

2023 年 CAR-T 细胞在血液恶性肿瘤治疗的研究进展

李 珊^{1,2}, 梁书洁¹, 赖沛龙^{1,2}, 杜 欣¹

(1. 血液科, 南方医科大学附属广东省人民医院(广东省医学科学院), 广州 510080;

2. 广州中医药大学研究生院, 广州 510006)

[关键词] 血液恶性肿瘤; 嵌合抗原受体 T 细胞疗法; 细胞免疫疗法

[中图分类号] R733.7

[文献标识码] A

DOI: 10.12019/j.issn.1671-5144.2023.06.002

Research Advances in CAR-T Cell Therapy for Hematologic Malignancies in 2023 // LI Shan^{1,2}, LIANG Shu-jie¹, LAI Pei-long^{1,2}, DU Xin¹

Keywords: hematologic malignancies; chimeric antigen receptor T cell therapy; cellular immunotherapy

Authors' address: 1. Department of Hematology, Guangdong Provincial People's Hospital (Guangdong Academy of Medical Sciences), Southern Medical University, Guangzhou 510080, China; 2. Graduate School, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510006, China

血液系统恶性肿瘤是最常见的癌症之一, 目前, 血液系统恶性肿瘤的主要治疗方法是干细胞移植、化疗和放疗, 虽然有良好的治疗效果, 但容易复发。嵌合抗原受体(chimeric antigen receptor, CAR)T 细胞疗法作为一种革命性的细胞免疫治疗手段, 为复发难治性(relapsed or refractory, R/R)血液恶性肿瘤患者带来了新的希望。目前已被证实, CAR-T 细胞疗法在 R/R 血液恶性肿瘤中有较好的疗效, 但仍面临很多挑战。本文总结了 2023 年 CAR-T 细胞疗法在 R/R 血液恶性肿瘤的治疗进展。

1 非霍奇金淋巴瘤

目前美国食品药品监督管理局(Food and Drug

Administration, FDA) 共批准 4 种靶向 CD19 CAR-T 细胞产品用于治疗非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma, NHL), 分别为: Yescarta[®], Kymriah[®], Breyanzi[®]和 Tecartus[®]。

CD28 共刺激分子的阿基仑赛(Yescarta[®], axicabtagene ciloleucel, axi-cel) 基于 ZUMA-1 试验被批准用于 ≥2 线治疗后的 R/R 大 B 细胞淋巴瘤(large B-cell lymphoma, LBCL) 患者, 对 5 年随访数据进行分析, 101 例患者输注 axi-cel 后, 中位随访 27.1 个月, 客观缓解率(objective response rate, ORR) 为 83%, 其中完全缓解率(complete response rate, CR) 为 58%^[1]; 中位随访 63.1 个月, ORR 为 31%, CR 为 30%, 93% 患者发生细胞因子释放综合征(cytokine release syndrome, CRS), 其中 11% 患者 CRS ≥3 级, 64% 患者发生免疫效应细胞相关神经毒性综合征(CAR-T cell-related encephalopathy syndrome, CRES), 其中 30% 患者 CRES ≥3 级, 表明 axi-cel 具有长期的有效性^[2]。Axi-cel 在一线治疗后 R/R LBCL^[3-4]、高危 LBCL 一线治疗^[5]、套细胞淋巴瘤(mantle cell lymphoma, MCL)^[6] 及 ≥2 线治疗的 R/R 惰性 NHL^[7] 中也显示出了较高的缓解率, CR 分别为 65%、78%、68% 和 74%。

