

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.06.035  
View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2019.06.035>

## CAR-T 细胞免疫疗法的临床应用与进展

邹露 综述 李丽敏，孟红彬，周晋 审校

(哈尔滨医科大学附属第一医院血液内科，哈尔滨 150001)

**[摘要]** 复发或难治性急性淋巴细胞白血病(relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia, R/R ALL)的预后极其不佳，但随着嵌合抗原受体(chimeric antigen receptor, CAR)T细胞免疫疗法的引入患者预后已明显得到改善。CAR-T细胞免疫疗法独特的临床毒性及因免疫逃逸而导致的后期复发仍是当下医务工作者急需解决的问题。

**[关键词]** 复发或难治性急性淋巴细胞白血病；嵌合抗原受体T细胞免疫疗法；免疫逃逸；临床毒性

## Clinical application and progress in CAR-T cell immunotherapy

ZOU Lu, LI Limin, MENG Hongbin, ZHOU Jin

(Department of Hematology, First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China)

**Abstract** The prognosis of relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia (R/R ALL) is extremely poor, but with the introduction of chimeric antigen receptor (CAR) T cell immunotherapy. The prognosis has improved significantly. The unique clinical toxicity of CAR-T cell immunotherapy and the late recurrence due to immune escape are still urgent problems for current medical workers.

**Keywords** relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia; chimeric antigen receptor-T cell immunotherapy; immune escape; clinical toxicity

嵌合抗原受体(chimeric antigen receptor, CAR)T细胞免疫疗法是利用抗体衍生的单链可变片段(single-chain variable fragment, scFv)的CAR以非主要组织相容性复合物(major histocompatibility complex, MHC)依赖的方式选择性地靶向表达相关抗原的肿瘤细胞从而治愈肿瘤性疾病的新型疗法。自CAR-T细胞免疫疗法引用至今已明显改善部分血液肿瘤疾病，如复发或难治性急性淋巴细胞白血病(relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia, R/R ALL)的预后极差，患者5年总生存

率(overall survival, OS)可低至7%。在获得美国食品药品管理局批准后，抗CD19 CAR-T细胞疗法已成为R/R B-ALL的主要治疗选择。在用第二代抗CD19 CAR-T细胞治疗的R/R ALL患者中观察到67%~90%的缓解率，但7%~26%患者在接受CAR-T细胞治疗后复CD19<sup>-</sup>ALL。

关于CAR-T细胞治疗后肿瘤复发的机制众说纷纭，现主要认为白血病细胞中CD19的缺失和CAR-T细胞功能障碍是CD19-CAR-T细胞治疗患者的主要复发机制，与肿瘤免疫逃逸有关。有报道<sup>[1]</sup>

认为CD19外显子的可变剪接去除了CAR的识别表位，并可能同时伴有CD19蛋白下调。而鉴于部分复发后的患者可检测到髓样免疫表型，有部分观点认为免疫逃逸可能是由于先前存在的CD19<sup>-</sup>骨髓克隆细胞选择性生长或者是B-ALL向髓样白血病逆向分化<sup>[2]</sup>。肿瘤微环境的改变在复发中也十分重要包括：肿瘤抗原表达的丧失，肿瘤表面人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)的下调。募集免疫抑制性调节性T细胞(regulatory T cell, Tregs)、骨髓来源的抑制细胞(myeloid derived suppressor cells, MDSC)或肿瘤相关的M2样巨噬细胞，这些细胞通过分泌免疫抑制蛋白，上调抑制性受体(PD-1, TIM-3, LAG-3, TIGIT和KLGR-1)，或在肿瘤和基质细胞上上调抑制性配体(programmed death-1, PD-L1)来诱导T细胞功能障碍<sup>[3]</sup>。

