

【综述】

CAR-T 细胞疗法的临床风险与全球监管进展

赖梓璇^{1,2}, 任禹珂^{1#}, 林志¹, 李双星¹, 霍桂桃¹, 高苏涛¹, 张勇¹, 陈旭林¹, 屈哲¹, 杨艳伟^{1*}, 张頔^{1*}

1. 中国食品药品检定研究院 国家药物安全评价监测中心、药物非临床安全评价研究北京市重点实验室, 北京 100176

2. 中国药科大学 多靶标天然药物全国重点实验室, 江苏 南京 210009

摘要: 嵌合抗原受体 (CAR) T 细胞 (CAR-T) 疗法是一种创新的免疫疗法, 通过基因工程技术将 T 细胞转化为能够识别特定肿瘤抗原的细胞。CAR-T 疗法在治疗多种 B 细胞恶性肿瘤中表现出显著的疗效, 尤其是急性淋巴细胞白血病和慢性淋巴细胞白血病。尽管其治疗潜力巨大, 但也伴随有细胞因子释放综合征 (CRS) 和免疫效应细胞相关神经毒性综合征 (ICANS) 等严重不良反应。针对 CAR-T 细胞的监管法规在全球范围内逐渐完善, 以确保其安全性和有效性, 未来的研究方向将集中在优化 CAR 结构、探索新的靶点, 以及降低治疗成本等方面。从 CAR-T 细胞疗法的机制、风险及临床监管法规 3 个方面进行综述, 以期能为 CAR-T 细胞治疗的安全性和有效性评估提供新的视角和策略。

关键词: CAR-T 细胞疗法; 细胞因子释放综合征; 神经毒性综合征; 监管法规; 抗肿瘤

中图分类号: R979.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2025)08-2355-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2025.08.027

Clinical risks and global regulatory progress of CAR-T cell therapy

LAI Zixuan^{1,2}, REN Yuke¹, LIN Zhi¹, LI Shuangxing¹, HUO Guitao¹, GAO Sutao¹, ZHANG Yong¹, CHEN Xulin¹, QU Zhe¹, YANG Yanwei¹, ZHANG Di¹

1. Beijing Key Laboratory of Non-Clinical Safety Evaluation of Drugs, National Center for Safety Evaluation of Drugs, National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 100176, China

2. State Key Laboratory of Natural Medicines, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China

Abstract: Chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy is an innovative immunotherapy that genetically engineers T-cells into cells capable of recognizing specific tumor antigens. CAR-T therapy has demonstrated remarkable efficacy in the treatment of a wide range of B-cell malignancies, particularly acute lymphoblastic leukemia and chronic lymphocytic leukemia. Despite its great therapeutic potential, it is accompanied by serious adverse effects such as cytokine release syndrome (CRS) and immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome (ICANS). Regulatory regulations for CAR-T cells are gradually being improved globally to ensure their safety and efficacy. Future research will focus on optimizing the structure of CAR, exploring new targets, and reducing the cost of treatment. This paper reviews the mechanisms, risks and clinical regulations of CAR-T cell therapy, with the aim of providing new perspectives and strategies for evaluating the safety and efficacy of CAR-T cell therapy.

Key words: chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy; CRS; ICANS; regulatory; anti-tumour

嵌合抗原受体 (CARs) 是一种人工合成的受体, 胞相互作用^[1], 具有高度特异性, 其结构包括胞外即通过基因重组技术获得的融合蛋白, 可以与靶细胞抗原结合域、胞外间隔区、跨膜域和负责 T 细胞活

收稿日期: 2025-01-12

基金项目: 中国食品药品检定研究院学科带头人培养基金 (2023X3)

