

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.07.013

靶向 CD30 的嵌合抗原受体 T 细胞治疗淋巴瘤有效性及安全性的 Meta 分析

李 庆, 陈 姝[△]

重庆医科大学附属第二医院血液内科, 重庆 400000

摘要:目的 探讨靶向 CD30 的嵌合抗原受体 T 细胞(CAR-T)治疗淋巴瘤的有效性及其安全性。方法 通过计算机检索中国生物医学文献数据库、中国知网、维普网、万方数据库、PubMed、Embase、Web of Science 以及 Cochrane Library 和临床试验中心,以确定正在进行的和已完成的试验,收集有关靶向 CD30 的 CAR-T 治疗淋巴瘤的有效性和安全性研究的临床试验。将检索结果进行筛选和评价之后,采用 Meta 分析对数据进行整合,对数据不能进行合并者进行描述。结果 共纳入 5 项单臂研究的临床试验。Meta 分析结果显示:客观缓解率为 54%(95%CI 43%~65%);完全缓解率为 51%(95%CI 38%~63%);部分缓解率为 5%(95%CI 1%~13%);疾病稳定率为 17%(95%CI 9%~26%);疾病进展率为 25%(95%CI 15%~35%);5 篇文献中治疗的不良反应表现差异较大,但多数为可控制的轻度不良反应,严重不良反应少见,主要表现为轻度细胞因子释放综合征,神经系统的严重不良反应少见。结论 目前关于靶向 CD30 的 CAR-T 疗法对淋巴瘤治疗的研究较少见,已知的试验结论展现出该疗法有较高的缓解率,常见不良反应为轻度细胞因子释放综合征,而与该治疗直接相关的严重不良反应少见。该疗法在淋巴瘤中有良好应用前景,进一步的探索很有必要。

关键词:CD30; 嵌合抗原受体 T 细胞; 淋巴瘤; 安全性

中图分类号:R551.2

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2023)07-0915-06

Efficacy and safety of targeted CD30 chimeric antigen receptor T cell in treatment of lymphoma: a Meta analysis

LI Qing, CHEN Shu[△]

Department of Hematology, Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University,
Chongqing 400000, China

Abstract: Objective To investigate the efficacy and safety of targeted CD30 chimeric antigen receptor T cells (CAR-T) in the treatment of lymphoma. **Methods** The databases of SinoMed, CNKI, CQVIP, WanFang Data, PubMed, EmBase, Web of Science, Cochrane Library and Clinical Trials Center were retrieved by computer to confirm the ongoing and completed trials, and the clinical trials on the efficacy and safety of CD30 CAR-T in the treatment of lymphoma were collected. After screening and evaluating the retrieval results, the Meta analysis was used to integrate the data, and the data that could not be combined were described. **Results** A total of 5 clinical trials of single arm studies were included. The Meta analysis results showed that the objective remission rate was 54% (95%CI 43%–65%), the complete remission rate was 51% (95%CI 38%–63%), the partial remission rate was 5% (95%CI 1%–13%), the disease stability rate was 17% (95%CI 9%–26%), and the disease progression rate was 25% (95%CI 15%–35%). In the five trials of this study, the adverse reactions of treatment were different, but most of them were controllable mild adverse reactions, and severe adverse reactions were rare, the main manifestation was mild cytokine release syndrome, and severe adverse reactions of nervous system were rare. **Conclusion** Currently, there are few studies on the CD30 CAR-T therapy for lymphoma. The known trials conclusion have shown a high remission rate of this therapy, the common adverse reaction is mild cytokine release syndrome, and serious adverse reactions directly related to the therapy are rare. This therapy has a promising application in lymphoma and further exploration is necessary.

Key words: CD30; chimeric antigen receptor T cell; lymphoma; safety

淋巴瘤是常见的恶性肿瘤之一,发病率呈逐年上升的趋势。据报道,2020 年全球新发霍奇金淋巴瘤

83 087 例,占新发肿瘤的 2.8%,死亡 23 376 例,新发非霍奇金淋巴瘤 544 352 例,居全部恶性肿瘤新发病例的第 13 位,非霍奇金淋巴瘤死亡 259 793 例,居全部恶性肿瘤死亡排名的第 12 位^[1-2]。近年来,随着人们对淋巴瘤认识的不断深入,在以化疗、放疗、造血干细胞移植等为基础的常规综合治疗模式下,淋巴瘤的治疗水平得到了不断提高并取得了巨大进展。但研究显示,10%~15%的早期霍奇金淋巴瘤患者和 15%~30%的晚期霍奇金淋巴瘤患者存在原发难治性或复发淋巴瘤^[3],其中大部分患者疗效有限。因此新的治疗方法仍需要进一步研究和探索,比如新的靶点及各种免疫治疗,其中包括嵌合抗原受体 T 细胞(CAR-T)在内的免疫疗法在淋巴瘤的临床治疗中显示出良好的前景^[4]。

