

• 综述 •

靶向 BCMA CAR-T 细胞在复发难治性多发性骨髓瘤中的治疗进展

杜文^① 王晓青^① 成娟^② 综述 赵丽^③ 审校

摘要 多发性骨髓瘤 (multiple myeloma, MM) 是由骨髓中浆细胞恶性增殖引起的血液系统恶性肿瘤, 现临床上多采取化疗、自体干细胞移植、蛋白酶体抑制剂、免疫调节药物及单克隆抗体等方法治疗, 但终将复发不可治愈。复发难治性多发性骨髓瘤 (relapsed/refractory multiple myeloma, R/R MM) 现仍是治疗中的难题。近年来, 随着嵌合抗原受体 T 细胞 (chimeric antigen receptor T cell, CAR-T) 技术的发展, 靶向 BCMA CAR-T 治疗作为一种新型的治疗 R/R MM 的方法, 在临床试验中获得了较高的反应率和疗效。本文将对现有的靶向 BCMA CAR-T 产品的最新研究进行综述。

关键词 CAR-T B 细胞成熟抗原 复发难治性多发性骨髓瘤 免疫治疗

doi:10.12354/j.issn.1000-8179.2021.20210468

Progress in anti-BCMA CAR-T therapy for relapsed/refractory multiple myeloma

Wen Du¹, Xiaoqing Wang¹, Juan Cheng², Li Zhao³

Correspondence to: Li Zhao; E-mail: zhaoli@lzu.edu.cn

¹The First Clinical Medical College of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China; ²Department of Hematology, The First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China; ³Central Laboratory, The First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China.

Abstract Multiple myeloma (MM) is a hematologic malignancy caused by the malignant proliferation of plasma cells in bone marrow. Currently, chemotherapy, autologous stem cell transplantation, proteasome inhibitors, immunoregulatory drugs, and monoclonal antibodies are used to treat MM in clinical practice, but MM eventually relapses and becomes incurable. The treatment of relapsed/refractory MM (R/R MM) continues to be a difficult challenge. In recent years, with the development of the chimeric antigen receptor T cell (CAR-T) technology, anti-BCMA CAR-T therapy has shown a high response rate and high efficacy in clinical trials as a novel method for the treatment of R/R MM. Herein, we summarize the latest experimental results and prospects of the existing anti-BCMA CAR-T products.

Keywords: chimeric antigen receptor T cell (CAR-T), B cell mature antigen (BCMA), relapsed/refractory multiple myeloma (R/R MM), immunotherapy

多发性骨髓瘤 (multiple myeloma, MM) 是血液系统第二常见肿瘤, 美国癌症协会统计数据提示新发骨髓瘤占有所有肿瘤的 1.7%, 占血液肿瘤的 18%^[1]。目前, MM 尚无法治愈, 主要治疗目标为控制疾病进展, 延长患者生存期。MM 患者在接受以化疗为主的综合治疗后, 终将复发成为复发难治性多发性骨髓瘤 (relapsed/refractory multiple myeloma, R/R MM)。近年来, 嵌合抗原受体 T 细胞 (chimeric antigen receptor T cell, CAR-T) 在 R/R MM 治疗中获得了较传统方法更好的有效性和缓解率。

1 靶向 BCMA CAR-T

嵌合抗原受体 (chimeric antigen receptor, CAR) 是通过基因工程技术获得的嵌合蛋白, 共有 4 代, 主要由细胞外抗原识别域, 通常是单克隆抗体的单链可变片段 (scFv), 铰链区 CD8 的跨膜结构域, 以及细胞内信号转导结构域 3 个部分组成^[2]。目前临床上的

CAR-T 产品多为第二代产品。CAR-T 免疫疗法是一种使用基因修饰的效应 T 细胞治疗肿瘤的新策略, 其可以不受主要组织相容性复合物限制, 特异性识别并杀死表达特定抗原的肿瘤细胞^[3]。

B 细胞成熟抗原 (B cell mature antigen, BCMA) 又称 CD269、TNFRSF13C, 是一种 III 型跨膜蛋白, 属于肿瘤坏死因子受体家族^[4]。BCMA 激活 NF- κ B 和 MAPK/JNK 通路结合 B 淋巴细胞活化因子 (B cell activating factor belonging to the TNF family, BAFF), 从而调节长寿浆细胞的生存并维持正常的体液免疫信号转导通路。同时, 也可以结合增殖诱导配体 (a proliferation inducing ligand, APRIL) 促进 MM 细胞在骨髓微环境的扩散^[5]。BCMA 广泛表达于多发性骨髓瘤细胞表面, 且表达量随 MM 进展递增, 但在正常细胞上低表达, 在 CD34⁺造血细胞上不表达。因此, BCMA 是 MM 免疫治疗的一个理想靶点^[6]。2013 年,