作者简介: 赖梓璇 (2001—), 女, 硕士研究生, 研究方向为新药临床前评价。E-mail: laizx_2001@163.com

#共同第一作者: 任禹珂 (1995—), 女, 博士研究生, 研究方向为药物临床前安全性评价。E-mail: 874873467@qq.com

*通信作者: 杨艳伟 (1981—), 男, 副主任技师, 研究方向为药物非临床安全性评价。E-mail: yangyanwei@nifdc.org

张頔 (1982—), 女, 主管技师, 研究方向为药物临床前安全性评价。E-mail: 1374390958@qq.com

化的胞内信号域^[2]。CARs 的功能是重定向淋巴细胞,最常见的是 T 细胞, CAR 与肿瘤细胞表面表达的靶抗原结合不依赖于主要组织相容性受体(MHC)受体,导致 T 细胞高度活化并具有强大的抗肿瘤反应^[3]。嵌合抗原受体 T 细胞(CAR-T)是指通过基因修饰技术,将病毒等载体导入自体或异体 T 细胞,从而表达 CAR 而形成的一种可以识别某种特定抗原的 T 细胞。CAR-T 输注到患者体内后,可与肿瘤细胞表面特异性抗原相结合而被激活,通过释放穿孔素、颗粒酶等直接杀伤肿瘤细胞达到治疗肿瘤的目的^[4-5]。目前,靶向 CD19 的 CAR-T 细胞可以用于治疗 B 细胞恶性肿瘤。CD19 是一个几乎理想的靶抗原,因为它的表达主要局限于正常 B 细胞和 B 细胞恶性肿瘤。通过靶向正常 B 细胞上的 CD19 来治疗 B 细胞再生障碍性贫血患者的风险较低,并且许多患者在使用其他 B 细胞靶向治疗如利妥昔单抗或博纳吐单抗后,长期毒性较小^[6]。CAR-T 细胞疗法在血液系统恶性肿瘤,如急性淋巴细胞白血病(ALL)、慢性淋巴细胞白血病(CLL)和某些淋巴瘤的治疗中取得了显著的疗效。临床上治疗 B 细胞恶性肿瘤的成功证明了对癌症的治疗潜力,并且 CAR-T 细胞可治疗多种疾病,包括感染和自身免疫性疾病^[7]。

2017 年,美国食品药品监督管理局(FDA)批准了诺华公司和凯特公司的两款 CAR-T 产品上市,宣告了 CAR-T 产品商业化的开始。我国 CAR-T 的研发也快速发展,研究实力也不容小觑,中国的 CAR-T 临床试验数量已经与美国并驾齐驱。截至目前,全球已有 9 款 CAR-T 细胞疗法获批,这些疗法主要针对特定的血液肿瘤。在中国,已有 6 款 CAR-T 疗法获批上市,包括复星医药旗下复星凯特生物科技有限公司的阿基仑赛注射液^[8]和传奇生物技术有限公司的西达基奥仑赛注射液^[9]等。多个 CAR-T 细胞疗法获批上市,展现了在治疗恶性肿瘤中的巨大潜力,但同时也面临着安全性风险和监管挑战,未来的研究需聚焦于优化疗法以实现更广泛的临床应用。

1 CAR-T 细胞疗法的风险

1.1 细胞因子释放综合征(CRS)

在 Suntharalingam 等^[10]的研究中,其临床试验招募志愿者使用 TGN1412。TGN1412 是一种直接刺激 T 细胞的新型超级激动剂抗 CD28 单克隆抗体,在接受药物后,志愿者均发生了以促炎细胞因子快

速诱导为特征的全身炎症反应。

CAR-T 诱导的快速免疫激活引起的 CRS 是与治疗相关的最重要的毒性反应。CRS 的首发临床症状为发热、肌痛和乏力。病情进一步加重可导致休克、血管渗漏、弥散性血管内凝血、多器官功能障碍综合征等^[11]。CAR-T 细胞活化后释放多种细胞因子,如粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)、白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-10(IL-10)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、 γ 干扰素(IFN- γ)等,这些细胞因子诱导 CRS。裂解的肿瘤细胞释放大量的细胞因子,如 TNF- α 、IFN- γ 诱导免疫细胞的活化,尤其是巨噬细胞。活化的巨噬细胞释放多种细胞因子,如 IL-6、IL-1、IL-10、TNF- α 和一氧化氮(NO)等。其中,IL-6 的水平明显高于其他细胞因子的水平,在 CRS 的产生中起着核心作用,是免疫反应调节的关键因素^[12]。大量细胞因子如 IL-6、TNF- α 、IFN- γ 等的释放,诱导内皮细胞活化,巨噬细胞分泌大量的 IL-6,进一步促进 CRS 的病理进程,导致细胞凋亡^[13-14]。Li 等^[15]的研究表明,在 CAR-T 细胞输注前皮下注射与促炎细胞因子 IL-6 抗体偶联的温敏水凝胶,在维持治疗的抗肿瘤效果的同时,显著降低了 CRS 期间 IL-6 的水平。在免疫缺陷小鼠和移植人造血干细胞的小鼠中,皮下吸附 IL-6 的水凝胶在很大程度上抑制了 CAR-T 细胞诱导的 CRS,显著提高了动物的存活率,减轻了动物的发热、低血压和体质量减轻的程度。De Philippis 等^[16]研究发现,预先使用托珠单抗可有效地减少严重的 CRS,但是对神经毒性和感染率没有影响。说明降低 IL-6 水平可有效抑制 CAR-T 细胞疗法引起的 CRS,提高 CAR-T 细胞治疗的安全性,降低 CRS 的发生率。

