

• 综 述 •

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2025.06.028

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.r.20250401.1726.002\(2025-04-02\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.r.20250401.1726.002(2025-04-02))

过继性 T 细胞疗法在急性白血病中的研究进展*

何逸凡¹, 胥书惠¹, 李增政², 王娅婕^{1,2△}

(1. 昆明理工大学医学院, 昆明 650500; 2. 昆明理工大学附属医院、云南省第一人民医院血液科, 昆明 650032)

[摘要] 急性白血病是一种常见的血液系统恶性肿瘤疾病, 常规化疗、靶向药物治疗、造血干细胞移植等治疗方法目前已取得进展, 但复发后患者死亡率仍较高。过继性 T 细胞疗法(ACT)是治疗急性白血病的有效选择, 其中嵌合抗原受体(CAR)-T 细胞对治疗 B 细胞急性淋巴细胞白血病(ALL)和恶性淋巴瘤表现出良好疗效。CAR-T 细胞治疗可能引发细胞因子释放综合征, 近期研究表明 CAR-自然杀伤(NK)细胞疗法具有明显的抗白血病作用。本文就 ACT 不同靶点在急性白血病中应用的研究进展做一综述。

[关键词] 过继细胞免疫疗法; 急性白血病; 嵌合抗原受体; 免疫细胞; 研究进展

[中图分类号] R457.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2025)06-1442-05

Research progress of adoptive cell therapy in acute leukemia*

HE Yifan¹, XU Shuhui¹, LI Zengzheng², WANG Yajie^{1,2△}

(1. Medical School, Kunming University of Science and Technology, Kunming, Yunnan 650500, China; 2. Department of Hematology, Kunming University of Science and Technology, the First People's Hospital of Yunnan Province, Kunming, Yunnan 650032, China)

[Abstract] Acute leukemia is a common hematological malignancy. Conventional chemotherapy, targeted drug therapy, hematopoietic stem cell transplantation and other treatment methods have made progress, but the mortality rate of patients after recurrence is still high. Adoptive cell therapy (ACT) has emerged as an effective therapeutic option for acute leukemia, particularly chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy, which has demonstrated remarkable efficacy in treating B-cell acute lymphoblastic leukemia (B-ALL) and malignant lymphoma. However, CAR-T cell therapy may induce cytokine release syndrome. Recent studies have highlighted the potent anti-leukemia effects of CAR-NK cell therapy. This review summarized the research progress of ACT employing various immune cells targeting different antigens in the treatment of acute leukemia.

[Key words] adoptive cell immunotherapy; acute leukemia; chimeric antigen receptor; immune cells; research progress

急性白血病(acute leukemia)是造血干细胞恶性克隆性疾病, 一般起病急、病程进展较快。发病时患者骨髓内产生大量异常的原始细胞及幼稚细胞, 影响正常造血功能, 出现贫血、出血、感染等临床症状。按照免疫表型, 急性白血病可分为急性淋巴细胞白血病(acute lymphocytic leukemia, ALL)和急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)^[1-2]。ALL 多见于儿童, 近年来随着化疗强度的增加 ALL 患者长期生存率明显提高, 然而仍存在一部分化疗耐药患者。儿童和成人难治/复发性 ALL 的 5 年生存率分别约为 20% 和 10%^[3-4]。AML 常见于成人, 死亡率高, 治疗方法包括化疗、靶向治疗和造血干细胞移植。随着新治疗策略的发展, AML 的 5 年生存率持续改善, 目前约为 28%, 但长期生存率仍不乐观^[5]。