作者单位: ①兰州大学第一临床医学院 (兰州市 730000); ②兰州大学第一医院血液科; ③兰州大学第一医院中心实验室

通信作者: 赵丽 zhaoli@lzu.edu.cn

Carpenter 等^[7]使用慢病毒载体转导形成了第一批靶向 BCMA CAR-T 细胞。随后,有研究^[8]进行了靶向 BCMA CAR-T 细胞的首次临床试验,共 12 例患者参与,试验结果提示靶向 BCMA CAR-T 细胞对治疗 R/R MM 具有强大的有效性。

2 靶向 BCMA CAR-T 细胞在临床应用中的试验进展

目前,许多靶向 BCMA CAR-T 产品已处于不同的研究阶段。虽然这些 CAR-T 细胞的构建体存在相似之处,但其所使用的共刺激结构域(如 4-1BB、CD28、OX40)、铰链区(CD8)、跨膜结构域(CD8、CD28)、用于产生抗 BCMA 的 scFv 的物质(来源于小鼠、人、美洲驼等)、用于增强 CAR-T 细胞疗法安全性的方法(截短的表皮生长因子受体或其他安全开关)、转导方法(逆转录病毒与慢病毒)以及用于离体

富集和刺激 CAR-T 细胞增殖的培养基(涂有顺铂的顺磁珠)有所差异。在起初 CAR 的设计中,更加关注 scFv 的亲合性以及其识别的抗原表位对细胞疗法的有效性,甚少关注动物源性 scFv 的抗原性。动物源性 scFv 片段可诱导机体产生免疫反应,降低治疗的有效性,同时大剂量的输注,可能引起更高的不良反应率,如细胞因子释放综合征(cytokine release syndrome, CRS)等。此外,有研究证明鼠源性 scFv 片段可限制 CAR-T 细胞扩增,降低治疗的持久性,人源性的 scFv 片段相较于鼠源性 scFv 片段在降低机体免疫反应的同时增加治疗的持久性^[9]。

2.1 鼠源性 scFv 片段的靶向 BCMA CAR-T 产品

鼠源性 scFv 片段的靶向 BCMA CAR-T 产品,见表 1。

表 1 鼠源性 scFv 片段的靶向 BCMA CAR-T 产品

产品名称	结构	入组例数(例)	ORR [*]	不良反应
bb2121	抗BCMA [*] 单链变量片段,CD137(4-1BB)共刺激基序和CD3-zeta信号域,由编码第二代CAR的慢病毒载体转染自体T细胞产生	33	85%	中性粒细胞减少(85%)、白细胞减少(58%)、贫血(45%)和血小板减少(45%); CRS [*] (76%,均≤3级,其中3级占6%);神经系统毒性(42%,均≤3级,其中3级占7%)
bb21217	bb2121的基础上在离体培养物中添加PI3K抑制剂bb007	22	83%	CRS(59%,均≤3级,其中3级占4%);神经毒性(22%)
NIH CARBCMA	鼠抗BCMA scFv, CD28共刺激域, CD8α铰链和跨膜区,在含有抗CD3单克隆抗体和IL-2的培养基内以γ-逆转录病毒载体转导产生	12	81%	CRS(83%);低血压(38%,剂量为 9×10 ⁶ /kg时)
LCAR-B38M	美洲驼、鼠Ab的2个双特异性抗BCMA可变片段与4-1BB信号域,CD8α铰链和跨膜区融合组成,在含有IL-2的培养基中培养,慢病毒载体转导	57	88%(CR为68%, VGPR为5%, PR为14%)	血小板减少症和中性粒细胞减少症(54%); CRS(90%,均≤3级,3级占7%)