1.2 免疫效应细胞相关神经毒性综合征(ICANS)

ICANS 是 CAR-T 治疗最初几周内发生的神经系统事件,被认为是 CAR-T 治疗的严重不良反应。ICANS 的主要临床表现为失语、震颤、书写困难、嗜睡、癫痫等,严重者可出现窒息、昏迷、脑出血或脑水肿而危及生命。通常在 CRS 后或 CRS 缓解时发生^[14,17],患者多表现为乳酸脱氢酶升高、血小板减少、炎症标志物升高、细胞因子水平升高^[18]。ICANS 的发病和严重程度与 CAR-T 输注时患者的高龄以及炎症标志物(C 反应蛋白和铁蛋白)的升高有关^[19]。尽管 ICANS 的发病机制仍未完全阐明,但有研究表明,在 ICANS 发病早期,CAR-T 细胞

诱导使内皮细胞活化明显,内皮细胞的活化可能导致血脑屏障的破坏,使免疫效应细胞和炎症介质渗入中枢神经系统。血管内皮细胞激活造成血脑屏障功能障碍,脑微血管的通透性增加,促进细胞因子和免疫细胞穿过血脑屏障进入中枢神经系统,从而诱发中枢神经系统炎症和神经元功能障碍^[20-21]。细胞因子引起 *N*-甲基-*D*-天冬氨酸 (NMDA) 受体激动剂谷氨酸和喹啉酸释放,诱导兴奋性毒性,使 ICANS 患者出现肌阵挛和惊厥发作。在接受 CAR-T 细胞治疗的患者中 20%~70% 发生 ICANS。所有 FDA 批准上市的 CAR-T 细胞产品均发生过 ICANS 事件,因此 ICANS 并不是抗 CD19 抗原性所特有的现象^[18,22]。近期有研究发现使用 CAR-T 细胞产品治疗后产生 ICANS 的患者大脑周细胞也表达 CD19,这表明靶向 CD19 CAR-T 的非肿瘤靶向毒性可能是导致 ICANS 的原因之一^[23]。

1.3 血细胞减少症

Fleury 等^[24]的研究中,约有 20% 的患者在使用依可利塔单抗后出现中性粒细胞减少、贫血、血小板减少。随访 3 年后的长期数据显示,开始治疗后免疫球蛋白 G 水平中位下降约 20%。在开始治疗后的前 8 周内,≥3 级血细胞减少的发生率最高为 27%,3 年期间 ≥3 级感染的发生率没有增加。这种不良反应时间延长的特殊性在于其发生时,延长至 CRS 消退和 CAR-T 细胞数量下降后^[25]。病因尚未明确,可能与骨髓造血功能的破坏/抑制有关。临床实践应包括密切监测血液参数,使用 CAR-HEMATOTOX 评分识别高危个体,以及有针对性的治疗,例如输血、抗生素预防感染,以及避免使用增加出血风险的药物^[26]。

1.4 其他不良反应

CRS 作为主要的诱发因素,可引起器官毒性,胃肠道毒性、肾毒性、肺毒性和肝毒性的发生频率低于 CRS。目前,这些毒性有明确的临床诊断指标和指南。炎症细胞因子 [如 IL-6、血管性血友病因子 (VWF)、血管生成素-2 (Ang-2) 和 TNF- α] 的异常升高,以及 CAR-T 细胞与肌动蛋白的靶标交叉反应性,可导致心血管毒性^[27]。