基于共刺激分子 4-1BB 的靶向 CD19 CAR-T 产品 Kymriah[®](tisagenlecleucel, tisa-cel), 基于 JULIET 研究被批准用于 ≥2 线治疗的 LBCL, 再于 2022 年基于 ELARA 试验被批准用于 ≥2 线治疗后 R/R 滤泡性淋巴瘤(follicular lymphoma, FL) 成年患者。在一项回顾性研究中, 比较了 axi-cel 与 tisa-cel 在侵袭性 B 细胞淋巴瘤中的有效性和安全性, 结果表明两种产品的疗效相似, 但与 tisa-cel 组相比, axi-cel 组 CRS 和 CRES 比例更高(88% vs. 73.3% 和 42% vs. 16%), 且患者输注后前 6 个月内的感染比例也更高(38% vs. 25%)^[8]。

Breyanzi[®](lisocabtagene maraleucel, liso-cel) 是

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(82270161, 82100238); 广东省人民医院“登峰计划”科研专项(DFJHBF202107)。

[作者简介] 李珊(1999-), 女, 江西上饶人, 在读硕士研究生, 从事血液肿瘤免疫学研究。

[通讯作者] 杜欣, E-mail: miyadu@hotmail.com。

另一款共刺激分子为4-1BB靶向CD19 CAR-T细胞产品。在一项全球、随机、开放性Ⅲ期研究(TRANSFORM)中,将liso-cel与标准治疗(standard of care, SOC)作为原发性难治性或早期复发(≤ 12 个月)LBCL的二线治疗进行了比较,中位随访时间17.5个月,liso-cel组与SOC组相比,中位无事件生存期(event-free survival, EFS)未达到 vs. 2.4个月、CR为74% vs. 43%、中位无进展生存期(progression-free survival, PFS)未达到 vs. 6.2个月、中位总生存期(overall survival, OS)未达到 vs. 29.9个月,结果表明与SOC相比,liso-cel可作为原发难治性或早期复发LBCL患者的首选二线治疗^[9]。

Tecartus[®](brexucabtagene autoleucel, brexu-cel, KTE-X19)是共刺激分子为CD28靶向CD19 CAR-T细胞产品,基于ZUMA-2试验于2020年被批准用于R/R MCL。在一项brexu-cel(ZUMA-2)与标准治疗(SCHOLAR-2)在治疗R/R MCL的比较中,brexu-cel中位OS为46.6个月,而标准治疗的中位OS为15.4个月,初始(未经调整)分析显示,brexu-cel比标准治疗更有效,风险比(hazard ratios, HR)为0.42,逆概率加权(inverse probability weighting, IPW)调整后的HR为0.38,表明brexu-cel相对于标准治疗降低了死亡风险^[10]。

2 多发性骨髓瘤

目前,2种抗B细胞成熟抗原(anti-B-cell maturation antigen, BCMA)的CAR-T细胞产品Abecma[®](idecabtagene vicleucel, ide-cel/bb2121)和西达基奥仑赛(Carvykti[®], ciltacabtagene autoleucel, cilta-cel)被FDA批准用于治疗 ≥ 4 种疗法R/R多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)。

Cilta-cel是国内首个获FDA批准的具有双靶向BCMA CAR-T细胞产品。在一项随机、开放性的Ⅲ期试验(CARTITUDE-4研究)中,共有419例患者(之前接受过1~3线治疗)接受了随机分组,其中208例患者接受cilta-cel输注治疗,211例患者接受标准治疗。中位随访15.9个月,cilta-cel组未达到中位PFS,标准治疗组为11.8个月,与标准治疗组相比,cilta-cel组中有84.6%患者获得总体缓解(overall response, OR)和73.1%患者达到CR。试验表明对于早期R/R MM患者,与标准治疗相比,cilta-cel输注能更有效地降低疾病进展或死亡的风险^[11]。

2023年6月30日,国家药品监督管理局(National Medical Products Administration, NMPA)批准全人源靶向BCMA CAR-T疗法福可苏(伊基奥仑赛, equecabtagene autoleucel, CT103A)上市,用于治疗既往接受过 ≥ 3 线治疗(至少使用过1种蛋白酶抑制剂及免疫抑制剂)的R/R MM患者,此次获批是基于一项多中心I/II期FUMANNBA-1临床研究。在该研究中,共101例患者可评估疗效,中位随访13.8个月,ORR为96%,CR为74.3%,95%的患者微小残留病灶(minimal residual disease, MRD)呈阴性,结果表明CT103A在接受过大量治疗的MM患者中取得了深度且持久的缓解^[12]。

