

# 以B细胞成熟抗原为基础的CAR-T细胞治疗对复发/难治性多发性骨髓瘤患者肝功能影响的临床观察

孙乾 祁岳坤 齐昆明 闫志凌 程海 陈伟 朱锋 桑威 李德鹏 曹江 施明  
李振宇 徐开林

徐州医科大学血液病研究所,徐州医科大学附属医院血液科,江苏省骨髓干细胞重点实验室,徐州 221002

通信作者:徐开林,Email:lihmd@163.com

**【摘要】** 目的 观察以B细胞成熟抗原(BCMA)为基础的嵌合抗原受体T细胞(CAR-T)治疗对复发/难治性多发性骨髓瘤(RRMM)患者肝功能的影响。方法 纳入2019年6月1日至2023年2月28日输注抗BCMA CAR-T细胞和输注抗BCMA联合抗CD19 CAR-T细胞的92例RRMM患者,回顾性分析其临床资料,观察患者ALT、AST、总胆红素(TBIL)、直接胆红素(DBIL)等指标变化并分析其与细胞因子释放综合征(CRS)的关系。结果 纳入92例患者进行分析,单纯输注抗BCMA CAR-T细胞组41例(44.6%),输注抗BCMA联合抗CD19 CAR-T细胞组51例(55.4%)。31例(33.7%)患者输注CAR-T细胞后发生2级以上肝功能指标改变,其中1项指标改变20例(21.7%),2项指标改变5例(5.4%),3项以上指标改变者6例(6.5%)。ALT、AST高峰时间中位数分别为d 17、d 14,超过2级中位持续时间分别为5.0 d和3.5 d;TBIL和DBIL高峰时间分别为d 19、d 21,超过2级时间均为4.0 d。开始发生CRS的中位时间为d8,发热高峰的中位时间为d 9。发生CRS的患者ALT、AST、TBIL高于未发生CRS的患者( $P$ 值分别为0.011、0.002和0.015),CRS是ALT、TBIL的影响因素( $OR = 19.668, 95\% CI 18.959 \sim 20.173, P = 0.001$ )。通过抗CRS治疗和保肝治疗,肝功能指标改变可以逆转,无患者死于肝功能异常。结论 在以BCMA为基础的CAR-T细胞治疗的RRMM中,CRS是导致肝功能指标改变的重要因素,CAR-T细胞输注后发生的肝功能指标改变呈一过性,治疗后可逆转。

**【关键词】** 嵌合抗原受体T细胞; 多发性骨髓瘤; 肝功能

基金项目:国家自然科学基金(82270232)

临床试验注册:中国临床试验注册中心,ChiCTR-OIC-17011271、ChiCTR-OIC-17011272

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2023.10.007

## Observation of liver indexes in patients with relapsed/refractory multiple myeloma treated with CAR-T-cells based on BCMA

Sun Qian, Qi Yuekun, Qi Kunming, Yan Zhiling, Cheng Hai, Chen Wei, Zhu Feng, Sang Wei, Li Depeng, Cao Jiang, Shi Ming, Li Zhenyu, Xu Kailin

Hematology Institute of Xuzhou Medical University, Hematology Department of The Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Jiangsu Provincial Key Laboratory of Bone Marrow Stem Cells, Xuzhou 221002, China

Corresponding author: Xu Kailin, Email:lihmd@163.com

**【Abstract】 Objective** To observe the characteristics of the evolution of liver indexes in patients with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM) treated with CAR-T-cells based on BCMA. **Methods** Retrospective analysis was performed of patients with RRMM who received an infusion of anti-BCMA CAR-T-cells and anti-BCMA combined with anti-CD19 CAR-T-cells at our center between June 1, 2019, and February 28, 2023. Clinical data were collected to observe the characteristics of changes in liver indexes such as alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), total bilirubin (TBIL), and direct bilirubin (DBIL) in patients, and its relationship with cytokine-release syndrome

