而影响疗效。2018 年, 徐州医科大学徐开林团队报道了国内首个人源化 CD19 CAR-T 治疗 R/R B-ALL 的研究成果, 纳入 15 例初次接受 CAR-T 治疗和 3 例鼠源 CAR-T 治疗后复发的患者, CR 率分别为 92.9% 和 33.3%, 且重度 CRS 和神经毒性的发生率仅 22.2% 和 5.6%^[11]。截至 2021 年 3 月, 该研究共纳入 52 例患者, CR/CR 伴不完全血液学恢复 (CR with incomplete count recovery, CRi) 率达 88.5%^[12]。北京大学朱军团队开展了一项针对抗 CD19 CAR-T 疗法的创新性研究, 以 CD19-BBz CAR (71) 为基础, 通过对 CD8 α 胞内外结构域进行优化改造, 筛选出具有更优性能的 CD19-BBz (86) 变体, 在增强 CAR-T 细胞抗凋亡能力的同时减少细胞因子的释放。研究结果表明, 54.5% 的患者达到 CR, 同时所有患者均未观察到明显的 CRS 及神经毒副作用^[13]。本中心联合华东师范大学刘明耀团队在全球范围内首次利用非病毒载体技术和 CRISPR/Cas9 技术, 研发了 PD1 定点敲除的 CD19 CAR-T 细胞, 在 R/R 淋巴瘤患者实现了 100% 的总体反应率和 87.5% 的 CR 率, 且无重度 CRS 发生^[14,15]。总体而言, 这些新型研发技术的持续优化以及基因编辑技术的应用显著提高了 CAR-T 疗效并降低了不良反应的发生率, 不仅为 R/R 患者提供了新的治疗希望, 也为 CAR-T 疗法未来在更广泛领域的应用及技术升级奠定了坚实基础。

2. 双靶点 CAR-T: 单一靶点 CAR-T 细胞疗法易因肿瘤抗原丢失或逃逸导致疗效下降和复发, 难以全面应对肿瘤异质性, 从而限制长期预后的改善。长江大学黄志平团队针对双靶点 BCMA/CD38 CAR-T 细胞治疗 R/R MM 展开了临床研究。在纳入的 16 例患者中, 13 例达到了严格完全缓解 (strin-

gent CR, sCR), 1 例患者达到了部分缓解 (partial remission, PR)。中位随访 11 个月后, 在获得 sCR 的患者中, 76.9% 的患者未出现复发, 表明双靶点 BCMA/CD38 CAR-T 细胞治疗 R/R MM 具有高反应率和低复发率^[16]。韩为东团队应用 CD19/CD20 CAR-T 细胞治疗 R/R NHL 患者 CR 率达 71%, 1 年无进展生存 (progression-free survival, PFS) 率为 64%, 进一步证实了双靶点 CAR-T 的长效性^[17]。杜娟团队和曹江团队分别发起了 BCMA/CD19 双特异 CAR-T 治疗高危 MM 的临床研究, 总体反应率分别为 100% 和 92%, 显示出其在水危新诊断的 MM 患者中的显著疗效^[18,19]。

3. 新靶点 CAR-T: CAR-T 治疗 T 细胞系、髓系血液系统疾病尚无成熟靶点, 因此新靶点的研发与转化可拓宽 CAR-T 细胞治疗疾病谱。针对 R/R CD7 阳性血液恶性肿瘤, 本中心开展了一项 CD7 CAR-T (RD13-01) 的临床研究, CR/CRi 率为 63.6%, 毒副反应可控, 证实 CD7 为有效安全治疗靶点^[20]。陆道培医院陆佩华团队临床研究进一步证实, 自然选择抗 CD7 CAR-T (NS7CAR) 在 R/R T 细胞急性淋巴细胞白血病 (T-cell acute lymphoblastic leukemia, T-ALL)/淋巴母细胞淋巴瘤 (T-lymphoblastic lymphoma, T-LBL) 患者中展现了良好的安全性与疗效^[21]。该团队的另外一项研究结果显示, 在接受 NS7CAR-T 治疗后, 94.4% 患者可达到微小残留病灶 (minimal residual disease, MRD) 阴性 CR, 整体应答率为 78%, 其中 56.3% 患者达到 CR, 21.9% 患者达到 PR^[22]。对于携带高危遗传学异常的 T-ALL/LBL 患者, CD7 CAR-T 治疗同样展现出潜在的治疗获益, 并在后续移植中保持无病生存状态^[23]。北京协和医学院冯晓明团队进一步开展 CD5 CAR-T 临床研究, 针对既往 CD7 CAR-T 治疗后失败患者, 开发了 CD5 基因编辑的 CAR-T 细胞治疗策略, CR/CRi 率可达 100%, 为 R/R T-ALL 患者提供新治疗手段^[24]。南开大学赵明峰团队开展 CLL1 CAR-T 细胞治疗 R/R 急性髓系白血病 (acute myeloid leukemia, AML) 临床研究, 共纳入 10 例患者, CR/CRi 率达 70%, 2 例合并重度感染死亡, 考虑与 CLL1 CAR-T 细胞清除正常粒细胞有关^[25]。对于 R/R MM, BCMA CAR-T 细胞治疗总有效率达 73% ~ 100%, 但仍有约 45% 患者治疗后面临复发, 且部分患者出现 BCMA 靶点阴性复发^[26]。针对此难题, 黄河团队开发了纳米抗体双表位 GPRC5D 新靶点 CAR-T 细胞 (OriCAR-017), 在 R/R MM 患者中总体