此外,抗G蛋白偶联受体家族C组5成员D(G protein-coupled receptor class C group 5 member D, GPRC5D)CAR-T细胞治疗在R/R MM患者中也显示出很好的效果。在一项针对GPRC5D靶向CAR-T细胞(OriCAR-017)的首次人体、单中心、单臂I期试验(POLARIS试验)中,纳入10例R/R MM患者(9例患者被分配到剂量递增阶段,1例患者分配到剂量扩展阶段),中位随访238天,ORR为100%,CR为60%,100%的患者出现CRS(9例1级,1例2级),无CRES的相关报道。研究结果表明GPRC5D靶向CAR-T细胞疗法对于R/R MM患者来说是一种有希望的治疗方式^[13]。

3 急性B淋巴细胞性白血病

目前FDA批准了2种抗CD19 CAR-T细胞产品应用于R/R急性B淋巴细胞性白血病(B-cell acute lymphoblastic leukaemia, B-ALL),即2017年基于ELIANA试验批准的tisa-cel和2021年基于ZUMA-3试验批准的brexu-cel。

此外,2023年11月8日,NMPA正式批准国内自主研发的首种抗CD19 CAR-T细胞产品纳基奥仑赛(inaticabtagene autoleucel, CNCT19)用于治疗成人R/R B-ALL,此药上市获批是基于一项单臂、开放、多中心的关键性临床研究(NCT04684147)。在该研究中,共纳入39例R/R B-ALL患者,在CNCT19输注后3个月内达到MRD阴性的总体完全缓解率(overall complete response rate, OCR)为82.1%,64.1%患者处于CR(51.3%)或不完全血液学恢复的CR(CR with incomplete hematological recovery, CRi)(12.8%)状态,最常见的CNCT19相关不良事件是CRS和CRES,其中 ≥ 3 级CRS为10.3%, ≥ 3 级CRES为7.7%。研究结果表明,

CNCT19 CAR-T 细胞疗法在 R/R B-ALL 成年患者中实现较高的 MRD 阴性 OCR^[14]。

抗 CD19 CAR-T 细胞疗法能使 R/R B-ALL 患者得到较高的 CR, 但部分患者仍会复发。抗原逃逸是单抗原靶向 CAR-T 细胞治疗后复发或低反应的原因之一, 目前发现双靶点 CAR-T 细胞疗法在避免肿瘤逃逸方面显示出很好的效果。在一项开放标签、单臂、I 期 CARPALL 研究中, 12 例晚期 B-ALL 患者接受 CD19/CD22 双靶向 CAR-T 细胞治疗, 2 个月后, 83% 患者达到 MRD 阴性 OCR, 6 个月和 12 个月时的 OS 为 75%, EFS 分别为 75% 和 60%。这些结果表明, 靶向双重靶点治疗可以作为预防 CAR-T 细胞治疗后抗原阴性复发的方法^[15]。

4 急性髓系白血病

尽管 CAR-T 细胞疗法治疗 ALL、MM 已经获得较大成功, 但治疗急性髓系白血病 (acute myeloid leukemia, AML) 仍面临困境^[16], 多种原因导致 CAR-T 细胞治疗 AML 患者的疗效欠佳, 如 AML 的分子异质性以及特异性靶抗原的缺乏等, 目前显示出有较好前景的靶点有 CLL-1。