(CRS). **Results** Ninety-two patients were included in the analysis, including 41 patients (44.6%) in the group receiving a single infusion of anti-BCMA CAR-T-cells, and 51 patients (55.4%) in the group receiving an infusion of anti-BCMA combined with anti-CD19 CAR-T-cells. After infusing CAR-T-cells, 31 patients (33.7%) experienced changes in liver indexes at or above grade 2, which included 20 patients (21.7%) with changes in one index, five patients (5.4%) with changes in two indexes, and six patients (6.5%) with changes in three or more indexes. The median time of peak values of ALT and AST were d17 and d14, respectively, and the median duration of exceeding grade 2 was 5.0 and 3.5 days, respectively. The median time of peak values of TBIL and DBIL was on d19 and d21, respectively, and the median duration of exceeding grade 2 was 4.0 days, respectively. The median time of onset of CRS was d8, and the peak time of fever was d9. The ALT, AST, and TBIL of patients with CRS were higher than those of patients without CRS ( $P=0.011, 0.002, \text{ and } 0.015$ , respectively). CRS is an independent factor that affects ALT and TBIL levels ( $OR=19.668, 95\% CI 18.959-20.173, P=0.001$ ). The evolution of liver indexes can be reversed through anti-CRS and liver-protection treatments, and no patient died of liver injury. **Conclusions** In BCMA-based CAR-T-cell therapy for RRMM, CRS is an important factor causing the evolution of liver indexes. The evolution of liver indexes after CAR-T-cell infusion is transient and reversible after treatment.

**【Key words】** Chimeric antigen receptor T-cell; Multiple myeloma; Liver function

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (82270232)

**Trail Registration:** Chinese Clinical Trail Registry, ChiCTR-OIC-17011271、ChiCTR-OIC-17011272

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2023.10.007

嵌合抗原受体T细胞(CAR-T细胞)免疫疗法治疗复发/难治性多发性骨髓瘤(RRMM)已经取得了令人瞩目的疗效<sup>[1]</sup>,但不良事件也不容忽视。大多数RRMM患者输注CAR-T细胞后出现细胞因子释放综合征(CRS),表现为发热、低血压、低氧血症等<sup>[2]</sup>,并可能引起脏器功能损害。目前,输注CAR-T细胞后肝功能异常的报道较少<sup>[3-4]</sup>。我们总结了本中心接受CAR-T细胞免疫治疗的RRMM患者资料,观察以B细胞成熟抗原(BCMA)为基础的CAR-T细胞治疗RRMM后肝功能指标的改变,并分析了发生肝功能指标改变的可能机制。

## 病例与方法

1. 病例资料:本研究为单中心回顾性队列研究,纳入徐州医科大学附属血液科2019年6月1日至2023年2月28日输注抗BCMA CAR-T细胞和输注抗BCMA联合抗CD19 CAR-T细胞的RRMM患者,所有患者均入组临床试验(ChiCTR-OIC-17011271、ChiCTR-OIC-17011272)。纳入标准:①符合国际骨髓瘤工作组(IMWG)专家共识(2016年版)中RRMM诊断标准<sup>[5]</sup>;②18~69岁;③Karnofsky功能状态评分 $\geq 50$ 分;④预期寿命超过12周且无活动性感染;⑤入组前100 d内无自体造血干细胞移植史;⑥充分了解本研究且签署知情同意书,依从性较好,输注CAR-T细胞后继续住院观察,出院后定期复诊。本研究获得徐州医科大学附属血液科伦理委员会批准(批件号:

XYFY2017-KL014-01、XYFY2017-KL013-01)。收集患者年龄、性别、M蛋白类型、既往治疗经过、CAR-T靶点、输注CAR-T细胞日期,输注后的体温、血压、血氧饱和度等临床资料;收集预处理前至输注后60 d内以下五项肝功能指标:ALT、AST、ALB、总胆红素(TBIL)、直接胆红素(DBIL),同时收集铁蛋白和IL-6、IL-1 $\beta$ 、IL-10、IFN- $\alpha$ 、TNF- $\alpha$ 、C反应蛋白(CRP)等细胞因子检测结果以及应用托珠单抗、糖皮质激素、保肝药物等治疗情况。