继发性原发性恶性肿瘤 (SPM) 的发生是 T 细胞疗法的不良反应。Jadlowsky 等^[28]的研究对 783 例接受 CAR-T 细胞治疗的患者进行了长期观察,发现 SPM 的总发病率为 2.3%。然而,值得注意的是,大多数 SPM 实际上发生在治疗后的 1~3 年内,这

是病毒载体整合可能带来风险的关键时期。随访数据进一步表明,新 SPM 的风险随着时间的推移而降低,这表明病毒载体整合的长期影响可能相对较小。

2 CAR-T 细胞疗法的监管及法规

在淋巴血液系统恶性肿瘤患者中,CAR-T 细胞产品及相关预处理导致的淋巴细胞减少、血细胞下降等不良反应可能进一步加重患者的感染和出血等风险,甚至产生危及生命的严重不良事件。同时,CAR-T 细胞产品可能产生的继发肿瘤风险也受到各界高度关注。因此,安全性风险管理是衡量 CAR-T 细胞治疗产品临床试验设计和实施能力最关键的考虑因素之一。目前,国内外对于 CAR-T 细胞治疗产品实施严格的监管以及颁布相应的法律法规,以确保细胞治疗产品的安全性。

2.1 国内的相关指导原则及法规

目前,我国 CAR-T 等新兴的细胞疗法,相应的有 2 种监管模式并存:一种是作为第 3 类医疗技术的监管,在省级卫计委备案并通过医院的伦理委员会进行临床试验;另一种是作为药品的监管,由药品监管部门进行监管^[29]。2017 年 12 月,国家药品监督管理局 (NMPA) 在药品审评中心 (CDE) 颁布的《细胞治疗产品研究与评价技术指导原则》(试行)^[30]旨在规范细胞治疗产品的研发流程,对细胞治疗产品的研究、开发和评价提供了全面的指导,包括风险控制、药学研究、非临床研究和临床研究等方面,强调了细胞治疗产品的特殊性,要求在产品开发全过程中的每个阶段都要考虑其安全性、有效性和质量可控性,并根据产品的特性和临床应用情况制定相应的技术要求和风险管理策略。其中,非注册临床试验数据的可接受程度取决于临床试验用样品与申报注册产品的一致性,以及临床研究数据产生过程中数据的真实性、完整性、准确性和可溯源性,审评机构将对临床试验的核查结果进行综合科学评价。2024 年 11 月 CDE 颁布《细胞治疗产品临床药理学研究技术指导原则 (试行)》^[31],提出 CAR-T 细胞治疗中剂量探索、细胞动力学、药效学及免疫原性等核心环节。剂量设计需基于非临床数据或同类产品经验,采用改良毒性概率区间 (mTPI) 等方法优化安全性与有效性平衡,同时关注细胞扩增速率、靶点表达及患者个体差异,并通过 qPCR/dPCR 和流式细胞术精准监测基因拷贝数及表型变化以评估细胞动力学特征。药效学指标聚焦细胞因子 (如 IL-6、IFN- γ) 和肿瘤体积变化,结合

$C_{\max}/t_{\max}$ 等参数分析扩增速率与疗效相关性。免疫原性风险需通过配体结合实验或细胞功能实验检测抗药抗体(如针对 scFv 结构域)及细胞免疫反应,并严格管理 CRS 和 ICANS 等不良反应。此外,定量药理学模型(如 PBPK)的应用、生产变更可比性验证及儿科剂量调整等要求进一步凸显了技术发展及监管协作的重要性,为 CAR-T 疗法向实体瘤及自身免疫疾病等新适应证扩展奠定了科学基础。CDE 在 2024 年 12 月颁布的《嵌合抗原受体 T 细胞治疗淋巴血液系统恶性肿瘤临床试验技术指导原则(试行)》^[32]为 CAR-T 细胞产品治疗淋巴血液系统恶性肿瘤的临床试验提供指导,包括试验人群的选择、试验设计、疗效终点以及安全性监测和风险管理。其中提出考虑到 CAR-T 细胞治疗具有较高的安全性风险,需结合 CAR-T 治疗的潜在获益和安全风险、疾病分期和其他可用疗法等因素制定合理的临床研发计划。该指导原则旨在确保受试者权益,准确评估 CAR-T 细胞治疗产品的临床获益风险,并强调了在试验设计中考虑 CAR-T 细胞治疗特有的安全性风险,如 CRS 和 ICANS,以及对 SPM 风险的监测。对研究者的临床经验和技术水平要求较高,并需要保证急救药物的储备有 ICU(intensive care unit)等相关科室的配合支持,并对研究者进行有效和规范的培训。申办方应选择有 CAR-T 细胞治疗经验以及不良反应诊断和处置能力的医疗机构和研究者开展临床试验。