在第 65 届美国血液学会 (American Society of Hematology, ASH) 年会上, 报告了一项单中心、I 期剂量递增试验, 该试验纳入了 30 例 R/R AML, 输注不同剂量水平的 CLL-1 CAR-T 细胞治疗后, 73% 的患者对输注有反应, 其中 40% 患者达到 MRD 阴性 CR/CRi, 33.33% 患者达到 MRD 阳性 CR/CRi, OR 率为 73.33%; 100% 患者出现 CRS (12 例 ≥ 3 级) 和血液学毒性, 仅 1 例出现 4 级 CRES。结果表明 CLL-1 可作为 AML 的潜在治疗靶点, 接受 CLL-1 CAR-T 治疗的患者有机会在移植前达到 CR/CRi, 从而降低复发和死亡的风险, 并延长患者的生存期^[17]。

5 急性 T 淋巴细胞性白血病

由于大多数经过验证的 CAR 靶标也在正常 T 细胞上表达, 导致 CAR-T 细胞治疗急性 T 淋巴细胞白血病 (T-cell acute lymphoblastic leukaemia, T-ALL) 存在着自相残杀、T 细胞再生障碍、免疫抑制和产品污染等潜在风险。研究表明 CD7 是 T 细胞恶性肿瘤的一个有前途的治疗靶点, 多项 I 期临床试验为 CD7 CAR-T 细胞对 R/R T-ALL 患者的有效性和安全性提供了初步的证据^[18-19]。

WU-CART-007 是一种抗 CD7 同种异体的 CAR-T 细胞产品, 在一项首次人体 I/II 期单药研究 (WU-CART-0071001) 中, 18 例患者接受了 WU-CART-007 治疗 (T-ALL $n=11$, T-LBL $n=7$), 44% 的患者发生 ≥ 3 级治疗相关不良事件, 78% 的患者发生 CRS (1 例 3 级), OCR 为 58% (MRD 阴性为 86%), 中位缓解持续时间为 12.3 周, 结果表明 WU-CART-007 具有抗白血病的疗效性以及可接受的安全性^[20]。

虽然多数 CD7⁺ T-ALL 患者对 CD7 CAR-T 疗法表现出良好的反应, 但在 CD7⁺ T-ALL 患者中容易发生复发。相比之下, CD2 在 $>99\%$ 的 T 细胞上表达, 并且在癌细胞中下调的频率低于其他泛 T 细胞标志物, 是一个有吸引力的治疗靶点, 如 UCART2 是一种新的靶向 CD2 的同种异体 CAR-T 疗法, 其中 CD2 和 TRAC 的双等位基因缺失可以防止 T 细胞自相残杀和危及生命的移植物抗宿主病 (graft-versus-host disease, GvHD), 同时在体外和体内有效地杀死 CD2⁺ 原代人 T-ALL 和 CD2⁺ T-ALL 和皮肤 T 细胞淋巴瘤 (cutaneous T-cell lymphoma, CTCL) 细胞系^[21]。

此外, 据第 65 届 ASH 年会报告^[22], CD28 是一个与 T-ALL 功能相关的免疫靶点, 证明了 CD28 CAR-T 细胞生成的可行性, 并且这些新型 CAR-T 细胞在体外和体内的表现与 CD7 CAR-T 细胞疗效相当。新靶点的挖掘, 将促进 T 系恶性肿瘤免疫治疗的临床发展。还有研究表明同种异体双阴性 CD4-CAR-T 细胞可以有效靶向 T-ALL, 也是一种有前景的 CAR-T 细胞治疗 T-ALL 的方法^[23]。

6 展望

CAR-T 细胞已成为治疗 R/R 血液恶性肿瘤患者的有效治疗方法, 然而大多数患者都会耐药复发, 其主要耐药机制有 CAR-T 细胞功能障碍 (CAR-T 细胞耗竭、抗 CAR-T 抗体产生)、肿瘤内在机制 (抗原逃逸、死亡受体信号通路受损) 和免疫抑制性肿瘤微环境 (tumor microenvironment, TME)。目前正在开发的有前景的策略有多靶向抗原 CAR-T 细胞、装甲 CAR (共表达细胞因子)、CAR 信号传导的优化、与小分子结合的 CAR-T 细胞以及基因工程的使用^[24]。