## 1 CAR-T 细胞疗法的临床毒性及机制

### 1.1 炎症细胞因子释放综合征

炎症细胞因子释放综合征(cytokine-release syndrome, CRS)是T细胞活化的“靶向效应”，T细胞受体结合同源抗原，靶细胞死亡，细胞因子和趋化因子释放扩增，然后单核细胞，巨噬细胞，NK细胞和树突细胞对细胞因子加工从而引发一系列临床症状。对于ALL患者而言，CRS通常在CAR-T细胞输注后的7~14 d内发生。其发生率和严重程度与CAR-T细胞输注时的肿瘤负荷、CAR-T细胞扩增峰值及与高水平的炎症标志物和细胞因子(包括C-反应蛋白、铁蛋白、干扰素- $\gamma$ 和IL-6)相关。根据肿瘤负荷的多少给予患者减少和强化的淋巴细胞清除方案，并遵循剂量递增输注原则输注CAR-T细胞，已成功地降低了严重CRS的临床风险<sup>[4]</sup>。但CAR-T疗法的抗肿瘤活性不是由疾病严重程度决定的，因为没有经历CRS的患者可能仍然对治疗有反应<sup>[5]</sup>。一般认为，轻至中度CRS(即1~2级)是自限性的，仅需要支持性治疗， $\geq 3$ 级CRS需要医疗干预<sup>[6]</sup>，通常给予细胞因子定向治疗和皮质类固醇激素处理，细胞因子定向治疗包括抑制IL-6受体信号转导的托珠单抗和抑制肿瘤坏死因子信号转导的依那西普。因IL-6通常在CRS强化期间增加，托珠单抗的使用更为广泛，但长期使用感染风险增加。有研究<sup>[7]</sup>显示托珠单抗可迅速改善CRS，而不会对CAR-T细胞的扩增、持续性及患者的缓解持久性产生任何有害影响。长期(如1个月)及大量使用皮质类固醇激素可能抑制CAR-T细胞扩增并降低患者的缓解持久性，这与后期复发有关。

最近有研究<sup>[8]</sup>显示：输注高剂量CAR-T细胞、淋巴细胞清除前的血小板减少症、未选择CD8<sup>+</sup>中枢记忆T细胞制造CAR-T细胞及使用环磷酰胺和氟达拉滨的淋巴细胞清除方案是CRS的独立预测因子，前四项与CRS风险增加相关，并提出内皮激活可能与严重CRS临床表现有关， $\geq 4$ 级CRS的患者消耗性凝血病更常见且更严重，并且具有更严重和延长的血小板减少症。与铁蛋白或其他细胞因子相比，CAR-T细胞输注36 h内发热 $\geq 38.9$  °C及血清人单核细胞趋化蛋白-1浓度 $\geq 1\ 343.5$  pg/mL对发展 $\geq 4$ 级CRS的患者预测作用更好。

### 1.2 CAR-T 细胞相关性脑病综合征

CAR-T细胞相关性脑病综合征(CAR-T-cell-related encephalopathy syndrome, CRES)患者通常在治疗后8周内出现认知改变，可能包括癫痫发作和脑水肿，但大多数情况下表现为失语症和脑炎而没有异常的影像学表现<sup>[9]</sup>。患者可见脑脊液中蛋白水平升高，脑电波呈弥漫性全身性减慢或癫痫样放电，而没有明显的活动性癫痫发作。CRES与治疗前高肿瘤负荷、CAR-T细胞扩增峰值增高以及血液中早期和更高水平的促炎细胞因子显著相关。CRES的机制尚不确定但不完全独立CRS，CRS消退后出现的CRES往往更严重(癫痫发作，痴呆)和更持久<sup>[10]</sup>。在CRS等级较高的患者中观察到更严重的CRES<sup>[11]</sup>。CRS引起的心、肾和肝功能障碍也可导致中毒性脑病。患者常具有与CRES等级相关的血脑屏障(blood brain barrier, BBB)破坏证据。中枢神经系统(central nervous system, CNS)中B-ALL细胞的存在也可能导致神经毒性，CAR-T细胞治疗后患者的脑脊液(cerebrospinal fluid, CSF)分析显示CAR-T细胞被运输到CNS，并且先前CSF中有白血病证据的患者在CAR-T细胞治疗后显示出病灶清除，且在长期随访中未观察到CNS复发的证据，表明在CNS中可能存在CAR-T细胞持续抗白血病活性<sup>[12]</sup>。与CRS一样，CRES的医学干预是托珠单抗和皮质类固醇。由于托珠单抗和其他单克隆抗体药物不能通过BBB，皮质类固醇是治疗颅内CRS的首选药物。目前没有证据表明预防用药(如抗癫痫药)可减少神经系统并发症和严重程度<sup>[13]</sup>。新概述的鼠模型<sup>[14]</sup>表明阻断IL-1可能会消除CRS和神经毒性，为治疗干预提供了新方法。幸运的是，大多数患者在神经系统并发症消退后并没有长期的神经功能缺损。