2.2 国外的相关指导原则及法规

美国和欧盟均是将 CAR-T 作为药品来监管。美国对于细胞和基因治疗行业的监管已经形成了相对严谨和完善的法律、法规、管理制度与指南三层框架体系。美国 FDA 对 CAR-T 细胞的审批流程包括前期的临床试验、数据收集、及上市后的监测和报告。Tisagenlecleucel 是美国首个获得 FDA 批准的 CAR-T 细胞疗法,商品名为 Kymriah,由诺华制药公司销售。在 Kymriah 的药物警戒提案^[33]中,FDA 提议对治疗后接受 Tisagenlecleucel 长达 15 年的患者进行前瞻性登记和长期随访研究。2024 年 1 月,FDA 颁布的《嵌合抗原受体(CAR)T 细胞产品开发的注意事项》^[34]提出 CRS 和神经毒性是与 CAR-T 细胞相关的毒性反应,可危及生命和致命性。因此,对 CRS 和神经毒性的及时识别和适当管理是临床试验设计的重要组成部分,FDA 建议使用标准化的共识标准对 CRS 和神经毒性进行分级,并对所

选择的分级标准进行说明。2024 年 11 月,FDA 的指导文件《常见问题—开发潜在的细胞和基因治疗产品》^[35]中提出 CAR-T 细胞产品的开发需提交研究性新药申请(IND),涵盖详细的生产工艺、质量控制、非临床研究及临床试验设计。生产过程中需区分自体与异体产品的供体要求,并确保分析方法的适用性。临床试验需兼顾短期安全性和长期随访,同时可通过加速审批途径基于替代终点提前获批,但需后续验证临床获益。FDA 建议早期通过预 IND 会议等互动优化开发策略,并强调长期监测(如 15 年随访)以评估迟发风险。关键参考指南包括临床评估和长期随访相关文件,确保 CAR-T 产品的安全、有效和质量可控。

在欧洲,欧洲药品管理局(EMA)也制定了相关的审批标准和指南,以确保 CAR-T 细胞治疗的安全性与有效性。2018 年,Kymriah^[36]和 Yescarta 通过 PRIority Medicines(PRIME)计划获得欧盟委员会(EC)的批准。PRIME 计划由 EMA 设计,旨在针对未满足医疗需求的药物的法规之上。人用药品委员会(CHMP)和先进疗法委员会(CAT)都负责 CAR-T 细胞疗法的监管。EMA 要求进行授权后安全性研究(PASS)和授权后疗效研究(PAES)。安全随访数据将收集至 2038 年 12 月。此外,需要每 6 个月提交一次定期安全更新报告(PSUR),持续 0~2 年,最后,在 4 年后每 3 年更新 1 次。2024 年 7 月,EMA 就靶向 CD19 或 B 细胞成熟抗原(BCMA)的 CAR-T 细胞疗法(商品名分别为 Abecma、Breyanzi、Carvykti、Kymriah、Tecartus、Yescarta)的继发性 T 细胞恶性肿瘤风险发布致医务人员函^[37]。EMA 对 38 例接受 CAR-T 细胞疗法治疗后出现 T 细胞恶性肿瘤的病例进行了全面评估,这些病例涉及不同类型的 T 细胞淋巴瘤和 T 淋巴细胞白血病,在接受治疗后数周至数年内出现,其中有死亡病例。在本次审查的病例中,仅有不到半数病例对继发恶性肿瘤组织进行了 CAR 结构的检测分析。在开展检测的病例中,有 7 例检测到了 CAR 结构的存在。这一发现提示 CAR-T 细胞药物可能通过插入突变等机制参与了疾病进展过程,但其他潜在机制仍需通过进一步研究加以阐明。为此,对患者 T 细胞恶性肿瘤组织样本进行系统检测将成为后续研究的关键环节。根据最新评估结果,EMA 决定对产品信息进行更新,以纳入有关继发性 T 细胞恶性肿瘤的最新数据。基于现有证据,EMA 建议所