*: BCMA: B细胞成熟抗原; ORR: 客观缓解率; CRS: 细胞因子释放综合征; VGPR: 非常好的部分缓解

2.1.1 bb2121/bb21217 bb2121 是由编码第二代 CAR 的慢病毒载体转染自体 T 细胞产生,该载体中含有抗 BCMA 单链变量片段、CD137(4-1BB)共刺激基序和 CD3-zeta 信号域,bb2121 在不同的 BCMA 表达水平下,甚至在可溶性 BCMA 存在的情况下,均能在体外有效杀伤骨髓瘤细胞。此外,在人类 MM 小鼠模型中,单次给药后 bb2121 显示出快速、持续的肿瘤消除和 100% 的生存率^[10]。基于上述发现,Raje 等^[11]进行关于 bb2121 的 I 期临床试验,33 例患者接受 bb2121 治疗,客观缓解率(objective response rate, ORR)为 85%,完全缓解(complete response, CR)为 9%,严格意义的完全缓解(stringent complete response, sCR)为 36%,其中不良事件为中性粒细胞减少(85%)、白细胞减少(58%)、贫血(45%)和血小板减少(45%)。76% 患者出现 CRS,其中 70% 为 1 级或 2 级,6% 为 3 级。42% 患者发生神经系统毒性作用(均≤3 级,其中 3 级 1 例)。当 CAR-T 细胞数量≥150×10⁶/kg 时观察到较为明显的反应,第 11 天可达到反应高峰,安全性评估

剂量高达 800×10⁶/kg CAR-T 细胞。

bb21217 是一种类似于 bb2121 的 CAR-T 细胞,是在 bb2121 的基础上在离体培养物中添加 PI3K 抑制剂 bb007 以增加记忆性 T 细胞表型,能增加 CAR-T 细胞的持久性和效力,并在开展 I 期临床试验的剂量递增试验。Shah 等^[12]纳入 50 例接受≥3 种既往治疗方案的 R/R MM 患者,给予 150、450、800、1 200×10⁶/kg 的 CAR-T 细胞输注,结果显示在 R/R MM 中以 150×10⁶/kg CAR-T 细胞的剂量持久性和效力最佳。7 例患者 ORR 为 86%,其中 1 例 sCR,3 例非常好的部分缓解(very good partial response, VGPR),2 例部分缓解(partial response, PR)。3 例可评估应答者经下一代测序均为微小残留病(minimal residual disease, MRD)阴性。CRS 发生率为 62.5%,其中 3 级 CRS 1 例,伴 4 级脑病,表现为后部可逆性脑病综合征。截至 2019 年 4 月 CRB-402 的研究结果提示:22 例患者接受 bb21217 输注,83% 患者有临床反应,13 例发生 CRS(均≤3 级,其中 3 级 1 例),5 例出现神经毒性,均

在服用药物后得到控制。提示 bb21217 具有良好的持久性且不良反应可控^[13]。

2.1.2 NIH CARBCMA NIH CARBCMA 由鼠抗 BCMA scFv, CD28 共刺激域, CD8α 铰链和跨膜区, 在含有抗 CD3 单克隆抗体和 IL-2 的培养基内以 γ-逆转录病毒载体转导产生。Ali 等^[14] 进行的剂量递增试验中, 12 例患者接受治疗。所有患者经环磷酰胺、氟达拉滨预处理后开始剂量递增计划, 初始剂量为 0.3×10⁶/kg CAR-T 细胞, 剂量依次以每个后续剂量水平的 3 倍递增, 观察到在剂量为 9×10⁶/kg 时 ORR 为 81%, 且此剂量时 CRS 相关的不良反应较大, 其中 38% 以 9×10⁶/kg 治疗的患者发生低血压, 需要血管加压药才可维持, 但初步显示了靶向 BCMA CAR-T 细胞对治疗耐药的 MM 具有强大的活性。

2.1.3 LCAR-B38M LCAR-B38M 由美洲驼、鼠 Ab 的 2 个双特异性抗 BCMA 可变片段与 4-1BB 信号域、CD8α 铰链和跨膜区融合组成, 在含有 IL-2 的培养基中培养, 采用慢病毒载体的转导方式转导。其抗原识别部分由针对 BCMA 的 2 个表位美洲驼、鼠 Ab 的 2 条重链组成。该结构可以增加抗原识别的特