### 1.3 B 细胞发育不良

CAR-T细胞靶向表达CD19的正常B细胞从而导

致B细胞发育不良<sup>[15]</sup>。B细胞再生障碍可持续一年或更长时间。在某种程度上，持续性B细胞发育不良提示活性CAR-T细胞的持续存在。有研究<sup>[16]</sup>显示IgG1单克隆抗体西妥昔单抗靶向表皮生长因子受体在小鼠过继转移模型的早期和晚期消除CD19 CAR-T细胞，导致正常功能性B细胞的完全和永久恢复，而未见肿瘤复发。目前临床对于CAR-T治疗后B细胞发育不良的患者通常使用抗生素预防感染和输注丙种球蛋白提升免疫力等对症治疗，直至B细胞恢复。

#### 1.4 CAR-T治疗后感染

有研究<sup>[17]</sup>显示：80%的首次感染是在CAR-T输注后的前10 d内，常见耐药性革兰阴性菌感染，超过30 d，则以病毒感染为主；感染常发生于接受较高剂量CAR-T细胞治疗，CRS/CRES较严重，接受tocilizumab或皮质类固醇治疗CRS/CRES，或CAR-T输注后转ICU治疗的患者，与免疫损伤有关。CRS期间出现的严重感染包括呼吸道病毒，CMV，人类疱疹病毒-6或EBV病毒血症，艰难梭菌结肠炎，胆管炎和病毒性脑炎<sup>[9]</sup>。

CAR-T输注后的其他不良反应还包括：噬血细胞性淋巴组织细胞增多症(hemophagocytic lymphohistiocytosis/macrophage activation system, HLH/MAS)其许多特征与CRS的特征重叠，因此，CRS和HLH/MAS可能是一系列全身性炎症性疾病的一部分。暴发性HLH/MAS通常对抗IL-6抑制剂有反应，但对皮质类固醇治疗无效。CAR-T特异性作用于碳酸酐酶IX可导致胆汁淤积；接受病毒转导CAR-T细胞的患者还可能存在插入诱变和致癌扩增的危险，部分患者可出现过敏反应。

### 2 遗传差异与免疫疗法疗效相关

ALL的遗传谱包括复发的染色体畸变以及基因突变。与儿科ALL患者相比，成人ALL的特征是高风险细胞遗传异常发生频率较高，有利遗传异常的发生率较低。如费城染色体(ph)，即t(9;22)(q34;q11)，是最常见的细胞遗传学异常，可在约25%的成年人患者中观察到。Ph<sup>+</sup>ALL是一种高风险遗传突变，与低反应率和短暂的缓解期相关；但通过常规使用酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKIs)可使其预后得到显著改善。Ph样ALL基因表达谱类似于Ph<sup>+</sup>ALL，但没有t(9;22)，预后不良，超过90%的患者具有激酶激活突变，可选择TKI治疗。50%的Ph样ALL患者具有CRLF2的重排，可在15%的高危B-ALL成人中观察到，它