2. CAR-T治疗方案:预处理方案为氟达拉滨( $30 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ , -5~-3 d)+环磷酰胺( $750 \text{ mg}/\text{m}^2$ , -5 d),输注抗BCMA CAR-T细胞( $1 \sim 2$ ) $\times 10^6/\text{kg}$ 或输注抗BCMA CAR-T细胞、抗CD19 CAR-T细胞各 $1 \times 10^6/\text{kg}$ 。

3. 肝功能指标和CRS的评估:参考CTCAE5.0评估肝功能指标改变的级别<sup>[6]</sup>。符合以下条件之一定义为2级以上肝功能指标改变:ALT $\geq 120 \text{ U/L}$ 、AST $\geq 105 \text{ U/L}$ 、ALB $< 30 \text{ g/L}$ 、TBIL $\geq 30 \mu\text{mol/L}$ 或DBIL $\geq 12 \mu\text{mol/L}$ 。CRS的评估采用ASTCT诊断分级标准<sup>[7]</sup>。

4. 统计学处理:采用SPSS 26.0、GraphPad Prism 9进行统计学分析。偏态分布的计量资料用中位数( $Q_1, Q_3$ )描述,组间比较采用Mann-Whitney  $U$ 检验。分类变量的组间比较采用卡方检验或Fisher精确概率法。将细胞因子和肝功能指标取对数,采用Spearman相关性分析细胞因子和肝功能指标的相关性,应用单因素Logistic回归分析影

响肝功能指标的因素。双侧  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 结 果

1. 临床特征:共纳入 92 例 RRMM 患者,其中男 53 例(57.6%),女 39 例(42.4%),中位年龄 57(31~69)岁;输注 CAR-T 细胞前中位治疗线数为 4(2,4)线。单纯输注抗 BCMA CAR-T 细胞 41 例(44.6%),输注抗 BCMA 联合抗 CD19 CAR-T 细胞 51 例(55.4%);79 例(85.9%)患者发生 CRS,从输注 CAR-T 细胞到发生 CRS 的中位时间为 8(5,10)d,10 例(10.9%)患者发生 3 级以上 CRS。共 3 例(3.3%)患者 EB 病毒(EBV)-DNA  $> 1 \times 10^3$  拷贝数/ml,均为输注单靶点抗 BCMA CAR-T 细胞的患者,肝功能指标均在正常范围;1 例(1.1%)巨细胞病毒(CMV)-DNA 达  $4.36 \times 10^3$  拷贝数/ml,为输注抗 BCMA 联合抗 CD19 CAR-T 细胞患者,其 TBIL 达  $60.1 \mu\text{mol/L}$ ,ALT 达 128 U/L,经保肝治疗后好转;无患者出现乙型肝炎病毒(HBV)再激活。抗 BCMA CAR-T 和抗 BCMA 联合抗 CD19 CAR-T 患者临床特征和肝功能指标异常的发生率差异无统计学意义(表 1)。

2. 肝功能指标的动态变化:92 例患者中,31 例(33.7%)输注 CAR-T 细胞后发生 2 级以上肝功能指标改变,其中 1 项指标改变 20 例(21.7%),2 项指标

改变 5 例(5.4%),3 项及以上指标改变者 6 例(6.5%)。7 例(7.6%)患者输注当天肝功能指标发生改变:5 例(5.4%)TBIL 高于预处理前且超过正常上限 1.5 倍;2 例(2.2%)DBIL 高于预处理前,分别为  $12.5 \mu\text{mol/L}$ 、 $20.8 \mu\text{mol/L}$ 。ALT、AST 高峰时间中位数分别为 d 17、d 14,超过 2 级中位持续时间分别为 5.0 d 和 3.5 d;TBIL 和 DBIL 高峰时间分别为 d 19、21,超过 2 级时间均为 4.0 d。发热高峰的中位时间为 d 9,早于肝功能指标达到高峰的时间。CRS 组发生 2 级以上肝功能指标改变 27 例(34.2%),发生 2 级以上 ALT 和(或)TBIL 改变共 14 例(17.7%)。2 级以上肝功能指标动态变化如表 2 所示。

