

CD19 CAR-T细胞治疗B细胞淋巴瘤 22例疗效及安全性

肖霞 江嫣雨 曹雅青 李青 金鑫 孟娟霞 隋涛 李玉明 赵明峰

天津医科大学第一中心临床学院,天津市第一中心医院血液科 300192

通信作者:赵明峰,Email:mingfengzhao@sina.com

【摘要】 目的 探讨CD19 CAR-T治疗B细胞淋巴瘤的疗效及安全性。方法 评估2017年2月1日至2018年7月1日CD19 CAR-T治疗22例B细胞淋巴瘤患者的疗效及不良反应情况。结果 22例患者输注CD19 CAR-T后,总体完全缓解(CR)率为45.5%,部分缓解(PR)率为31.8%,总有效率为77.3%。其中12例复发难治患者9例有效,2例达CR,7例PR;10例微小残留病(MRD)阳性患者,8例MRD转阴。全部患者外周血中均检测到CD19 CAR-T细胞在体内增殖,复发难治患者与MRD阳性患者T细胞增殖的达峰时间分别为治疗后第4.5(1~12)天和治疗后第12(5~19)天,外周血CAR-T细胞分别占总T淋巴细胞的4.02%(2.23%~28.60%)和10.10%(3.55%~24.74%)。MRD转阴患者持续缓解,中位随访8(3~18)个月均未复发,且此组患者有3例联合PD-1抗体治疗,均达CR。复发难治患者中,7例CAR-T治疗后达PR患者疗效保持时间为1.5~6.0个月,PD-1表达率为25.7%~55.3%,5例CAR-T治疗无效患者PD-1均高表达;共有3例患者联合应用PD-1抗体,其中2例有效;2例CAR-T治疗后达CR患者中1例行异基因造血干细胞移植,另1例随访12个月仍持续缓解。22例患者输注CAR-T细胞后14例发生不同程度的细胞因子释放综合征(CRS),其中9例为1级CRS,4例为2级CRS,其中1例复发难治患者发生3级CRS,经糖皮质激素、IL-6抗体治疗后CRS得到控制。治疗有效的17例患者中14例发生CRS,治疗无效的5例患者均未发生CRS。难治复发患者发生CRS的严重程度高于MRD阳性患者。结论 CD19 CAR-T在CD19⁺B细胞淋巴瘤中取得了疗效。CAR-T联合免疫检查点抑制剂的应用能够更好地提高疗效,CAR-T细胞治疗可作为复发难治患者的挽救治疗,清除B细胞淋巴瘤的MRD效果更好且不良反应小。

【关键词】 嵌合抗原受体; 微小残留病; B细胞淋巴瘤; 细胞因子释放综合征

基金项目:天津市卫生行业重点攻关项目(16KG110);天津市自然医学基金重点项目(17CZDJC35800)

临床试验注册:中国临床试验注册中心,ChiCTR-ONN-16008911、ChiCTR-ONN-16009862

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.04.003

Efficacy and safety of CD19 chimeric antigen receptor T cells for the treatment of 22 patients with B-cell lymphoma

Xiao Xia, Jiang Yanyu, Cao Yaqing, Li Qing, Jin Xin, Meng Juanxia, Sui Tao, Li Yuming, Zhao Mingfeng

Tianjin First Central Hospital, Tianjin 300192, China

Corresponding author: Zhao Mingfeng, Email:mingfengzhao@sina.com

【Abstract】 Objective To investigate the efficacy and safety of CD19 chimeric antigen receptor T (CAR-T) lymphocytes for the treatment of B cell lymphoma. **Methods** A total of 22 patients with B-cell lymphoma from February 1, 2017 to July 1, 2018 were reviewed to evaluate the efficacy and adverse reactions of CD19 CAR-T. **Results** Of 22 patients with B-cell lymphoma received CD19 CAR-T cells, the median dose of CAR-T cells was $7.2(2.0-12.0) \times 10^6/\text{kg}$. Nine of 12 cases of relapse refractory patients were overall response. Complete remission (CR) occurred in 2 of 12 patients, partial remission (PR) in 7 of 12 patients. The overall response in minor residual disease positive (MRD) group was 8 of 10 patients. CD19 CAR-T cells proliferated in vivo and were detectable in the blood of patients. The peak timepoints of CAR-T cells proliferated in the relapsed refractory and MRD positive groups were 12(5-19) and 4.5(1-12) days after treatment respectively, and among peripheral blood cells, CAR-T cells accounted for 10.10%