异性, 还可能增加 CAR-T 的抗原结合亲和力, 从而产生更强的抗 MM 效应。Xu 等^[15] 在 17 例 R/R MM 患者中进行的临床试验提示, LCAR-B38M 在 17 例 R/R MM 患者中 ORR 为 88.2% (其中 76.5% sCR、11.8% VGPR)。1 年无进展生存期 (progression-free survival, PFS) 为 52.9%, 1 年总生存期 (overall survival, OS) 为 82.3%。最常见的不良反应为 CRS (1~2 级 10 例, 3 级 6 例, 5 级 1 例), 52.9% 患者有 1 级以上的肝功能不全。随后 Zhao 等^[16] 进行的 I 期开放单臂试验中, 将 (0.07~2.10)×10⁶/L CAR-B38M CAR-T 细胞输注, 57 例患者中有 50 例有反应; ORR 为 88%, 39 例 (68%) 获得 CR, 3 例 (5%) 获得 VGPR, 8 例 (14%) 获得 PR, 36 例 (63%) MRD 阴性, 常见不良事件有 CRS (90%) 和血小板减少症和中性粒细胞减少症 (54%), 51 例发生 CRS, 大多为 1 级和 2 级 (83%), 其中 3 级为 4 例 (7%)。LCAR-B38M 显示出与其已知作用机制一致的易于管理的安全性, 有望成为 R/R MM 患者的高效疗法。

2.2 人源性 scFv 片段的靶向 BCMA CAR-T 产品
人源性 scFv 片段的靶向 BCMA CAR-T 产品, 见表 2。

表2 人源性 scFv 片段的靶向 BCMA CAR-T 产品

产品名称	结构	入组例数(例)	ORR	不良反应
CT053	细胞外人类BCMA scFv和连接至CD3-Zate T细胞活化阈的细胞内4-1BB共刺激域	12	100%(sCR为33%, CR为8%, VGPR为25%, PR为33%)	CRS(1级66%, 2级25%)
JCARH125	完整的人类抗BCMA scFv, CD28跨膜结构域, 4-1BB共刺激域结构域组成, 采用慢病毒载体的转导方式	13	82%(48%达VGPR或更高)	CRS(80%, 3级以上9%); 神经系统毒性(25%, 3级以上7%)
FCARH143	人类BCMA scFv, 4-1BB共刺激域, 在抗CD3/抗CD28顺磁珠(CD8 ⁺ 和CD4 ⁺ 细胞独立培养)培养, 采用慢病毒载体的方式产生	6	100%	CRS(86%, 均为2级及以下)
P-BCMA-101	由CD3ζ/4-1BB信号域, 安全开关和选择基因融合的 Anti-BCMA Centyrin TM 构成, 转导方式为 piggyBac TM DNA 修饰系统	12	83%	CRS(8%, 2级); 未发现神经毒性
MCARH171	人源的4-1BB共刺激域, CD8α铰链和跨膜区及截短的 EGFR安全系统组成, 在有IL-2的植物血凝素或 CD3/CD28磁珠培养, 通过逆转录病毒载体方式转导	11	64%(450×10 ⁶ CAR-T细胞) ORR为100%	CRS(60%, 3级以上20%); 未发现>3级的神经毒性

2.2.1 CT053 CT053 是经过基因修饰的 T 细胞, 包括细胞外抗 BCMA scFv 和连接至 CD3-Zate T 细胞活化阈的细胞内 4-1BB 共刺激域。Jiang 等^[17] 设计一项由多中心发起的临床试验, 以评估先前≥2 种方案治疗失败的 R/R MM 中 CT053 的效果。研究结果表明, 在 13 例接受 CT053 输注且参与临床反应初步评估的患者中, ORR 为 100%, 单剂量输注 4 周时 92% 达明显缓解 (4 例 PR, 6 例 VGPR, 2 例 CR), 在 ≥ 1.5×10⁸ 给药患者在中位生存时间 (median overall survival, mOS) 8 周时获得持久 CR, 期间观察到 ≤3 级 CRS 3 例 (3 级 1 例), 服用 tocilizumab 后迅速缓解。随访截至 2020 年 6 月^[18], 9 例受试者完成了 24 个月的随访, 其中 8 例 sCR 和 1 例 CR。总体缓解率为

