CD19靶向CAR-T治疗复发/难治性弥漫大B细胞淋巴瘤疗效和安全性的Meta分析Δ

李碧云[1*]，韩亚辉[2]，殷楚云[1]，王颖超[1#]（1.郑州大学第一附属医院小儿内科，郑州 450052；2.郑州大学第一附属医院小儿外科，郑州 450052）

中图分类号 R979.1；R733.1 **文献标志码** A **文章编号** 1001-0408（2022）21-2660-06
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2022.21.18

摘 要 目的 探讨CD19靶向嵌合抗原受体T细胞（CAR-T）治疗复发/难治性弥漫大B细胞淋巴瘤（R/R DLBCL）的疗效及其不良反应，为更加合理、高效地应用CAR-T提供循证依据。**方法** 检索PubMed、Embase、Cochrane、ClinicalTrials.gov、中国知网、万方数据库、维普网并筛选从建库至2022年4月公开发表的CD19靶向CAR-T治疗R/R DLBCL的文献。以客观缓解率（ORR）、完全缓解率（CRR）和不良反应发生率作为结局指标，根据CAR-T细胞共刺激因子及研究类型的不同进行亚组分析，采用R 4.1.2软件进行Meta分析、敏感性分析和发表偏倚分析。**结果** 共筛选出11篇文献，共计1 466名患者。CD19靶向CAR-T细胞治疗R/R DLBCL的ORR为72.1%（95%CI：62.3%～81.9%），CRR为50.8%（95%CI：41.1%～60.5%），细胞因子释放综合征（CRS）发生率为77.5%（95%CI：65.6%～89.4%），神经毒性发生率为41.4%（95%CI：26.8%～56.1%）。亚组分析结果显示：共刺激因子CD28亚组患者的ORR、CRR、CRS发生率及神经毒性发生率均高于4-1BB亚组，观察性试验亚组患者的ORR、CRR、CRS发生率及神经毒性发生率均高于干预性试验亚组。**结论** CD19靶向CAR-T治疗R/R DLBCL具有较高的ORR、CRR，同时也具有较高的不良反应发生率。共刺激因子CD28亚组患者与4-1BB亚组相比，有更高的ORR、CRR、CRS发生率和神经毒性发生率。

关键词 弥漫大B细胞淋巴瘤；CD19；复发/难治性；嵌合抗原受体T细胞；Meta分析

Efficacy and safety of CD19-targeted CAR-T therapy for relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma：a meta-analysis

LI Biyun[1], HAN Yahui[2], YIN Chuyun[1], WANG Yingchao[1]（1. Dept. of Pediatric Internal Medicine, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China; 2. Dept. of Pediatric Surgery, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China）

ABSTRACT OBJECTIVE To investigate the efficacy and adverse reaction of CD19-targeted chimeric antigen receptor T cells（CAR-T）in the treatment of relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma（R/R DLBCL）, so as to provide an evidence-based basis for more reasonable and efficient application of CAR-T. **METHODS** Retrieved from PubMed, Embase, Cochrane, ClinicalTrials.gov, CNKI, Wanfang, VIP database, the literature about CD19 targeted CAR-T in the treatment of R/R DLBCL that were published from the inception to April 2022 were screened. Taking objective remission rate（ORR）, complete remission rate（CRR）and incidence of adverse reactions as outcome indicators, subgroup analysis was performed according to the costimulatory factor of CAR-T and the different types of research. R 4.1.2 software was used for meta-analysis, sensitivity analysis and publication bias analysis. **RESULTS** A total of 11 pieces of literature were screened, involving 1 466 patients. The ORR of CD-19 targeted CAR-T cells in the treatment of R/R DLBCL was 72.1%（95% CI：62.3%-81.9%）, the CRR was 50.8%（95% CI：41.1%-60.5%）, the incidence of cytokine release syndrome（CRS）was 77.5%（95% CI：65.6%-89.4%）, the incidence of neurotoxicity was 41.4%（95% CI：26.8%-56.1%）. Results of subgroup analysis showed that the incidence of ORR, CRR, CRS and neurotoxicity in costimulatory factor CD28 subgroup were higher than those in 4-1BB subgroup. The incidence of ORR, CRR, CRS and neurotoxicity in the observational experimental subgroup were higher than those in the intervention experimental subgroup. **CONCLUSIONS** CD19 targeted CAR-T has high ORR and CRR for R/R DLBCL, as well as higher incidence of adverse reactions. Co-stimulatory factor CD28 has higher ORR, CRR, CRS incidence and neurotoxicity incidence than 4-1BB.