(3.55%–24.74%) and 4.02% (2.23%–28.60%) of T lymphocytes respectively. The MRD positive patients achieved sustained remissions during a median follow-up of 8 months (range 3–18 months). None of all the patients relapsed during a median follow-up time of 10 months (3–18 months). However, 7 PR responders of the relapsed refractory patients maintained a good condition for 1.5–6.0 months. One patient bridged to hematopoietic stem cell transplantation, another one sustained remission for 12 months. Cytokine-release syndrome (CRS) occurred in 14 patients with grade 1–2 CRS in MRD positive group and grade 3 CRS in relapsed refractory group. **Conclusions** CAR-T cell therapy not only played a role in the rescue treatment of relapsed and refractory patients, but also produced a surprising effect in the consolidation and maintenance of B-cell lymphoma. CD19 CAR-T cells might be more effective in the treatment of MRD positive B-cell lymphoma patients than in the refractory or relapsed cases. High response rate was observed with fewer adverse reactions.

【Key words】 Chimeric antigen receptor; Minimal residual disease; Lymphoma, B cell; Cytokine releasing syndrome

Fund program: Key Projects of Tianjin Municipal Health Planning Commission (16KG110); Key Projects of Tianjin Natural Science Foundation (17CZDJC35800)

Trial Registration: Chinese Clinical Trial Registry, ChiCTR- ONN- 16008911, ChiCTR- ONN- 16009862

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.04.003

B细胞淋巴瘤是一类异质性疾病,弥漫大B细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、套细胞淋巴瘤约占85%^[1]。近几年,尽管随着诊疗模式的不断改进,尤其是利妥昔单抗上市以来,B细胞淋巴瘤缓解率得到提高,但复发、难治患者仍缺乏有效手段^[1-2]。CAR-T通过基因修饰使T淋巴细胞表达特定的CAR,可以特异性识别靶抗原、杀伤靶细胞^[3]。CAR-T细胞具备针对特定肿瘤抗原的高度亲和特性,从而能高效杀伤表达该抗原的肿瘤细胞。CD19在不同分化阶段的B淋巴细胞表面均有特异性表达,95%以上的B细胞淋巴瘤表达CD19抗原。建立识别CD19的CAR-T可以实现对B淋巴细胞肿瘤的治疗目的^[4-5],但是CAR-T治疗实体瘤疗效有限^[6-7]。免疫检查点疗法就是通过阻断被癌细胞激活的免疫抑制通路以提高T细胞抗肿瘤免疫应答的治疗方法。常见的免疫检查点有程序性死亡分子及其配体(PD-1/PD-L1)、细胞溶解性T淋巴细胞相关抗原4(CTLA-4)、B/T淋巴细胞衰减子(BTLA)、淋巴细胞活化基因3(LAG-3)、T细胞膜蛋白3(TIM-3)、腺苷A2a受体(A2aR)等^[8]。其中PD-1/PD-L1和CTLA-4是目前研究的热点。最新临床试验提示联合免疫检查点抑制剂可能会提高CAR-T治疗的有效率。本文我们将我院CD19 CAR-T治疗22例B细胞淋巴瘤患者的疗效以及不良反应报道如下。

病例与方法

1. 病例资料:2017年2月1日至2018年7月1日共22例B细胞淋巴瘤患者在我院接受CD19 CAR-T

治疗,其中男10例,女12例,中位年龄62(12~83)岁。原发疾病全部为B细胞淋巴瘤,其中弥漫大B细胞淋巴瘤10例,小淋巴细胞淋巴瘤4例,套细胞淋巴瘤2例,黏膜相关组织淋巴瘤1例,淋巴瘤细胞淋巴瘤3例,滤泡性淋巴瘤2例。所有患者在接受CAR-T治疗前均接受过化疗,接受CAR-T治疗前的疾病状态为复发难治或微小残留病(MRD)阳性,MRD阳性定义为经过常规方案治疗后达到部分缓解(PR)但不能达到完全缓解(CR)。