87.5%, 其中包括 79.2% 的 CR 或 sCR (CR 3 例, sCR 16 例)。中位缓解持续时间为 21.8 个月。中位 PFS (median PFS, mPFS) 为 18.8 个月, 其中 6 个月和 12 个月的 PFS 分别为 87.0% 和 60.9%。截至 2020 年 7 月, 分别于中国、北美进行的 CT053 的临床试验显现出基本一致的结果。Chen 等^[19] 在中国开展的 I 期试验, 共招募 14 例受试者, 在至少进行 4 周疗效评估的 12 例受试者中, 观察到 100% 的 ORR (其中包括 sCR 4 例, CR 1 例, VGPR 3 例和 PR 4 例)。在 10⁵ 敏感度水平上, CR/sCR 5 例受试者 MRD 阴性。常见不良反应为血液学毒性, 大多均 2 周缓解, 12 例受试者中 8 例出现 1 级 CRS, 3 例出现 2 级 CRS。CRS 事件发生在输注后的中位数为 6 (2~12) 天, 中位

持续时间为 7 天。8 例受试者接受 tocilizumab 治疗, 其中 1 例 2 级 CRS 受试者同时接受 tocilizumab 和类固醇治疗。Kumar 等^[20] 在北美进行的 I b/II 期临床试验招募患者 14 例, 其中可以评估 10 例受试者至少 2 个月的疗效评估, 中位随访时间为 4.5(2~8)个月。观察到 100% 的 ORR, 其中包括 sCR 2 例, CR 2 例, VGPR 1 例和 PR 5 例。其中 86% 患者经历了 1 级或 2 级 CRS。同时 2 例受试者接受 tocilizumab 的治疗, 1 例患有 2 级 CRS 的受试者同时接受 tocilizumab 和类固醇的治疗。1 例受试者 2 级神经毒性, 在注射地塞米松后 24 h 内完全消退。提示 CT053 具有较好的安全性和功效, 并且不良事件短暂、可管理且可逆, 有望成为 R/R MM 患者的新疗法。

2.2.2 JCARH125 JCARH125 是由完整的人类抗 BCMA scFv、CD28 跨膜结构域和 4-1BB 共刺激结构域组成, 采用慢病毒载体的传导方式。Mailankody 等^[21] 纳入 13 例患者的临床递增试验, 提示经环磷酰胺和氟达拉滨预处理后, 以 50、150、450×10⁶/kg 的剂量输注, ORR 为 82%, 其中 48% 达 VGPR 或更高, MRD 阴性 67%。CRS 发生率为 80%, 其中 3 级以上 CRS 占 9%, 发生 CRS 中位时间为 3 天, 持续中位时间 5 天, 25% 患者发生神经系统事件, 其中 3 级以上为 7%。

2.2.3 FCARH143 由完全人类 BCMA scFv、4-1BB 共刺激域, 在抗 CD3/抗 CD28 顺磁珠(CD8⁺和 CD4⁺细胞独立培养)培养, 采用慢病毒载体的方式产生, 产品以 1:1 的 CD4⁺与 CD8⁺ CAR T 细胞比例注入, 并表达短截的无功能的人类表皮生长因子受体, 以帮助鉴定转导的 T 细胞。6 例可评估的患者在接受治疗后 ORR 为 100%, 在输注 90 天后仍可检测到 CAR-T 细胞, 发生 CRS(2 级及以下)占 86%, 未观察到明显的神经毒性^[22]。

2.2.4 P-BCMA-101 P-BCMA-101 是 CD3ζ/4-1BB 信号域, 安全开关和选择基因融合的 Anti-BCMA CentyrinTM 构成, 转导方式为 piggyBacTM DNA 修饰系统, 是迄今为止唯一使用非病毒转导方法产生的 BCMA 的 CAR, 仅需质粒 DNA 和 mRNA。与使用传统的基于抗体的结合剂不同, P-BCMA-101 使用抗 BCMA centyrin 融合到 CD3 蛋白/4-1BB 信号域。centyrins 是完全人类的, 具有高结合亲和性, 但更小、更稳定, 潜在的免疫原性更低。Gregory 等^[23] 开展的一项在 12 例 R/R MM 患者评估 P-BCMA-101 的安全性和有效性的剂量递增试验提示, 其中 ORR 为 83%, 且仅 1 例患者出现 2 级 CRS, 未发现神经毒性。该研究表明 P-BCMA-101 的新颖设计能产生显著疗效, 且具有更少的不良反应, 同时这消除了对病毒的需

