DOI：10.3969/j.issn.2097-7948.2026.01.001

· 综述 ·

难治/复发急性髓系白血病的 CAR-T 细胞治疗进展

于思雨，贺小圆，赵明峰*
天津市第一中心医院血液科，天津市血栓与止血研究所，天津 300192

摘要： 急性髓系白血病（AML）是一种起源于造血干/祖细胞的高度异质性血液系统恶性肿瘤，难治/复发 AML（R/R AML）指患者对常规诱导化疗无反应，或经治疗达到缓解后白血病细胞再度出现，其预后极差，传统治疗手段效果有限，亟需新的治疗突破。嵌合抗原受体 T 细胞（CAR-T）疗法作为新型过继性免疫治疗技术，在 B 细胞恶性肿瘤治疗中取得了突破性进展，但在 R/R AML 中的应用仍面临靶点特异性不足、抗原逃逸、免疫抑制性肿瘤微环境（TME）及靶外毒性等核心挑战。近年来，随着对 AML 生物学特性的深入理解及 CAR-T 技术的不断创新，针对 R/R AML 的 CAR-T 治疗取得了显著进展。本文就 R/R AML 的 CAR-T 细胞治疗最新研究进展进行综述。

关键词： 难治/复发急性髓系白血病；CAR-T 细胞治疗；肿瘤抗原；免疫治疗；靶向治疗
中图分类号： R733.7

Progress of CAR-T cell therapy for relapsed/refractory acute myeloid leukemia

YU Siyu, HE Xiaoyuan, ZHAO Mingfeng*
Department of Hematology, Tianjin First Central Hospital, Tianjin Thrombosis and Hemostasis Institute, Tianjin 300192, China

Abstract: Acute myeloid leukemia (AML) is a highly heterogeneous hematological malignancy derived from hematopoietic stem/progenitor cells. Refractory/relapsed AML (R/R AML) refers to patients who do not respond to conventional induction chemotherapy, or leukemia cells reappear after achieving remission after treatment. Chimeric antigen receptor T cell (CAR-T) therapy, as a new adoptive immunotherapy technology, has made a breakthrough in B cell malignancies. However, its application in R/R AML still faces core challenges such as insufficient target specificity, antigen escape, immunosuppressive tumor microenvironment (TME), and off-target toxicity. In recent years, with the in-depth understanding of the biological characteristics of AML and the continuous innovation of CAR technology, significant progress has been made in CAR-T therapy for R/R AML. This article reviews the latest research progress of CAR-T cell therapy for R/R AML.

Key words: Relapsed/refractory acute myeloid leukemia; CAR-T cell therapy; Tumor antigen; Immunotherapy; Target therapy

基金项目： 天津市公共卫生科技重大专项重点项目（24ZXGZSY00120）；天津市卫生健康科技项目（TJWJ2024QN040，TJWJ2023XK010，TJWJ2023QN027，TJWJ2022XK018，TJWJ2022QN030）；天津市第一中心医院孵育基金（2025FYQN04）；天津市临床重点专科建设项目；天津市医学重点学科建设资助（TJYXZDXK-3-001A-004）
* 通信作者
利益冲突： 作者均声明无利益冲突
伦理批件： 不需要
知情同意： 不需要
引用本文： 于思雨，贺小圆，赵明峰. 难治/复发急性髓系白血病的 CAR-T 细胞治疗进展[J]. 再生医学研究，2026，1（2）：141-150. doi：10.3969/j.issn.2097-7948.2026.01.001.

Fund program: Major Special Project on Public Health Science and Technology in Tianjin (24ZXGZSY00120); Science and Technology Project of Tianjin Municipal Health Committee (TJWJ2024QN040, TJWJ2023XK010, TJWJ2023QN027, TJWJ2022XK018, TJWJ2022QN030); Incubation Fund of Tianjin First Central Hospital (2025FYQN04); Tianjin Key Clinical Specialty Construction Project; Tianjin Key Medical Discipline Construction Project (TJYXZDXK-3-001A-004)
* Corresponding author
Conflicts of interest: Authors all declare no conflicts of interest.
Ethical approval: not required.
Informed consent: not required.
Cite this article: Yu SY, He XY, Zhao MF. Progress of CAR-T cell therapy for relapsed/refractory acute myeloid leukemia[J]. Zaisheng Yixue Yanjiu, 2026, 1(2): 141-150. doi: 10.3969/j.issn.2097-7948.2026.01.001.