2. CAR-T细胞制备及输注:CAR-T细胞均由我科专门人员制备,属于第2代CAR-T细胞,CAR-T细胞结构包括抗CD19 scFv、跨膜区和4-1BB/CD3 ζ 信号区。所有CAR-T细胞均为患者来源,首先采集患者外周血单个核细胞,制备过程均在符合GMP标准的实验室完成,具体过程包括质粒构建(由美国Creative Bioscience公司提供),质粒转化提取,慢病毒包被,磁珠分选CD3⁺T细胞,T细胞转染(转染率40%~70%),CAR-T细胞培养,CAR-T细胞检测、计数、回输。10~14 d回输CAR-T细胞,回输前除1例MRD阳性患者外均给予FC(氟达拉滨+环磷酰胺)方案处理。研究经我院伦理委员会批准,所有患者均签署临床试验知情同意书。

3. 疗效及不良反应判定标准:根据2010版NCCN非霍奇金淋巴瘤临床实践指南疗效评价的修订标准,分为CR、PR、疾病稳定(SD)及疾病复发或进展(PD)。不良反应主要关注细胞因子释放综合征(CRS),根据Lee等^[9]提出的修订的CRS分级系统进行分级。

4. 随访及PD-1表达情况检测:输注CAR-T后中位随访10(3~18)个月,随访截至2018年8月1日。采用流式细胞术对输注CAR-T后未达CR的复发难治患者进行PD-1表达情况检测,抗体组合为IgG1-FITC/IgG1-PE/CD3-Percp/IgG1-APC/CD4-FITC/CD279-PE/CD3-Percp/CD8-APC。

结 果

一、CAR-T治疗的情况

22例CD19⁺B细胞淋巴瘤患者中,复发难治12例,MRD阳性10例。首次输注CAR-T距疾病确诊的中位时间为15(2~84)个月,每例患者均分2~3次输注,中位输注总量为7.2(2.0~12.0)×10⁶/kg。6例患者在输注完CAR-T后第2天输注PD-1抗体Nivolumab(美国百时美施贵宝公司产品)200 mg。

二、CAR-T疗效

22例患者输注CAR-T细胞后,10例(45.5%)达CR,7例(31.8%)PR,总有效率为77.3%(17/22)。输注CAR-T后,检测其在外周血中占T细胞的比例及达峰时间,全部患者外周血中均能检测到CAR-T细胞,中位达峰时间为治疗后第12(1~19)天;复发难治患者和MRD阳性患者中位达峰时间分别为治疗后第4.5(1~12)天和治疗后第12(5~19)天,外周血T细胞分别占T淋巴细胞的4.02%(2.23%~28.60%)和10.10%(3.55%~24.74%)。

12例复发难治患者中9例有效,其中2例达CR,7例PR;10例MRD阳性患者中8例有效。复发难治患者维持CAR-T疗效时间短,7例PR患者维持时间为1.5~6.0个月,其中2例达MRD阳性,5例再次复发(保持SD存活2例,死亡3例);1例CR患者桥接造血干细胞移植,另1例CR患者随访12个月持续缓解中。CAR-T治疗无效患者PD-1均为高表达,CAR-T治疗达PR的患者PD-1表达率为25.7%~55.3%。共有3例患者联合应用PD-1抗体,应用PD-1抗体治疗后复查PD-1表达降低,其中2例有效,1例为原发耐药患者,CAR-T疗效不佳。MRD阳性患者得到了较高的有效率,且维持疗效时间长,最长达18个月疾病均为缓解状态,且此组患者有3例联合了PD-1抗体,均达CR。另2例CAR-T无效患者MRD阳性保持SD,均存活。

三、CAR-T治疗相关的CRS反应

22例患者输注CAR-T细胞后14例患者发生不同程度的CRS反应,出现发热的中位时间为输注后

第3(0~8)天,其中9例为1级CRS;4例为2级CRS,伴头痛、发热及转氨酶升高;1例复发难治患者发生3级CRS,出现高热、血压降低、出凝血异常以及高表达的炎性因子水平,应用IL-6抗体及糖皮质激素治疗后好转。CRS多出现在治疗有效的患者中,治疗有效的17例患者中发生CRS 14例,治疗无效的5例患者中均未发生CRS。难治愈患者发生CRS的严重程度高于MRD阳性患者。