KEYWORDS diffuse large B-cell lymphoma; CD19; relapsed/refractory; chimeric antigen receptor T cells; meta-analysis

Δ **基金项目** 河南省医学科技攻关计划省部共建项目（No. SBGJ202002115）

＊**第一作者** 硕士研究生。研究方向：小儿血液肿瘤。E-mail：961673569@qq.com

＃**通信作者** 主任医师，教授，硕士生导师，博士。研究方向：小儿血液肿瘤。E-mail：13838520369@163.com

弥漫大B细胞淋巴瘤（diffuse large B-cell lymphoma，DLBCL）是最常见的侵袭性非霍奇金淋巴瘤（non-Hodgkin lymphoma，NHL）[1]。在接受一线治疗后，高达10%～15%的DLBCL患者会出现原发性难治性疾病，20%～35%的患者会在初始反应后复发，发展为复发/难治性弥漫大B细胞淋巴瘤（relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma，R/R DLBCL）[2]。R/R DLBCL患者通常预后不良，尤其是在免疫化疗后1年内复发的患者[3]。近年来，嵌合抗原受体T细胞（chimeric antigen receptor T-cell，CAR-T）技术为R/R DLBCL患者带来了新的希望。

CD19为B细胞上的一种抗体，其表达几乎贯穿于整个B细胞的发育过程，因此CD19成为CAR-T治疗B细胞淋巴瘤的理想靶点。CAR-T是合成受体，包含来自单克隆抗体和CD3ζ的抗原识别域以及共刺激因子（如4-1BB或CD28）[4]。目前已有3种第二代抗CD19 CAR-T细胞获得美国FDA批准用于治疗R/R DLBCL，分别是Axicabtagene Ciloleucel（Axi-cel）、Tisagenlecleucel（Tis-cel）和Lisocabtagene Maraleucel（Liso-cel）[5]。其中Axi-cel的共刺激因子为CD28，Tis-cel与Liso-cel有相同的共刺激因子4-1BB。已有多项研究证实这3种CD19靶向CAR-T对R/R DLBCL患者具有较好的疗效[5－6]。但是，CAR-T治疗过程中的不良反应不可忽视，其中最为突出的是细胞因子释放综合征（cytokine release syndrome，CRS）和神经毒性[6]，其安全性如何有待进一步探讨。为此，本研究通过Meta分析的方法，系统评价CAR-T治疗R/R DLBCL的客观缓解率（objective remission rate，ORR）、完全缓解率（complete remission rate，CRR）以及不良反应的发生率，旨在为更加合理、高效地应用CAR-T提供理论依据。本研究已在PROSPERO网站（https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/）注册，编号为CRD42022314990。

1 资料与方法

1.1 文献纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 本研究纳入国内外公开发表的关于CAR-T治疗R/R DLBCL患者的临床研究，包括随机对照试验（randomized controlled trial，RCT）、单臂试验及回顾性研究；语种限定为中文或英文。

1.1.2 研究对象 本研究纳入年龄为18岁或以上，根据2008年世界卫生组织的造血和淋巴组织肿瘤分类[1]，患有R/R DLBCL，包括DLBCL、原发性纵隔B细胞淋巴瘤和转化性滤泡性淋巴瘤的患者。

1.1.3 干预措施 试验组治疗措施为应用CD19靶向的CAR-T细胞进行输注，对预处理方案方案没有限制。对照组的治疗措施不限（包括非靶向CAR-T和单纯一线化疗方案等）。

1.1.4 结局指标 本研究的疗效指标包括：（1）ORR；（2）CRR。本研究的安全性指标包括：（1）CRS发生率；（2）神经毒性发生率。

1.1.5 排除标准 本研究的排除标准包括：（1）低质量文献或存在严重偏倚的文献；（2）完全没有提供诸如患者总数、CAR-T治疗后的疗效、不良反应发生例数等Meta分析必要信息的文献；（3）综述、个案报道和动物实验；（4）重复发表的文献。

1.2 文献检索策略

计算机检索PubMed、Embase、Cochrane、Clinical Trials.gov、中国知网、万方数据库、维普网中有关CAR-T治疗R/R DLBCL患者的研究，检索时限均为建库至2022年4月。采用主题词和自由词结合的检索方法，涉及的检索字符串包括：lymphoma、diffuse large B cell lymphoma、DLBCL、淋巴瘤、弥漫大B细胞淋巴瘤；chemotherapy-refractory、refractory、relapsed、难治性、复发性；chimeric antigen receptor therapy、CAR T-cell therapy、T-Cell therapy、嵌合抗原受体T细胞；clinical trial、random、therapeutic use、临床试验、随机等。同时追溯纳入研究的参考文献，进行二次检索以保证全面获取数据。