反应率达 100%, 其中包括 5 例在 BCMA CAR-T 治疗后复发患者^[27]。综上所述, 新靶点 CAR-T 在抗原逃逸、复发及长期疗效难题上取得重要进展, 并在 T-ALL、AML 及 MM 等领域展现良好前景。

4. 通用型 CAR-T: 与传统个体化制备的自体 CAR-T 细胞相比, 通用型 CAR-T (universal CAR-T, UCAR-T) 细胞利用健康供者来源 T 细胞, 并采用基因编辑技术对多个基因进行敲除或敲入, 不仅避免移植物抗宿主病 (graft-versus-host disease, GVHD) 的发生, 还可防止 UCAR-T 被宿主免疫系统清除, 可批量制备, 降低制备成本。制备完成的 UCAR-T 细胞冻存于液氮中, 患者随需随用, 实现现货供应, 大幅提升患者可及性^[28,29]。本中心与北恒生物公司任江涛团队合作研发国内首个 CD19/CD22 双靶点 UCAR-T (CTA101), 在 R/R B-ALL 患者临床研究中 CR/CRi 率达 83.3%^[30]。解放军 920 医院王三斌团队联合亘喜生物公司研发了 CD19/CD7 双靶点 UCAR-T (GC502), 在 4 例 R/R B-ALL 患者临床研究中, 3 例达到了 MRD 阴性的 CR/CRi^[31]。另外, 该团队开发了 CD7 UCAR-T (GC027) 产品, 在 12 例 R/R T-ALL 患者中, 91.7% 达到 CR/CRi, 其中 1 例患者 PFS 超过 3 年^[32]。上述研究均未观察到 GVHD 或神经毒性事件, 进一步证明了 UCAR-T 的有效性和安全性。综上, UCAR-T 在临床研究中展现了良好疗效和安全性, 克服了个体化制备局限, 未来有望在肿瘤治疗中发挥更广泛的应用潜力。

三、CAR-T 细胞治疗临床研究新方案

1. 不同靶点 CAR-T 细胞序贯输注: 序贯输注不同靶点 CAR-T 细胞可通过先后应用多种抗原靶点的 CAR-T 细胞, 来提高治疗的覆盖范围和 CAR-T 细胞的持续性。华中科技大学周剑峰团队采用靶向 CD19 和 CD22 的 CAR-T 细胞序贯方案, 治疗 R/R B-ALL 和 B-NHL 患者。结果显示, R/R B-ALL 患者的 MRD 阴性 CR 率达 96.0%, 中位 OS 为 31 个月; 而 B-NHL 患者的 CR 率为 50%, 中位 OS 为 18 个月^[33]。徐开林团队的 CD19 CAR-T 和 BCMA CAR-T 联合输注治疗 R/R MM 总反应率高达 95%^[34]。北京高博博仁医院潘静团队开展 CD19 CAR-T 和 CD22 CAR-T 细胞序贯治疗儿童 R/R B-ALL 患者临床研究, 证实序贯疗法可使疗效更持久, 18 个月 OS 率和无白血病生存 (leukemia-free survival, LFS) 率分别为 96% 和 80%, 为患儿提供长期的生存益处^[35]。本中心对 23 例 R/R B-ALL 成人患者进行序贯 CD19 和 CD22 CAR-T 细胞治疗, 1 年 OS 率和