讨 论

放疗、化疗及手术等传统的抗肿瘤治疗模式治疗失败的主要原因是复发和难治。利妥昔单抗的问世使表达CD20的成熟B细胞淋巴瘤、白血病的患者生存率有了大幅提升,然而仍然有20%~30%的患者因复发和难治而死亡^[10-11]。近几年来,随着特异性识别B细胞表面CD19的CAR-T的研究及其在B淋巴细胞血液恶性肿瘤治疗中的应用,该类疾病的生存率和治愈率得到进一步提高。2014年第56届美国血液学会(ASH)年会Rosenberg课题组口头报告了30例难治性B细胞淋巴瘤患者在接受靶向CD19的第二代CAR-T治疗后,27例可评估病例中有22例获得CR或PR,最长的CR持续了37个月。我们的研究结果与此相似,有效率达77.3%。CD19 CAR-T疗法在复发难治CD19⁺B细胞淋巴瘤中初步显示疗效。但有效率尚有待提高,且疗效不能持久,部分患者疾病再次复发。

免疫检查点抑制剂与CAR-T细胞治疗均为增强T细胞抗肿瘤能力的治疗。CAR-T细胞使T细胞绕过正常的活化途径,跨越了MHC分子的限制性,部分克服了肿瘤细胞的免疫逃逸,更易于活化进而杀伤肿瘤细胞;而免疫检查点在正常的免疫系统中相当于T细胞的“刹车系统”,在肿瘤微环境中,免疫检查点的过度表达限制了T细胞的杀伤力,因此阻滞免疫检查点信号通路相当于改造了其“刹车系统”,使T细胞有更强的抗肿瘤能力。这两种治疗的结合可能会提高肿瘤治疗效果^[12]。

抑制T细胞功能或者耗竭T细胞均可造成CAR-T治疗的失败,PD-1/PD-L1部分介导了此效应^[13]。在肿瘤特异性抗原刺激下,CAR-T细胞PD-1的表达会显著上调,其抗肿瘤免疫反应削弱^[13-14]。本组CAR-T治疗无效的难治愈患者中PD-1均高表达。Gargett等^[13]基于GD2-CAR-T治疗转移性黑色素瘤,发现经特异性抗原刺激后,在激活诱导性

细胞死亡(AICD)作用下,有活性的GD2-CAR-T细胞比例下降,且下降程度与抗原表达水平呈正相关。虽然应用派姆单抗并没有影响AICD的发生,但却可以使CAR-T细胞的活性恢复到抗原刺激之前的水平,同时促进了细胞因子的分泌。Chong等^[15]报道了1例难治性弥漫大B细胞淋巴瘤经CD19 CAR-T治疗无反应加用派姆单抗后获得缓解的病例,观察到应用派姆单抗前,仅小部分CD19 CAR-T细胞保持增殖,大部分CD19 CAR-T细胞未增殖或仅低水平增殖,加用派姆单抗后,CD19 CAR-T细胞的增殖活性有了大幅度提高。基于这些发现,Chong等开展的I/II期临床试验NCT02650999正在进行中。在2017年ASH会议上,Chong等^[16]再次报道在所有经CAR-T治疗后首次应用派姆单抗的患者均有CAR-T细胞数量的增殖高峰,其中有应答者CAR-T细胞增殖有多个高峰,而无应答者仅在首次应用派姆单抗后表现出CAR-T细胞增殖速度的上升,其具体机制仍有待研究。

抗PD-1抗体的应用虽然可以部分恢复CAR-T细胞的效应,明显减少肿瘤负荷,但在停止应用抗体后仍会有部分患者复发。因此,其效果较为短暂,需反复使用才能达到抑制肿瘤进展的效果。为了实现持续性的不依赖于外源性抗体的PD-1阻滞,Li等^[14]设计的CAR PD1-T细胞可分泌抗PD-1抗体,逆转了PD-1/PD-L1对T细胞功能的抑制效应,并提高了CAR-T细胞IFN- γ 分泌的水平。Liu等^[17]利用基因工程技术对CAR-T细胞进行了改造,使T细胞在胞外域同时表达PD-1及CAR结构。当此PD-1与其配体PD-L1结合后可通过胞内的CD28传递激活信号,而非普通PD-1/PD-L1所传递的抑制性信号,使CAR-T细胞得以发挥更强的抗肿瘤效果。进一步的研究表明派姆单抗虽然能阻滞PD-1/PD-L1且降低LAG⁺CD8⁺肿瘤浸润性淋巴细胞(TIL),但TIM3⁺/CECAM⁺TIL会相应增多;而用PD1、CD28修饰的CAR-T细胞则使LAG3表达及TIM3⁺/CECAM⁺共表达等下调,避免了因PD1/PD-L1阻滞导致的其他免疫抑制因素的增强。CAR-T联合PD-1抑制剂治疗恶性肿瘤的临床试验正在开展中(NCT03298828、NCT02873390)。本组联合应用PD-1抗体患者均治疗有效。