嵌合抗原受体(CAR)包含来源于抗体的单链片段变体(scFv)的细胞外抗原识别结构域、1 个跨膜结构域和 1 个细胞内 T 细胞活化结构域^[5]。CAR-T 的结构和制备包括分离、修饰、表达、再输注 4 个步骤^[6],在临床中已经可以实施。CAR-T 的细胞外区识别细胞外肿瘤抗原,启动下游信号转导,通过铰链、跨膜和共刺激区域,导致 CAR-T 激活,转录因子表达,细胞增殖、存活,引起细胞因子释放的复杂级联反应,从而产生细胞毒性^[7]。CAR-T 疗法旨在重新定向患者或供体的 T 细胞,以特异性靶向破坏肿瘤细胞。这种方法在没有主要组织相容性复合体(MHC)限制的情况下对血液系统恶性肿瘤和实体瘤的治疗带来了巨大的希望^[5]。

CD30 为一种细胞膜蛋白和肿瘤标志物,是肿瘤坏死因子受体超家族中的一员,它在几乎所有经典霍奇金淋巴瘤、间变大细胞淋巴瘤和包括皮肤 T 细胞淋巴瘤和弥漫大 B 细胞淋巴瘤在内的部分其他淋巴瘤中普遍表达,而在正常细胞上 CD30 的表达有限^[8],这使其成为目前研究的一个热点,迄今为止还较缺乏关于靶向 CD30 的 CAR-T 疗法对淋巴瘤疗效和安全性的系统评价。本文对目前已有的临床研究进行分析探讨,意在探讨靶向 CD30 的 CAR-T 疗法治疗淋巴瘤的有效性及安全性。

1 资料与方法

1.1 检索策略

计算机检索中国生物医学文献数据库、中国知网、维普网、万方数据库,以及英文数据库 PubMed、Embase、Web of Science、Cochrane Library 和临床试验中心(Clinical Trials, gov),收集有关靶向 CD30 的 CAR-T 疗法对淋巴瘤的有效性和安全性研究的临床试验。中文检索词:淋巴瘤、CD30、Ki 1 等。英文检索词:Lymphoma、CD30、CAR-T 等。使用中国生物医学文献数据库检索上述检索词的中文主题词与自由词,使用 PubMed 检索上述检索词的英文主题词与自由词,再合并检索。

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准

(1)研究对象:淋巴瘤患者,种族、年龄、性别不限。(2)研究类型:所有关于淋巴瘤靶向 CD30 的 CAR-T 疗法的临床试验,包括有对照和无对照的干预研究,但预计目前基本上是无对照的单臂研究;样本量>1;语言限以中、英文发表的文献,发表时间不限。(3)结局指标:至少包括完全缓解、部分缓解、疾病稳定、疾病进展、客观缓解及不良反应。

1.2.2 排除标准

(1)综述、Meta 分析、系统评价、个案报道、评论、动物实验、未完成的初步研究和没有试验结果的文献;(2)同时采用两种及以上靶点的 CAR-T 治疗的文献;(3)重复发表的文献。

1.3 文献筛选、数据提取与质量评价

1.3.1 文献筛选

根据文献的纳入与排除标准,对上述 9 个数据库按检索词进行检索,将初步检索的文章导入 NoteExpress,根据题目、作者、年份删除重复文献,然后按照题目、摘要等进行初筛,删除综述、动物实验、研究内容不匹配等不符合入选要求的文献,再通过全文阅读进行复筛,再次删除不符合入选要求的文献,最终确定纳入的文献。