3. 肝功能指标的亚组分析:根据 CAR-T 细胞靶点、是否发生 CRS 进行分组,比较各项肝功能指标在亚组间的差异。如表 3 所示,单纯输注抗 BCMA CAR-T 细胞的患者和输注抗 BCMA 联合抗 CD19 CAR-T 细胞的患者肝功能指标差异均无统计学意义,而发生 CRS 的患者 ALT、AST、TBIL 高于未发生 CRS 的患者,差异有统计学意义。

4. 影响肝功能指标改变的因素分析:将发生 2 级以上 ALT 和(或)TBIL 改变作为因变量,将性别、年龄、既往治疗线数、CAR-T 细胞靶点、是否发生 CRS 作为自变量纳入单因素 Logistic 回归分析,结果显示:CRS 是 ALT 和(或)TBIL 改变的影响因

表 1 抗 BCMA CAR-T 和抗 BCMA 联合抗 CD19 CAR-T 治疗的 RRMM 患者临床特征及肝功能指标异常发生率的比较

临床特征	单纯抗 BCMA (41 例)	抗 BCMA 联合抗 CD19 (51 例)	统计量	P 值
性别(例,男/女)	27/14	26/25	2.059	0.151
年龄[岁, $M(Q_1, Q_3)$ ]	57(52, 64)	57(51, 63)	0.964	0.335
M 蛋白类型[例数(%)]			Fisher	0.598
IgG	19(20.6)	22(23.9)		
IgA	9(9.8)	10(10.9)		
IgD	2(2.2)	7(7.6)		
轻链型	11(12.0)	12(13.0)		
既往治疗线数[ $M(Q_1, Q_3)$ ]	4.0(2.0, 4.0)	3.0(3.0, 4.0)	0.247	0.805
是否发生 CRS[例数(%)]			Fisher	0.372
发生 CRS	37(40.2)	42(45.7)		
未发生 CRS	4(4.3)	9(9.8)		
2 级以上肝功能指标改变[例数(%)]				
ALT $\geq 120$ U/L	6(6.5)	5(5.4)	Fisher	0.531
AST $\geq 105$ U/L	12(13.0)	12(13.0)	0.388	0.533
ALB $< 30$ g/L	1(1.1)	0(0)	Fisher	0.446
TBIL $\geq 30 \mu\text{mol/L}$	4(4.3)	4(4.3)	Fisher	1.000
DBIL $\geq 12 \mu\text{mol/L}$	3(3.2)	3(3.2)	Fisher	1.000

注 BCMA: B 细胞成熟抗原; CAR-T: 嵌合抗原受体 T 细胞; RRMM: 复发/难治性多发性骨髓瘤; CRS: 细胞因子释放综合征; TBIL: 总胆红素; DBIL: 直接胆红素

表 2 接受 CAR-T 治疗的 RRMM 患者 2 级以上肝功能指标改变[d, M(Q<sub>1</sub>, Q<sub>3</sub>)]

指标	例数	从输注细胞到改变至 2 级的时间	维持 2 级以上的的时间	从输注细胞到恢复 2 级以下的时间
ALT	11	14.5(10.0, 18.0)	5.0(2.0, 13.0)	20.0(15.0, 28.0)
AST	24	13.0(11.0, 18.0)	3.5(3.0, 5.0)	18.0(15.5, 25.0)
ALB	1	7.0	21.0	28.0
TBIL	8	15.5(13.0, 21.0)	4.0(2.5, 9.5)	22.5(16.5, 28.0)
DBIL	6	18.0(10.0, 21.5)	4.0(2.5, 12.5)	24.0(15.5, 28.0)