与不良后果相关。在Ph<sup>+</sup>ALL和Ph样ALL患者中，IKZF1缺失发生率较高，与不良预后相关，但患者可从早期的异基因造血干细胞移植中获益。在7%的成人ALL中可见染色体11q23上的MLL基因重新排列，这与预后较差有关；患者通常表现出高白细胞计数，骨髓标志物异常表达和缺乏CD10表达，MLL基因重排是化疗后ALL患者中观察到的常见遗传异常<sup>[18]</sup>。而被归类为与更好结果相关的高超二倍性染色体组(>50个染色体)和t(12;21)(ETV6-RUNX1)，在儿童患者中更常见<sup>[18]</sup>。

解释某些成人癌症与儿科癌症对免疫治疗存在反应差异的假设之一是突变负荷的存在影响患者对免疫治疗的反应。如检查点抑制剂是通过MHC呈递肿瘤细胞新抗原从而刺激T细胞介导抗肿瘤反应<sup>[19]</sup>。肿瘤中的高突变负荷可致出现更多的新抗原和更具免疫原性的肿瘤细胞<sup>[20]</sup>。而新抗原的数量越多，用检查点抑制剂成功治疗的概率就越高。与成人患者相比，儿科癌症一般不具有高突变率<sup>[21]</sup>。这限制了免疫疗法在儿科癌症中的应用。临床前数据<sup>[22]</sup>表明：如果治疗局限于单一方法，肿瘤可迅速对免疫治疗产生抵抗力。因此，可能需要多种免疫治疗剂的组合来克服儿科癌症免疫疗法中的这些挑战。

### 3 降低CAR-T治疗毒性

通过创建更安全的CAR、遵循剂量递增输注原则，控制炎性细胞因子并使用适当和有效的医疗干预可明显降低CAR-T治疗的临床毒性。靶向多种肿瘤抗原(CD22, CD20, CD30和CD123)可增强CAR-T细胞肿瘤特异性，减少抗原逃逸的机会并提高安全性<sup>[23]</sup>；亲和力优化的CAR变体可以根据靶抗原的不同表达水平区分异常和健康的细胞<sup>[24]</sup>。已经证明低亲和力CAR对表达高水平相关抗原的癌细胞具有强细胞毒性，对表达低水平抗原的正常细胞则毒性较小或无反应<sup>[25]</sup>。然而使用低亲和力CAR是否会增加肿瘤逃逸的机会应进一步研究。通过引入自杀和/或消除开关已经实现了CAR-T细胞活性的选择性终止，这是实现安全性和解决毒性另一可行方式，但体内CAR-T细胞消融同时也伴随着免疫监视的损失。

体内T细胞的显著扩增和持久性被认为是临床疗效的关键预测因子，与患者预处理方案，T细胞的离体培养，T细胞衰竭的发展、CAR的分子构建等因素相关。临床前模型<sup>[26]</sup>表明淋巴细胞清除会为T细胞扩增创造一个稳态空间，耗尽调节性T细胞，并且激活先天免疫细胞从而导致输注的抗肿