以PubMed为例，检索式为（（（（（Lymphoma[MeSH Terms]）OR（Lymphomas[Title/Abstract]））OR（Sarcoma，Germinoblastic[Title/Abstract]））OR（DLBCL[Title/Abstract]））AND（（（（Immunotherapy[MeSH Terms]）OR（Chimeric Antigen Receptor Therapy[Title/Abstract]））OR（T-Cell Therapy[Title/Abstract]））OR（CAR T-Cell Therapy[Title/Abstract]））））AND（（clinical[tiab] AND trial[tiab]）OR“clinical trials as topic”[mesh] OR“clinical trial”[pt] OR random*[tiab] OR“random allocation”[mesh] OR“therapeutic use”[sh]）。

1.3 文献筛选与资料提取

由2名研究者按照纳入和排除标准独立筛选文献，如遇分歧，则双方协商或请求第3名研究者协助解决。由2名研究者按照预先设计好的表格独立提取数据，具体包括第一作者、发表年份、患者总数、年龄、随访时间、干预措施、病理类型、目标抗原、共刺激因子、预处理方案、结局指标等信息。

1.4 纳入文献的质量评价

使用Cochrane 5.1.0系统评价手册对纳入文献中的RCT进行偏倚风险评估，并采用RevMan 5.4软件绘制偏倚风险图。Cochrane偏倚风险评估工具包括随机分配方法、分配方案隐藏、盲法、结果数据的完整性、选择性报告研究结果、其他偏倚来源等条目，每个条目采用“低度偏倚风险”“偏倚不确定”“高度偏倚风险”进行判定。

对于单臂试验及回顾性研究，使用MINORS评价条目进行质量评价[7]。评价指标共12条，每一条评为0～2分（0分表示未报道；1分表示报道了但信息不充分；2分表示报道了且提供了充分的信息）。前8条针对无对照组的研究，最高为16分；后4条与前8条一起针对有对照组的研究，最高为24分。

1.5 统计学方法

本文中所有研究提取的数据采用R 4.1.2软件中的Meta程序包进行综合分析[8]，合并各组应答率及95%置信区间（95%CI）。通过I^2值和q检验判断数据的异质性，若I^2＜50%，且P＞0.1，则认为异质性程度较小，对数据采用固定效应模型；反之，则采用随机效应模型。根据共刺激因子种类和研究类型进行亚组分析。分别采取随机效应模型和固定效应模型对各因素进行合并，并进行敏感性分析，若两项结果间未见明显差异，提示结果稳定。绘制漏斗图，并应用Egger法检测文献的发表偏倚，Egger法的P＞0.05，表示无显著发表偏倚。

2 结果

2.1 文献基本特征

初检共获得相关文献853篇，剔除重复文献后获得678篇，经阅读标题、摘要后剔除不符合要求的文献643篇，阅读全文后剔除24篇，最终纳入11篇文献[9－19]，共计1 466例患者。其中，2篇文献[10,14]为随机对照研究，4篇[9,13,16,18]为单臂试验，5篇[11－12,15,17,19]为回顾性研究。纳入文献的基本信息见表1。

2.2 纳入研究的质量评价

纳入的11篇文献中，2篇RCT[10,14]的质量评价结果如图1、图2所示，2项研究均采用随机序列、盲法并隐藏分配序列。9篇回顾性研究及单臂试验[9,11－13,15－19]的质量评价结果见表1，其中1篇文献[9]的MINORS评分为16分，4篇[11,13,16,18]为15分，4篇[12,15,17,19]为14分。

2.3 Meta分析结果

2.3.1 ORR 9项研究报道了ORR[9－10,12－18]，合计1 325例患者。各研究间有统计学异质性（I^2＝93%，P＜0.01），采用随机效应模型进行Meta分析，结果汇总的ORR为72.1%（95%CI：62.3%～81.9%），详见图3。

2.3.2 CRR 10项研究报道了CRR[9－18]，合计1 393例患者。各研究间有统计学异质性（I^2＝92%，P＜0.01），采用随机效应模型进行Meta分析，结果汇总的CRR为50.8%（95%CI：41.1%～60.5%），详见图4。

2.3.3 CRS发生率 10项研究报道了CRS发生率[9－16,18－19]，合计983例患者。各研究间有统计学异质性（I^2＝98%，P＜0.01），采用随机效应模型进行Meta分析，结果汇总的CRS发生率为77.5%（95%CI：65.6%～89.4%），详见图5。

2.3.4 神经毒性发生率 10项研究报道了神经毒性发生率[9－16,18－19]，合计561例患者。各研究间有统计学异质性（I^2＝98%，P＜0.01），采用随机效应模型进行Meta分析，结果汇总的神经毒性发生率为41.4%（95%CI：26.8%～56.1%），详见图6。