注 CAR-T: 嵌合抗原受体 T 细胞; RRMM: 复发/难治性多发性骨髓瘤; TBIL: 总胆红素; DBIL: 直接胆红素

表 3 不同 CAR-T 细胞靶点及是否发生 CRS 的 RRMM 患者肝功能指标的亚组分析[M(Q<sub>1</sub>, Q<sub>3</sub>)]

项目	CAR-T 细胞靶点				CRS			
	单纯抗 BCMA (41 例)	抗 BCMA 联合抗 CD19 (51 例)	z 值	P 值	发生 CRS (79 例)	未发生 CRS (13 例)	z 值	P 值
ALT(U/L)	54.0(22.0, 110.5)	44.0(22.0, 83.0)	0.931	0.352	54.5(26.0, 108.3)	24.5(13.8, 40.0)	2.534	0.011
AST(U/L)	76.0(32.0, 159.0)	64.0(34.0, 128.0)	0.314	0.753	77.0(35.0, 163.0)	27.5(17.5, 53.5)	3.030	0.002
ALB(g/L)	32.5(30.1, 36.1)	33.7(28.8, 36.4)	0.723	0.470	32.7(29.1, 36.2)	34.5(31.7, 36.5)	0.847	0.397
TBIL(μmol/L)	17.9(13.8, 27.0)	17.6(10.5, 23.4)	1.367	0.172	17.9(13.1, 26.6)	10.9(8.6, 18.3)	2.440	0.015
DBIL(μmol/L)	5.7(5.4, 8.2)	5.2(3.3, 9.4)	1.037	0.300	5.7(4.1, 9.5)	3.9(3.3, 6.3)	1.644	0.100

注 CAR-T: 嵌合抗原受体 T 细胞; CRS: 细胞因子释放综合征; RRMM: 复发/难治性多发性骨髓瘤; BCMA: B 细胞成熟抗原; TBIL: 总胆红素; DBIL: 直接胆红素

素 ( $OR = 19.668$ , 95%  $CI$  18.959 ~ 20.173,  $P = 0.001$ ), 详见表 4。

5. 铁蛋白、细胞因子与肝功能指标的关系: 将每例患者铁蛋白和细胞因子峰值与肝功能指标峰值(ALB 为低值)进行相关性分析, 结果显示: IL-10 和 ALB 呈负相关( $r = -0.439$ ,  $P = 0.001$ ), 铁蛋白与 ALT ( $r = 0.324$ ,  $P = 0.002$ )、AST ( $r = 0.505$ ,  $P < 0.001$ )呈正相关。

6. 肝功能指标异常的处理: 14 例发生 2 级以上 ALT 和(或)TBIL 改变的患者均接受了保肝治疗, 应用保肝药物种类数为 2(2, 3)种, 保肝治疗中位时间 10(8, 17)d。9 例患者接受了托珠单抗和(或)糖皮质激素治疗, 其中单纯应用托珠单抗 2 例、单纯糖皮质激素 2 例, 5 例联合应用托珠单抗和糖皮质激素; 另外 5 例患者仅通过保肝等对症治疗后好转。从输注 CAR-T 细胞到 ALT 恢复到 2 级以下的中位天数为 20.0 d, TBIL 恢复到 2 级以下的中位天数为 22.5 d, 无患者死于肝功能损害。

## 讨 论

CAR-T 细胞免疫治疗可出现 CRS、免疫效应细胞相关神经毒性综合征(ICANS)、骨髓抑制、B 细胞免疫缺陷等并发症<sup>[3,8-9]</sup>。对 CRS、ICANS 等不良反

表 4 影响 RRMM 患者肝功能指标改变的因素分析

因素	OR	95% CI	P 值
男性	0.410	0.134 ~ 1.255	0.118
年龄	1.067	0.985 ~ 1.157	0.112
既往治疗线数	0.724	0.465 ~ 1.128	0.154
CAR-T 细胞靶点为抗 BCMA 联合抗 CD19	0.773	0.247 ~ 2.414	0.657
发生 CRS	19.668	18.959 ~ 20.173	0.001