要, 成本更低, 与相似剂量的其他抗 BCMA CAR-T 产品相比具有明显优势。

2.2.5 MCARH171 MCARH171 是由人源的 4-1BB 共刺激域, CD8α 铰链和跨膜区及截短的 EGFR 安全系统组成, 在有 IL-2 的植物血凝素或 CD3/CD28 磁珠培养, 通过逆转录病毒载体方式转导^[24]。Mailankody 等^[25] 开展的 I 期剂量递增临床试验纳入 11 例患者, 经环磷酰胺和氟达拉滨预处理后, 所有测试剂量水平的 ORR 为 64%, 接受更高的测试水平(450×10⁶ CAR-T 细胞)ORR 为 100%, 反应持续时间为 17~235 天。该研究中, 3 例接受最高剂量治疗, 反应时间>6 个月, 1 例患者在第 10 个月时仍具有持续反应, CRS 发生率为 60%, 其中 3 级以上占 20%, 未发现>3 级的神经毒性。

3 结语与展望

目前, MM 治疗已从传统的联合化疗发展到免疫疗法、细胞疗法等综合治疗方式, 随着治疗时间的延长, 复发难治性患者成为了临床治疗 MM 的新挑战。CAR-T 疗法作为 R/R MM 的一种新疗法, 在提高缓解率、延长持久性和保障安全性上, 是未来 CAR-T 设计中最迫切需要解决的问题。研究表明, 有效的氟达拉滨和(或)环磷酰胺预处理^[26]、阻断免疫检查点(CTLA-4 或 PD-1)或将细胞与免疫检查点封锁抑制剂联合使用^[27]、调节白介素混合物以影响 T 细胞的记忆功能^[28]、通过代谢抑制剂或使用不同结构的共同刺激结构域和受体调节代谢途径^[29] 均可能提高 CAR-T 免疫疗法的有效性, 同时联合 γ-促分泌酶抑制剂、来那度胺、伊布替尼在临床上也发现具有可靠的疗效。

目前, 虽然靶向 BCMA CAR-T 细胞在临床试验中取得了较好的疗效, 但在此基础上亟需扩大临床试验例数, 进一步验证及探索其在中国 R/R MM 患者中的有效性和安全性。随着更多的临床试验开展, CAR-T 治疗将不断完善, 为 R/R MM 患者的治疗带来新的希望。

参考文献

- [1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020[J]. *CA Cancer J Clin*, 2020, 70(1):7-30.
- [2] Zhang C, Liu J, Zhong JF, et al. Engineering CAR-T cells[J]. *Biomark Res*, 2017, 5:22.
- [3] Hartmann J, Schussler-Lenz M, Bondanza A, et al. Clinical development of CAR T cells-challenges and opportunities in translating innovative treatment concepts[J]. *EMBO Mol Med*, 2017, 9(9):1183-1197.
- [4] Long KB, Young RM, Boesteanu AC, et al. CAR T cell therapy of non-hematopoietic malignancies: detours on the road to clinical success[J]. *Front Immunol*, 2018, 9:2740.
- [5] Berahovich R, Zhou H, Xu S, et al. CAR-T cells based on novel BCMA monoclonal antibody block multiple myeloma cell grow-