1.3.2 文献数据提取

对于符合入选要求的文献,一位研究者进行具体数据的提取,另一位研究者进行检查,以确保数据的准确性,并尽可能提取以下信息。(1)出版特征:标题、第一作者姓名、发表时间、试验注册号;(2)研究特征:试验设计类型、抽样时间和方法、纳入标准、样本量等;(3)患者特征:年龄、性别、疾病类型等;(4)干预特征:淋巴去除法、T 细胞来源(自体与同种异体)、T 细胞亚群选择、T 细胞扩增方法、CAR 靶抗原、CAR 分子结构、CAR-T 剂量等;(5)结局指标:客观缓解、完全缓解、部分缓解、疾病稳定、疾病进展、不良反应等。

1.3.3 文献质量评价

为了评估单臂研究的偏倚风险,使用修订的卫生经济研究所(IHE)偏倚风险工具对研究目标、研究设计、研究群体、干预措施、结局测量、统计分析、结果与结论、利益冲突和资金支持等方面进行文献质量评价。

1.4 统计学处理

使用 StataMP 16 软件进行数据分析,包括异质性检验、偏差分析和数据合并,以及制作森林图和漏斗图,使用 StataMP 14 软件进行敏感性分析。采用 I^2 检验和 Q 检验验证文献异质性,各研究之间无统计学上的异质性($P \geq 0.1$ 且 $I^2 \leq 50\%$)时,使用固定效应模型进行分析;如果各研究间有统计学上的异质性($P < 0.1$, $I^2 > 50\%$),使用随机效应模型进行分析。对不能进行统计分析的数据进行描述性分析。如果有足够的证据,则进一步进行亚组分析,以确定可能与 CAR-T 不同治疗效果相关的任何亚群。这些分析将根据淋巴瘤的类型、T 细胞注射的剂量和持续时间、治疗前是否进行淋巴细胞去除以及

淋巴细胞去除的方法、随访时间等对研究进行分组。采用 Begg's 和 Egger's 检验评估发表偏倚。在这两个检验中, $P > 0.05$ 为没有发表偏倚。

2 结果

2.1 文献筛选结果及特征 截至 2021 年 11 月, 通过数据库检索得到文献 199 篇(其中中国生物医学文献数据库 8 篇, 中国知网 15 篇, 维普网 1 篇, 万方数据库 9 篇, PubMed 20 篇, Embase 4 篇, Web of Science 136 篇, Cochrane Library 6 篇); 通过检索 Clinical Trials. gov 得到 0 篇有试验结果的完整文献。对

该 199 篇文献进行初筛, 剔除重复文献后得到 164 篇文献, 排除系统评价、动物实验等符合排除标准的文献后得到 71 篇文献。对题目和摘要进行阅读后再次排除 50 篇文献, 对剩下的 21 篇文献进行全文获取并阅读, 根据纳入和排除标准进行筛选, 最终得到 5 篇文献进行 Meta 分析^[9-13]。这 5 篇被综合纳入的文献均为发表于 2016—2021 年的英文文献, 且都为单臂研究, 研究对象均为存在 CD30 表型的难治或复发性淋巴瘤患者。纳入文献基本特征见表 1。

表 1 纳入文献基本特征

第一作者	年份 (年)	样本量 (n)	年龄 [M(min~ max), 岁]	男/女 (n/n)	淋巴瘤类型	CAR-T 输注量 [$\bar{x} \pm s$ 或 $M(P_{25},$ $P_{75})$ 或具体值]	完全 缓解 (n)	部分 缓解 (n)	疾病 稳定 (n)	疾病 进展 (n)	客观 缓解 (n)	≥ 3 级 不良 反应 (n)
WANG C M ^[9]	2017	18	33(13~77)	13/5	17 例 HL 1 例 ALCL	$(1.56 \pm 0.25) \times 10^7 / \text{kg}$	0	7	6	5	7	0
GROVER N S ^[10]	2018	14*	40(23~70)	—	16 例 HL 1 例肠病相关性 T 细胞淋巴瘤 1 例 SS	$1 \times 10^8 / \text{m}^2$: 3 例; $2 \times 10^8 / \text{m}^2$: 11 例	6	1	2	5	7	0
RAMOS C A ^[11]	2017	9	35(20~65)	6/3	6 例 HL 2 例 ALCL 1 例复合性淋巴瘤 (DLBCL 进展为 HL)	$2 \times 10^7 / \text{m}^2$: 2 例; $1 \times 10^8 / \text{m}^2$: 2 例; $2 \times 10^8 / \text{m}^2$: 5 例	3	0	3	3	3	0
WANG D ^[12]	2020	9	28(20~46)	5/4	6 例 HL 3 例 ALCL	$1.4(1.1, 2.8) \times 10^7 / \text{kg}$	7	0	1	1	7	5
RAMOS C A ^[13]	2020	37#	35(17~69)	—	37 例 HL	$2 \times 10^7 / \text{m}^2$: 3 例 $1 \times 10^8 / \text{m}^2$: 9 例 $2 \times 10^8 / \text{m}^2$: 30 例	19	4	4	10	23	10