2.3.5 亚组分析结果 以ORR、CRR、CRS发生率和神经毒性发生率为指标，按CAR-T细胞共刺激因子（CD28和4-1BB）及研究类型（干预性试验和观察性试验）的不同分别进行亚组分析，结果如表2所示。共刺激因子亚组分析结果显示，CD28亚组患者的ORR、CRR、CRS发生率、神经毒性发生率均显著高于4-1BB亚组，提示共刺激因子为CD28的CAR-T细胞对R/R DLBCL具有更好的疗效，但不良反应发生率也更高。研究类型亚组分析结果显示，观察性试验亚组患者的ORR、CRR、CRS发生率、神经毒性发生率均显著高于干预性试验亚组，提示观察性试验中的CAR-T细胞对R/R DLBCL具有更好的疗效，但不良反应发生率也更高。

2.4 敏感性分析结果

分别采用随机效应模型和固定效应模型对各合并指标进行敏感性分析，结果见表3。其中总体CRS发生率、CRS发生率下的干预性试验亚组和神经毒性发生率下的干预性试验亚组的结果间存在反转，其余Meta分析中两项结果间未见反转，提示合并结果基本稳定。

表1 纳入文献的基本信息

第一作者及发表年份	研究类型	例数	中位年龄（范围）/岁	性别（男/女）/例	干预措施	共刺激因子	预处理方案	中位随访时间/月	MINORS评分	结局指标
Abramson 2020[9]	单臂试验	269	63（54～70）	174/95	Liso-cel	4-1BB	Cp/Flu	18.8	16	①②③④
Bishop 2022[10]	RCT	162	59.5（19～79）	103/59	Tis-cel	4-1BB	Cp/Flu或Ben	NM	不涉及	①②③④
Faramand 2020[11]	回顾性研究	75	63（23～79）	50/25	Axi-cel	CD28	Cp/Flu	11	15	②③④
Iacoboni 2021[12]	回顾性研究	75	60（52～67）	44/31	Tis-cel	4-1BB	Cp/Flu	14.1	14	①②③④
Locke 2019[13]	单臂试验	101	58（51～64）	68/33	Axi-cel	CD28	Cp/Flu	27.1	15	①②③④
Locke 2022[14]	RCT	170	58（21～80）	110/70	Axi-cel	CD28	Cp/Flu	24.9	不涉及	①②③④
Nastoupil 2020[15]	回顾性研究	275	60（21～83）	192/106	Axi-cel	CD28	Cp/Flu	12.9	14	①②③④
Neelapu 2022[16]	单臂试验	40	61（23～86）	27/13	Axi-cel	CD28	NM	15.9	15	①②③④
Pinnix 2020[17]	回顾性研究	124	60（18～85）	92/32	Axi-cel	CD28	Cp/Flu	22	14	①②
Schuster 2021[18]	单臂试验	115	56（46～64）	NM	Tis-cel	4-1BB	Cp/Flu或Ben	40.3	15	①②③④
Wudhikarn 2020[19]	回顾性研究	60	63（19.5～85.9）	42/18	Tis-cel/Axi-cel	4-1BB/CD28	Cp/Flu或Ben	NM	14	③④

注：预处理方案中，Cp为环磷酰胺（cyclophosphamide），Flu为氟达拉滨（fludarabine），Ben为苯达莫司汀（bendamustine）；结局指标中，①为ORR，②为CRR，③为CRS发生率，④为神经毒性发生率；NM为没有提及（not mentioned）