有接受 CAR-T 细胞治疗的患者均应接受终身监测, 以及及时发现可能出现的继发性恶性肿瘤。

此外, 当有足够的数据表明与药物相关的严重潜在风险时, 申请人须向 FDA 报告任何新的安全性信息。FDA 可能需要上市后研究来评估风险。申请人必须提交上市后研究的研究计划, 并定期报告研究进展^[38]。CAR-T 细胞疗法作为一种先进的治疗药物, 其开发和注册需要遵循 ICH 的相关指导原则, 如 ICH S6 (R1)^[39]和 ICH S8, 分别涉及生物技术产品临床前安全性评价和人用药物的免疫毒性研究。

3 结语

随着基因工程技术的飞速发展, CAR-T 细胞疗法正迎来革命性突破。在技术层面, 新一代逻辑门控 CAR、可调控开关系统以及通用型 CAR-T 的设计将显著提升靶向性和安全性; 针对实体瘤的 PSMA、CLDN18.2 等新靶点的突破, 以及双靶点策略的应用, 正在打破血液瘤的治疗局限。在临床拓展上, 适应证已从血液肿瘤延伸至前列腺癌、胃癌等实体瘤, 并探索自身免疫疾病和慢性感染等全新领域。然而, 伴随而来的风险、监管和法规的复杂性, 不可不重视。在进一步推广该疗法的同时, 必须加强对其使用的科学评估和监管。医疗机构需要建立专业的多学科团队, 提供全面的患者教育和随访, 确保患者在接受治疗前对潜在风险有充分的了解。此外, 各国监管机构应加强国际合作, 共享数据、经验和最佳实践, 以提高 CAR-T 细胞疗法的安全性和有效性, 推动这一领域的可持续发展。国内外在推动细胞疗法的发展方面采取了多种政策支持和长远规划, 旨在通过科研创新、产业化、国际合作等多方位努力, 进一步推动细胞疗法在疾病治疗中的应用。这些政策和规划不仅为企业创造了良好的发展环境, 也为患者提供了更多的治疗选择。未来, 随着技术的不断进步和监管政策的调整, CAR-T 细胞疗法将在今后的临床应用中进一步发挥重要作用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Fischer J W, Bhattarai N. CAR-T cell therapy: Mechanism, management, and mitigation of inflammatory toxicities [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 693016.
- [2] 张淑群, 马兴聪, 孙诗雨, 等. CAR-T 细胞免疫疗法在实体瘤中的研究进展 [J]. *西南医科大学学报*, 2024, 47(2): 98-103.