注: HL 为霍奇金淋巴瘤; ALCL 为原发性皮肤间变大细胞淋巴瘤; DLBCL 为弥漫大 B 细胞淋巴瘤; SS 为 Sezary 综合征; — 表示无数据; * 为该研究中共 18 例患者, 其中 4 例在输注 CAR-T 前已经达到完全缓解, 因此未纳入计算; # 为该研究中共纳入 42 例患者, 其中 5 例因其他原因未纳入结局评估; 客观缓解 = 完全缓解 + 部分缓解。

2.2 文献质量评价 最终纳入的 5 篇文献均为单臂研究, 目前对于单臂研究的 Meta 分析没有明确的质量评价工具, GRIGOR 等^[14] 修订了 IHE 偏倚风险工具并阐述了将其用于单臂研究的原因, 因此在本研究中, 笔者也使用 IHE 偏倚风险工具^[15] 对文献进行质量评价。将每个细则划分为低风险、中风险和高风险。通过质量评价可见总体风险较小, 文献[9-12]没有指明患者为单中心还是多中心来源, 但在研究群体基本特征、干预措施及结局指标方面都有比较详细的叙述。

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 客观缓解率 本次研究的 5 篇文献, 经过异质性检验, $I^2 = 32.73\%$, Q 检验的 $P = 0.20$, 选择固定效应模型进行合并, 得出 5 项研究汇总的客观缓解率为 54%, 95% CI 为 43%~65%, 且差异有统计学

意义($Z = 13.08, P < 0.05$)。通过绘制漏斗图并对漏斗图进行对称性检验, 得出 $P = 0.665$, 意味着漏斗图对称, 不存在发表偏倚。见表 2。

2.3.2 完全缓解率 经过异质性检验, $I^2 = 87.00\%$, Q 检验的 $P < 0.1$, 提示本次研究选择的文献之间存在异质性, 因此继续进行敏感性分析, 考察造成异质性的原因。对这 5 篇文献进行敏感性分析, 发现第 1 篇文献对本次 Meta 分析的结果造成一定干扰, 考虑是因为第 1 篇中的 18 例患者中大多数有严重多发肿瘤病灶, 基础状态极差, 因此最好疗效为部分缓解, 无人达到完全缓解, 造成了异质性。对剩下的 4 篇文献进行异质性检验, $I^2 = 21.13\%$, Q 检验的 $P = 0.28$, 异质性较小, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 选择固定效应模型进行合并, 得出 4 项研究汇总的完全缓解率为 51%, 95% CI 为 38%~63%, 且

差异有统计学意义($Z=11.05, P<0.05$),提示靶向 CD30 的 CAR-T 疗法对淋巴瘤患者治疗的完全缓解率为 51%。通过绘制漏斗图并对漏斗图进行对称性检验,得出 $P=0.945$,即本次研究文献的完全缓解率不存在发表偏倚。见表 2。

2.3.3 部分缓解率 对部分缓解率的研究进行异质性检验, $I^2=62.00%$, Q 检验的 $P=0.03$,进行敏感性分析考察造成异质性的原因。对本次的 5 篇文献进行敏感性分析发现,第 1 篇文献对本次 Meta 分析的结果造成一定干扰,仍考虑是因为第 1 项研究中大多数患者基础状态较差。去除第 1 篇文献后进行异质性检验, $I^2=0.00%$, Q 检验的 $P=0.60$,提示去除第 1 篇文献之后剩下的 4 篇文献之间存在较小异质性,差异无统计学意义($P>0.05$),选择固定效应模型进行合并,得出 4 项研究汇总的部会缓解率为 5%, 95%CI 为 1%~13%,差异有统计学意义($Z=2.62, P<0.05$),提示靶向 CD30 的 CAR-T 疗法对淋巴瘤患者治疗的部分缓解率为 5%。通过绘制漏斗图并对漏斗图进行对称性检验,得出 $P=0.033$,意味着漏斗