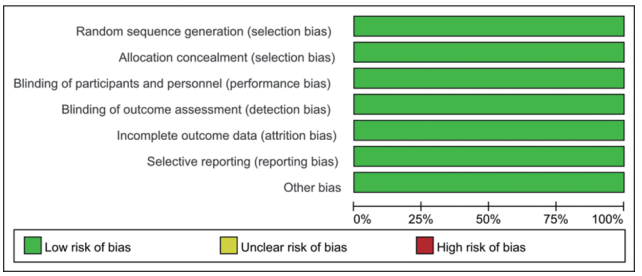


图1　偏倚风险条形图

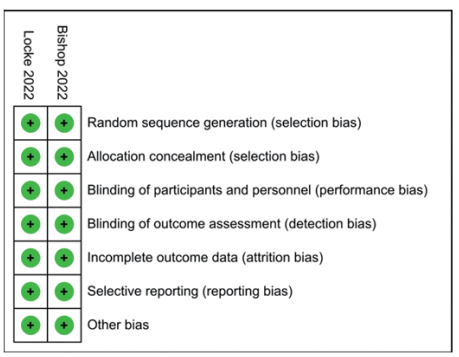


图2　偏倚风险总图

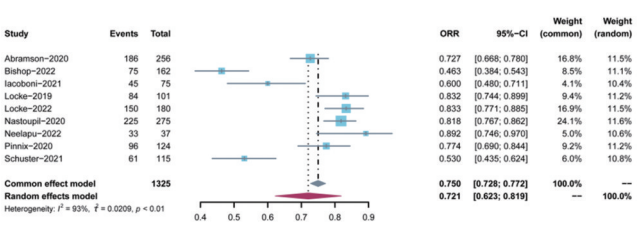


图3　ORR的Meta分析森林图

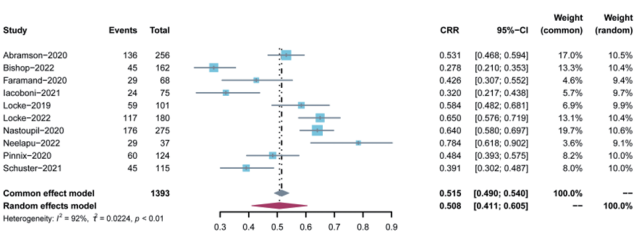


图4　CRR的Meta分析森林图

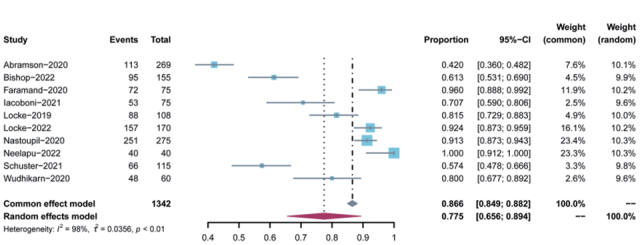


图5　CRS发生率的Meta分析森林图

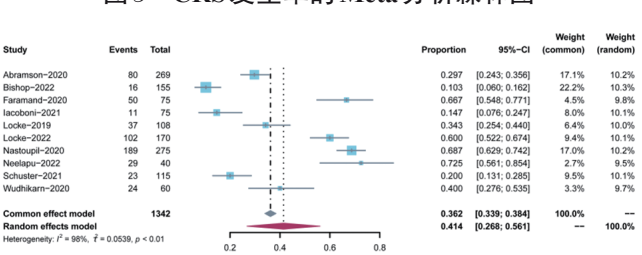


图6　神经毒性发生率的Meta分析森林图

表2　亚组分析结果

结局指标	分组指标	亚组	纳入研究数/篇	异质性 I^2/%	异质性 P	效应模型	应答率(95%CI)
ORR	共刺激因子	CD28	5	0	0.44	固定效应	0.82(0.80～0.85)
		4-1BB	4	91	<0.01	随机效应	0.58(0.47～0.70)
	研究类型	干预性试验	6	95	<0.01	随机效应	0.71(0.57～0.85)
		观察性试验	3	90	<0.01	随机效应	0.74(0.62～0.86)
CRR	共刺激因子	CD28	6	81	<0.01	随机效应	0.59(0.50～0.69)
		4-1BB	4	91	<0.01	随机效应	0.38(0.27～0.50)
	研究类型	干预性试验	6	94	<0.01	随机效应	0.47(0.34～0.61)
		观察性试验	4	91	<0.01	随机效应	0.53(0.39～0.68)
CRS发生率	共刺激因子	CD28	5	85	<0.01	随机效应	0.93(0.87～0.98)
		4-1BB	4	90	<0.01	随机效应	0.57(0.46～0.70)
	研究类型	干预性试验	6	99	<0.01	随机效应	0.72(0.55～0.91)
		观察性试验	4	88	<0.01	随机效应	0.85(0.74～0.96)
神经毒性发生率	共刺激因子	CD28	5	91	<0.01	随机效应	0.60(0.47～0.74)
		4-1BB	4	89	<0.01	随机效应	0.19(0.10～0.27)
	研究类型	干预性试验	6	97	<0.01	随机效应	0.37(0.19～0.56)
		观察性试验	4	98	<0.01	随机效应	0.48(0.22～0.73)