- Zhang S Q, Ma X C, Sun S Y, et al. Research progress of CAR-T cell immunotherapy in solid tumors [J]. *J Southwest Med Univ*, 2024, 47(2): 98-103.
- [3] Sterner R C, Sterner R M. CAR-T cell therapy: Current limitations and potential strategies [J]. *Blood Cancer J*, 2021, 11(4): 69.
- [4] 郭林丰, 魏锡庚, 刘琨, 等. 省级药监局视角下 CAR-T 治疗药品生产监管探讨 [J]. *中国食品药品监管*, 2023(11): 74-83, 158-159.
- Guo L F, Wei X G, Liu K, et al. Discussion on production supervision of CAR-T therapeutic drugs from the perspective of provincial medical products administrations [J]. *China Food Drug Adm Mag*, 2023(11): 74-83, 158-159.
- [5] Peng J J, Wang L M, Li Z Y, et al. Metabolic challenges and interventions in CAR T cell therapy [J]. *Sci Immunol*, 2023, 8(82): eabq3016.
- [6] Freyer C W, Porter D L. Cytokine release syndrome and neurotoxicity following CAR T-cell therapy for hematologic malignancies [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2020, 146(5): 940-948.
- [7] Chang Z L, Chen Y Y. CARs: Synthetic immunoreceptors for cancer therapy and beyond [J]. *Trends Mol Med*, 2017, 23(5): 430-450.
- [8] 国家药监局批准阿基仑赛注射液上市 [J]. *上海医药*, 2021, 42(13): 54.
- National Medical Products Administration approved the marketing of Aquilencel injection [J]. *Shanghai Med Pharm J*, 2021, 42(13): 54.
- [9] 晏国文, 曹学平. 国产 CAR-T 出海: 中国创新药走向欧美 [N]. *中国经营报*, 2022-04-04(B19).
- Yan G W, Cao X P. Domestic CAR-T goes to sea: Chinese innovative drugs go to Europe and the United States [N]. *China Business Journal*, 2022-04-04(B19).
- [10] Suntharalingam G, Perry M R, Ward S, et al. Cytokine storm in a phase 1 trial of the anti-CD28 monoclonal antibody TGN1412 [J]. *N Engl J Med*, 2006, 355(10): 1018-1028.
- [11] Chen R, Chen L, Wang C Q, et al. CAR-T treatment for cancer: Prospects and challenges [J]. *Front Oncol*, 2023, 13: 1288383.
- [12] Deng T, Tang C, Zhang G Z, et al. DAMPs released by pyroptotic cells as major contributors and therapeutic targets for CAR-T-related toxicities [J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(1): 129.
- [13] Shimabukuro-Vornhagen A, Böll B, Schellongowski P, et al. Critical care management of chimeric antigen receptor T-cell therapy recipients [J]. *CA Cancer J Clin*, 2022, 72(1): 78-93.

- [14] Frey N, Porter D. Cytokine release syndrome with chimeric antigen receptor T cell therapy [J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2019, 25(4): e123-e127.
- [15] Li X L, Gong N Q, Tian F L, 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.
- [16] De Philippis C, Mannina D, Giordano L, et al. Impact of preemptive use of tocilizumab on chimeric antigen receptor T cell outcomes in non-Hodgkin lymphoma [J]. Transplant Cell Ther, 2023, 29(7): 429.e1-429429.e6.
- [17] Hines M R, Knight T E, McNerney K O, et al. Immune effector cell-associated hemophagocytic lympho-histiocytosis-like syndrome [J]. Transplant Cell Ther, 2023, 29(7): 438.
- [18] Sterner R C, Sterner R M. Immune effector cell associated neurotoxicity syndrome in chimeric antigen receptor-T cell therapy [J]. Front Immunol, 2022, 13: 879608.
- [19] Grant S J, Grimshaw A A, Silberstein J, et al. Clinical presentation, risk factors, and outcomes of immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome following chimeric antigen receptor T cell therapy: A systematic review [J]. Transplant Cell Ther, 2022, 28(6): 294-302.
- [20] Gu T, Hu K, Si X, et al. Mechanisms of immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome after CAR-T treatment [J]. WIREs Mechanisms of Disease, 2022, 14(6): e1576.
- [21] Chohan K L, Siegler E L, Kenderian S S. CAR-T cell therapy: The efficacy and toxicity balance [J]. Curr Hematol Malig Rep, 2023, 18(2): 9-18.
- [22] Neelapu S S, Locke F L, Bartlett N L, et al. Axicabtagene ciloleucel CAR T-cell therapy in refractory large B-cell lymphoma [J]. N Engl J Med, 2017, 377(26): 2531-2544.
- [23] Parker K R, Migliorini D, Perkey E, et al. Single-cell analyses identify brain mural cells expressing CD19 as potential off-tumor targets for CAR-T immunotherapies [J]. Cell, 2020, 183(1): 126-142.e17.
- [24] Fleury I, MacDonald D, Shafey M, et al. Optimal use of bispecific antibodies for the treatment of diffuse large B-cell lymphoma in Canada [J]. Curr Oncol, 2025, 32(3): 142.
- [25] Fried S, Avigdor A, Bielora B, et al. Early and late hematologic toxicity following CD19 CAR-T cells [J]. Bone Marrow Transplant, 2019, 54(10): 1643-1650.
- [26] Rejeski K, Jain M D, Shah N N, et al. Immune effector cell-associated haematotoxicity after CAR T-cell therapy: From mechanism to management [J]. Lancet Haematol, 2024, 11(6): e459-e470.
- [27] Dong J Y, Wu J X, Jin Y, et al. In-depth analysis of the safety of CAR-T cell therapy for solid tumors [J]. Front Immunol, 2025, 16: 1548979.
- [28] Jadowsky J K, Hexner E O, Marshall A, et al. Long-term safety of lentiviral or gammaretroviral gene-modified T cell therapies [J]. Nat Med, 2025, 31(4): 1134-1144.
- [29] 傅盈双, 李双星, 李路路, 等. CAR-T 治疗诱导细胞因子释放综合征的机制及临床前安全性评价 [J]. 药物评价研究, 2023, 46(3): 469-477.
- [30] Fu Y S, Li S X, Li L L, et al. Mechanism and preclinical safety evaluation of cytokines release syndrome induced by CAR-T cell therapy [J]. Drug Eval Res, 2023, 46(3): 469-477.
- [30] 国家药品监督管理局. 细胞治疗产品研究与评价技术指导原则 (试行) [EB/OL]. (2017-12-22) [2024-09-25]. <https://www.nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqgtgtg/20171222145101557.html>
- [30] National Medical Products Administration. Technical Guidelines for the Research and Evaluation of Cell Therapy Products (for Trial Implementation). [EB/OL]. (2017-12-22) [2024-09-25]. <https://www.nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqgtgtg/20171222145101557.html>.
- [31] 国家药品监督管理局药品审评中心. 细胞治疗产品临床药理学研究技术指导原则 (试行) [EB/OL]. (2024-11-19) [2025-03-27]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/6eda537828949a51a4a56e341423f7c3>.
- [31] Center for Drug Evaluation. Technical Guidelines for Clinical Pharmacology Research on Cell Therapy Products (for Trial Implementation) [EB/OL]. (2024-11-19) [2025-03-27]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/6eda537828949a51a4a56e341423f7c3>.
- [32] 国家药品监督管理局药品审评中心. 嵌合抗原受体 T 细胞治疗淋巴血液系统恶性肿瘤临床试验技术指导原则 (试行). [EB/OL]. (2024-12-31) [2025-03-27]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/724c91dc92e74>.
- [32] Center for Drug Evaluation. Technical Guidelines for Clinical Trials of Chimeric Antigen Receptor T Cells for the Treatment of Lymphohematologic Malignancies (for Trial Implementation) [EB/OL]. (2024-12-31) [2025-03-27]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/724c91dc92e74>.
- [33] US Food And Drug Administration. Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS) Document Kymriah®