图轻微不对称,但经过剪补法矫正后发现两次结果无差异,意味着本次发表结果无偏倚。见表 2。

2.3.4 疾病稳定率 经过异质性检验, $I^2=22.62%$, Q 检验的 $P=0.27$,提示本次研究选择的文献之间异质性较小,差异无统计学意义($P>0.05$),选择固定效应模型进行合并。得出 5 项研究汇总的疾病稳定率为 17%, 95%CI 为 9%~26%,差异有统计学意义($Z=5.28, P<0.05$)。通过绘制漏斗图并对漏斗图进行对称性检验,得出 $P=0.466$,意味着漏斗图对称,不存在发表偏倚。见表 2。

2.3.5 疾病进展率 经过异质性检验, $I^2=39.13%$, Q 检验的 $P=0.16$,异质性较小,差异无统计学意义($P>0.05$),选择固定效应模型进行合并。得出 5 项研究汇总的疾病进展率为 25%, 95%CI 为 15%~35%,差异有统计学意义($Z=7.66, P<0.05$)。通过绘制漏斗图并对漏斗图进行对称性检验,得出 $P=0.662$,意味着漏斗图对称,因此可以判断本次研究文献的疾病进展率不存在发表偏倚。见表 2。

表 2 Meta 分析结果汇总

结局指标	纳入研究数	异质性		效应模型	Meta 分析结果		偏倚分析 (P)
		P	I^2		效应值(95%CI)	P	
客观缓解率	5 项 ^[9-13]	0.20	32.73%	固定	0.54(0.43~0.65)	<0.05	0.665
完全缓解率	4 项 ^[10-13]	0.28	21.13%	固定	0.51(0.38~0.63)	<0.05	0.945
部分缓解率	4 项 ^[10-13]	0.60	0.00%	固定	0.05(0.01~0.13)	<0.05	0.033
疾病稳定率	5 项 ^[9-13]	0.27	22.62%	固定	0.17(0.09~0.26)	<0.05	0.466
疾病进展率	5 项 ^[9-13]	0.16	39.13%	固定	0.25(0.15~0.35)	<0.05	0.662

2.3.6 无进展生存期(PFS) 2017 年 WANG 等^[9]的研究中,中位 PFS 为 6 个月(范围为 3~14 个月),在 2018 年 GROVER 等^[10]的研究中,中位 PFS 为 129 d,2017 年 RAMOS 等^[11]的研究中未明确指出 PFS,2020 年 WANG 等^[12]的研究中,PFS 为 13 个月,2020 年 RAMOS 等^[13]的研究中,PFS 为 444 d。这几项研究中 PFS 最短为 3 个月,显示出良好的生存结果。不同研究 PFS 差异较大,可能与随访期不同及样本量较小有关,对于靶向 CD30 的 CAR-T 疗法为淋巴瘤患者带来的 PFS,需要更大样本量的研究进一步明确。

2.3.7 不良反应 由于纳入文献较少,对各种不良反应发生率在此进行描述性分析。既往研究显示, CAR-T 治疗最常见的不良反应为细胞因子释放综合征和神经毒性,而在本次的 5 篇文献中,最常见的不良反应为轻度细胞因子释放综合征,可表现为恶心、呕吐、皮疹、发热、乏力等,3 级及以上不良反应少见。本次纳入研究的 87 例患者中,15 例患者出现过 3 级及以上不良反应,其中 10 例患者表现为 3~4 级血小

板减少症^[13],2 例表现为氨基转移酶异常和左心室收缩功能异常,但其最可能的原因分别为预处理方案的药物毒性和之前应用过大剂量阿霉素,而考虑与靶向 CD30 的 CAR-T 治疗本身无关^[9]。3 例表现为急性不良反应,经历了短暂的高烧、低血压、缺氧,患者身体状况不佳并且从 3~4 级血细胞减少症中恢复的时间延长^[12]。其中 1 例死于血胸引起的低血容量性休克和严重的肺不张。而胸膜出血的来源可能是肿瘤内血管,因为患者有肺和胸膜多个部位浸润。而神经毒性更为少见,只有在第 1 篇文献^[9]中报道了精神异常(5.6%),其余 4 篇文献均未报道有神经毒性。