表3　敏感性分析结果

影响因素	亚组	随机效应模型合并应答率(95%CI)	固定效应模型合并应答率(95%CI)	P(Egger法)
ORR	总体	0.72(0.62～0.82)	0.75(0.73～0.78)	0.462 6
	CD28	0.82(0.80～0.85)	0.82(0.80～0.85)	0.349 9
	4-1BB	0.58(0.47～0.70)	0.62(0.58～0.65)	0.646 9
	干预性试验	0.71(0.57～0.85)	0.73(0.70～0.76)	0.352 8
	观察性试验	0.74(0.62～0.86)	0.78(0.75～0.82)	0.329 0
CRR	总体	0.51(0.41～0.61)	0.52(0.49～0.54)	0.542 6
	CD28	0.59(0.50～0.68)	0.60(0.57～0.64)	0.842 0
	4-1BB	0.38(0.27～0.50)	0.40(0.36～0.44)	0.228 0
	干预性试验	0.53(0.39～0.68)	0.50(0.47～0.54)	0.738 4
	观察性试验	0.47(0.34～0.61)	0.53(0.39～0.68)	0.035 8
CSR发生率	总体	0.78(0.66～0.90)	0.87(0.85～0.88)	0.020 1
	CD28	0.92(0.87～0.98)	0.94(0.92～0.96)	0.315 5
	4-1BB	0.57(0.46～0.70)	0.54(0.50～0.58)	0.082 7
	干预性试验	0.72(0.55～0.91)	0.84(0.82～0.86)	0.076 7
	观察性试验	0.85(0.74～0.96)	0.91(0.88～0.93)	0.811 0
神经毒性发生率	总体	0.41(0.27～0.56)	0.36(0.34～0.38)	0.339 2
	CD28	0.60(0.47～0.74)	0.61(0.58～0.65)	0.832 0
	4-1BB	0.19(0.10～0.27)	0.18(0.15～0.21)	0.098 9
	干预性试验	0.37(0.19～0.56)	0.28(0.26～0.31)	0.882 6
	观察性试验	0.48(0.22～0.73)	0.52(0.49～0.56)	0.170 1

2.5　发表偏倚分析结果

对本文纳入的4个指标通过绘制漏斗图进行发表偏倚分析(图7),结果显示各图左右基本对称。再应用Egger法检测漏斗图的对称性(表3),结果显示CRR在观察性试验亚组有显著的发表偏倚(P=0.035 8),总体CRS发生率有显著的发表偏倚(P=0.020 1),其余各指标无显著的发表偏倚。

3　讨论

DLBCL是成人NHL中最常见的亚型,呈进展性,临床通常采用利妥昔单抗、环磷酰胺、阿霉素、长春新碱、强的松对其进行化学免疫治疗。尽管大多数DLBCL患者对一线化学免疫治疗有反应,但由于DLBCL的高度异质性,最终大约有1/3的患者会出现原发性难治性疾病或复发[20]。还有很多患者在造血干细胞移植后1～3

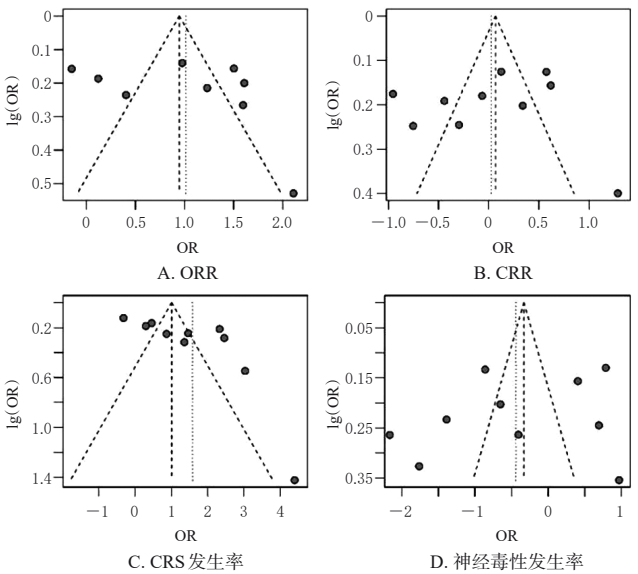


图7　发表偏倚漏斗图

年内复发，进而转变为R/R DLBCL。对于R/R DLBCL患者，常规治疗方案疗效不佳。而CAR-T在血液肿瘤免疫治疗中极具前景，其通过识别肿瘤抗原，诱导T细胞活化的同时募集大量其他免疫细胞，共同清除肿瘤细胞[21]。

本Meta分析结果显示，CD19靶向的CAR-T细胞治疗R/R DLBCL的ORR为72.1%，CRR为50.8%，进一步证实了CAR-T对DLBCL具有较好的疗效。本文探讨了3种第二代CD19靶向的CAR-T细胞，与第一代相比，第二代CD19靶向的CAR-T细胞加入了不同的共刺激因子，即CD28或4-1BB[5]。Axi-cel利用CD28共刺激因子，而Tis-cel和Liso-cel均使用4-1BB。CD28共刺激因子使CAR-T细胞依靠糖酵解代谢，促使CAR-T细胞向效应T细胞分化，导致早期CAR-T细胞快速扩增，但持久性较差[22]。4-1BB共刺激因子能促进线粒体生成，增强呼吸作用和脂肪酸氧化，受到CD19抗原刺激后，CAR-T细胞优先分化为中央记忆T细胞，导致CAR-T细胞量逐渐达到峰值，并持续更长时间[23]。然而，这些共刺激因子对临床疗效的影响程度尚不清楚。

