

嵌合抗原受体 T 细胞治疗产品的临床药理学研究有关问题的探讨

Discussion on clinical pharmacology of Chimeric antigen receptor T cell therapy products

高丽丽, 刘 晓, 王玉珠,
王 骏

(国家药品监督管理局 药品审评中心, 北京
100022)

GAO Li-li, LIU Xiao,
WANG Yu-zhu, WANG Jun

(Center for Drug Evaluation, National
Medical Products Administration, Beijing
100022, China)

作者简介:高丽丽(1984-),女,主管药师,主要
从事药品审评方面的工作

通信作者:王骏,研究员

Tel:(010)85243094

E-mail:wangj@cde.org.cn

摘要:嵌合抗原受体 T 细胞(CAR-T)治疗产品是目前抗肿瘤药物研发的热点之一。临床药理学以药代动力学和药效学为研究基础,结合暴露-效应关系提供剂量选择和调整的科学依据。CAR-T 细胞治疗产品与传统大分子、小分子药物的作用机制有很大差异,因此其临床药理学研究具有特殊考虑。本文梳理了美国食品药品监督管理局目前已批准的 CAR-T 细胞治疗产品的临床药理学审评报告,旨在总结 CAR-T 细胞治疗产品临床药理学研究的研究重点,为国内研发机构提供参考。

关键词:嵌合抗原受体 T 细胞;细胞治疗;临床药理学;美国食品药品监督管理局

DOI:10.13699/j.cnki.1001-6821.2023.12.032

中图分类号:R95 **文献标志码:**C

文章编号:1001-6821(2023)12-1820-05

Abstract: Chimeric antigen receptor T (CAR-T) cell therapy products are one of the hotspots in the research and development of antineoplastic drugs. Clinical pharmacology is based on pharmacokinetics and pharmacodynamics, combined with exposure-response relationship to provide scientific basis for dose selection and dose adjustment. The mechanism of action of CAR-T cell therapy products is very different from that of traditional biological product and small molecular drugs, so its clinical pharmacological study has special consideration. This paper reviews the clinical pharmacological evaluation report of CAR-T cell therapy products approved by U.S. Food and Drug Administration in order to summarize the research focus of clinical pharmacology of CAR-T cell therapy products and provide reference for domestic research & development institutions.

Key words: chimeric antigen receptor T cells; cell therapy; clinical pharmacology; U.S. Food and Drug Administration

嵌合抗原受体 T 细胞(chimeric antigen receptor T cell, CAR-T)是指通过基因修饰得到的表达嵌合抗原受体的 T 细胞治疗产品^[1],其核心结构由胞外结构域、跨膜结构域和胞内结构域组成^[2]。临床药理学以药代动力学(pharmacokinetics, PK)和药效学(pharmacodynamics, PD)为研究基础,结合暴露-效应关系提供剂量选择和调整的科学依据。不同于小分子或大分子药物, CAR-T 细胞需迁移到

癌症靶标微环境或黏附在癌细胞内皮表面,经趋化因子驱动,外渗到富含抗原的组织(例如实体肿瘤),同时,CAR-T细胞会遇到肝素酶等降解^[3]。传统临床药理学相关的PK特征等可能不适用于此类产品,因此其临床药理学评价遇到挑战。截至2022年12月,美国食品药品监督管理局(U.S. Food and Drug Administration, FDA)共批准6款CAR-T细胞治疗产品上市^[4-9]。本文旨在梳理相应产品临床药理学审评报告,对目前该类产品临床药理学研究的考虑要点进行探讨,以期能促进此类产品的临床研发。

1 细胞动力学特征

由于细胞在体内并不经历典型的新陈代谢或清除途径,在输注CAR-T细胞后,CAR-T细胞迅速分布和扩张,并可持续多年,其浓度水平(通常通过单位体积或拷贝数的细胞数量来评估)随着时间的推移缓慢下降。其进入体内的PK特征也叫作细胞动力学特征(general cellular kinetics)。CAR-T细胞的细胞动力学特征通常包括“细胞扩张”(cellular expansion)和“细胞持续阶段”(cellular persistence)2个过程。扩张阶段描述了细胞的指数快速扩张,包括注射后体内可检测的CAR-T细胞的最大水平[最大血浆浓度(C_{max})],达到 C_{max} 的时间,倍增时间(doubling time, Tdb),以及从时间0到时间t的浓度-时间曲线下的面积(AUC_{0-t}),其中t通常是初始扩张阶段的一个时间点,例如注射CAR-T细胞后的28d。持续阶段包括终末半衰期($t_{1/2}$)、最后1次可测量浓度和最后一次可测量浓度的时间,描述CAR-T细胞在体内随时间变化的持续时间^[10]。CAR-T细胞输注体内后,其细胞动力学特征如图1显示。