LFS 率分别为 91.3% 和 67.1%。CRS 的发生率在 CD19 CAR-T 治疗中为 78.3%，而在 CD22 CAR-T 中下降至 39.1%，且未观察到严重的神经毒性^[36]。针对不同靶点的序贯 CAR-T 细胞治疗克服了抗原丢失或逃逸问题，显著降低复发风险并改善患者的长期生存率。其较高的 CR 率和良好的安全性使其成为 R/R 血液恶性肿瘤患者的有力选择，为无法进行移植的高风险患者提供了新的治疗选择。

2. CAR-T 桥接自体造血干细胞移植：自体造血干细胞移植 (autologous hematopoietic stem cell transplantation, auto-HSCT) 至今仍是 NHL 和 MM 等恶性血液肿瘤治疗中的关键手段，尤其适用于高危和 R/R 患者。作为桥接治疗，CAR-T 疗法不仅能够移除移植前清除体内的肿瘤负荷，减少疾病负担，还能够通过优化免疫环境提高 auto-HSCT 后的效果。海军军医大学杨建民团队报告该方案治疗 R/R 弥漫大 B 细胞淋巴瘤的 CR 率和 3 年 PFS 率均显著高于单纯 auto-HSCT 治疗 (CR 率 71% vs. 33%, PFS 率 80% vs. 44%)^[37]。苏州大学吴德沛团队在一项临床试验评估靶向 CD22 和 CD19 CAR-T 序贯治疗桥接 auto-HSCT 治疗 B-ALL 的安全性和有效性，共 12 例 B-ALL 患者入组，均在 CAR-T 桥接 auto-HSCT 后达到 MRD 阴性 CR，仅 1 例移植后第 7 个月复发，证明该桥接方案可降低患者复发率，延长生存时间，有望使 B-ALL 患者在 auto-HSCT 的情况下获得长期无病生存^[38]。

3. CAR-T 桥接异基因造血干细胞移植：CAR-T 细胞治疗与异基因造血干细胞移植 (allogeneic HSCT, allo-HSCT) 联合应用，已成为治疗复发或难治性血液系统恶性肿瘤的一个重要策略。CAR-T 细胞作为桥接治疗，可以在 allo-HSCT 之前对残留肿瘤负荷进行精准清除，降低移植后的复发风险。随后 allo-HSCT 通过输注来自健康供者的造血干细胞，重建患者的造血系统和免疫系统，为消除体内肿瘤细胞提供了更强的免疫监视。本中心牵头开展了一项全国多中心临床研究，评估 CD19 CAR-T 细胞治疗桥接 allo-HSCT 的疗效。结果表明桥接 allo-HSCT 的患者预后显著改善，对比未桥接移植患者，桥接移植患者 2 年 OS 率和 LFS 率分别从 36.4% 和 32.8% 提升到 77.0% 和 65.6%。此外，在移植前达到 MRD 阴性的患者复发风险显著降低，2 年累积复发率仅为 17.3%^[39]。北京博仁医院吴彤团队报道了 R/R T-ALL 患者接受 CAR-T 桥接移植者 1 年 OS 率和无病生存 (disease free survival, DFS) 率分别达

到了 77.8% 和 61.2%，与化疗达到 CR 后异体造血干细胞移植者相似，但显著高于挽救性移植者，且复发率和移植相关死亡率更低^[40]。近期该团队进一步回顾性分析了 90 例接受 CD7 CAR-T 桥接 allo-HSCT 治疗的 R/R T-ALL/LBL 患者的长期结局，揭示了该桥接疗法可显著改善化疗耐药 T-ALL/LBL 患者的长期 DFS，并获得了与化疗 CR 组相当的安全性和有效性^[41]。

然而部分患者耐受不了常规 allo-HSCT 过程中大剂量化疗或者长期免疫抑制剂使用会诱发感染、重要脏器功能毒性等^[42]。本中心创建了 CD7 CAR-T 与 allo-HSCT 序贯治疗的一体化策略，无需传统的清髓性预处理和 GVHD 预防药物，利用患者接受供者来源 CD7 CAR-T 细胞治疗后的造血和免疫抑制状态，不使用清髓性预处理化疗，直接回输同一供者的异基因造血干细胞。这一创新性方案旨在最大限度地避免化疗药物的毒副作用，并保障 CAR-T 细胞在患者体内的长期存续。同时，存续的 CAR-T 细胞可清除 CD7 阳性 T 细胞从而预防 GVHD，因此患者无需使用 GVHD 预防性免疫抑制剂。研究结果表明 10 例患者均在 CAR-T 细胞治疗后达到 CRi，1 年 OS 率和 DFS 率分别达 68% 和 54%，为常规治疗无效且无法耐受移植等治疗的终末期患者提供了一种治愈性治疗策略^[43]。

