

DOI:10.16781/j.CN31-2187/R.20211175

· 综述 ·

维布妥昔单抗及靶向 CD30 的嵌合抗原受体 T 细胞在淋巴瘤治疗中的研究进展

叶茗雨, 王桃, 于洁尘, 杨建民*

海军军医大学(第二军医大学)第一附属医院血液内科, 上海 200433

[摘要] CD30 是一种细胞表面抗原, 在正常活化的淋巴细胞表面低表达, 但是在多种淋巴瘤细胞表面高表达, 因此成为治疗淋巴瘤的靶抗原之一。抗体偶联药物维布妥昔单抗与 CD30 结合后能快速内化进入肿瘤细胞诱导其凋亡, 在临床应用中疗效显著。此外, 临床研究表明靶向 CD30 的嵌合抗原受体 T 细胞治疗具有较好安全性、有效性及患者耐受性, 为复发或难治性淋巴瘤患者带来希望。本文就维布妥昔单抗及靶向 CD30 的嵌合抗原受体 T 细胞在淋巴瘤治疗中的研究进展进行综述。

[关键词] CD30; 维布妥昔单抗; 嵌合抗原受体 T 细胞; 靶向治疗

[中图分类号] R 733.4 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 2097-1338(2022)09-1050-05

Brentuximab vedotin and anti-CD30 chimeric antigen receptor-modified T cells in treatment of lymphoma: research progress

YE Ming-yu, WANG Tao, YU Jie-chen, YANG Jian-min*

Department of Hematology, The First Affiliated Hospital of Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200433, China

[Abstract] CD30 is a cell surface antigen with low expression on normal activated lymphocytes but high expression on the surface of various lymphoma cells, so it has become one of the target antigens for lymphoma therapy. The antibody-binding drug brentuximab vedotin can be rapidly internalized into tumor cells to induce apoptosis after binding to CD30, and has a significant curative effect in clinical application. In addition, anti-CD30 chimeric antigen receptor-modified T cell therapy is safe, effective and well tolerated, bringing hope to patients with relapsed/refractory lymphoma. This article reviews the research progress of brentuximab vedotin and anti-CD30 chimeric antigen receptor-modified T cells in the treatment of lymphoma.

[Key words] CD30; brentuximab vedotin; chimeric antigen receptor T cell; targeted therapy

[Acad J Naval Med Univ, 2022, 43(9): 1050-1054]

CD30 是一种受激活诱导的细胞表面抗原, 属于 TNF 受体超家族。CD30 在正常活化的淋巴细胞表面低表达, 但在某些血液系统恶性肿瘤如经典霍奇金淋巴瘤 (classical Hodgkin lymphoma, cHL)、间变性大细胞淋巴瘤 (anaplastic large cell lymphoma, ALCL) 等细胞表面高表达, 因此成为治疗淋巴瘤的靶抗原之一^[1]。Slack 等^[2]和 Sabattini 等^[3]研究了 CD30 在淋巴瘤中的表达情况, 发现所有的 cHL 和 ALCL 细胞表面均可见 CD30 表达, 外周 T 细胞淋巴瘤 (peripheral T-cell

lymphoma, PTCL) 非特指型、蕈样霉菌病、血管免疫母细胞性 T 细胞淋巴瘤、弥漫大 B 细胞淋巴瘤中 CD30 表达的阳性率分别为 64%、59%、43% 和 25%。

CD30 单克隆抗体与 CD30 结合后迅速内化, 形成内涵体进入肿瘤细胞而诱导细胞凋亡。将小分子细胞毒药物与 CD30 抗体偶联后, 小分子细胞毒药物也能转移到肿瘤细胞内部。因此, CD30 介导的内化作用为靶向 CD30 的抗体偶联药物治疗淋巴瘤奠定了理论基础^[1]。

[收稿日期] 2021-11-19 [接受日期] 2022-02-21

[基金项目] 国家自然科学基金(81770209)。Supported by National Natural Science Foundation of China (81770209).