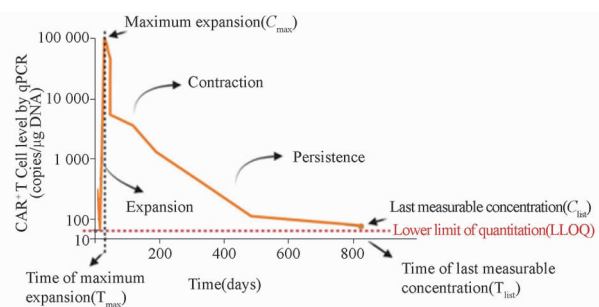


图1 CAR-T细胞治疗的浓度-时间的代表性曲线

Figure 1 Representative curve of concentration - time of CAR-T cell therapy

通常认为,提高T细胞增殖活性并延长其存持续时间,即较长期的体内暴露与细胞治疗产品的有效性密切相关^[11]。因此,为了延长CAR-T细胞在体内的

暴露时间等,通过增加共刺激内结构域等方式实现更长期的体内暴露,增加细胞治疗产品的有效性。

此外,一般CAR-T细胞治疗产品为单次给药,多次给药的研究比较少见,因此多次给药的细胞动力学数据有限。BREYANZI临床药理学审评报告^[5]显示,部分受试者接受了额外剂量的BREYANZI,结果显示:①在2次给药剂量计划中,第2次输注(第1次给药后14d)没有增加BREYANZI的扩张,两剂量方案的细胞动力学与单次给药方案相似;②与单次给药的受试者相比,再治疗周期或额外周期治疗的受试者BREYANZI扩增明显较低。

2 药效学

目前已知CAR-T细胞治疗产品重要的不良反应包括细胞因子释放综合征(cytokine release syndrome, CRS)和免疫效应细胞相关神经毒性综合征(immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS)^[12]。研究表明^[12],以上药物不良反应是由于CAR-T细胞被过度激活和增殖,从而招募T细胞、B细胞、NK细胞和单核巨噬细胞等免疫细胞,释放大量的细胞因子和趋化因子使肿瘤细胞大量凋亡,同时过量的细胞因子被释放入血而引发的严重全身性炎症反应。因此细胞因子和趋化因子是重点考察的药效学指标。同时,针对不同的肿瘤靶点,药效学指标的选择也会所有不同。

重点关注细胞因子与发生细胞因子风暴和神经毒性的内在关系。例如,ABECMA审评报告^[6]显示,与没有发生CRS的受试者相比,任何级别CRS的受试者的免疫相关可溶性生物标志物[(输注后的第1天内粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte-macrophage colony stimulating factor, GM-CSF)、干扰素 γ (Interferon gamma, IFN- γ)、白介素细胞-10(interleukin-10, IL-10)、IL-13、IL-2、IL-6和IL-8;峰值浓度时的C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、颗粒酶B(Granulase B)、IL-18、IL-2R α 、IL-5、巨噬细胞炎性蛋白-1 β (macrophage inflammatory protein 1 β , MIP-1 β)、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)和TNF SF6]水平显著升高。与2级或更低CRS的受试者相比,发生3级或更高CRS受试者的IL-15、IL-6、IL-2R α 、IL-10、IFN- γ 、TNF- α 、颗粒酶B、干扰素诱导蛋白10(interferon-inducible protein 10, IP-10)和IL-1RA峰值水平和 $AUC_{(0-28d)}$ 显著升高。与没有发生神经毒性(neurotoxicity, NT)的受试者相比,发生任何级别NT的受试者免疫相关可溶性生物标志物水平显著升高,包括输