CAR-T 联合 allo-HSCT 在血液肿瘤治疗中前景可观，治疗方案的不断创新有望进一步提高安全性与疗效。与此同时，临床决策仍需根据患者具体情况综合权衡，优化桥接时机和预处理方案，以实现更高的长期生存获益。

四、展望

目前，我国 CAR-T 细胞研究正处于快速发展阶段。围绕新型 CAR-T 细胞的研发与转化以及新型临床治疗体系的构建，研发了一系列新靶点和功能增强 CAR-T 细胞并在临床研究中表现出很好的安全性和有效性。期待我国 CAR-T 细胞治疗技术在增强长期疗效、优化副作用管理和提升患者可及性等方面取得更多突破，为全球患者提供更加安全、高效且经济的中国方案。

参考文献

- 1 June CH, Sadelain M. Chimeric antigen receptor therapy[J]. N Engl J Med, 2018, 379(1): 64-73.
- 2 黄明, 胡珂嘉, 胡永仙, 等. 通用型嵌合抗原受体 T 细胞治疗的研究进展[J]. 中华血液学杂志, 2021, 42(9): 782-786.
- 3 Mitra A, Barua A, Huang L, et al. From bench to bedside: the history

- and progress of CAR T cell therapy [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1188049.
- 4 Liu S, Zhang X, Dai H, et al. Which one is better for refractory/relapsed acute B-cell lymphoblastic leukemia: Single-target (CD19) or dual-target (tandem or sequential CD19/CD22) CAR T-cell therapy? [J]. *Blood Cancer J*, 2023, 13(1): 60.
- 5 王诗媛, 曹江, 徐开林. 复发/难治性非霍奇金淋巴瘤 CAR-T 细胞治疗后的复发机制及应对策略 [J]. *中华血液学杂志*, 2020, 41(5): 437-440.
- 6 喻敏, 孔繁聪, 周玉兰, 等. BCMA CAR-T 治疗复发/难治性多发性骨髓瘤患者的长期疗效和影响因素分析 [J]. *中国肿瘤临床*, 2024, 51(7): 342-347.
- 7 Hwang WY, Takahashi S, Choi B, et al. Challenges in Global access to CAR-T cells: an Asian perspective [J]. *Blood Cell Ther*, 2024, 7(1): 10-13.
- 8 Wei J, Guo Y, Wang Y, et al. Clinical development of CAR T cell therapy in China: 2020 update [J]. *Cell Mol Immunol*, 2021, 18(4): 792-804.
- 9 Sun W, Liang AB, Huang H, et al. Strategies to optimize chimeric antigen receptor T-cell therapy in hematologic malignancies: Chinese experience [J]. *Haematologica*, 2023, 108(8): 2011-2028.
- 10 Cao X, Li W, Yu Y, et al. China enters CAR-T cell therapy era [J]. *Innovation (Camb)*, 2022, 3(1): 100197.
- 11 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.
- 12 Shi M, Li L, Wang S, et al. Safety and efficacy of a humanized CD19 chimeric antigen receptor T cells for relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia [J]. *Am J Hematol*, 2022, 97(6): 711-718.
- 13 Ying Z, Huang XF, Xiang X, et al. A safe and potent anti-CD19 CAR T cell therapy [J]. *Nat Med*, 2019, 25(6): 947-953.
- 14 Zhang J, Hu Y, Yang J, et al. Non-viral, specifically targeted CAR-T cells achieve high safety and efficacy in B-NHL [J]. *Nature*, 2022, 609(7926): 369-374.
- 15 Hu Y, Zu C, Zhang M, et al. Safety and efficacy of CRISPR-based non-viral PD1 locus specifically integrated anti-CD19 CAR-T cells in patients with relapsed or refractory Non-Hodgkin's lymphoma: a first-in-human phase I study [J]. *EClinicalMedicine*, 2023, 60: 102010.
- 16 Tang Y, Yin H, Zhao X, et al. High efficacy and safety of CD38 and BCMA bispecific CAR-T in relapsed or refractory multiple myeloma [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2022, 41(1): 2.
- 17 Tong C, Zhang Y, Liu Y, et al. Optimized tandem CD19/CD20 CAR-engineered T cells in refractory/relapsed B-cell lymphoma [J]. *Blood*, 2020, 136(14): 1632-1644.
- 18 Qiang W, Lu J, Jia Y, et al. B-Cell maturation antigen/CD19 dual-targeting immunotherapy in newly diagnosed multiple myeloma [J]. *JAMA Oncol*, 2024, 10(9): 1259-1263.
- 19 Shi M, Wang J, Huang H, et al. Bispecific CAR T cell therapy targeting BCMA and CD19 in relapsed/refractory multiple myeloma: a phase I/II trial [J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 3371.