过继性 T 细胞疗法(adoptive T-cell therapy,

ACT)是治疗急性白血病的一种有效选择, 传统的 ACT 包括肿瘤浸润性淋巴细胞(tumor-infiltrating lymphocyte, TIL)疗法和工程 T 细胞受体(T-cell receptor engineered, TCR)-T 细胞疗法。嵌合抗原受体(chimeric antigen receptor, CAR)-T 细胞疗法是最有前途的方法之一, 与传统的 ACT 相比, 其优势在于通过基因编辑技术改造的 CAR 实现免疫细胞特异性靶向癌细胞上抗原表位作用, 从而增强 T 细胞的抗原识别和激活功能, 达到减少肿瘤细胞的治疗效果; 同时 CAR 为 T 细胞上肿瘤抗原赋予非依赖识别能力。CAR 主要作用于转化 T 细胞, 也作用于自然杀伤(natural killer, NK)细胞和巨噬细胞。但 CAR-T 细胞疗法存在一些局限性, 包括抗原阳性或阴性复发、毒性严重、持久性差及抑制骨髓造血系统。抗原阳性或阴性复发原因为机体对 CAR-T 疗法反应不足, 可

* 基金项目: 国家自然科学基金项目(82070173)。 △ 通信作者, E-mail: kbb165wyj@sina.com。

能与 CAR-T 细胞在体内功能性丧失、持久性差、增殖不足等有关。目前临床上针对阳性复发的患者会进行再次输注,如果仍反应较低会考虑其他替代性的 CAR-T 细胞构建体。抗原阴性复发有多种潜在机制,其中有由患者本身基因突变引起,突变存在于绝大多数耐药肿瘤细胞中,导致蛋白质被截短成为无功能或不存在的跨膜结构域,从而表面抗原丢失。有临床研究表明 20%~40% 的 CD19 CAR-T 治疗后复发为 CD19 阴性复发,其机制包括 CD19 基因突变导致的蛋白质变化、mRNA 替代剪接或预存的 CD19 阴性克隆增生^[6]。毒性反应包括细胞因子释放综合征和中枢神经系统毒性反应,是由于免疫治疗后内源性或输注性 T 细胞被激活并释放大量细胞因子而引发的严重全身性炎症反应,目前临床上使用类固醇或免疫抑制剂预防和减轻症状^[7]。CAR-T 细胞在体内攻击癌细胞的同时也会误伤正常的骨髓造血细胞,导致骨髓功能受到抑制,引起各类血细胞的减少。尽管临床上会使用药物干预 CAR-T 治疗后的不良反应,但仍无法避免部分患者的不良预后。另外,CAR-T 疗法的 T 细胞介导的排斥反应容易引起移植物抗宿主病,由于 NK 细胞不表达排斥反应,同种异体来源的 CAR-NK 细胞不会引起移植物抗宿主病且几乎不会引发严重不良反应,因此同种异体来源的 CAR-NK 细胞不仅可以缩短制备细胞的时间,也能解决自体免疫细胞不足的问题。本文就 ACT 不同免疫细胞疗法针对不同靶点对急性白血病的研究做一综述。

1 CAR-T 细胞疗法

1.1 CD19

CD19 是一种在天然和恶性 B 细胞表面表达的特异性分化分子簇,与 B 细胞的活化、信号转导及生长调节密切相关,在造血干细胞、浆细胞、T 细胞中不表达。尽管靶向 CD19 的 CAR-T 细胞也会攻击正常的 B 细胞,但人体可承受短期内 B 细胞的损失。CD19 CAR-T 细胞治疗 ALL 的完全缓解率超过 90%,治疗非霍奇金淋巴瘤的完全缓解率超过 60%。目前获批上市的适用于 ALL 的 CD19 CAR-T 细胞产品包括 brexucabtagene autoleucel (brexu-cel) 和 tisagenlecleucel (tisa-cel)。一项研究表明第三代 CD19 CAR-T 在难治/复发性 ALL 中具有良好的临床疗效和较低的特异性毒性发生率,10 例疾病缓解患者中,8 例(80%)患者获得完全缓解,其中 5 例(50%)为微小残留病阴性完全缓解^[8]。尽管 CD19 CAR-T 对 ALL 患者具有非常高的缓解率,但复发仍是需要重点解决的问题,临床研究表明 70%~90% 的 B 淋巴母细胞 ALL 患者在接受自体 CD19 CAR-T 治疗后达到完全缓解,30%~60% 的患者在回输 CAR-T 后一年内复发,复发分为 CD19 阴性和 CD19 阳性复发,即 CD19 阴性白血病的逃逸和 CAR-T 的不持久性^[9]。研究表明晚期持久的 CAR-T 细胞主要由不表达 CD8-α 或