急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)是一种起源于造血干细胞的高度异质性血液系统恶性肿瘤,其特征为异常髓系原始细胞在骨髓及外周血中大量增殖,抑制骨髓正常造血功能。近年来,针对 AML 的靶向治疗、免疫治疗等领域取得了巨大进展,但仍有部分患者出现初次治疗后复发或对多种治疗方案耐药,即难治/复发 AML (relapsed/refractory AML, R/R AML)。传统化疗方法的完全缓解(complete response, CR)率仅为20% ~ 30%,中位总生存期(overall survival, OS)不足 6 个月[1]。即使接受异基因造血干细胞移植(allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT),复发率仍高达 30% 以上[2],复发患者预后不佳,2 年的 OS 率不足 15%,是移植后主要死因[3],长期生存率亟待提升。allo-HSCT是目前可能治愈 R/R AML 的唯一手段,但是移植前疾病状态、移植相关并发症及高达 30% ~50% 的移植后复发率,严重限制了allo-HSCT的长期疗效,R/R AML 患者移植后的 5 年 OS 率仍徘徊在 15% ~30%。因此,开发新型疗法,高效、精准清除白血病细胞,使毒性可控,是改善 R/R AML 患者预后的迫切需求。

嵌合抗原受体 T(chimeric antigen receptor T, CAR-T)细胞治疗作为一种新型过继性细胞免疫治疗技术,通过基因工程改造,将识别肿瘤相关抗原(tumor-associated antigen, TAA)的单链可变片段(single-chain variable fragment, scFv)与 T 细胞活化信号域及共刺激域进行融合,构建特异性 CAR 分子并将其表达于 T 细胞表面,使 T 细胞能够不依赖主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)而直接识别并杀伤肿瘤细胞。自 2017 年首个CAR-T产品获批以来,该疗法已彻底改变了复发/难治性 B 细胞恶性肿瘤和多发性骨髓瘤的治疗格局。然而,CAR-T 在 AML 中的应用仍面临诸多挑战,针对 AML 治疗有效且安全的靶点尚待探索。尽管目前尚无 CAR-T 产品获批用于 AML 治疗,但全球范围内已开展多项临床前与临床试验,正在探索不同靶点、结构设计及联合策略的可行性,取得了一系列重要进展。本文将围绕 R/R AML 的 CAR-T 细胞治疗展开系统综述,全面梳理该领域的研究现状、核心问题及发展趋势。

1 R/R AML CAR-T 治疗的主要挑战

与在 B 细胞恶性肿瘤中取得的成就相比,CAR-T 疗法在 AML 中的应用仍处于探索与突破的初级阶段,其发展主要受限于以下几个核心生物学挑战。

1.1 缺乏肿瘤特异性抗原

AML CAR-T治疗发展的首要瓶颈在于缺乏理想的特异性靶点。目前所探索的绝大多数 AML 相关抗原,如 CD33、CD123、C 型凝集素样分子-1(C-type lectin like molecule-1, CLL-1)等,均在正常的造血干细胞和(或)髓系祖细胞上存在不同程度的表达。这种靶点与正常组织的广泛重叠会造成两个核心问题:(1)治疗窗口狭窄。靶向此类抗原的 CAR-T 细胞在杀伤白血病细胞的同时,不可避免地攻击正常的造血系统,引发持续性的骨髓抑制,甚至导致再生障碍,这造成了 CAR-T 细胞疗法临床应用的剂量限制性毒性。(2)靶点表达的高度异质性。AML 肿瘤细胞群在个体间及患者体内均呈现出显著的抗原表达差异,这使得针对单一靶点的 CAR-T 治疗难以覆盖所有肿瘤细胞克隆,缺乏统一且均一的抗原,为微小残留病(minimal residual disease, MRD)的存在以及治疗后复发埋下了伏笔。