瘤CD8<sup>+</sup> T细胞更好地植入。典型的预处理方案是环磷酰胺和氟达拉滨，但可能与延长的细胞免疫缺陷有关。T细胞体外培养需要仔细评估产品中的微小残留，最近报道<sup>[27]</sup>了因CAR-T细胞生产过程中CAR的意外引入形成“CAR-癌细胞”导致治疗失败的案例。有研究表明<sup>[28]</sup>：与分化程度较高的T细胞相比，低分化T细胞亚群(包括幼稚和记忆干细胞)的体内扩增、持久性和抗肿瘤效应更好。而缩短T细胞的体外扩增时间将限制T细胞分化、简化生产方法及增加获取率<sup>[29]</sup>。研究<sup>[30]</sup>表明T细胞在体外扩增期间暴露于IL-7, IL-15或IL-21可保持较低分化状态并改善体内持久性。与Th1或非极化T细胞相比，Th17细胞用作过继性免疫治疗的T细胞来源时可能具有增强的抗肿瘤作用，因为它们具有更高的体内存活率，自我更新能力和抗衰老能力<sup>[31]</sup>。共刺激结构域与T细胞持久性和抗肿瘤作用明显相关，常见的含CD28的CAR具有更大的初始抗肿瘤活性，而4-1BB则可增强CAR-T细胞持久性并减轻T细胞损耗，其他尚处于临床前试验研究的共刺激结构域包括CD27, OX40和ICOS。结合两个共刺激域的第三代CAR，通常一个来自CD28家族(CD28或ICOS)和一个来自TNFR家族(4-1BB或OX40)，可激活不同的下游信号，将T细胞的效力与长期持续性相结合，是临床评估的有希望替代疗法<sup>[32]</sup>。

与其他疗法组合也可提升CAR-T疗法的疗效。依鲁替尼是Bruton酪氨酸激酶的不可逆抑制剂，是B细胞信号转导和生长的关键组成部分。临床前数据<sup>[33]</sup>显示：依鲁替尼可降低T细胞上的PD-L1表达，增强CAR-T的细胞植入和抗肿瘤活性。正在积极研究将CAR-T细胞疗法与检查点抑制(基于PD-1/PD-L1相互作用)相结合的策略。一项1/2期临床试验<sup>[34]</sup>评估了检查点抑制剂PD-1阻断抗体对CD19-CAR-T细胞治疗失败的B细胞淋巴瘤患者的影响，随着CD19-CAR-T细胞的再扩增，在一部分患者中已显示出临床疗效(NCT02650999)。现在备受关注的溶瘤病毒(oncolytic virus, OV)通过表达相关细胞因子增加肿瘤中CAR-T细胞的聚集并调节肿瘤微环境从而增强荷瘤小鼠的存活<sup>[35]</sup>，其还可释放双特异性T细胞接合物，增强CAR-T细胞在肿瘤中的归巢和活化，解决由抗原丧失或抗原表达异质性引起的肿瘤逃逸和提高存活率<sup>[36]</sup>。对于CAR-T与移植的关系，有研究<sup>[37]</sup>显示CAR-T细胞治疗后MRD转阴的患者随后接受造血干细胞移植可降低肿瘤复发率。而无论是否进行异基因移植作为输CAR-T后的巩固治疗，CAR-T治疗都可能是有益的<sup>[38]</sup>。

## 4 结语

CAR-T细胞免疫疗法不仅在血液系统恶性疾病中取得了显著的成功，其在实体肿瘤中也有一定疗效，了解肿瘤免疫逃逸机制、进一步改良CAR构建体、多种疗法相结合及工业化培养“现成”CAR-T细胞等将降低CAR-T治疗费用、提升疗效及减轻毒性，从而使更多的患者从中获益。