CD4 共受体的群体组成,这种类型的 CAR-T 细胞与环境的持续相互作用可能塑造长寿命的 CAR-T 细胞最终表型,并发挥多样性功能^[10]。免疫治疗后的复发管理也是一个复杂挑战,因此迫切需要研究用于难治/复发性 ALL 患者替代免疫治疗的靶点。

1.2 CD7

CD7 是一种 40×10^3 的 I 型跨膜糖蛋白,属于免疫球蛋白超家族,是人 T 细胞发育前期的表面标志物之一,被认为是诊断 ALL 的 T 细胞关键标志物,在白血病原始细胞中均匀高表达。研究表明,自体 CD7 CAR-T 细胞输注后,复发/难治性 CD7 阳性急性 T 淋巴母细胞白血病或淋巴瘤患者的 3 个月完全缓解率可达 87.5%,仅出现轻度细胞因子释放综合征、无神经毒性^[11]。CD7 可在正常细胞中表达,为避免 CAR-T 细胞靶向正常细胞造成自相残杀,近期研究了 CD7 在细胞内的阻断策略,使用成簇的规则间隔短回文重复序列(CRISPR)可使基因被碱基编辑并失活,避免易位和染色体畸变,该技术生成与 CD7 特异性结合的 CAR(CAR7),并失活编码 CD52 和 CD7 受体的基因及 αβT 细胞受体的 β 链,从而避免淋巴细胞清除性血清治疗、CAR7T 细胞自相残杀和移植物抗宿主病。已在 3 例复发性白血病患儿中验证了编辑后的细胞的安全性,证明碱基编辑可作为一种治疗策略应用于 CAR-T 细胞疗法^[12]。CD5 在 80%~95% 的 T 细胞恶性肿瘤中表达,体内外实验结果显示,通过 CRISPR/Cas9 基因编辑技术在转导前破坏 CD5 和 CD7 基因,靶向 CD5 和 CD7 双特异性 CAR-T 细胞具有较强的抗肿瘤活性^[13]。

1.3 C 型凝集素样分子 1(C-type lectin-like molecule-1,CLL-1)

CLL-1 通过识别病原体相关分子模式产生先天性和适应性免疫,在对抗感染、维持体内平衡和自我耐受方面发挥关键作用,超过 80% 的 AML 细胞表达 CLL-1,而其不在正常造血干细胞中表达。研究表明 CLL-1 CAR-T 细胞在体外实验和小鼠模型中表现抗白血病效应,并进一步在复发/难治性 AML 患儿中证明了安全性和初步有效性,8 例患儿 26 个月的长期随访中有 4 例仍然存活,并达到形态学无白血病状态和微小残留病阴性^[14]。然而一些 AML 患者由于肿瘤负荷高、淋巴细胞计数低而无法制备自体 CAR-T 细胞。因此,有研究将供体来源的 T 细胞制备 CLL-1 CAR-T 细胞治疗复发/难治性 AML,结果显示在治疗第 11 天患者骨髓形态学完全缓解,随即进行异基因造血干细胞移植治疗,患者恢复良好,为成功进行造血干细胞移植创造良好条件并降低后期复发的风险^[15]。

1.4 CD44v6

CD44v6 是透明质酸 CD44 受体的剪接变体,属于 I 类膜糖蛋白。在 AML 中,CD44v6 在 AML 原代

细胞中选择性表达,而在造血干细胞中不表达,可减少 CD44v6 CAR-T 细胞输注后对正常细胞的毒性作用^[16]。AML 患者中 FLT3 和 DNMT3A 突变的频率分别约为 37% 和 23%,突变的 AML 患者缓解率较低,复发率较高,总生存期较差。研究证实 CD44v6 CAR-T 细胞对 CD44v6 AML 细胞,尤其是 FLT3 或 DNMT3A 突变的 AML 细胞表现出较强的抗白血病效应^[16]。临床研究表明地西他滨或阿扎胞苷联合 CD44v6 CAR-T 细胞的组合疗法可增强 CD44v6 CAR-T 细胞的抗白血病功能^[17]。相较于 ALL, CAR-T 细胞疗法在治疗 AML 方面研究进展较缓慢,理想靶点为在 AML 原始细胞和白血病干细胞上高表达,而不在健康组织或造血干细胞上高表达,替代性靶点目前有 CLL-1、CD44v6、CD38、Lewis Y、CD7、TIM-3、CD99 等^[18]。