1.2 抗原逃逸

抗原逃逸是导致 CAR-T 治疗后疾病复发的主要机制之一[4]。抗原逃逸是指肿瘤细胞通过下调或丢失靶向治疗所识别的特定抗原,逃避免疫检测和破坏的过程。在 CAR-T 细胞对表达特定靶抗原的白血病细胞施加强大的选择压力下,那些不表达或低表达该靶抗原的肿瘤细胞克隆得以存活并增殖,最终成为优势群体,导致疾病复发。这种现象与 B 淋巴细胞白血病(B-cell acute lymphoblastic leukemia, B-ALL)中 CD19 阴性复发类似[5],例如,在针对 CD33 或 CD123 的早期临床试验[6]中,已有报道显示患者在初始治疗获得缓解后,因出现抗原阴性或抗原下调的白血病细胞而复发。为了应对这一挑战,研究者们正积极开发双靶点乃至多靶点 CAR-T 策略[7],旨在通过扩大杀伤范围,最大限度地清除肿瘤细胞异质性群体,从而降低抗原逃逸的风险。

1.3 免疫抑制性 TME

AML 的免疫抑制性 TME 具有强大的免疫抑制

能力，可以通过抑制各种免疫细胞的功能，诱导CAR-T细胞衰竭，严重削弱 CAR-T 细胞的活性与持久性。这种抑制作用主要是通过抑制性细胞与分子和物理屏障的形成来实现。肿瘤相关巨噬细胞（tumor associated macrophages，TAMs）、髓源性抑制细胞（myeloid derived suppressor cells，MDSCs）等抑制性免疫细胞通过高表达程序性死亡配体 1（programmed death ligand 1，PD-L1）等免疫检查点分子[8]，直接抑制 CAR-T 细胞的细胞毒性功能，并诱导其耗竭。此外，TME 中的吲哚胺2，3-双加氧酶（indoleamine 2，3-dioxygenase，IDO）[9]、腺苷等代谢产物也能进一步抑制 T 细胞的增殖与功能。另外，白血病细胞与基质细胞共同构建的物理屏障可能会阻碍 CAR-T 细胞的充分浸润，阻止 CAR-T 细胞接触靶细胞。同时，TME 中激烈的代谢竞争导致葡萄糖、氨基酸等营养物质耗竭，使得 CAR-T 细胞难以维持长期生存和抗肿瘤活性[10]。

1.4　靶外毒性

靶外毒性是 AML CAR-T 治疗中最直接、最严峻的安全性挑战。其核心表现在于它会引起相关的骨髓抑制。当靶向如 CD33、CD123 等在正常造血干细胞和肿瘤细胞上都表达的抗原，CAR-T 细胞杀伤肿瘤细胞的同时，会对正常造血系统进行毁灭性清除，导致患者出现持久且严重的粒细胞缺乏、血小板减少及贫血，显著增加了致命性感染和出血的风险[11]。这种毒性在性质上较靶向 CD19 导致的 B 细胞发育不全更为凶险[12]，主要原因是其影响了整个髓系造血系统。为管理这一毒性，临床上常采取的策略包括：（1）将 CAR-T 疗法作为 allo-HSCT 的“桥接”[13]，在其清除病变及正常造血系统后尽快进行造血干细胞移植；（2）探索新型智能化 CAR 设计，如 AND 门控 CAR[14]，要求 T 细胞必须同时识别肿瘤细胞上的两种抗原才被激活，从而放过只表达单一抗原的正常造血干细胞，提高治疗的安全性窗口。