注后第1天的GM-CSF、IFN- γ 、IL-10、IL-2、IL-5、IL-6、IL-8和IL-13;浓度峰值时的铁蛋白、颗粒酶B、IFN- γ 、IL-10、IL-15、IL-18、IL-2、IL-2R α 、IL-5、IL-6、IL-8、MIP-1 β 和TNF- α 。3级或更高神经事件受试者的一些生物标志物(IL-15、IL-6、IL-2R α 、IL-8、IL-10、IFN- γ 、TNF- α 、IP-10和IL-1RA)的峰值水平和AUC_{0-28 d}显著高于2级或更低神经事件的受试者。IL-2和铁蛋白的峰值水平和AUC_{0-28 d}与3级或更高的神经事件相关,但与CRS没有显著相关。YESCARTA审评报告^[8]显示,给药后,大部分关键生物标志物的水平在输注后的14 d内上升到峰值,在28 d内恢复到基线水平。超过50%的受试者中生物标志物(CRP、颗粒酶B、IFN- γ 、IL-1RA、IL-2R α 、IL-6、IL-8、IL-10和IL-15)的峰值与基线相比增加大于2倍。未显示细胞因子暴露(峰值水平和AUC_{0-28 d})和YESCARTA扩增之间具有相关性。此外,未显示第0天的细胞因子水平与CRS和神经系统事件之间具有相关性。BREYANZI审评报告^[5]显示,与没有发生CRS的受试者相比,在任何级别CRS的受试者中观察到生物标志物[CRP、铁蛋白、细胞间黏附分子-1(intercellular cell adhesion molecule-1, ICAM1)、IL-6、MIP1 α 、血清淀粉样蛋白A(Serum Amyloid A1 Protein, SAA1)和TNF- α]的基线水平更高。与没有发生NT的受试者相比,发生任何级别NT的受试者中生物标志物(CRP、铁蛋白、ICAM1、IL-6、IL-10、MIP1 α 、SAA1、TNF- α 和VACM1)的基线水平更高。25个可溶性生物标志物,如ICAM1、IL-2、IL-6、IL-8、IFN γ 、IP-10、MIP1 α 、TGF β 3和TNF- α 的峰值水平与CRS发生相关。22个可溶性生物标志物,如ICAM1、IL-2、IL-6、IL-8、IL-10、IP-10、MIP1 α 和TNF- α 的峰值水平与NT发生相关。

目前已批准的CAR-T细胞治疗产品靶点多为B细胞成熟抗原(B-cell maturation antigen, BCMA)和白细胞分化抗原19(cluster of differentiation19, CD19)。可溶性BCMA(soluble BCMA, sBCMA)是骨髓瘤疾病负担的一种外周可及的生物标志物,它与正常和恶性浆细胞的总数相关。因此,对于BCMA靶点的CAR-T细胞治疗产品,建议关注sBCMA的变化。例如CARVYKTI审评报告^[4]显示,在单次输注后,所有受试者的sBCMA均下降,在第78天和第100天,平均血清浓度达到最低定量下限浓度(lower limit of quantification, LLOQ)值附近的最低点。继而,部分受试者的sBCMA从最低点有所增加,但水平仍然低于

基线sBCMA。sBCMA水平的逆转可能是由于BCMA+浆细胞的繁殖。ABECMA审评报告^[6]显示,sBCMA水平与总体缓解呈负相关,即无缓解者的sBCMA中位浓度明显高于缓解者。输注后,有应答者中消除至LLOQ以下的受试者比例为81.4%,而无应答者为13.51%。在输注ABECMA后的第2个月,血清sBCMA水平从基线276.0 ng·mL⁻¹下降到LLOQ以下(4.4 ng·mL⁻¹)。sBCMA水平从基线到最低点的变化和PK具有可比性。

针对CD19靶点的CAR-T细胞治疗产品可能会引起B细胞发育不良(B-cell aplasia)并持续一段时间。CD19在正常组织中的表达局限于B细胞谱系,目标效应(target effect)或脱靶毒性(off target)可能导致B细胞发育不全,因此CAR可能会首先引起B细胞发育不全而非潜在的抗体应答。对于针对CD19靶点的CAR-T细胞产品需在临床研究中收集相关信息。例如TECARTUS审评报告^[7]显示,TECARTUS可诱导B细胞发育不全,并且在大部分患者中均能观察到该现象。YESCARTA审评报告^[8]同样显示,在大多数接受治疗的患者中观察到诱导B细胞发育不全,并持续一段时间。