CAR-T 细胞疗法依然会出现多种不良反应, 如 CRS、CRES 等, 但由于规范化指南的出台, 这些不良反应能得到较好地控制。也有一些改良 CAR-T

细胞和新药物的出现,能进一步减少毒性作用的发生,如将聚乙二醇原位缀合到 CAR-T 细胞表面(“聚乙二醇化”)产生聚合物间隔物,阻止 CAR-T 细胞、肿瘤细胞和单核细胞之间的细胞间相互作用,阻碍 CAR-T 细胞对肿瘤的强烈裂解和激活单核细胞,从而减少有毒细胞因子的分泌并减轻 CRS 相关症状^[25]。此外,一种结合促炎细胞因子白细胞介素-6(interleukin 6, IL-6)的抗体的温敏性水凝胶,在 CAR-T 细胞输注前皮下注射,在保持 CAR-T 细胞疗法抗肿瘤疗效的同时,能够显著降低 CRS 关键因子 IL-6 的水平,从而预防 CRS^[26]。

总的来说,提高 CAR-T 细胞疗效、持久性和减轻肿瘤细胞耐药机制及减少不良反应的发生的创新策略,对于进一步改善治疗效果至关重要。目前正在进行的针对其他抗原的新型 CAR-T 细胞结构的研究结果正在等待中。此外,从健康供者体内获取 T 细胞并通过基因工程技术制备的通用型 CAR-T 细胞,其具有的优势能很好地弥补自体 CAR-T 细胞疗法的不足,满足现货型细胞疗法的要求,节省制备成本,具有很好的药物开发和治疗前景。

[参 考 文 献]

- [1] LOCKE F L, GHOBADI A, JACOBSON C A, et al. Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1-2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(1):31-42.
- [2] NEELAPU S S, JACOBSON C A, GHOBADI A, et al. Five-year follow-up of ZUMA-1 supports the curative potential of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma[J]. *Blood*, 2023, 141(19):2307-2315.
- [3] KAMBHAMPATI S, SAUROY M, SCHNEIDER Y, et al. Cost-effectiveness of second-line axicabtagene ciloleucel in relapsed refractory diffuse large B-cell lymphoma[J]. *Blood*, 2022, 140(19):2024-2036.
- [4] WESTIN J R, OLUWOLE O O, KERSTEN M J, et al. Survival with axicabtagene ciloleucel in large B-cell lymphoma[J]. *N Engl J Med*, 2023, 389(2):148-157.
- [5] NEELAPU S S, DICKINSON M, MUNOZ J, et al. Axicabtagene ciloleucel as first-line therapy in high-risk large B-cell lymphoma: the phase 2 ZUMA-12 trial[J]. *Nat Med*, 2022, 28(4):735-742.
- [6] WANG M, MUNOZ J, GOY A, et al. Three-year follow-up of KTE-X19 in patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma, including high-risk subgroups, in the ZUMA-2 study[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(3):555-567.
- [7] JACOBSON C A, CHAVEZ J C, SEHGAL A R, et al. Axicabtagene ciloleucel in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (ZUMA-5): a single-arm, multicentre, phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2022, 23(1):91-103.
- [8] KWON M, IACOBONI G, REGUERA J L, et al. Axicabtagene ciloleucel compared to tisagenlecleucel for the treatment of aggressive B-cell lymphoma[J]. *Haematologica*, 2023, 108(1):110-121.
- [9] ABRAMSON J S, SOLOMON S R, ARNASON J, et al. Lisocabtagene maraleucel as second-line therapy for large B-cell lymphoma: primary analysis of the phase 3 TRANSFORM study[J]. *Blood*, 2023, 141(14):1675-1684.
- [10] HESS G, DREYLING M, OBERIC L, et al. Indirect treatment comparison of brexucabtagene autoleucel (ZUMA-2) versus standard of care (SCHOLAR-2) in relapsed/refractory mantle cell lymphoma[J]. *Leuk Lymphoma*, 2023, 1-12.
- [11] SAN-MIGUEL J, DHAKAL B, YONG K, et al. Cilta-cel or standard care in lenalidomide-refractory multiple myeloma[J]. *N Engl J Med*, 2023, 389(4):335-347.
- [12] CHUNRUI L, WANG D, SONG Y, et al. CT103A, a novel fully human BCMA-targeting CAR-T cells, in patients with relapsed/refractory multiple myeloma: updated results of phase 1b/2 study (FUMANBA-1)[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(16):8025-8025.
- [13] ZHANG M, WEI G, ZHOU L, 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 1 trial[J]. *Lancet Haematol*, 2023, 10(2):e107-e116.
- [14] WANG Y, WEI X, YAN D, et al. Sustained remission and decreased severity of CAR T-cell related adverse events: a pivotal study report of CNCT19 (inacabtagene autoleucel) treatment in adult patients with relapsed/refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia (R/R B-Cell ALL) in China[J]. *Blood*, 2022, 140(1S):1598-1600.
- [15] GHORASHIAN S, LUCCHINI G, RICHARDSON R, et al. CD19/CD22 targeting with co-transduced CAR T-cells to prevent antigen negative relapse after CAR T-cell therapy of B-ALL[J]. *Blood*, 2023: blood.2023020621.
- [16] ATILLA E, BENABDELLAH K. The black hole: CAR T cell therapy in AML[J]. *Cancers (Basel)*, 2023, 15(10):2713.
- [17] ZHANG X, LV H, XIAO X, et al. A phase I clinical trial of CLL-1 CAR-T cells for the treatment of relapsed/refractory acute myeloid leukemia in adults[J]. *Blood*, 2023, 142(1S):2106.
- [18] 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.