[作者简介] 叶茗雨, 硕士生. E-mail: xvsongvaemy@163.com

*通信作者 (Corresponding author). Tel: 021-31161280, E-mail: chyangjianmin@163.com

维布妥昔单抗 (brentuximab vedotin, BV) 是由人源靶向 CD30 单克隆抗体、小分子细胞毒药物单甲基澳瑞他汀 E (monomethyl auristatin E, MMAE) 和连接两者的二肽 (瓜氨酸-缬氨酸) 接头组成的新型抗肿瘤药物。该二肽接头在血浆中可稳定存在, 但经受体介导的内化作用进入细胞后可被溶酶体蛋白酶水解从而释放出 MMAE。MMAE 通过阻止微管蛋白聚合抑制细胞分裂, 导致细胞生长停滞、诱导细胞凋亡^[4]。BV 将单克隆抗体的高特异性与小分子细胞毒药物的高活性相结合, 具有

减毒、增效的特点, 其疗效及安全性已在 CD30 阳性淋巴瘤治疗中获得验证^[5]。

1 BV 治疗淋巴瘤的研究进展

1.1 复发或难治性 cHL 随着化学治疗方案的不断改进, 晚期 cHL 的治疗取得了显著进展, 但治疗有效率的提高也会增加相应的毒性^[5]。来自不同中心的化学治疗方案见表 1^[6-10], 其中 Straus 等^[10] 的 ECHELON-1 (NCT01712490) 研究可能是突破这种模式的第 1 个进展。

表 1 复发 / 难治性经典霍奇金淋巴瘤治疗方案比较

Tab 1 Comparison of treatment regimens for relapsed/refractory classical Hodgkin lymphoma

Chemotherapy	PET evaluation results after 2 courses of treatment	Treatment after PET assessment	3-year PFS rate/%
ABVD×2 ^[6]	Remission	ABVD	71.0-77.0
	Progression		30.0-44.4
ABVD×2 ^[7]	Remission	ABVD/AVD	84.4-85.7
	Progression	BEACOPP-14/eBEACOPP	67.5
eBEACOPP ^[8]	Progression	eBEACOPP×6	91.4
		eBEACOPP×6+rituximab	93.0
ABVD×2 ^[9]	Remission	ABVD±radiotherapy	87
	Progression	eBEACOPP×4 and standard BEACOPP×4±rituximab	60
ABVD×2 ^[9]	Remission	ABVD×4	76
	Progression	eBEACOPP×6	66
ABVD×2 ^[10]	Remission	ABVD×4	79.5
	Progression		51.5
A+AVD×2 ^[10]	Remission	A+AVD×4	85.8
	Progression		67.7

PET: Positron emission tomography; PFS: Progress free survival; ABVD: Doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine; AVD: Doxorubicin, vinblastine, and dacarbazine; BEACOPP: Bleomycin, etoposide, doxorubicin, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, and prednisone; BEACOPP-14: Accelerated version of BEACOPP; eBEACOPP: Escalated BEACOPP; A+AVD: Brentuximab vedotin+doxorubicin, vinblastine, and dacarbazine.

在 ECHELON-1 研究中, 将晚期 cHL 患者随机分为 ABVD (多柔比星+博来霉素+长春碱+达卡巴嗪) 和 A+AVD (BV+多柔比星+长春碱+达卡巴嗪) 两组。2 个疗程后影像学评估结果无论为肿瘤进展还是缓解, A+AVD 组的 5 年无进展生存 (progress free survival, PFS) 率高于 ABVD 组 (82.2% vs 75.3%, $P=0.0017$) ; 在 2 个疗程后影像学评估结果为肿瘤进展的患者中, A+AVD 组的 PFS 率达到 ABVD 组 2 个疗程后改用 eBEACOPP 的患者水平^[11]。

ECHELON-1 研究表明, 用 BV 替换博来霉素降低了后者的肺毒性反应。A+AVD 组与 ABVD 组 3 级及以上毒性反应发生率分别为中性粒细胞减

少症 54%、39%, 周围神经病变 4%、1%, 腹痛 3%、1%, 感染性死亡 1.1%、0, 肺毒性死亡 0、1.7%。其中 A+AVD 组所有感染性死亡均发生在中性粒细胞减少之前未接受生长因子治疗的患者中。在为期 3 年的随访中, A+AVD 组周围神经病变和 1 级、2 级、3 级及以上残留毒性反应的发生率分别为 25.6%、14.2%、7.8%、2.7%, ABVD 组分别为 11.5%、7.3%、3.6%、<1%。这些结果表明如果用生长因子控制感染并发症, A+AVD 方案的毒性反应增加程度较小, 且疗效较高^[10-11]。