3 剂量-暴露-效应关系

通常需评价CAR-T细胞治疗产品的剂量-暴露-效应关系,效应包括有效性和安全性两方面。暴露量的指标通常包括CAR-T细胞治疗产品的C_{max}和AUC_{0-28 d},部分产品考察了扩张速率(expansion rate)。与疗效相关的指标包括客观缓解率(overall response rate, ORR)等有效性评价指标,安全性相关的指标包括临床关注的不良反应(adverse event, AEs),如CRS、ICANS和其他神经毒性,包括运动和神经认知治疗紧急不良事件等。例如,TECARTUS审评报告^[7]显示,有应答受试者[完全应答(complete response, CR)和部分应答(partial response, PR)]中TECARTUS的C_{max}和AUC中位数明显高于无应答者。发生CRS或神经事件级别较高(3级或更高,相对于2级、1级或无事件)的受试者,TECARTUS暴露(C_{max}和AUC_{0-28 d})较高。

4 内、外因素对细胞动力学的影响

通常基于群体药代动力学(population pharmacokinetics, PopPK)模型,考察内、外因素对细胞动力学的影响。将患者年龄、性别、体质量、种族、肝/肾损伤情况、肿瘤负荷、化疗情况、制备工艺、使用托珠单抗和皮质类固醇等情况作为协变量进行考察。BREYANZI临床药理学审评报告^[5]显示,PopPK模型确定年龄是

$C_{\max}$ 和 Tdbl 的显著协变量。高龄患者(86岁) $C_{\max}$ 为 63 岁患者的 0.25 倍, Tdbl 为 63 岁患者的 1.15 倍。年轻患者(18岁)的 $C_{\max}$ 是 63 岁患者的 2.46 倍, Tdbl 是 63 岁患者的 0.71 倍。基线肿瘤大小与 HL α (初始下降半衰期)呈正相关。然而,由于剂量-暴露关系尚不明确,在这些亚组中不建议调整剂量。KYMRIA-H 临床药理学审评报告^[9]显示,为了控制与细胞因子释放综合征相关的毒性,患者给予托珠单抗或皮质类固醇治疗。与未接受托珠单抗的患者($n=44$)相比,接受托珠单抗治疗的患者($n=18$),其 KYMRIAH 的 AUC_{0-28d} 和 $C_{\max}$ 分别高 265% 和 183%。同样,接受皮质类固醇的患者,其 AUC_{0-28d} 比未接受皮质类固醇的患者高 89%。TECARTUS 临床药理学审评报告^[7]显示,TECARTUS 治疗后发生 CRS 和神经事件,患者给与托珠单抗和皮质类固醇。接受托珠单抗和皮质类固醇的受试者比单独接受药物或两者都不接受药物的受试者有更高的 TECARTUS 暴露。使用托珠单抗和/或皮质类固醇是由毒性导致的,而毒性又与较高的 TECARTUS 暴露有关。

5 免疫原性

CAR-T 细胞,特别是当其结构中含有小鼠成分或非人单克隆抗体时,可以诱导细胞和体液免疫反应,继而导致治疗失败或疗效降低。目前已批准的 CAR-T 产品中均观察到免疫原性,但由于临床试验中样本量有限,需要持续积累相关数据。

6 讨论

对于 CAR-T 细胞治疗产品,通过临床药理学研究回答的问题包括但不限于:该产品是否存在剂量-暴露-效应关系?对于特殊人群,是否需要剂量调整?哪些细胞因子与 CRS 和神经毒性相关?CRS 和神经毒性的剂量-反应关系是什么?托珠单抗和皮质类固醇等对疗效是否有负面影响?等。在临床药理学研究过程中还需关注以下几点。

关于细胞动力学:由于 CAR-T 细胞在体内持续时间较长,需保证足够的采血时长获得准确的消除半衰期。例如, KYMRIAH 估算得到的消除半衰期为 220 d,但由于仅采血至给药后 90 d,因此半衰期估算很可能不准确。CAR-T 细胞治疗产品给药后立即出现细胞的快速扩张(增殖或倍增),同时肿瘤和 CAR-T 细胞之间存在机制上的相互作用,因此传统的房室模型可能无法准确描述该类产品的 PK 特征。可采用具有滞后、增长和双指数下降阶段^[13-15]的细胞生长动力学分段模型进行描述。

关于剂量-效应关系:虽然临床试验中通常可获得一定的剂量-效应关系,但由于这种关系仅依赖于有限的剂量范围,超过该范围的剂量-效应关系尚不可知^[16-20]。与此同时,由于 CAR-T 细胞扩张的生物学变化比给药剂量的贡献要大得多,且给药剂量与随后的细胞扩张之间的相关性缺乏一致性,导致 CAR-T 细胞治疗产品中通常无法获得可靠的剂量-暴露关系,因此可能需要重新考虑剂量优化的策略^[21]。此外, CAR-T 细胞治疗产品的疗效可能不会随着给药剂量增加而增加,因此仅根据安全性数据的传统剂量确定方法不适合该类产品,需同时评估其疗效和毒性。