CAR-T治疗DLBCL患者最主要的两种毒性反应分别是CRS和神经毒性[24]。CRS被认为是由CAR-T细胞和其他免疫细胞释放炎症细胞因子引起的，常见的症状为发热、窦性心动过速、低血压、缺氧、心功能低下和其他器官功能障碍等[25]。神经毒性的临床表现是异质性的，患者从失语症到脑神经麻痹可能各不相同，症状通常包括头痛、震颤、语言障碍、癫痫和谵妄[26]。本文结果显示，CD19靶向的CAR-T细胞治疗R/R DLBCL患者的CRS发生率为77.5%、神经毒性发生率为41.4%，提示CAR-T治疗过程中CRS和神经毒性均有较高的发生率，应该予以重视。基于共刺激因子的亚组分析结果显示，CD28亚组R/R DLBCL患者的ORR更高，且不良反应发生率也更高。这种差异可能是由4-1BB和CD28共刺激因子之间的结构和CAR-T作用后的药动学差异造成的，但具体原因有待进一步研究证实。基于研究类型的亚组分析结果显示，观察性试验中的ORR及不良反应发生率均较高，这可能是由于回顾性研究并未随机化，患者的基线信息存在差别，对于结局指标的判断也可能存在差异，且本文结果基于较少的研究数量，仍需要更多RCT的验证。

本研究存在的局限性包括：(1)纳入的文献数量较少，且纳入研究的CAR-T种类不同，给药剂量也不尽相同，可能会增加结果的异质性。(2)共纳入了5项回顾性研究，患者的基线信息如样本量、随访时间、CAR-T输注前的干预措施、结局指标的评判方法等均可能存在差异，这种临床异质性可能会影响Meta分析的结果。(3)Meta分析依赖原始文献的数据，本研究的分组标准是参照原始文献分组标准来制定的，这一环节可能造成汇总结果与实际情况之间存在偏差。(4)多数文献并未提供生存分析的原始资料数据，故本文未进行CAR-T患者的生存分析。

综上，CD19靶向CAR-T对改善R/R DLBCL患者的预后有很大的潜力，但它也具有明显的毒性。目前还有很多针对B细胞淋巴瘤的多靶点CAR-T临床试验在进行中，随着嵌合抗原受体细胞工程的进展，CAR-NK（自然杀伤细胞）也开始用于血液肿瘤的治疗[27]。笔者将持续追踪嵌合抗原受体细胞治疗淋巴瘤的最新进展，为更加合理地使用CAR-T细胞提供理论依据。

参考文献

[1] DI Y, YE J J, ZHANG B L. Systemic diffuse large B-cell lymphoma with bilateral ciliary body involvement[J]. Chin Med J (Engl), 2020, 133(1): 109-110.

[2] LIANG Y, LIU H, LU Z M, et al. CD19 CAR-T expressing PD-1/CD28 chimeric switch receptor as a salvage therapy for DLBCL patients treated with different CD19-directed CAR T-cell therapies[J]. J Hematol Oncol, 2021, 14(1): 26.

[3] KERSTEN M J, SPANJAART A M, THIEBLEMONT C. CD19-directed CAR T-cell therapy in B-cell NHL[J]. Curr Opin Oncol, 2020, 32(5): 408-417.

[4] ROEX G, TIMMERS M, WOUTERS K, et al. Safety and clinical efficacy of BCMA CAR-T-cell therapy in multiple myeloma[J]. J Hematol Oncol, 2020, 13(1): 164.

[5] WESTIN J R, KERSTEN M J, SALLES G, et al. Efficacy and safety of CD19-directed CAR-T cell therapies in patients with relapsed/refractory aggressive B-cell lymphomas: observations from the JULIET, ZUMA-1, and TRANSCEND trials[J]. Am J Hematol, 2021, 96(10): 1295-1312.

[6] BACHANOVA V, TAM C S, BORCHMANN P, et al. Impact of tisagenlecleucel chimeric antigen receptor (CAR)-T cell therapy product attributes on clinical outcomes in adults with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (r/r DLBCL)[J]. Blood, 2019, 134: 242.

[7] SLIM K, NINI E, FORESTIER D, et al. Methodological index for non-randomized studies (minors): development and validation of a new instrument[J]. ANZ J Surg, 2003, 73(9): 712-716.

[8] BALDUZZI S, RÜCKER G, SCHWARZER G. How to perform a meta-analysis with R: a practical tutorial[J]. Evid Based Ment Health, 2019, 22(4): 153-160.