纪念斯隆凯特琳癌症研究中心在CAR-T细胞治疗复发难治急性淋巴细胞白血病患者临床试验中发现治疗前疾病负荷轻患者从治疗中获得的

收益更大^[18]。本组患者有相似的结果,MRD阳性患者有效率高于复发难治,且不良反应少,维持疗效时间长。CAR-T有望在B淋巴细胞恶性肿瘤的巩固及维持治疗中取得令人惊喜的效果,而不是作为复发难治患者的挽救治疗,使更多患者受益。

综合国外的研究结果及我科初步数据,CD19 CAR-T在CD19⁺B细胞淋巴瘤中初步显示疗效,CAR-T细胞治疗可作为复发难治患者的挽救治疗中的一种选择,清除B细胞淋巴瘤MRD的效果更好且不良反应小,有望成为一种使患者受益的治疗方法。CAR-T联合免疫检查点抑制剂治疗B细胞淋巴瘤有望取得更好的疗效。

参考文献

- [1] Tan L, Lin P, Chisti MM, et al. Real time analysis of binding between Rituximab (anti-CD20 antibody) and B lymphoma cells [J]. *Anal Chem*, 2013, 85 (18):8543- 8551. DOI: 10.1021/ac400062v.
- [2] Brentjens RJ, Davila ML, Riviere I, et al. CD19-targeted T cells rapidly induce molecular remissions in adults with chemotherapy-refractory acute lymphoblastic leukemia[J]. *Sci Transl Med*, 2013, 5(177):177ra38. DOI: 10.1126/scitranslmed.3005930.
- [3] Figueroa JA, Reidy A, Mirandola L, et al. Chimeric antigen receptor engineering: a right step in the evolution of adoptive cellular immunotherapy[J]. *Int Rev Immunol*, 2015, 34(2):154-187. DOI: 10.3109/08830185.2015.1018419.
- [4] Kochenderfer JN, Rosenberg SA. Treating B-cell cancer with T cells expressing anti-CD19 chimeric antigen receptors [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2013, 10 (5):267- 276. DOI: 10.1038/nrclinonc.2013.46.
- [5] Enblad G, Karlsson H, Loskog AS. CAR T-Cell Therapy: The role of physical barriers and immunosuppression in lymphoma [J]. *Hum Gene Ther*, 2015, 26 (8):498- 505. DOI: 10.1089/hum.2015.054.
- [6] Ghorashian S, Pule M, Amrolia P. CD19 chimeric antigen receptor T cell therapy for haematological malignancies[J]. *Br J Haematol*, 2015,169(4):463-478. DOI: 10.1111/bjh.13340.
- [7] Zhang T, Cao L, Xie J, et al. Efficiency of CD19 chimeric antigen receptor-modified T cells for treatment of B cell malignancies in phase I clinical trials: a meta-analysis [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(32):33961-33971. DOI: 10.18632/oncotarget.5582.
- [8] Smolle MA, Calin HN, Pichler M, et al. Noncoding RNAs and immune checkpoints-clinical implications as cancer therapeutics [J]. *FEBS J*, 2017, 284 (13): 1952-1966. DOI: 10.1111/febs.14030.
- [9] Lee DW, Gardner R, Porter DL, et al. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome [J]. *Blood*, 2014, 124 (2):188- 195. DOI: 10.1182/blood-2014-05-552729.
- [10] Cheson BD, Leonard JP. Monoclonal antibody therapy for B-cell

non-Hodgkin's lymphoma[J]. N Engl J Med, 2008, 359(6):613-626. DOI: 10.1056/NEJMra0708875.

[11] Brentjens RJ, Davila ML, Riviere I, et al. CD19-targeted T cells rapidly induce molecular remissions in adults with chemotherapy-refractory acute lymphoblastic leukemia[J]. Sci Transl Med, 2013, 5(177):177ra38. DOI: 10.1126/scitranslmed.3005930.