## 参考文献

1. Sotillo E, Barrett DM, Black KL, et al. Convergence of acquired mutations and alternative splicing of CD19 enables resistance to CART-19 immunotherapy[J]. *Cancer Discov*, 2015, 5(12): 1282-1295.
2. Gardner R, Wu D, Cherian S, et al. Acquisition of a CD19-negative myeloid phenotype allows immune escape of MLL-rearranged B-ALL from CD19 CAR-T-cell therapy[J]. *Blood*, 2016, 127(20): 2406-2410.
3. Najjar YG, Rayman P, Jia X, et al. Myeloid-derived suppressor cell subset accumulation in renal cell carcinoma parenchyma is associated with intratumoral expression of IL1beta, IL8, CXCL5, and Mip-1alpha[J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(9): 2346-2355.
4. Lee DW 3rd, Stetler-Stevenson M, Yuan CD, et al. Safety and response of incorporating CD19 chimeric antigen receptor T cell therapy in typical salvage regimens for children and young adults with acute lymphoblastic leukemia[J]. *Blood*, 2015, 126: Abstract 684.
5. Bonifant CL, Jackson HJ, Brentjens RJ, et al. Toxicity and management in CAR T-cell therapy[J]. *Mol Ther Oncolytics*, 2016, 3: 16011.
6. 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.
7. Davila ML, Riviere I, Wang X, et al. Efficacy and toxicity management of 19-28z CAR T cell therapy in B cell acute lymphoblastic leukemia[J]. *Sci Transl Med*, 2014, 6(224): 224ra25.
8. Hay KA, Hanafi LA, Li D, et al. Kinetics and biomarkers of severe cytokine release syndrome after CD19 chimeric antigen receptor-modified T cell therapy[J]. *Blood*, 2017, 2017, 130(21): 2295-2306.
9. Brudno JN, Kochenderfer JN. Toxicities of chimeric antigen receptor T cells: recognition and management[J]. *Blood*, 2016, 127(26): 3321-3330.
10. Neelapu SS, 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.
11. Park JH, Riviere 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.
12. Rheingold SR, Chen LN, Maude SL, et al. Efficient trafficking of