2 CAR-NK 细胞疗法

2.1 CD38

CD38 多功能细胞表面糖蛋白被认为是 AML 的潜在靶抗原,其单克隆抗体有抗白血病效应。然而 CD38 在成熟的髓系细胞及其前体细胞中的表达使 CD38 CAR-T 细胞有较强的骨髓抑制作用,最近有研究使用 CRISPR/Cas9 基因编辑破坏原始 NK 细胞中的 CD38 基因,与野生型 CD38 CAR-NK 细胞相比,CD38 敲低的 CAR-NK 细胞表现为自相残杀减少并能有效靶向 AML 原始细胞,进一步证明 CD38 CAR-NK 细胞疗法可作为治疗 AML 的可行性免疫治疗方法^[19]。

2.2 CD123

CD123 为白细胞介素-3 受体 α 链,在多种血液系统恶性肿瘤中广泛表达,包括 AML 和 B 细胞前体 ALL。临床数据表明,复发/难治性 AML 患儿白血病细胞的 CD123 高度表达可能是造成患儿预后不良的原因。87.8% 的 AML 原始细胞上表达 CD33,9.4% 的 AML 原始细胞表达 CD123 但不表达 CD33,因此 CD33 和 CD123 都可以作为 CAR-NK 细胞的潜在靶点。研究表明 CD123-CAR-NK 不仅对 AML 小鼠模型中 CD123AML 细胞系、CD123AML 原代细胞显示出明显的抗白血病活性,而且靶向非肿瘤效应的毒性比 CD123-CAR-T 更小,更具有安全性^[20]。

2.3 CD33

CD33 作为一种髓系细胞分化抗原,在髓系的白血病前体干细胞中表达。一项靶向 CD33 的实验中,将狒狒包膜假性慢病毒载体(BaEV-LVs)转导至血液来源的 NK 细胞中构建 CD33-CAR-NK 细胞,在体外对 CD33 阳性的 AML 细胞系和原始 AML 细胞表现出稳定的 CAR 表达、增殖功能及明显增强的杀伤能力,而且在 OCI-AML2 异种移植小鼠模型中,明显降低了白血病负荷,并阻止了白血病细胞的骨髓植入,无副作用^[21]。在难治/复发性 AML 的 I 期试验进一

步证明 CD33-CAR-NK 在人体内具有良好的疗效和安全性^[22]。CD16 是一种潜在的有效偶联物,可以通过刺激 NK 细胞的细胞毒性与 CD33 一起对抗 AML,其存在于绝大多数血液循环 NK 细胞中。一项研究结果表明在体外靶向 CD33/B16 CAR-NK 细胞对 AML 细胞的杀伤效率比仅靶向 CD33 的 CAR-NK 细胞高 4 倍,在异种移植的模型体内对白血病细胞具有更高的清除率和更长的生存期,这种新型的双靶点方法提供了基于 CAR-NK 治疗的更多选择性^[23]。

2.4 其他靶点

目前在美国临床试验数据库搜索共发现 14 项 CAR-NK 细胞治疗急性白血病的试验,其中 9 项用于治疗 AML,靶点包括 CLL-1、CD33、CD123 和 NKG2D;另外 5 项是靶向 CD19 CAR-NK 细胞治疗 AML。用于 T-ALL 的靶向 CD5 和 CD7 CAR-NK 细胞在临床前研究中已证实存在一定的抗白血病效应^[24-25]。一项靶向 NKG2D 的 CAR NK 细胞正在进行 AML 临床试验(NCT04623944),根据美国血液学会 2023 年评估的数据结果显示该产品完全缓解/不完全缓解率高达 67%,另一项靶向 NKG2D 的 CAR-NK 目前处于第一阶段。部分临床试验处于 I 期或 II 期,表明 CAR-NK 疗法临床研究仍处于早期阶段。