(下转第 370 页)

- 2020, 33(1):26-29. [朱蕾,唐蓉. 辅助生殖技术相关生殖遗传咨询及生育选择引发的伦理思考[J]. 中国医学伦理学, 2020, 33(1):26-29.]
- [3] YIN C Q, ZHENG L. The status and countermeasures and of medical postgraduates and regulatory trainee ' cognition of clinical ethics [J]. Health Vocational Education, 2023, 41(19): 123-126. [殷从全,郑莉. 医学研究生和规培生对临床伦理的认知现状及对策建议[J]. 卫生职业教育, 2023, 41(19):123-126.]
- [4] ZHANG Y L, ZHANG S Y. Research on clinical teaching and culture model of postgraduates in reproductive medicine [J]. China Continuing Medical Education, 2022, 14(24):173-174. [张延玲,张松英. 生殖医学研究生的临床教学与培养模式探讨[J]. 中国继续医学教育, 2022, 14(24):173-174.]
- [5] LU Q, YANG C X, YANG R, et al. Application of CBL combined with PBL teaching method in standardized training of Obstetrics and Gynecology residents [J]. Chinese Journal of Graduate Medical Education, 2022, 6(4): 384-387. [鲁琦,杨晁旭,杨蕊,等. CBL联合PBL教学法在妇产科住院医师规范化培训中的应用研究[J]. 中国毕业后医学教育, 2022, 6(4):384-387.]
- [6] QU Y H, WANG F, LI Y, et al. An analysis of the application of 360 - degree evaluation in the standardized resident training in China [J]. China Higher Medical Education, 2022(9):47-48. [渠彦红,王芳,李雅,等. 360度评价在我国住院医师规范化培训中的应用情况分析[J]. 中国高等医学教育, 2022(9):47-48.]
- [7] ZHANG K, LI X M. Thoughts on the current situation of standardized residency training in China [J]. Chinese Journal of Medical Education Research, 2020, 19(12): 1447-1450. [张珂,李笑梅. 关于我国住院医师规范化培训现状的思考[J]. 中华医学教育探索杂志, 2020, 19(12):1447-1450.]
- [8] ABIGAIL F W, COLLEEN G, AGNES P, et al. Bridging the gap from student to doctor: developing coaches for the transition to residency [J]. Med Educ Online, 2023, 28(1): 214-218.
- [9] MYRICK O P, WINKEL A F. Learning to play God: a call for training OB-GYN residents in reproductive ethics [J]. J Assist Reprod Genet, 2019, 36(9):1779-1780.
- [10] BYRNE J, STRAUB H, DIGIOVANNI L, et al. Evaluation of ethics education in obstetrics and gynecology residency programs [J]. Am J Obstet Gynecol, 2015, 212(3):397.e1-e8.
- [11] ARORA K S. A trial of reproductive ethics and law curriculum for obstetrics and gynaecology residents [J]. J Med Ethics, 2014, 40(12):854-856.
- [12] WANG S H, SHA L L, ZHOU J Y. The dilemma and countermeasures of reproductive medical ethics committee in China [J]. Chinese Medical Ethics, 2020, 33(3): 334-340. [王诗鸿,沙莉莉,周吉银. 我国生殖医学伦理委员会的困境及对策[J]. 中国医学伦理学, 2020, 33(3):334-340.]
- [13] SEROUR G I, SEROUR A G. Ethical issues in infertility [J]. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2017, 43:21-31.
- [14] KIM T h, CHOI S D, WOOS H. An ethical issue in medical education of obstetrics and gynecology [J]. J Menopausal Med, 2015, 21(3):130-132.