1.2 ALCL PTCL 隶属于成熟 T/自然杀伤细胞的非霍奇金淋巴瘤 (non-Hodgkin lymphoma, NHL), 在西方国家其占 NHL 的 5%~10%, 在

亚洲和南美洲的占比较高(15%~20%)^[12-13]。ALCL约占全部PTCL的12%^[14],由德国病理学家Stein等于1985年应用Ki-1(CD30)抗体识别出来,因细胞呈间变性特征而命名为ALCL。ALCL只包括T细胞表型和Null(非B细胞、非T细胞)表型。目前尚未对T细胞淋巴瘤的最佳一线治疗方案达成共识,由环磷酰胺、多柔比星、长春新碱和泼尼松构成的CHOP方案被广泛采用,但疗效并不理想。一项meta分析显示,PTCL患者中使用CHOP或类似CHOP方案者5年总生存率仅为38.5%^[15]。在CHOP方案基础上添加其他化疗药物构成的增强方案因毒性反应较大而在临床上使用有限^[16-17]。

在一项II期临床研究中,将BV作为单一药物治疗复发或难治性系统性ALCL患者疗效显著,客观缓解率(objective response rate, ORR)为86%,完全缓解率(complete remission rate, CRR)为57%^[18]。随后Fanale等^[19]进行的一项I期临床试验表明,BV与环磷酰胺、多柔比星和泼尼松构成的联合治疗方案(A+CHP方案)能改善治疗效果,26例CD30阳性PTCL患者的ORR为100%,CRR为88%,1年PFS率为71%。

ECHELON-2研究比较了CHOP方案和A+CHP方案治疗初始期CD30阳性PTCL患者(系统性ALCL亚型占70%)的疗效。A+CHP组和CHOP组的5年PFS率分别为51.4%和43%。此外,A+CHP组的自体干细胞移植巩固率很低(22%),但仍获得了长期缓解,A+CHP组在改善疗效的同时并未发现毒性反应增加^[20-21]。

1.3 皮肤T细胞淋巴瘤(cutaneous T-cell lymphoma, CTCL) CTCL是一种预后较差的慢性肿瘤,最常见的亚型是蕈样霉菌病、塞扎里综合征和CD30阳性淋巴组织增生性疾病,其中淋巴组织增生性疾病又分为原发性皮肤ALCL和淋巴瘤样丘疹病^[22]。对于CTCL,目前没有任何全身疗法比标准疗法更有效。

针对BV进行的2项研究发现其具有抗CTCL活性^[23-24],其中一项多中心国际随机III期临床研究(ALCANZA研究)^[24]将BV和氨甲蝶呤、贝沙罗汀这2种常规用于治疗CD30阳性蕈样霉菌病和原发性皮肤ALCL的药物进行比较,结果表明BV能改善CD30阳性CTCL患者的治疗反应率。BV组持续至少4个月总体缓解率为56.3%,而氨甲蝶呤/贝沙罗汀组为12.5%;BV组中位PFS期为16.7个月,氨甲蝶呤/贝沙罗汀组为3.5个月;

无论CD30基线表达水平如何,BV均保持了优越的PFS率。此外,该研究还观察到BV减轻了疾病引起的皮肤瘙痒和感染,改善了患者生活质量。

上述临床研究结果表明BV治疗CD30阳性淋巴瘤的效果较好,但Chen等^[25]报道这些反应并不持久,将BV作为复发或难治性cHL维持治疗手段患者5年PFS率只有22%。在BV治疗后应用靶向CD30的嵌合抗原受体T细胞(chimeric antigen receptor-modified T cell, CAR-T)可一定程度提高患者的PFS率和总生存率^[26]。

2 CAR-T治疗淋巴瘤的研究进展

CAR-T疗法是治疗包括淋巴瘤在内的复发或难治性血液系统恶性肿瘤的一种很有前景的新疗法。靶向CD19的CAR-T在治疗B细胞来源肿瘤方面获得良好的反应,甚至持久缓解。然而,对于其他类型缺乏CD19表达的淋巴瘤或当靶向CD19 CAR-T治疗后B淋巴细胞衰竭时,需要找到合适的替代靶点。CD30的基因表达分布特点及BV治疗的反应性和患者耐受性为解决这一问题带来了希望^[27]。