3 讨论

T 细胞一般识别靶细胞呈递的与 MHC 蛋白相关的多肽抗原。一种众所周知的肿瘤逃逸机制是调节或下调肿瘤细胞表面的 MHC^[5],从而使 T 细胞对肿瘤“不可见”,因为 T 细胞受体与多肽-MHC 的结合是影响 T 细胞功能的先决条件。然而,通过 CAR 对蛋白质抗原的直接识别将使肿瘤细胞再次被 T 细胞

免疫监视,从而避免了肿瘤细胞的免疫逃逸^[16]。有报道, CAR-T 疗法作为一种有应用前景的治疗方法,具有以下优点:(1)以非 MHC 限制方式结合肿瘤表面抗原;(2)同时识别多种抗原;(3)短期内获得大量离体 CAR-T^[8]。近年来,靶向 CD19 或 CD20 的 CAR-T 疗法在复发或难治性淋巴细胞白血病和 B 细胞淋巴瘤中显示出较高的抗肿瘤活性,并且美国已有获批的靶向 CD19 的 CAR-T 产品上市并应用于复发/难治性 B 细胞淋巴瘤的治疗,但是并非所有淋巴瘤都表达 CD19、CD20。近些年 CD30 成为另一个有希望的靶点,因为它在几乎所有经典霍奇金淋巴瘤、间变大细胞淋巴瘤和包括皮肤 T 细胞淋巴瘤和弥漫大 B 细胞淋巴瘤在内的部分其他淋巴瘤中普遍表达,而在正常细胞上 CD30 的表达有限^[8]。据报道,CD30 分子在霍奇金淋巴瘤 Reed-Sternberg 细胞中的表达已在超过 98% 的经典霍奇金淋巴瘤病例中得到证实^[17]。

本研究通过对 5 项临床试验共 87 例患者进行统计分析,报道了 CAR-T 疗法对复发或难治性淋巴瘤患者的有效性及安全性。根据 CD30 多分布于霍奇金淋巴瘤的特点,本次 Meta 分析的大多数研究对象为霍奇金淋巴瘤患者,有极少数为弥漫大 B 细胞淋巴瘤等非霍奇金淋巴瘤,可知目前靶向 CD30 的 CAR-T 疗法也多应用于霍奇金淋巴瘤,对于非霍奇金淋巴瘤的疗效需要更多临床数据进一步研究。本次纳入研究的 5 项试验中,有 4 项试验在输注靶向 CD30 的 CAR-T 前均进行了以氟达拉滨为主的化疗方案清除淋巴细胞,另一项试验未进行类似淋巴细胞去除处理。虽然分析显示该项研究对本次研究结果未造成异质性及偏倚,且各研究之间不同的预处理方案对结果似乎也没有造成明显差异,但预处理方案是否会对最终结果造成影响仍需要更多的临床试验证实。有研究指出,氟达拉滨加环磷酰胺方案适用于有小淋巴瘤肿块的患者,吉西他滨+木斯塔根+环磷酰胺方案是肿瘤负荷较大患者的优先选择,而清蛋白+紫杉醇+环磷酰胺方案应考虑用于淋巴结外病变,该研究还指出预处理方案的选择还需要更多的样本数据来验证^[9]。另一项临床试验指出,在靶向 CD30 的 CAR-T 治疗前适当的淋巴细胞清除可能改善 CAR-T 在体内的扩张和发挥抗肿瘤活性^[11]。

本次纳入的 5 项临床试验均对患者采用了其他不同的治疗方案,如化疗及造血干细胞移植等,WANG 等^[9]研究显示,在单用靶向 CD30 的 CAR-T 治疗的基础上,与其他抗肿瘤药物联用或巩固治疗,不仅可提高原发难治性和复发性霍奇金淋巴瘤患者的长期疾病控制率,而且可用于早期患者以减少放化疗的长期毒性。另外 CAR-T 的输注应在不增加毒性的情况下增强其临床活性,本次纳入的临床研究中

CAR-T 输注的剂量多在 $1 \times 10^7 \sim 2 \times 10^8$ 个/米²,没有产生明显的剂量毒性,且有较好疗效,可为后续试验提供参考,但具体的参考剂量及输注方法需要更多的临床试验验证,同时需根据个体化而制订。