[收稿日期] 2023-11-13

(上接第331页)

- [19] ZHANG M, CHEN D, FU X, et al. Autologous nanobody - derived fratricide - resistant CD7 - CAR T - cell therapy for patients with relapsed and refractory T-cell acute lymphoblastic leukemia/lymphoma [J]. Clin Cancer Res, 2022, 28(13): 2830-2843.
- [20] GHOBADI A, ALDOSS I, MAUDE S L, et al. Phase 1/2 dose-escalation/dose-expansion study of anti-CD7 allogeneic CAR-T cells (WU-CART-007) in relapsed or refractory (R/R) T-cell acute lymphoblastic leukemia / lymphoblastic lymphoma (T-ALL/LBL)[J]. Blood, 2023, 142(1S):770.
- [21] XIANG J, DEVENPORT J M, CARTER A J, et al. An "off - the - shelf" CD2 universal CAR - T therapy for T - cell malignancies [J]. Leukemia, 2023, 37(12):2448-2456.
- [22] WILLIER S, FÄRBER J, ISPYRLIDOU T, et al. CD28 CAR T cells for the treatment of T cell malignancies [J]. Blood, 2023, 142(1S):3448.
- [23] FANG K K-L, LEE J, KHATRI I, et al. Targeting T-cell malignancies using allogeneic double - negative CD4 - CAR - T cells [J]. J Immunother Cancer, 2023, 11(9):e007277.
- [24] RUELLA M, KORELL F, PORAZZI P, et al. Mechanisms of resistance to chimeric antigen receptor-T cells in haematological malignancies [J]. Nat Rev Drug Discov, 2023, 22(12):976-995.
- [25] GONG N, HAN X, XUE L, et al. In situ PEGylation of CAR T cells alleviates cytokine release syndrome and neurotoxicity [J]. Nat Mater, 2023, 22(12):1571-1580.
- [26] LI X, GONG N, TIAN F, et al. Suppression of cytokine release syndrome during CAR - T - cell therapy via a subcutaneously injected interleukin - 6 - adsorbing hydrogel [J]. Nat Biomed Eng, 2023, 7(9):1129-1141.

[收稿日期] 2023-12-10