在靶向CD30 CAR-T的临床前研究中,抗CD30的CAR-T在体内外环境中均表现出强大的肿瘤杀伤作用^[28]。因为CD30在造血干/祖细胞和淋巴细胞活化过程中也有表达,所以CAR-T的安全性研究十分关键。与淋巴瘤细胞相比,造血干/祖细胞和活化淋巴细胞的CD30表达水平均较低,但具有高水平的颗粒酶B灭活丝氨酸蛋白酶抑制物6/9可以保护自身免受CAR-T攻击,所以当造血干/祖细胞与抗CD30的CAR-T共同培养时可形成正常的髓系集落,并且在小鼠模型中使用CD30导向的自体CAR-T不会损害外周T和B淋巴细胞^[29],说明抗CD30的CAR-T的骨髓毒性反应很低。

2020年,Ramos等^[30]报道了一项以CD30为靶点的CAR-T治疗复发或难治性霍奇金淋巴瘤的临床试验,41例患者(90%接受过BV治疗,84%在BV治疗后出现进展)接受了靶向CD30 CAR-T输注治疗。41例患者输注CAR-T后细胞因子释放综合征(CAR-T输注后免疫细胞被激活释放大量细胞因子而引发的全身炎症反应综合征^[31])的发生率为24%,且均为1级,未给予类固醇激素和托珠单抗的情况下可自行消退;有4例患者出现3~4级中性粒细胞减少症,10例患者出现3~4级血小板减少症,治疗后仅1例患者存在持续性1级血小板减少症并且可能与之前多线治疗导致造血储备

受限有关。CAR-T输注后1年PFS率为36%，总生存率为94%。此外，根据输注前接受淋巴结清除方式的不同分为苯达莫司汀组和氟达拉滨组，氟达拉滨组（CRR达59%，总缓解率达72%）患者输注后检测出更高水平的IL-7和IL-15（均为促稳态细胞因子）及CAR-T持久性。该研究结果表明，以氟达拉滨为基础的淋巴细胞清除治疗后接受靶向CD30 CAR-T治疗的复发或难治性cHL患者具有很高的持久反应率和安全性，证明将CAR-T疗法的应用扩展到经典B细胞恶性肿瘤之外的可行性。

CAR-T治疗达到完全缓解后部分患者出现疾病复发，这可能是由于抗原逃逸和/或肿瘤微环境对CAR-T的抑制作用。Ramos等^[30]对CAR-T治疗后复发患者进行肿瘤组织活检发现CD30仍有表达，说明复发主要是由于霍奇金淋巴瘤的高度免疫抑制性肿瘤微环境；此外该研究发现部分复发患者对免疫检查点抑制剂（immune inhibitor of checkpoint, CPI）治疗有反应。未来可以进一步研究靶向CD30的CAR-T和CPI组合能否延长完全缓解的持续时间。

3 小结

化学治疗、放射治疗、自体造血干细胞移植、利妥昔单抗、靶向CD19的CAR-T疗法使得淋巴瘤的治疗取得很好的疗效。然而，部分淋巴瘤因缺乏CD19/CD20靶点、较低的化学治疗敏感率和较高的复发率等原因，整体预后较差，对于这部分肿瘤CD30是一个替代治疗靶点。与标准化学治疗方案相比，BV联合化学治疗已经在CD30阳性淋巴瘤的治疗上表现出优势。但是从靶向CD30的抗体偶联药物发展到BV仍然有很多问题需要解决，如BV的耐药机制、不良反应及BV治疗后肿瘤复发。靶向CD30的CAR-T疗法部分延长了BV治疗后患者的PFS期和总生存期，但为进一步提高复发或难治性淋巴瘤患者的PFS率和总生存率，仍需要不断地探索新靶点和解决当前CD30靶向治疗存在的问题。

[参考文献]

[1] SCHIRRMANN T, STEINWAND M, WEZLER X, TEN HAAF A, TUR M K, BARTH S. CD30 as a therapeutic target for lymphoma[J]. *Bio Drugs*, 2014, 28: 181-209.