1.5　CAR-T 细胞耗竭

在 R/R AML 的治疗中，CAR-T 细胞的功能耗竭是阻碍其疗效的核心挑战之一。这种耗竭状态由多重因素协同诱发[15]：首先，AML 特有的免疫抑制性 TME 通过高表达持续抗原刺激、营养剥夺及抑制性信号〔如程序性死亡受体-1（programmed death receptor 1，PD-1）/ PD-L1〕，使 CAR-T 细胞功能逐渐丧失。其次，CAR 分子本身的设计至关重要，其固有的“张力性信号”会持续激活 T 细胞，尤其是在使用特定共刺激域（如 CD28）或 scFv 结构时，会加速细胞耗竭，而采用 4-1BB 或 HVEM 等共刺激域则可以增强持久性。更为深刻的是，细胞耗竭涉及内在的转录与表观遗传重编程，关键转录因子如碱性亮氨酸拉链转录因子 ATF 样蛋白（basic leucine zipper transcription factor，ATF-like，BATF）、核受体亚家族 4A（nuclear receptor subfamily 4 group，ANR4A）、胸腺细胞选择相关高迁移率族蛋白（thymocyte selection-associated high mobility group box，TOX）的上调在驱动耗竭程序的同时，会伴随独特的代谢缺陷，即从高效的氧化磷酸化转向功能不可持久的糖酵解。值得关注的是，新近研究[16]表明，存在表观遗传药物，如溴结构域蛋白 4（bromodomain-containing protein 4，BRD4）抑制剂（JQ1）能够通过下调耗竭驱动因子 BATF、上调维持性因子早期生长反应基因 1（early growth response gene 1，EGR1），有效逆转CAR-T细胞的耗竭表型，并阻断其向终末状态分化。

综上，R/R AML 中的 CAR-T 细胞耗竭是一个由 TME、CAR 结构、内部转录网络和代谢通路共同介导的复杂过程，针对这些环节的联合干预策略——包括优化 CAR 设计、联合免疫检查点抑制剂、进行代谢重编程以及应用表观遗传调控药物等，是克服这一瓶颈、提升治疗前景的关键。

2　AML CAR-T 治疗的靶点探索与设计策略

尽管 CAR-T 细胞治疗为 AML 带来了突破性希望，但选择合适的靶点仍然是决定治疗效果的关键。AML 是一种异质性极强的肿瘤，不同的患者和肿瘤亚型在靶抗原的表达上有所差异，造成了治疗的复杂性。而靶抗原的选择是 CAR-T 疗法治疗 AML 的关键，理想靶点需满足：在 AML 细胞上高表达、在正常组织上低表达或不表达、抗原表达稳定不易脱落、靶点与 AML 发生发展密切相关等条件。目前已开发的 AML 相关 CAR 靶点达 34 种，其中临床研究最集中的包括传统经典靶点及近年发现的新型靶点，各靶点具有独特的表达谱与临床应用潜力。主流的 CAR 靶点为 CD33、CD123、CLL1、CD7 和 CD19[17]，

这几种靶抗原在 AML 和正常细胞中表现出不同的表达谱,各自具有不同的优势和局限性。

2.1 主要靶抗原的研究进展

2.1.1 CD33 CD33 在超过 90% 的 AML 细胞上表达,是最早被探索的靶点之一,但其在正常髓系细胞的广泛表达所引起的骨髓抑制是治疗过程中的主要障碍[18]。Lin 等[19]开展了人源化 CD33 CAR-T(hCD33 CAR-T)细胞疗法用于 allo-HSCT 后的R/R AML 治疗,其 CR 率达到 41.67%。为改善传统 scFv CAR-T 存在的抗原非依赖性激活和脱靶毒性,研究者开始探索新型抗体形式。2025 年, Bisio 等[20]开发了基于单域抗体(single-domain antibody,SdAb)即纳米抗体的 CD33 CAR-T 细胞。相较于scFv-CAR-T, SdAb-CAR-T 在临床前模型中显示出更低的抗原非依赖性激活。并且在小鼠 AML 模型中,即使输注较低剂量的 SdAb-CAR-T,也能实现肿瘤清除,效果显著,这提示其可能具有更宽的治疗窗口。而 Linder 等[21]研究发现,将 CD33 靶向的双特异性抗体(如 AMG 330)与 STING 激动剂 cGAMP 联用,通过 T 细胞分泌的干扰素-γ (interferon-γ,IFN-γ)和肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α,TNF-α)反式激活 AML 细胞内的 STING 通路,显著增强了对 AML 细胞的杀伤效果,这为联合先天免疫激动剂来提升 CD33 靶向免疫疗效提供了新的思路和理论依据。