注 CRS: 细胞因子释放综合征; CAR-T: 嵌合抗原受体 T 细胞; RRMM: 复发/难治性多发性骨髓瘤; BCMA: B 细胞成熟抗原

应已有很多报道, 但输注 CAR-T 细胞后出现肝功能异常的报道较少。

通常在输注 CAR-T 细胞前应用环磷酰胺、氟达拉滨清除淋巴细胞<sup>[10]</sup>。环磷酰胺是常用的烷化剂, 通过肝脏代谢, 单次 750 mg/m<sup>2</sup>的剂量就可能引起肝功能指标改变<sup>[11]</sup>。氟达拉滨的代谢产物主要通过肾脏排泄, 其对肝功能的直接损害作用较弱<sup>[12]</sup>。我们观察到 5 例(5.4%)患者 d 0 的 TBIL 高于预处理前且超过正常上限 1.5 倍, 这提示预处理化疗是肝功能指标改变的原因之一。

清除淋巴细胞后发生的病毒感染可能导致肝功能异常, 这些病毒包括嗜肝病毒和非嗜肝病毒, 前者主要有 HBV、丙型肝炎病毒(HCV), 后者主

要包括EB病毒(EBV)、巨细胞病毒(CMV)<sup>[13-15]</sup>。本中心研究发现,既往感染HBV的患者接受CAR-T细胞免疫治疗后发生HBV再激活风险很低<sup>[16]</sup>,本组病例没有发生HBV再激活。EBV或CMV感染均可能造成肝功能指标改变,我们观察到3例患者EBV滴度增高,1例CMV滴度增高,CMV滴度增高的患者TBIL达60.1 μmol/L,ALT达128 U/L,经过抗病毒治疗和保肝治疗后好转。

脱靶效应(on-target/off-tumor effect)也可以是导致器官损害的原因之一,肝细胞表达CD19和BCMA的水平很低,所以脱靶效应不是本研究中肝功能指标改变的主要原因<sup>[17]</sup>。但CAR-T细胞与肝细胞或胆管上皮细胞是否存在相互作用、表达CAR的细胞毒性T细胞(CTL)是否可能直接损伤肝细胞尚不明确。

CRS与单核/巨噬系统过度活化、炎症因子风暴、内皮细胞活化等因素有关。目前关于CRS与肝功能损伤关系的研究不多,Wei等<sup>[18]</sup>基于CAR-T治疗B细胞非霍奇金淋巴瘤(B-NHL)提出了CRS模型,该模型认为在CRS的特定阶段,扩增后系统性重新分布的活化CAR-T细胞可造成靶器官(如肝脏)损伤。我们发现,发热高峰在d 9,开始发生CRS的中位时间是d 8,而ALT、TBIL升高达2级的中位时间晚于CRS发生的时间(分别为d 14.5和d 15.5)。与B-NHL相似的是,MM发生CRS同样涉及CAR-T在骨髓微环境的扩增及后续再分布,因此我们推测肝损伤由CAR-T细胞在全身各系统的重新分布及肝脏单核-巨噬细胞系统的活化引起。但是,受限于研究疾病不同的病理生理特点,具体机制需要进一步探索。在发生CRS的患者中,14例(17.7%)发生2级以上ALT、TBIL改变,与文献报道大致相当<sup>[3,19]</sup>;发生CRS患者AST、ALT、TBIL高于未发生CRS的患者,肝功能指标与IL-10、铁蛋白存在一定的相关性。因此,我们认为CRS是肝功能指标改变的主要原因<sup>[18]</sup>。

我们发现肝功能指标变化以转氨酶改变为主,其发生率高于胆红素改变。对ALT和(或)TBIL改变超过2级的患者,特别是同时存在CRS的患者,通过有效抗CRS治疗和积极保肝治疗可以较快逆转肝功能指标改变,本研究没有患者死于肝功能异常。