总的来说,本次 Meta 分析靶向 CD30 的 CAR-T 治疗复发或难治性淋巴瘤的最终客观缓解率为 54%,完全缓解率高达 51%,均无发表偏倚。不良反应主要表现为轻度细胞因子释放综合征,严重不良反应少见,神经毒性很少有报道,表明靶向 CD30 的 CAR-T 疗法发挥了显著的抗肿瘤活性,而没有明显的毒性,是治疗复发或难治性淋巴瘤的一种新疗法,为很多难治或复发性淋巴瘤患者带来了新的希望。由于 CAR-T 治疗价格昂贵及技术尚未完全成熟等原因,目前临床数据较少,更多的临床研究开展也比较困难,本次研究虽然文献数量较少,但提供了参考,显示出的良好结局可以促进更多研究的开展。

本研究仍存在一些局限性:(1)由于此疗法尚未正式上市,临床研究数据较少,因此纳入研究的样本量及纳入研究量较小,对某些亚组的研究不能进一步深入;(2)部分研究的随访期较短,有的没有描述具体随访时间,对 PFS 无法进行统计学分析;(3)该疗法导致的严重不良反应较少,但是轻微不良反应较常见,本文并未对所有不良反应进行统计分析,也并未深入研究造成这些不良反应的原因及应对措施,待以后有更多的临床数据进一步研究。根据目前展示的良好结果,有必要进行更多的研究,需增加随机对照研究,加大样本量,延长随访时间,在 CAR-T 剂量、给药方法、预处理方案、不良反应发生机制及预防、CAR-T 种类等方面进一步研究。

参考文献

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3):209-249.
- [2] 中国抗癌协会淋巴瘤专业委员会, 中国医师协会肿瘤医师分会, 中国医疗保健国际交流促进会肿瘤内科分会. 中国淋巴瘤治疗指南(2021 年版)[J]. 中华肿瘤杂志, 2021, 43(7):707-735.
- [3] LACASCE A S. Treating Hodgkin lymphoma in the new millennium: relapsed and refractory disease[J]. Hematol Oncol, 2019, 37(Suppl 1):87-91.
- [4] DONATO E M, FERNÁNDEZ-ZARZOSO M, DE LA RUBIA J. Immunotherapy for the treatment of Hodgkin lymphoma[J]. Expert Rev Hematol, 2017, 10(5):417-423.
- [5] ZHANG C, LIU J, ZHONG J F, et al. Engineering CAR-T cells[J]. Biomark Res, 2017, 5:22.
- [6] PANG Y, HOU X, YANG C, et al. Advances on chimeric antigen receptor-modified T-cell therapy for oncotherapy[J]. Mol Cancer, 2018, 17(1):91. (下转第 924 页)

- [6] 陈素华. TORCH 孕前咨询及产前诊断和处理要点[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2018, 34(12): 1332-1335.
- [7] LAZZAROTTO T, VARANI S, GUERRA B, et al. Prenatal indicators of congenital cytomegalovirus infection[J]. *J Pediatr*, 2000, 137(1): 90-95.
- [8] LAZZAROTTO T, GABRIELLI L, FOSCHINI M P, et al. Congenital cytomegalovirus infection in twin pregnancies: viral load in the amniotic fluid and pregnancy outcome[J]. *Pediatrics*, 2003, 112(2): 153-157.
- [9] 周荣生, 柯旭. 巨细胞病毒感染与自然流产及免疫细胞因子水平的关联性分析[J]. 中国免疫学杂志, 2019, 35(18): 2272-2275.
- [10] HEALD-SARGENT T A, FORTE E, LIU X, et al. New insights into the molecular mechanisms and immune control of cytomegalovirus reactivation[J]. *Transplantation*, 2020, 104(5): e118-e124.
- [11] KAGAN K O, HAMPRECHT K. Cytomegalovirus infection in pregnancy[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2017, 296(1): 15-26.
- [12] 张媛媛, 刘蓓蓓, 张迎梅. 淮安地区孕妇 TORCH 感染血清抗体筛查结果分析[J]. 东南大学学报(医学版), 2017, 36(1): 78-81.
- [13] 初文君, 初慧君, 李丽君, 等. 山东 1 035 例孕龄妇女 TORCH 感染情况调查分析[J]. 中国生育健康杂志, 2019, 30(1): 42-43.
- [14] 满姗姗, 刘义庆, 郑大伟, 等. 山东地区不孕不育人群 TORCH 感染情况分析[J]. 中国优生与遗传杂志, 2017, 25(9): 118-121.
- [15] 赵海卫, 董阳超, 陶绍辉, 等. 西安地区 14 094 名育龄妇女 TOX、RV、CMV 和 HSVI/II 感染的流行病学特征分析[J]. 现代预防医学, 2020, 47(6): 1024-1027.
- [16] 段忠亮, 李翠, 应春妹. 上海地区 1 072 例育龄妇女孕前 TORCH 感染情况及与不良妊娠结局的相关性[J]. 中国妇幼保健, 2021, 36(18): 4292-4294.
- [17] 马建萍, 李晓菲, 郭争艳, 等. 济南地区 2015—2019 年育龄女性 TORCH 感染状况分析[J]. 临床检验杂志, 2020, 38(11): 878-880.
- [18] TOIZUMI M, VO H M, DANG D A, et al. Clinical manifestations of congenital rubella syndrome: a review of our experience in Vietnam[J]. *Vaccine*, 2019, 37(1): 202-209.
- [19] MORIOKA I, SONOYAMA A, TAIRAKU S, et al. Awareness of and knowledge about mother-to-child infections in Japanese pregnant women[J]. *Congenit Anom*, 2014, 54(1): 35-40.
- [20] CHANDRASENA N, HERATH R, RUPASINGHE N, et al. Toxoplasmosis awareness, sero prevalence and risk behavior among pregnant women in the Gampaha district, Sri Lanka[J]. *Pathog Glob Health*, 2016, 110(2): 62-67.
- [21] ELSAFI S H, AL-MUTAIRI W F, AL-JUBRAN K M, et al. Toxoplasmosis seroprevalence in relation to knowledge and practice among pregnant women in Dhahran, Saudi Arabia[J]. *Pathog Glob Health*, 2015, 109(8): 377-382.