3 巨噬细胞疗法

巨噬细胞对肿瘤细胞有吞噬作用,CD47 配体信号与巨噬细胞表面的受体信号调节蛋白 α 结合时传递抗吞噬细胞“不要吃我”信号,与正常造血干细胞相比,CD47 在 AML 中上调,因此 CD47/SIRP α 轴在肿瘤免疫逃逸中发挥了重要作用^[26]。Magrolimab (Hu5F9-G4)是一种阻断 CD47 的人源化单克隆抗体,单药使用对肿瘤细胞的清除效果不太明显。去甲基化药物阿扎胞苷可上调 AML 细胞的吞噬信号,一项 Magrolimab 和阿扎胞苷联合治疗新诊断 AML 患者的 I b 期研究结果显示,87 例患者中 28 例(32.2%)患者达到完全缓解,其中 5 例野生型和 23 例 TP53 突变型患者的中位总生存期分别为 18.9 个月和 9.8 个月,联合治疗的患者耐受性相对较好,为不适合强化诱导化疗的 AML 患者提供了有希望的治疗选择^[27]。一项研究构建的 CD19 CAR-M 细胞显示出识别白血病细胞系和破坏癌细胞的潜力,不仅对癌细胞有直接毒性作用,而且还能增强其他免疫细胞的募集、激活去以全面协调抗白血病效应。另外,巨噬细胞在体内循环时间较 T 细胞少,对体内非肿瘤的靶向毒性也相对较弱,因此与 CAR-T 细胞相比,CAR-M 可能成为更安全、持久的治疗选择^[28]。目前两项 CAR-M 的临床试验药物 CT-0508 和 MCY-M11 已获得美国食品药品监督管理局批准用于治疗实体肿瘤。尽管目前尚未开展 CAR-M 疗法在急性白血病中的临床研究,但临床前试验显示出的抗白血病效应使 CAR-M 疗法有可能成为新兴的免疫疗法之一。

4 NK-T 细胞疗法

NK-T 细胞是一种特殊的 T 细胞亚群类型,不仅表达特定的 TCR 可识别 CD1 亚型呈递的脂质抗原,而且有 NK 细胞上的一些表面抑制性和活化性受体,在遇到表达 CD1-脂质复合物的靶细胞时,可以以 TCR 非依赖性方式被激活从而实现强大的抗肿瘤能力。NK-T 细胞与传统的 T 细胞相比趋化因子水平(如 CCR1、CCR2、CCR4 等)更高,使其向肿瘤细胞迁移的能力增强。动物模型和临床试验研究表明同种异体来源的 NK-T 细胞可以在造血干细胞移植后减轻急性移植物抗宿主病,由于该细胞活性不依赖于主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex,MHC)分子使其成为潜在的同种异体来源,可应用于过继性疗法。有研究表明 NK-T 细胞在 AML 的免疫抑制环境中可以杀死 AML 细胞并恢复 T 细胞的功能^[29]。因此利用 NK-T 细胞的特性,临床前研究构建了各种靶向的 CAR NK-T 细胞应用于各类肿瘤细胞。CD19 和 CD1d 在各类 B 细胞恶性肿瘤细胞上表达,有研究发现与传统的 CAR-T 细胞相比,CD19 和 CD1d 双靶向的 CAR NK-T 细胞有更强的抗 B 细胞恶性肿瘤的能力,在于其释放的干扰素 γ 、穿孔素和颗粒酶的细胞毒性分子水平升高,并表现出明显的 Th1 极化。目前进行中的 6 项临床试验中有 3 项靶向 CD19 NK-T 细胞用于治疗复发/难治性 B 细胞恶性肿瘤,这些试验都招募了 ALL 患者。其中 1 项试验(NCT03774654)在 2021 年的中期报告表明 CD19 CAR-NK-T 细胞在患者体内的增殖能力及安全性,结果显示完全缓解率为 40%,部分缓解率为 40%^[30]。另外两项试验(NCT05487651 和 NCT04814004)针对复发/难治性 B 细胞恶性肿瘤评估 CD19 和 IL-15 CAR-NK-T 细胞的疗效,尚未报告评估结果。CAR-NK-T 的有效性得到初步证实,但需谨慎考虑其潜在的靶向非肿瘤毒性,未来需要进一步扩大样本量以证实其安全性和有效性。