关于暴露量指标:通常使用细胞扩张的早期“标志性”指标作为暴露指标(例如输注后 28 d 内的 AUC),考察暴露与效应的关系,但由于 CAR-T 细胞治疗产品的作用机制,也要考虑 CAR-T 持久性与反应持续时间或时间-事件分析中的生存结果的关系。CAR-T 细胞扩增率(由 $C_{\max}/T_{\max}$ 定义)被认为是一个最相关的疗效预测因素,并与实际给药剂量密切相关,反映了最大的 CAR-T 细胞水平和达到最大水平的天数。

关于安全性:暴露程度高、持续时间长的患者,其有效性和毒性可能更大。CRS 主要出现在 CAR-T 细胞给药后的前几天内^[3]。由于 CAR-T 细胞可以通过血脑屏障,并刺激大脑中细胞因子的产生,神经毒性通常发生在 CRS 期间和 CRS 消退后几天至几周内。在部分患者脑脊液中检测到高水平的促炎细胞因子。由于 CRS 和神经毒性的发生是由于炎症细胞因子水平的升高,可将过度循环的细胞因子作为评估该综合症的严重程度和发生率的生物标志物。然而,这种方法具有一定的局限性,因为频繁的测量细胞因子具有挑战性,而且癌症患者往往在基线时细胞因子水平升高。此外,部分患者表现出临床症状,但细胞因子水平并没有显著升高,因此细胞因子升高的程度可能与症状的严重程度无关。

导致 CRS 和神经毒性的危险因素包括高剂量注入的 CAR-T 细胞、高肿瘤负荷、强化的淋巴消耗治疗,以及其他增加体内 CAR-T 细胞数量的因素。一些患者相关因素,如已存在的血小板减少或内皮细胞激活,可能进一步增加毒性风险。对这些危险因素进行筛查,采取必要的应对措施和提供支持性护理进行毒性管理非常重要。

关于药物-药物相互作用:药物-药物相互作用可能导致疗效降低和/或毒性增加,建议加以关注。

KYMRIAH 的 PopPK 研究结果提示,给药后,托珠单抗或皮质类固醇的 $C_{\max}$ 和 AUC 升高,分析可能是药物-药物相互作用的结果。

随着细胞治疗的不断应用和产品的不断发展,联合治疗越来越广泛^[22-23],同时涌现出将同种异体来源的 T 细胞、NK 细胞替代自身 T 细胞^[24]制备而成的同种异体细胞治疗产品,以及特殊结构的双靶点 CAR-T 细胞产品^[25]。临床药理学研究贯穿药物研发的全生命周期,本文通过分析 FDA 已批准的自体 CAR-T 细胞产品临床药理学审评报告,希望对在研自体、同种异体、双靶点 CAR-T 细胞治疗等相关产品的研发提供参考和启示。

参考文献:

- [1] 徐隆昌. 外周血来源的通用型 CAR-T 细胞产品研究进展和审评考虑[J]. 中国新药杂志, 2022,31(21):2159-2164.
- [2] TOKAREW N, OGONEK J, ENDRES S, et al. Teaching an old dog new tricks: Next-generation CAR T cells [J/OL]. *Br J Cancer*, 2019,120:26-37. 2018-11-09 [2023-03-20]. <https://www.nature.com/articles/s41416-018-0325-1#citeas>.
- [3] WANG Z, LIU Q. Clinical pharmacological considerations on CAR-T cell therapy for cancer[J/OL]. *J Pharmacol & Clin Res*, 2017,3(4):555619. 2017-10-10 [2023-03-20]. <https://juniperpublishers.com/jpcr/pdf/JPCR.MS.ID.555619.pdf>.
- [4] FDA. CARVYKTI (ciltacabtagene autoleucel) approval information [EB/OL]. 2023-02-24 [2023-03-20]. <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/carvykti>.
- [5] FDA. BREYANZI (lisocabtagene maraleucel) approval information [EB/OL]. 2022-07-01 [2023-03-20]. <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/breyanzi-lisocabtagene-maraleucel>.
- [6] FDA. ABECMA (idecabtagene vicleucel) approval information [EB/OL]. 2021-04-21 [2023-03-20]. <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/abecma-idecabtagene-vicleucel>.
- [7] FDA. TECARTUS (brexucabtagene autoleucel) approval information [EB/OL]. 2022-04-13 [2023-03-20]. <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/tecartus-brexucabtagene-autoleucel>.
- [8] FDA. YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) approval information [EB/OL]. 2022-11-04 [2023-03-20]. <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/yescarta-axicabtagene-ciloleucel>.
- [9] FDA. KYMIRIAH (tisagenlecleucel) approval information [EB/OL]. 2022-07-07 [2023-03-20]. <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/kymiriah-tisagenlecleucel>.
- [10] KAST J, NOZOHOURI S, ZHOU D, et al. Recent advances and clinical pharmacology aspects of chimeric antigen receptor (CAR) T-cellular therapy development [J]. *Clin Transl Sci*, 2022,15(9):2057-2074.
- [11] 吴晓晨, 何珊, 卢俊. T 细胞恶性肿瘤的嵌合抗原受体 T 细胞治疗研究进展[J]. 世界临床药物, 2022,43(8):961-966.
- [12] SCHUBERT M L, SCHMITT M, WANG L, et al. Side-effect management of chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy [J]. *Oncol Ann*, 2021,32(1):34-48.
- [13] STEIN A M, GRUPP S A, LEVINE J E, et al. Tisagenlecleucel model-based cellular kinetic analysis of chimeric antigen receptor-T cells[J]. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*, 2019,8(5):285-295.
- [14] LIU C, AYYAR V S, ZHENG X, et al. Model-based cellular kinetic analysis of chimeric antigen receptor-T cells in humans[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2021,109(3):716-727.
- [15] CHAUDHURY A, ZHU X, CHU L, et al. Chimeric antigen receptor T cell therapies: A review of cellular kinetic-pharmacodynamic modeling approaches[J]. *J Clin Pharmacol*, 2020,60(Suppl 1):S147-S159.
- [16] MUNSHI N C, ANDERSON L D, SHAH N, et al. Idecabtagene vicleucel in relapsed and refractory multiple myeloma[J]. *N Engl J Med*, 2021,384(8):705-716.
- [17] RAJE N, BERDEJA J, LIN Y, et al. Anti-BCMA CAR T-cell therapy bb2121 in relapsed or refractory multiple myeloma [J]. *N Engl J Med*, 2019,380(18):1726-1737.
- [18] MAUDE S L, LAETSCH T W, BUECHNER J, et al. Tisagenlecleucel in children and young adults with B-cell lymphoblastic leukemia[J]. *N Engl J Med*, 2018,378(5):439-448.
- [19] SHAH B D, BISHOP M R, OLUWOLE O O, et al. KTE-X19 anti-CD19 CAR T-cell therapy in adult relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia: ZUMA-3 phase 1 results [J]. *Blood*, 2021,138(1):11-22.
- [20] ZHAO W H, LIU J, WANG B Y, et al. A phase 1, open-label study of LCAR-B38M, a chimeric antigen receptor T cell therapy directed against B cell maturation antigen, in patients with relapsed or refractory multiple myeloma [J]. *J Hematol Oncol*, 2018,11(1):141.
- [21] HOLSTEIN S A, VENKATAKRISHNAN K, VAN DER GRAAF P H. Quantitative clinical pharmacology of CAR T-cell therapy [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2022,112(1):11-15.
- [22] 吴晓晨, 何珊, 卢俊. T 细胞恶性肿瘤的嵌合抗原受体 T 细胞治疗研究进展[J]. 世界临床药物, 2022,43(8):961-966.
- [23] 董佳艺, 陈斯泽, 邵丽娟, 等. 嵌合抗原受体 T 细胞疗法联合免疫调节剂治疗实体瘤研究进展[J]. 实用医学杂志, 2022,38(21):2643-2648.
- [24] 杨亚蓝, 宗上纲, 王莉, 等. 嵌合抗原受体-T 细胞免疫疗法在实体瘤中的进展及挑战[J]. 河南医学研究, 2022,31(21):4018-4022.
- [25] 刘灿, 彭浩, 曾伟杰, 等. 特殊结构双靶点 CAR-T 细胞对肿瘤细胞的杀伤作用[J]. 中国实验血液学杂志, 2022,30(6):1730-1740.

(定稿日期 2023-04-15; 本文编辑 孟海峰)