- 20 Hu Y, Zhou Y, Zhang M, et al. Genetically modified CD7-targeting allogeneic CAR-T cell therapy with enhanced efficacy for relapsed/refractory CD7-positive hematological malignancies: a phase I clinical study [J]. *Cell Res*, 2022, 32(11): 995-1007.
- 21 Lu P, Liu Y, Yang J, et al. Naturally selected CD7 CAR-T therapy without genetic manipulations for T-ALL/LBL: first-in-human phase I clinical trial [J]. *Blood*, 2022, 140(4): 321-334.
- 22 Zhang X, Yang J, Li J, et al. Analysis of 60 patients with relapsed or refractory T-cell acute lymphoblastic leukemia and T-cell lymphoblastic lymphoma treated with CD7-targeted chimeric antigen receptor-T cell therapy [J]. *Am J Hematol*, 2023, 98(12): 1898-1908.
- 23 Zhang X, Wang T, Zhang Y, et al. Characteristics and therapeutic approaches for patients diagnosed with T-ALL/LBL exhibiting t(8;14) (q24; q11)/TCRA/D: MYC translocation [J]. *Leuk Lymphoma*, 2023, 64(13): 2133-2139.
- 24 Pan J, Tan Y, Shan L, et al. Allogeneic CD5-specific CAR-T therapy for relapsed/refractory T-ALL: a phase I trial [J]. *Nat Med*, 2025, 31(1): 126-136.
- 25 Jin X, Zhang M, Sun R, et al. First-in-human phase I study of CLL-1 CAR-T cells in adults with relapsed/refractory acute myeloid leukemia [J]. *J Hematol Oncol*, 2022, 15(1): 88.
- 26 张荔, 王莹, 徐开林. BCMA-CAR-T 细胞治疗多发性骨髓瘤后复发与耐药的机制及防治策略 [J]. *中华血液学杂志*, 2021, 42(9): 778-781.
- 27 Zhang L, Wang Y, Xu KL, et al. GPRC5D CAR T cells (OriCAR-017) in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (POLARIS): a first-in-human, single-centre, single-arm, phase I trial [J]. *Lancet Haematol*, 2023, 10(2): e107-e116.
- 28 Bedoya DM, Dutoit V, Migliorini D. Allogeneic CAR T cells: an alternative to overcome challenges of CAR T cell therapy in glioblastoma [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 640082.
- 29 Zhao J, Lin Q, Song Y, et al. Universal CARs universal T cells and universal CAR T cells [J]. *J Hematol Oncol*, 2018, 11(1): 132.
- 30 Hu Y, Zhou Y, Zhang M, et al. CRISPR/Cas9-Engineered universal CD19/CD22 dual-targeted CAR-T cell therapy for Relapsed/Refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia [J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(10): 2764-2772.
- 31 Li S, Yuan Z, Liu L, et al. P370: Early results of a safety and efficacy study of allogeneic TRUUCAR? GC502 in patients with relapsed /refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia (R/R B-ALL) [C]. *HemaSphere*, 2022, 6(0): 270-271.
- 32 Li S, Wang X, Liu L, et al. CD7 targeted "off-the-shelf" CAR-T demonstrates robust in vivo expansion and high efficacy in the treatment of patients with relapsed and refractory T cell malignancies [J]. *Leukemia*, 2023, 37(11): 2176-2186.
- 33 Cao Y, Xiao Y, Wang N, et al. CD19/CD22 chimeric antigen receptor T cell cocktail therapy following autologous transplantation in patients with relapsed/refractory aggressive B cell lymphomas [J]. *Transplant Cell Ther*, 2021, 27(11): 910. e1-910. e11.
- 34 Yan Z, Cao J, Cheng H, et al. A combination of humanised anti-CD19 and anti-BCMA CAR T cells in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: a single-arm, phase 2 trial [J]. *Lancet Haematol*, 2019, 6(10): e521-e529.