- chimeric antigen receptor (CAR)-modified T cells to CSF and induction of durable CNS remissions in children with CNS/combined relapsed/refractory ALL[A]. *Blood*, 2015, 126: Abstract 3769.
13. Turtle CJ, Hanafi LA, Berger C, et al. CD19 CAR-T cells of defined CD4<sup>+</sup>:CD8<sup>+</sup> composition in adult B cell ALL patients[J]. *J Clin Invest*, 2016, 126(6): 2123-2138.
  14. Ruella M, June CH. Predicting dangerous rides in CAR T cells: bridging the gap between mice and humans[J]. *Mol Ther*, 2018, 26(6): 1401-1403.
  15. Ruella M, June CH. Chimeric antigen receptor T cells for B cell neoplasms: choose the right CAR for you[J]. *Curr Hematol Malig Rep*, 2016, 11(5): 368-384.
  16. Paszkiewicz PJ, Fräße SP, Shivani S, et al. Targeted antibody-mediated depletion of murine CD19 CAR T cells permanently reverses B cell aplasia[J]. *J Clin Invest*, 2016, 126(11): 4262-4272.
  17. Hill JA, Li D, Hay KA, et al. Infectious complications of CD19-targeted chimeric antigen receptor-modified T-cell immunotherapy[J]. *Blood*, 2018, 131(1): 121-130.
  18. Aldoss I, Dagis A, Palmer J, et al. Therapy-related ALL: cytogenetic features and hematopoietic cell transplantation outcome[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2015, 50(5): 746-748.
  19. Majzner RG, Heitzeneder S, Mackall CL. Harnessing the immunotherapy revolution for the treatment of childhood cancers[J]. *Cancer Cell*, 2017, 31(4): 476-485.
  20. Champiat S, Ferté C, Lebel-Binay S, et al. Exomics and immunogenetics: bridging mutational load and immune checkpoints efficacy[J]. *Oncimmunology*, 2014, 3(1): e27817.
  21. Lawrence MS, Stojanov P, Polak P, et al. Mutational heterogeneity in cancer and the search for new cancer-associated genes[J]. *Nature*, 2013, 499(7457): 214-218.
  22. Lussier DM, Johnson JL, Hingorani P, et al. Combination immunotherapy with alpha-CTLA-4 and alpha-PD-L1 antibody blockade prevents immune escape and leads to complete control of metastatic osteosarcoma[J]. *J Immunother Cancer*, 2015, 3(8): 21.
  23. Fry TJ, Shah NN, Orentas RJ, et al. CD22-targeted CAR T cells induce remission in B-ALL that is naive or resistant to CD19-targeted CAR immunotherapy[J]. *Nat Med*, 2018, 24(1): 20-28.
  24. Johnson LA, June CH. Driving gene-engineered T cell immunotherapy of cancer[J]. *Cell Res*, 2017, 27: 38-58.
  25. Caruso HG, Hurton LV, Najjar A, et al. Tuning sensitivity of CAR to EGFR density limits recognition of normal tissue while maintaining potent antitumor activity[J]. *Cancer Res*, 2015, 75: 3505-3518.
  26. Klebanoff CA, Khong HT, Antony PA, et al. Sinks, suppressors and antigen presenters: how lymphodepletion enhances T cell-mediated tumor immunotherapy[J]. *Trends Immunol*, 2005, 26(2): 111-117.
  27. 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.
  28. Fraietta JA, Lacey SF, Orlando EJ, et al. Determinants of response and resistance to CD19 chimeric antigen receptor (CAR) T cell therapy of chronic lymphocytic leukemia[J]. *Nat Med*, 2018, 24(5): 563-571.
  29. Ghassemi S, Nunez-Cruz S, O'Connor RS, et al. Reducing ex vivo culture improves the antileukemic activity of chimeric antigen receptor (CAR) T cells[J]. *Cancer Immunol Res*, 2018, 6(9): 1100-1109.
  30. Xu Y, Zhang M, Ramos CA, et al. Closely related T-memory stem cells correlate with in vivo expansion of CAR. CD19-T cells and are preserved by IL-7 and IL-15[J]. *Blood*, 2014, 123(24): 3750-3759.
  31. Bowers JS, Nelson MH, Majchrzak K, et al. Th17 cells are refractory to senescence and retain robust antitumor activity after long-term ex vivo expansion[J]. *JCI Insight* 2017, 2(5): e90772.
  32. Guedan S, Posey AD Jr, Shaw C, et al. Enhancing CAR T cell persistence through ICOS and 4-1BB costimulation[J]. *JCI Insight*, 2018, 3(1): 96976.
  33. Fraietta JA, Beckwith KA, Patel PR, et al. Ibrutinib enhances chimeric antigen receptor T-cell engraftment and efficacy in leukemia[J]. *Blood*, 2016, 127(9): 1117-1127.
  34. Chong EA, Melenhorst JJ, Lacey SF, et al. PD-1 blockade modulates chimeric antigen receptor (CAR)-modified T cells: refueling the CAR[J]. *Blood*, 2017, 129(8): 1039-1041.
  35. Watanabe K, Luo Y, Da T, et al. Pancreatic cancer therapy with combined mesothelin-directed chimeric antigen receptor T cells and cytokine-armed oncolytic adenoviruses[J]. *JCI Insight*, 2018, 3(7): 99573.
  36. Wing A, Fajardo CA, Posey AD Jr, et al. Improving CART-cell therapy of solid tumors with oncolytic virus-driven production of a bispecific T-cell engager[J]. *Cancer Immunol Res*, 2018, 6(5): 605-616.
  37. Shalabi H, Delbrook C, Stetler-Stevenson M, et al. Chimeric antigen receptor t-cell (CAR-T) therapy can render patients with all into PCR-negative remission and can be an effective bridge to transplant (HCT)[A]. Pittsburgh: The 2018 ASPHO conference, 2018.
  38. Lee DW, Kochenderfer JN, 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.

**本文引用:** 邹露, 李丽敏, 孟红彬, 周晋. CAR-T细胞免疫疗法的临床应用与进展[J]. 临床与病理杂志, 2019, 39(6): 1362-1366. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.06.035

**Cite this article as:** ZOU Lu, LI Limin, YU Hongjuan, MENG Hongbin, ZHOU Jin. Clinical application and progress in CAR-T cell immunotherapy[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2019, 39(6): 1362-1366. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.06.035