[2] SLACK G W, STEIDL C, SEHN L H, GASCOYNE R D. CD30 expression in *de novo* diffuse large B-cell lymphoma: a population-based study from British

Columbia[J]. *Br J Haematol*, 2014, 167: 608-617.

[3] SABATTINI E, PIZZI M, TABANELLI V, BALDIN P, SACCHETTI C S, AGOSTINELLI C, et al. CD30 expression in peripheral T-cell lymphomas[J/OL]. *Haematologica*, 2013, 98: e81-e82. DOI: 10.3324/haematol.2013.084913.

[4] ANSELL S M. Brentuximab vedotin[J]. *Blood*, 2014, 124: 3197-3200.

[5] DIEHL L F. The efficacy-toxicity conundrum: breaking the mold[J]. *Blood*, 2020, 135: 704-706.

[6] OKI Y, CHUANG H, CHASEN B, JESSOP A, PAN T, FANALE M, et al. The prognostic value of interim positron emission tomography scan in patients with classical Hodgkin lymphoma[J]. *Br J Haematol*, 2014, 165: 112-116.

[7] JOHNSON P, FEDERICO M, KIRKWOOD A, FOSSÅ A, BERKAHN L, CARELLA A, et al. Adapted treatment guided by interim PET-CT scan in advanced Hodgkin's lymphoma[J]. *N Engl J Med*, 2016, 374: 2419-2429.

[8] BORCHMANN P, HAVERKAMP H, LOHRI A, MEY U, KREISSL S, GREIL R, et al. Progression-free survival of early interim PET-positive patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma treated with BEACOPP_{escalated} alone or in combination with rituximab (HD18): an open-label, international, randomised phase 3 study by the German Hodgkin Study Group[J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18: 454-463.

[9] GALLAMINI A, TARELLA C, VIVIANI S, ROSSI A, PATTI C, MULÉ A, et al. Early chemotherapy intensification with escalated BEACOPP in patients with advanced-stage Hodgkin lymphoma with a positive interim positron emission tomography/computed tomography scan after two ABVD cycles: long-term results of the GITIL/FIL HD 0607 trial[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36: 454-462.

[10] STRAUS D J, DŁUGOSZ-DANECKA M, ALEKSEEV S, ILLÉS Á, PICARDI M, LECH-MARANDA E, et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for stage III/IV classical Hodgkin lymphoma: 3-year update of the ECHELON-1 study[J]. *Blood*, 2020, 135: 735-742.

[11] STRAUS D J, DŁUGOSZ-DANECKA M, CONNORS J M, ALEKSEEV S, ILLÉS Á, PICARDI M, et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for stage III or IV classical Hodgkin lymphoma (ECHELON-1): 5-year update of an international, open-label, randomised, phase 3 trial[J/OL]. *Lancet Haematol*, 2021, 8: e410-e421. DOI: 10.1016/S2352-3026(21)00102-2.

[12] VOSE J, ARMITAGE J, WEISENBURGER D, International T-cell Lymphoma Project. International peripheral T-cell and natural killer/T-cell lymphoma