5 小 结

在治疗 B 细胞恶性肿瘤方面,CAR-T 细胞显示出明显疗效,CAR-NK 作为一种来源于同种异体的免疫细胞类型,在 AML 患者体内具有安全有效性。未来在持续探索 CAR-NK 疗法特异性有效靶点的同时,需要进一步扩大临床研究的样本量以验证其疗效。巨噬细胞在肿瘤微环境中较强的浸润能力和 NK-T 细胞独特的抗肿瘤效应也值得关注,其安全性和有效性有待进一步临床试验研究,以期过继性细胞免疫疗法提供更多选择。

参考文献

[1] ARBER D A,ORAZI A,HASSERJIAN R P,et al. International consensus classification of my-

eloid neoplasms and acute leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data[J]. *Blood*,2022,140(11):1200-1228.

[2] BRAY F,LAVERSANNE M,SUNG H,et al. Global cancer statistics 2022;GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*,2024,74(3):229-263.

[3] LEE S H R,YANG W,GOCHO Y,et al. Pharmacotypes across the genomic landscape of pediatric acute lymphoblastic leukemia and impact on treatment response[J]. *Nat Med*,2023,29(1):170-179.

[4] LEE J K,WANG X,WANG J,et al. PKA inhibition kills L-asparaginase-resistant leukemic cells from relapsed acute lymphoblastic leukemia patients[J]. *Cell Death Discov*,2024,10(1):257.

[5] ZHANG Z,HUANG J,ZHANG Z,et al. Application of omics in the diagnosis,prognosis,and treatment of acute myeloid leukemia[J]. *Biomark Res*,2024,12(1):60.

[6] LAMBLE A J,KOVACH A E,SHAH N N. How I treat post-immunotherapy relapsed B-ALL[J]. *Blood*,2024,143(5):385-396.

[7] HUANG J,HUANG X,HUANG J. CAR-T cell therapy for hematological malignancies: Limitations and optimization strategies[J]. *Front Immunol*,2022,13:1019115.

[8] SCHUBERT M L,SCHMITT A,HÜCKELHOVEN-KRAUSS A,et al. Treatment of adult ALL patients with third-generation CD19-directed CAR T cells: results of a pivotal trial[J]. *J Hematol Oncol*,2023,16(1):79.

[9] BAI Z,WOODHOUSE S,ZHAO Z,et al. Single-cell antigen-specific landscape of CAR T infusion product identifies determinants of CD19-positive relapse in patients with ALL[J]. *Sci Adv*,2022,8(23):eabj2820.

[10] ANDERSON N D,BIRCH J,ACCOGLI T,et al. Transcriptional signatures associated with persisting CD19 CAR-T cells in children with leukemia[J]. *Nat Med*,2023,29(7):1700-1709.

[11] 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.