[12] Yeku OO, Purdon TJ, Koneru M, et al. Armored CAR T cells enhance antitumor efficacy and overcome the tumor microenvironment [J]. Sci Rep, 2017, 7 (1):10541. DOI: 10.1038/s41598-017-10940-8.

[13] Gargett T, Yu W, Dotti G, et al. GD2- specific CAR T cells undergo potent activation and deletion following antigen encounter but can be protected from activation- induced cell death by PD-1 blockade[J]. Mol Ther, 2016, 24(6):1135-1149. DOI: 10.1038/mt.2016.63.

[14] Li S, Siriwon N, Zhang X, et al. Enhanced cancer immunotherapy by chimeric antigen receptor-modified T cells engineered to secrete checkpoint inhibitors [J]. Clin Cancer Res, 2017, 23 (22):6982-6992. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-0867.

[15] Chong EA, Melenhorst JJ, Lacey SF, et al. PD- 1 blockade modulates chimeric antigen receptor (CAR) -modified T cells: refueling the CAR [J]. Blood, 2017, 129 (8):1039- 1041. DOI: 10.1182/blood-2016-09-738245.

[16] Chong, EA, Melenhorst JJ, Svoboda J, et al. Phase I/II study of pembrolizumab for progressive diffuse large b cell lymphoma after anti-CD19 Directed chimeric antigen receptor modified T cell therapy[J]. Blood, 2017, 130(Suppl 1): 4121-4121.

[17] Liu X, Ranganathan R, Jiang S, et al. A chimeric switch-receptor targeting PD1 augments the efficacy of second-generation car t cells in advanced solid tumors [J]. Cancer Res, 2016, 76 (6): 1578-1590. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-15-2524.

[18] Park JH, Rivière I, Gonen M, et al. Long-term follow-up of CD19 CAR therapy in acute lymphoblastic leukemia[J]. N Engl J Med, 2018, 378(5):449-459. DOI: 10.1056/NEJMoa1709919.

(收稿日期:2018-12-06)
(本文编辑:刘爽)

《中华血液学杂志》第九届编辑委员会委员名单

- 顾 问 曹雪涛 陈赛娟 阮长耿
- 名誉总编辑 王建祥
- 总 编 辑 黄晓军
- 副总编辑 胡 豫 马 军 邵宗鸿 沈志祥 吴德沛 肖志坚 张凤奎
- 编辑委员(按汉语拼音排序) 艾辉胜 秘营昌 常英军 陈 虎 陈方平 陈芳源 陈国安 陈国强
 陈洁平 陈苏宁 陈协群 陈元仲 程 涛 董文革 方美云 冯建明 付 蓉 高春记
 高子芬 韩明哲 侯 健 侯 明 胡 豫 胡灯明 胡建达 黄 河 黄慧强 黄晓军
 纪春岩 江 明 江 倩 金 洁 克晓燕 赖永榕 李 娟 李 薇 李 晓 李 艳
 李建勇 李军民 李扬秋 李玉明 梁爱斌 刘 红 刘 林 刘 霆 刘代红 刘开彦
 刘启发 刘卓刚 罗建民 马 军 牛 挺 裴雪涛 彭 军 邱录贵 任汉云 邵宗鸿
 沈志祥 石远凯 宋永平 孙自敏 王 椿 王 敏 王 欣 王季石 王健民 王景文
 王学锋 魏旭东 吴德沛 肖志坚 徐 卫 徐开林 杨林花 杨仁池 于 力 张 梅
 张 曦 张凤奎 张广森 张连生 张晓辉 赵洪国 赵维莅 赵永强 郑以州 周 晋
 周道斌 周剑峰 朱 军 竺晓凡
- 通讯编委(按汉语拼音排序) 白 海 常春康 崔久嵬 杜 欣 冯四洲 韩 冰 韩艳秋 胡 炯
 贾永前 姜尔烈 李 剑 刘 兵 刘 澎 钱文斌 邱 林 汝 昆 施 均 宋玉琴
 孙春艳 唐晓文 佟红艳 王 迎 王 昱 王宏伟 魏 辉 吴 彤 肖 扬 许兰平
 俞文娟 张 磊 张翼鹭 郑国光 庄俊玲