本研究回顾了以BCMA为基础的CAR-T细胞治疗RRMM的病例,发现CRS是导致肝功能指标改变的重要因素,CAR-T细胞治疗后发生肝功能指

标改变呈一过性,过程可逆。

**利益冲突** 所有作者声明无利益冲突

**作者贡献声明** 孙乾:病例资料收集、分析数据、撰写文章;徐开林:研究设计及实验、审核数据、指导;其他作者:参与研究

## 参考文献

- [1] Munshi NC, Anderson LD Jr, Shah N, et al. Idecabtagene Vicleucel in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma [J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(8):705-716. DOI: 10.1056/NEJMoa2024850.
- [2] Zhao WH, Wang BY, Chen LJ, et al. Four-year follow-up of LCAR- B38M in relapsed or refractory multiple myeloma: a phase I, single-arm, open-label, multicenter study in China (LEGEND- 2) [J]. *J Hematol Oncol*, 2022, 15(1):86. DOI: 10.1186/s13045-022-01301-8.
- [3] Luo W, Li C, Zhang Y, et al. Adverse effects in hematologic malignancies treated with chimeric antigen receptor (CAR) T cell therapy: a systematic review and Meta-analysis [J]. *BMC Cancer*, 2022, 22(1):98. DOI: 10.1186/s12885-021-09102-x.
- [4] Fusaroli M, Isgrò V, Cutroneo PM, et al. Post-Marketing Surveillance of CAR-T-Cell Therapies: Analysis of the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) Database [J]. *Drug Saf*, 2022, 45(8):891-908. DOI: 10.1007/s40264-022-01194-z.
- [5] Kumar S, Paiva B, Anderson KC, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma [J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(8):e328-e346. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30206-6.
- [6] Institute NC. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5. US Department of Health and Human Services. 2017.
- [7] Lee DW, Santomaso BD, Locke FL, et al. ASTCT Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurologic Toxicity Associated with Immune Effector Cells [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2019, 25(4):625-638. DOI: 10.1016/j.bbmt.2018.12.758.
- [8] Hayden PJ, Roddie C, Bader P, et al. Management of adults and children receiving CAR T-cell therapy: 2021 best practice recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and the Joint Accreditation Committee of ISCT and EBMT (JACIE) and the European Haematology Association (EHA) [J]. *Ann Oncol*, 2022, 33(3):259-275. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.12.003.
- [9] Shi X, Yan L, Shang J, et al. Anti-CD19 and anti-BCMA CAR T cell therapy followed by lenalidomide maintenance after autologous stem-cell transplantation for high-risk newly diagnosed multiple myeloma [J]. *Am J Hematol*, 2022, 97(5):537-547. DOI: 10.1002/ajh.26486.
- [10] Yan Z, Cao J, Cheng H, et al. A combination of humanised anti-CD19 and anti-BCMA CAR T cells in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: a single-arm, phase 2 trial [J]. *Lancet Haematol*, 2019, 6(10):e521-e529. DOI: 10.1016/S2352-3026(19)30115-2.