- th[J]. *Cancers (Basel)*, 2018, 10(9):981-983.
- [6] Coquery CM, Erickson LD. Regulatory roles of the tumor necrosis factor receptor BCMA[J]. *Crit Rev Immunol*, 2012, 32(4):287-305.
 - [7] Carpenter R, Evbuomwan M, Pittaluga S, et al. B-cell maturation antigen is a promising target for adoptive T-cell therapy of multiple myeloma[J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(8):2048-2060.
 - [8] D'Agostino M, Raje N. Anti-BCMA CAR T-cell therapy in multiple myeloma: can we do better[J]. *Leukemia*, 2020, 34(1):21-34.
 - [9] Li X, Chen W. Mechanisms of failure of chimeric antigen receptor T-cell therapy[J]. *Curr Opin Hematol*, 2019, 26(6):427-433.
 - [10] Friedman KM, Garrett TE, Evans JW, et al. Effective targeting of multiple B-cell maturation antigen-expressing hematological malignancies by anti-B-cell maturation antigen chimeric antigen receptor T cells[J]. *Hum Gene Ther*, 2018, 29(5):585-601.
 - [11] 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.
 - [12] Shah N, Alsina M, Siegel DS, et al. Initial results from a phase 1 clinical study of bb21217, a next-generation anti bcma CAR T therapy[J]. *Blood*, 2018, 132 (Supple_1):488.
 - [13] Berdeja JG, Alsina M, Shah ND, et al. Updated results from an ongoing phase 1 clinical study of bb21217 anti-bcma CAR T cell therapy[J]. *Blood*, 2019, 134:5.
 - [14] Ali SA, Shi V, Maric I, et al. T cells expressing an anti-B-cell maturation antigen chimeric antigen receptor cause remissions of multiple myeloma[J]. *Blood*, 2016, 128(13):1688-1700.
 - [15] Xu J, Chen LJ, Yang SS, et al. Exploratory trial of a biepitopic CAR T-targeting B cell maturation antigen in relapsed/refractory multiple myeloma[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2019, 116(19):9543-9551.
 - [16] Zhao WH, Liu J, Wang BY, 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.
 - [17] Jiang SF, Jin J, Hao SG, et al. Low dose of human scFv-derived BCMA-targeted CAR-T cells achieved fast response and high complete remission in patients with relapsed/refractory multiple myeloma[J]. *Blood*, 2018, 132 (Supple_1):960.
 - [18] Hao SG, Jin J, Jiang SF, et al. Two-year follow-up of investigator-initiated phase 1 trials of the safety and efficacy of fully human anti-bcma CAR T cells (CT053) in relapsed/refractory multiple myeloma[J]. *Blood*, 2020, 136:209-214.
 - [19] Chen WM, Fu CC, Cai Z, et al. Results from lummicar-1: a phase 1 study of fully human B-cell maturation antigen-specific CAR T cells (CT053) in Chinese subjects with relapsed and/or refractory multiple myeloma[J]. *Blood*, 2020, 136(Supple_1):49-50.
 - [20] Kumar SK, Baz RC, Orlowski RZ, et al. Results from lummicar-2: a phase 1b/2 study of fully human B-cell maturation antigen-specific CAR T cells (CT053) in patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma[J]. *Blood*, 2020, 136:8-13.
 - [21] Mailankody S, Htut M, Lee KP, et al. JCARH125, anti-BCMA CAR T-cell therapy for relapsed/refractory multiple myeloma: initial proof of concept results from a phase 1/2 multicenter study (EVOLVE)[J]. *Blood*, 2018, 132 (Supple_1):957.
 - [22] Shah N, Chari A, Scott E, et al. B-cell maturation antigen (BCMA) in multiple myeloma: rationale for targeting and current therapeutic approaches[J]. *Leukemia*, 2020, 34(4):985-1005.
 - [23] Gregory T, Cohen AD, Costello CL, et al. Efficacy and safety of P-Bcma-101 CAR-T cells in patients with relapsed/refractory (r/r) multiple myeloma (MM)[J]. *Blood*, 2018, 132 (Supple_1): 1012.
 - [24] Green DJ, Pont M, Sather BD, et al. Fully human bcma targeted chimeric antigen receptor T cells administered in a defined composition demonstrate potency at low doses in advanced stage high risk multiple myeloma[J]. *Blood*, 2018, 132 (Supple_1):1011.
 - [25] Mailankody S, Ghosh A, Staehr M, et al. Clinical responses and pharmacokinetics of MCAH171, a human-derived bcma targeted CAR T cell therapy in relapsed/refractory multiple myeloma: final results of a phase I clinical trial[J]. *Blood*, 2018, 132(Supple_1): 959.
 - [26] Gattinoni L, Finkelstein SE, Klebanoff CA, et al. Removal of homeostatic cytokine sinks by lymphodepletion enhances the efficacy of adoptively transferred tumor-specific CD8⁺ T cells[J]. *J Exp Med*, 2005, 202(7):907-912.
 - [27] John LB, Devaud C, Duong CP, et al. Anti-PD-1 antibody therapy potently enhances the eradication of established tumors by gene-modified T cells[J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(20):5636-5646.
 - [28] Garrett T, Brown MP. Different cytokine and stimulation conditions influence the expansion and immune phenotype of third-generation chimeric antigen receptor T cells specific for tumor antigen GD2[J]. *Cytotherapy*, 2015, 17(4):487-495.
 - [29] Kawalekar OU, O'Connor C, Fraietta JA, et al. Distinct signaling of coreceptors regulates specific metabolism pathways and impacts memory development in CAR T cells[J]. *Immunity*, 2016, 44(3):712.

(2021-03-15 收稿)

(编辑: 孙喜佳 校对: 张恨)

作者简介

杜文 专业方向为血液病学。

E-mail: 136043673@qq.com