- study: pathology findings and clinical outcomes[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26: 4124-4130.
- [13] SWERDLOW S H, CAMPO E, PILERI S A, HARRIS N L, STEIN H, SIEBERT R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms[J]. *Blood*, 2016, 127: 2375-2390.
- [14] HAPGOOD G, SAVAGE K J. The biology and management of systemic anaplastic large cell lymphoma[J]. *Blood*, 2015, 126: 17-25.
- [15] ABOUYABIS A N, SHENOY P J, SINHA R, FLOWERS C R, LECHOWICZ M J. A systematic review and meta-analysis of front-line anthracycline-based chemotherapy regimens for peripheral T-cell lymphoma[J/OL]. *ISRN Hematol*, 2011, 2011: 623924. DOI: 10.5402/2011/623924.
- [16] KLUIN-NELEMANS H C, VAN MARWIJK KOOY M, LUGTENBURG P J, VAN PUTTEN W L J, LUTEN M, OUDEJANS J, et al. Intensified alemtuzumab-CHOP therapy for peripheral T-cell lymphoma[J]. *Ann Oncol*, 2011, 22: 1595-1600.
- [17] FOSS F M, SJAK-SHIE N, GOY A, JACOBSEN E, ADVANI R, SMITH M R, et al. A multicenter phase II trial to determine the safety and efficacy of combination therapy with denileukin diftitox and cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone in untreated peripheral T-cell lymphoma: the CONCEPT study[J]. *Leuk Lymphoma*, 2013, 54: 1373-1379.
- [18] HORWITZ S M, ADVANI R H, BARTLETT N L, JACOBSEN E D, SHARMAN J P, O'CONNOR O A, et al. Objective responses in relapsed T-cell lymphomas with single-agent brentuximab vedotin[J]. *Blood*, 2014, 123: 3095-3100.
- [19] FANALE M A, HORWITZ S M, FORERO-TORRES A, BARTLETT N L, ADVANI R H, PRO B, et al. Brentuximab vedotin in the front-line treatment of patients with CD30⁺ peripheral T-cell lymphomas: results of a phase I study[J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32: 3137-3143.
- [20] HORWITZ S, O'CONNOR O A, PRO B, ILLIDGE T, FANALE M, ADVANI R, et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma (ECHELON-2): a global, double-blind, randomised, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2019, 393: 229-240.
- [21] HORWITZ S, O'CONNOR O A, PRO B, TRÜMPER L, IYER S, ADVANI R, et al. The ECHELON-2 trial: 5-year results of a randomized, phase III study of brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma[J]. *Ann Oncol*, 2022, 33: 288-298.
- [22] VAN DER WEYDEN C, DICKINSON M, WHISSTOCK J, PRINCE H M. Brentuximab vedotin in T-cell lymphoma[J]. *Expert Rev Hematol*, 2019, 12: 5-19.
- [23] Brentuximab beats standard therapies for CTCL[J/OL]. *Cancer Discov*, 2017, 7: OF3. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-NB2017-012.
- [24] PRINCE H M, KIM Y H, HORWITZ S M, DUMMER R, SCARISBRICK J, QUAGLINO P, et al. Brentuximab vedotin or physician's choice in CD30-positive cutaneous T-cell lymphoma (ALCANZA): an international, open-label, randomised, phase 3, multicentre trial[J]. *Lancet*, 2017, 390: 555-566.
- [25] CHEN R, GOPAL A K, SMITH S E, ANSELL S M, ROSENBLATT J D, SAVAGE K J, et al. Five-year survival and durability results of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma[J]. *Blood*, 2016, 128: 1562-1566.
- [26] RAMOS C A, BALLARD B, ZHANG H, DAKHOVA O, GEE A P, MEI Z, et al. Clinical and immunological responses after CD30-specific chimeric antigen receptor-redirected lymphocytes[J]. *J Clin Invest*, 2017, 127: 3462-3471.
- [27] GROVER N S, SAVOLDO B. Challenges of driving CD30-directed CAR-T cells to the clinic[J/OL]. *BMC Cancer*, 2019, 19: 203. DOI: 10.1186/s12885-019-5415-9.
- [28] SAVOLDO B, ROONEY C M, DI STASI A, ABKEN H, HOMBACH A, FOSTER A E, et al. Epstein Barr virus specific cytotoxic T lymphocytes expressing the anti-CD30 ζ artificial chimeric T-cell receptor for immunotherapy of Hodgkin disease[J]. *Blood*, 2007, 110: 2620-2630.
- [29] HOMBACH A A, GÖRGENS A, CHMIELEWSKI M, MURKE F, KIMPEL J, GIEBEL B, et al. Superior therapeutic index in lymphoma therapy: CD30⁺ CD34⁺ hematopoietic stem cells resist a chimeric antigen receptor T-cell attack[J]. *Mol Ther*, 2016, 24: 1423-1434.
- [30] RAMOS C A, GROVER N S, BEAVEN A W, LULLA P D, WU M F, IVANOVA A, et al. Anti-CD30 CAR-T cell therapy in relapsed and refractory Hodgkin lymphoma[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38: 3794-3804.
- [31] LI X, SHAO M, ZENG X, QIAN P, HUANG H. Signaling pathways in the regulation of cytokine release syndrome in human diseases and intervention therapy[J/OL]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6: 367. DOI: 10.1038/s41392-021-00764-4.