- 35 Pan J,Tang K,Luo Y,et al. Sequential CD19 and CD22 chimeric antigen receptor T-cell therapy for childhood refractory or relapsed B-cell acute lymphocytic leukaemia: a single-arm, phase 2 study[J]. Lancet Oncol,2023,24(11):1229-1241.
- 36 Yang T,Dong Y,Zhang M,et al. Prominent efficacy and good safety of sequential CD19 and CD22 CAR-T therapy in relapsed/refractory adult B-cell acute lymphoblastic leukemia[J]. Exp Hematol Oncol, 2025,14(1):2.
- 37 Wang T,Xu L,Gao L,et al. Chimeric antigen receptor T-cell therapy combined with autologous stem cell transplantation improved progression-free survival of relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma patients: A single-center,retrospective,cohort study[J]. Hematol Oncol,2022,40(4):637-644.
- 38 Qiu Y,Wan CL,Xu MZ,et al. Safety and efficacy of CD22 and CD19 CAR-T bridging auto-HSCT as consolidation therapy for AYA and adult B-ALL[J]. Blood Cancer J,2023,13(1):66.
- 39 Zhao H,Wei J,Wei G,et al. Pre-transplant MRD negativity predicts favorable outcomes of CAR-T therapy followed by haploidentical HSCT for relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia: a multi-center retrospective study[J]. J Hematol Oncol,2020,13(1):42.
- 40 Li Z,Wang X,Wen X,et al. S240: CD7 chimeric antigen receptor T cells bridging to allogeneic hematopoietic stem cell transplantation improved disease-free survival in refractory/relapsed T-cell acute lymphoblastic leukemia[C]. HemaSphere,2022,6(0):141-142.
- 41 Li Z,Zheng Q,Yang K,et al. CD7 CART therapy bridging Allo-HSCT remarkably improves long-term DFS in refractory/relapsed T-ALL/LBL[J]. Transplant Cell Ther,2025,31(2):73. e1-73. e11.
- 42 Arnaout K,Patel N,Jain M,et al. Complications of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. Cancer Investigation,2014,32(7):349-362.
- 43 Hu Y,Zhang M,Yang T,et al. Sequential CD7 CAR T-cell therapy and allogeneic HSCT without GVHD prophylaxis[J]. N Engl J Med, 2024,390(16):1467-1480.

(2025-01-15 收稿)

欢迎订阅 2026 年《内科急危重症杂志》

《内科急危重症杂志》于 1995 年由国家科委批准,中华人民共和国教育部主管,华中科技大学同济医学院主办,同济医院承办。1997 年被清华全文期刊数据库收录,2001 年被中国科技信息研究所万方数据库收录,2002 年被列入国家科技部中国科技论文统计源期刊和中国科技核心期刊。历年公布的被引用总次数呈逐年上升势态,表明本刊在学术交流中的重要作用。

《内科急危重症杂志》是我国第一个以内科各专科及神经内科、传染科、皮肤科、ICU 等临床急危重症为主要内容的杂志。以广大临床医师及医学院校师生和有关科研人员为主要读者对象。其宗旨和任务是刊载大内科范围急危重症医学领域的临床诊治经验总结,以及紧密结合临床的基础研究,国内外重症监护(ICU)新进展等。设有:专家论坛、临床研究、基础研究、诊疗经验、临床病例讨论、个案等栏目。特色是每期邀请国内著名专家就某一专题谈国内外最新诊断治疗指南与临床治疗经验。本刊编辑部从 2014 年 6 月起,开始使用新的投稿采编系统平台。作者、读者可通过网站首页进行投稿和稿件审理状态查询。

《内科急危重症杂志》为双月刊,大 16 开,96 页。国际刊号:ISSN1007-1042,国内统一刊号:CN42-1394/R。每册 12 元,全年 6 期 72 元,热忱欢迎广大医务工作者订阅和积极投稿。

订阅方式:全国各地邮局,邮发代号 38-223。漏订可直接与编辑部联系。

编辑部地址:武汉市解放大道 1095 号同济医院《内科急危重症杂志》编辑部

邮政编码:430030 **电话:**027-69378378

E-mail:nkjwzzzz@163.com **网址:**http://nkjwzzzz.chmed.net