(收稿日期: 2022-08-20 修回日期: 2022-12-20)

(上接第 919 页)

- [7] NAIR R, WESTIN J. CAR T-Cells[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2020, 1244: 215-233.
- [8] GROVER N S, SAVOLDO B. Challenges of driving CD30-directed CAR-T cells to the clinic[J]. *BMC Cancer*, 2019, 19(1): 203.
- [9] WANG C M, WU Z Q, WANG Y, et al. Autologous T cells expressing CD30 chimeric antigen receptors for relapsed or refractory hodgkin lymphoma: an open-label phase I trial[J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(5): 1156-1166.
- [10] GROVER N S, PARK S I, IVANOVA A, et al. Clinical responses to CAR, CD30-T cells in patients with CD30⁺ Lymphomas relapsed after multiple treatments including brentuximab vedotin[J]. *Blood*, 2018, 132: 681.
- [11] RAMOS C A, BALLARD B, ZHANG H, et al. Clinical and immunological responses after CD30-specific chimeric antigen receptor-redirectioned lymphocytes[J]. *J Clin Invest*, 2017, 127(9): 3462-3471.
- [12] WANG D, ZENG C, XU B, et al. Anti-CD30 chimeric antigen receptor T cell therapy for relapsed/refractory CD30(+) lymphoma patients[J]. *Blood Cancer J*, 2020, 10(1): 8.
- [13] RAMOS C A, GROVER N S, BEAVEN A W, et al. Anti-CD30 CAR-T cell therapy in relapsed and refractory hodgkin lymphoma[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(32): 3794-3804.
- [14] GRIGOR E, FERGUSSON D A, HAGGAR F, et al. Efficacy and safety of chimeric antigen receptor T-cell (CAR-T) therapy in patients with haematological and solid malignancies: protocol for a systematic review and Meta-analysis[J]. *BMJ Open*, 2017, 7(12): e19321.
- [15] GUO B, MOGA C, HARSTALL C, et al. A principal component analysis is conducted for a case series quality appraisal checklist[J]. *J Clin Epidemiol*, 2016, 69: 199-207.
- [16] LIPOWSKA-BHALLA G, GILHAM D E, HAWKINS R E, et al. Targeted immunotherapy of cancer with CAR T cells: achievements and challenges[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2012, 61(7): 953-962.
- [17] RINALDI I. The role of reed-sternberg CD30 receptor and lymphocytes in pathogenesis of disease and its implication for treatment[J]. *Acta Med Indones*, 2018, 50(2): 93-95.

(收稿日期: 2022-07-25 修回日期: 2022-12-10)