- [12] CHIESA R, GEORGIADIS C, SYED F, et al. Base-edited CAR7 T cells for relapsed T-cell acute lymphoblastic leukemia [J]. *N Engl J Med*, 2023, 389(10): 899-910.
- [13] DAI Z, MU W, ZHAO Y, et al. T cells expressing CD5/CD7 bispecific chimeric antigen receptors with fully human heavy-chain-only domains mitigate tumor antigen escape [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 85.
- [14] ZHANG H, BU C, PENG Z, et al. Characteristics of anti-CLL1 based CAR-T therapy for children with relapsed or refractory acute myeloid leukemia: the multi-center efficacy and safety interim analysis [J]. *Leukemia*, 2022, 36(11): 2596-2604.
- [15] MIAO X, SHUAI Y, HAN Y, et al. Case report: donor-derived CLL-1 chimeric antigen receptor T-cell therapy for relapsed/refractory acute myeloid leukemia bridging to allogeneic hematopoietic stem cell transplantation after remission [J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1389227.
- [16] TANG L, HUANG H, TANG Y, et al. CD44v6 chimeric antigen receptor T cell specificity towards AML with FLT3 or DNMT3A mutations [J]. *Clin Transl Med*, 2022, 12(9): e1043.
- [17] TANG L, KONG Y, WANG H, et al. Demethylating therapy increases cytotoxicity of CD44v6 CAR-T cells against acute myeloid leukemia [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1125894.
- [18] GAO C, LI X, XU Y, et al. Recent advances in CAR-T cell therapy for acute myeloid leukaemia [J]. *J Cell Mol Med*, 2024, 28(9): e18369.
- [19] GURNEY M, STIKVOORT A, NOLAN E, et al. CD38 knockout natural killer cells expressing an affinity optimized CD38 chimeric antigen receptor successfully target acute myeloid leukemia with reduced effector cell fratricide [J]. *Haematologica*, 2022, 107(2): 437-445.
- [20] CARUSO S, DE ANGELIS B, DEL BUFALO F, et al. Safe and effective off-the-shelf immunotherapy based on CAR. CD123-NK cells for the treatment of acute myeloid leukaemia [J]. *J Hematol Oncol*, 2022, 15(1): 163.
- [21] ALBINGER N, PFEIFER R, NITSCHKE M, et al. Primary CD33-targeting CAR-NK cells for the treatment of acute myeloid leukemia [J]. *Blood Cancer J*, 2022, 12(4): 61.
- [22] HUANG R, WEN Q, WANG X, et al. Off-the-Shelf CD33 CAR-NK cell therapy for relapse/refractory AML: first-in-human, phase I trial [J]. *Blood*, 2022, 140(Suppl. 1): 7450-7451.
- [23] ZHANG R, LIU Q, ZHOU S, et al. Engineering CAR-NK cells targeting CD33 with concomitant extracellular secretion of anti-CD16 antibody revealed superior antitumor effects toward myeloid leukemia [J]. *Cancer Lett*, 2023, 558: 216103.
- [24] VOYNOVA E, HAWK N, FLOMERFELT F A, et al. Increased activity of a NK-specific CAR-NK framework targeting CD3 and CD5 for T-cell leukemias [J]. *Cancers*, 2022, 14(3): 782.
- [25] JIANG J, CHEN J, LIAO C, et al. Inserting EF1 α -driven CD7-specific CAR at CD7 locus reduces fratricide and enhances tumor rejection [J]. *Leukemia*, 2023, 37(8): 1660-1670.
- [26] 吕翠翠, 沈俊, 邓琦. 嵌合抗原受体巨噬细胞的研究进展 [J]. *临床荟萃*, 2022, 37(12): 1132-1136.
- [27] DAVER N G, VYAS P, KAMBHAMPATI S, et al. Tolerability and efficacy of the anticlustar of differentiation 47 antibody magrolimab combined with azacitidine in patients with previously untreated AML: phase I b results [J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(31): 4893-4904.
- [28] ZHANG L, TIAN L, DAI X, et al. Pluripotent stem cell-derived CAR-macrophage cells with antigen-dependent anti-cancer cell functions [J]. *J Hematol Oncol*, 2020, 13(1): 153.
- [29] STAVROU V, FULTANG L, BOOTH S, et al. Invariant NKT cells metabolically adapt to the acute myeloid leukaemia environment [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2023, 72(3): 543-560.
- [30] RAMOS C A, COURTNEY A N, ROBINSON S N, et al. Allogeneic NKT cells expressing a CD19-specific CAR in patients with relapsed or refractory B-cell malignancies: an interim analysis [J]. *Blood*, 2021, 138(Suppl. 1): 2819.

(收稿日期: 2024-11-03 修回日期: 2025-02-27)

(编辑: 成卓)