[9] ABRAMSON J S, PALOMBA M L, GORDON L I, et al. Lisocabtagene maraleucel for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphomas (TRANSCEND NHL 001): a multicentre seamless design study[J]. Lancet, 2020, 396(10254): 839-852.

[10] BISHOP M R, DICKINSON M, PURTILL D, et al. Second-line tisagenlecleucel or standard care in aggressive B-cell lymphoma[J]. N Engl J Med, 2022, 386(7): 629-639.

[11] FARAMAND R, JAIN M, STAEDTKE V, et al. Tumor microenvironment composition and severe cytokine release syndrome (CRS) influence toxicity in patients with large B-cell lymphoma treated with axicabtagene ciloleucel[J]. Clin Cancer Res, 2020, 26(18): 4823-4831.

[12] IACOBONI G, VILLACAMPA G, MARTINEZ-CIBRIAN N, et al. Real-world evidence of tisagenlecleucel for the treatment of relapsed or refractory large B-cell lymphoma [J]. Cancer Med, 2021, 10(10): 3214-3223.

[13] LOCKE F L, GHOBADI A, JACOBSON C A, et al. Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1-2 trial[J]. Lancet Oncol, 2019, 20(1): 31-42.

[14] LOCKE F L, MIKLOS D B, JACOBSON C A, et al. Axicabtagene ciloleucel as second-line therapy for large B-cell lymphoma[J]. N Engl J Med, 2022, 386(7): 640-654.

[15] NASTOUPIL L J, JAIN M D, FENG L, et al. Standard-of-care axicabtagene ciloleucel for relapsed or refractory large B-cell lymphoma: results from the US lymphoma CAR T consortium[J]. J Clin Oncol, 2020, 38(27): 3119-3128.

[16] NEELAPU S S, DICKINSON M, MUNOZ J, et al. Axicabtagene ciloleucel as first-line therapy in high-risk large B-cell lymphoma: the phase 2 ZUMA-12 trial[J]. Nat Med, 2022, 28(4): 735-742.

[17] PINNIX C C, GUNTHER J R, DABAJA B S, et al. Bridging therapy prior to axicabtagene ciloleucel for relapsed/refractory large B-cell lymphoma[J]. Blood Adv, 2020, 4(13): 2871-2883.

[18] SCHUSTER S J, TAM C S, BORCHMANN P, et al. Long-term clinical outcomes of tisagenlecleucel in patients with relapsed or refractory aggressive B-cell lymphomas (JULIET): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study[J]. Lancet Oncol, 2021, 22(10): 1403-1415.

[19] WUDHIKARN K, PALOMBA M L, PENNISI M, et al. Infection during the first year in patients treated with CD19 CAR T cells for diffuse large B cell lymphoma[J]. Blood Cancer J, 2020, 10(8): 79.

[20] WANG L, LI L R, YOUNG K H. New agents and regimens for diffuse large B cell lymphoma[J]. J Hematol Oncol, 2020, 13(1): 175.

[21] STERNER R C, STERNER R M. CAR-T cell therapy: current limitations and potential strategies[J]. Blood Cancer J, 2021, 11(4): 69.

[22] KOCHENDERFER J N, DUDLEY M E, KASSIM S H, et al. Chemotherapy-refractory diffuse large B-cell lymphoma and indolent B-cell malignancies can be effectively treated with autologous T cells expressing an anti-CD19 chimeric antigen receptor[J]. J Clin Oncol, 2015, 33(6): 540-549.

[23] JUNE C H, SADELAIN M. Chimeric antigen receptor therapy[J]. N Engl J Med, 2018, 379(1): 64-73.

[24] ROBERTS Z J, BETTER M, BOT A, et al. Axicabtagene ciloleucel, a first-in-class CAR T cell therapy for aggressive NHL[J]. Leuk Lymphoma, 2018, 59(8): 1785-1796.

[25] BRUDNO J N, KOCHENDERFER J N. Recent advances in CAR T-cell toxicity: mechanisms, manifestations and management[J]. Blood Rev, 2019, 34: 45-55.

[26] WUDHIKARN K, PENNISI M, GARCIA-RECIO M, et al. DLBCL patients treated with CD19 CAR T cells experience a high burden of organ toxicities but low nonrelapse mortality[J]. Blood Adv, 2020, 4(13): 3024-3033.

[27] WANG W X, JIANG J T, WU C P. CAR-NK for tumor immunotherapy: clinical transformation and future prospects[J]. Cancer Lett, 2020, 472: 175-180.

(收稿日期:2022-05-23 修回日期:2022-09-15)

(编辑:刘明伟)