- (tisagenlecleucel) REMS [EB/OL]. (2024-08) [2024-09-25]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/remes/Kymriah_2024_08_16_REMS_Full.pdf.
- [34] US Food And Drug Administration. Considerations for Development of Chimeric Antigen Receptor (CAR) T Cell Products [EB/OL]. (2024-01-31) [2024-09-25]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidancedocuments/considerations-development-chimeric-antigen-receptor-car-t-cell-products>.
- [35] US Food And Drug Administration. Frequently asked questions—developing potential cellular and gene therapy products; draft guidance for industry [EB/OL]. (2024-11-21) [2025-03-27]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/frequently-asked-questions-developing-potential-cellular-and-gene-therapy-products>.
- [36] European Medicines Agency. Kymriah product information [EB/OL]. (2022-05-19) [2025-03-27]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kymriah-epar-product-information_en.pdf.
- [37] European Medicines Agency. Abecma, Breyanzi, Carvykti, Kymriah, Tecartus and Yescarta (CD19-or BCMA-directed CAR T-cell therapies): Risk of secondary malignancy of T-cell origin [EB/OL]. (2024-07-18) [2025-03-27]. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/dhpc/abecma-breyanzi-carvykti-kymriah-tecartus-yescarta>.
- [38] US Food And Drug Administration. Notice to industry: Postmarketing requirements-postmarket studies and clinical trials [J/OL]. (2011-04) [2025-03-27]. <https://www.fda.gov/drugs/guidance-compliance-regulatory-information/notice-industry-postmarketing-requirements-postmarket-studies-and-clinical-trials>.

[责任编辑 刘东博]