- [11] Alqahtani S, Mahmoud AM. Gamma- Glutamylcysteine Ethyl Ester Protects against Cyclophosphamide- Induced Liver Injury and Hematologic Alterations via Upregulation of PPAR $\gamma$  and Attenuation of Oxidative Stress, Inflammation, and Apoptosis [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2016, 2016:4016209. DOI: 10.1155/2016/4016209.
- [12] Tsuji S, Stephens CJ, Bortolussi G, et al. Fludarabine increases nuclease- free AAV- and CRISPR/Cas9- mediated homologous recombination in mice [J]. *Nat Biotechnol*, 2022, 40 (8):1285-1294. DOI: 10.1038/s41587-022-01240-2.
- [13] Francisci D, Aversa F, Coricelli V, et al. Prevalence, incidence and clinical outcome of hepatitis B virus and hepatitis C virus hepatitis in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation between 2001 and 2004 [J]. *Haematologica*, 2006, 91(7):980-982.
- [14] Luo XY, Mo XD, Xu LP, et al. A retrospective analysis on anti-CD20 antibody-treated Epstein-Barr virus-related posttransplantation lymphoproliferative disorder following ATG-based haploidentical T-replete hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Ann Hematol*, 2020, 99(11):2649-2657. DOI: 10.1007/s00277-020-04003-8.
- [15] Hilal T, Slone S, Peterson S, et al. Cytomegalovirus reactivation is associated with a lower rate of early relapse in myeloid malignancies independent of in- vivo T cell depletion strategy [J]. *Leuk Res*, 2017, 57:37-44. DOI: 10.1016/j.leukres.2017.02.009.
- [16] Wang Y, Liu Y, Tan X, et al. Safety and efficacy of chimeric antigen receptor (CAR)-T-cell therapy in persons with advanced B-cell cancers and hepatitis B virus-infection [J]. *Leukemia*, 2020, 34(10):2704-2707. DOI: 10.1038/s41375-020-0936-4.
- [17] Zhang Y, Li Y, Cao W, et al. Single-Cell Analysis of Target Antigens of CAR-T Reveals a Potential Landscape of "On-Target, Off- Tumor Toxicity" [J]. *Front Immunol*, 2021, 12:799206. DOI: 10.3389/fimmu.2021.799206.
- [18] Wei J, Liu Y, Wang C, et al. The model of cytokine release syndrome in CAR T-cell treatment for B-cell non-Hodgkin lymphoma [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5 (1):134. DOI: 10.1038/s41392-020-00256-x.
- [19] 宋凤美, 胡永仙, 张明明, 等. 人源化靶向 CD19 CAR-T 细胞治疗复发/难治急性 B 淋巴细胞白血病的疗效性及安全性 [J]. *中华血液学杂志*, 2022, 43 (8):651- 656. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2022.08.006.

(收稿日期:2023-08-25)

(本文编辑:刘爽)

## ·读者·作者·编者·

## 2023 年本刊可直接用英文缩写的常用词汇

血红蛋白 HGB	辅助性 T 淋巴细胞 Th 细胞	半乳甘露聚糖检测 GM 试验
红细胞计数 RBC	调节性 T 淋巴细胞 Treg 细胞	酶联免疫吸附实验 ELISA
白细胞计数 WBC	细胞毒性 T 淋巴细胞 CTL 细胞	噻唑蓝实验 MTT 实验
血小板计数 PLT	自然杀伤细胞 NK 细胞	磷酸盐缓冲液 PBS
中性粒细胞绝对计数 ANC	白细胞介素 IL	胎牛血清 FBS
丙氨酸转氨酶 ALT	嵌合抗原受体 T 细胞 CAR-T 细胞	乙二胺四乙酸 EDTA
天冬氨酸转氨酶 AST	肿瘤坏死因子 TNF	二甲基亚砷 DMSO
谷氨酰转氨酶 GGT	干细胞生长因子 SCF	十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳 SDS-PAGE
碱性磷酸酶 ALP	粒细胞集落刺激因子 G-CSF	美国国家综合癌症网络 NCCN
乳酸脱氢酶 LDH	粒-巨噬细胞集落刺激因子 GM-CSF	国际预后积分系统 IPSS
凝血酶原时间 PT	巨噬细胞集落刺激因子 M-CSF	国际预后指数 IPI
部分激活的凝血活酶时间 APTT	粒-巨噬细胞集落形成单位 CFU-GM	异基因造血干细胞移植 allo-HSCT
红细胞生成素 EPO	弥散性血管内凝血 DIC	自体造血干细胞移植 auto-HSCT
血小板生成素 TPO	实时荧光定量 PCR RQ-PCR	移植物抗宿主病 GVHD
乙型肝炎病毒 HBV	磁共振成像 MRI	人类白细胞抗原 HLA
丙型肝炎病毒 HCV	正电子发射断层扫描 PET	受试者工作特征曲线 ROC 曲线
人类免疫缺陷病毒 HIV	荧光原位杂交 FISH	常见不良反应事件评价标准 CTCAE
核因子- $\kappa$ B NF- $\kappa$ B	(1,3)- $\beta$ -D 葡聚糖检测 G 试验	

本刊编辑部