2.1.2 CD123 CD123(IL-3Rα)在 AML 细胞及白血病干细胞(leukemia stem cells,LSCs)中高表达,尤其在高危 AML 和治疗相关 AML 中表达率更高,而在正常造血干/祖细胞(hematopoietic stem and progenitor cells, HSPCs)中低表达,理论上治疗窗口优于 CD33。但 CD123 在血管内皮细胞、树突状细胞上的少量表达,可能增加非造血系统毒性风险[22]。为精准控制 CAR-T 活性以提升安全性,可切换的通用 CAR-T 平台(UniCAR)成功研发,其核心在于将 CAR-T 细胞的激活完全依赖于外源输注的 CD123 靶向模块(TM123)。一项关键的 I 期临床试验[23]初步证实了该平台的可行性。研究显示,通过暂停 TM123 输注,可快速中止 CAR-T 细胞功能,成功控制细胞因子释放综合征(cytokine release syndrome, CRS),证明了其作为“安全开关”的有效性。同时,该疗法展现出鼓舞人心的抗白血病活性,有患者达到 CR 伴不完全血液学恢复(CR with incomplete count recovery, CRi)。更为重要的是,研究证实患者体内的 UniCAR-T 细胞可被后续周期的 TM123 成功再激活,实现了重复给药以维持或增强疗效,为长期疾病管理提供了新策略。

异体通用型 CAR-T 是解决自体细胞来源困难的重要方向。UCART123v1.2 是一种利用 TALEN® 基因编辑技术敲除 *TRAC* 与 *CD52* 基因的通用型 CD123 CAR-T 产品,旨在降低移植物抗宿主病(graft-versus-host disease,GVHD)风险。AMELI-01 临床试验[6]评估了其在 R/R AML 患者中的安全性与疗效。在 16 例高度难治的患者中,尽管观察到较高的 CRS 发生率(15/16),但有 1 例经多线治疗(包括移植)失败的患者在采用 FCA(氟达拉滨/环磷酰胺/阿仑妥珠单抗)淋巴细胞清除方案后,实现了持久的 MRD 阴性 CR,证明了其强大的潜力。为克服单靶点治疗后的抗原丢失复发,研究者[24]开发了同时靶向 CD33 和 CD123 的双特异性 CAR-T(Loop33×123 CAR-T)。临床前研究显示,相较于单价 CD33 或 CD123 CAR-T, Loop33×123 CAR-T 在体外能更高效地清除 AML 细胞系及原代细胞,并在模拟抗原逃逸的动物模型中展现出显著延长的生存优势。该设计能有效杀伤 CD33 或 CD123 单阳性细胞,从而最大限度地减少因单一抗原下调导致的免疫逃逸,为提升疗效持久性提供了新途径。

2.1.3 CLL-1 CLL-1(CD371)因其在大多数 AML 细胞和 LSCs 中高表达,而在正常造血干细胞中不表达的独特优势,被视为最具潜力的靶点之一,有望从根本上避免长期骨髓抑制[25]。2021 年一项发表于 *Molecular Medicine Reports* 的研究[26]报道,11 例 R/R AML 患者接受自体 CLL-1 CAR-T治疗后,73% 的患者(8/11)获得了 CR,且大部分为 MRD 阴性,并未观察到严重的长期骨髓抑制。2022 年我团队[27]进行了 CLL-1 CAR-T细胞在成人 R/R AML 中的首次人体I期研究,有 70.0% R/R AML 患者(7/10)达到 CR,但 1 例患者出现了CLL-1阴性的残留病细胞,明确了抗原逃逸是该靶点面临的问题。患者后续均因感染或疾病复发死亡,提示在获得缓解后,桥接 allo-HSCT 可能是巩固疗效的必要步骤。尽管通用型CLL-1 CAR-T 能成功扩增并诱导缓解,我团队又

有研究[28]发现治疗后 28 d 内感染发生率达 63%，明确了淋巴细胞清除前中性粒细胞水平和 CRS 严重程度为独立风险因素，为精准防控提供了依据。而 CLL-1 CAR-T对伴有髓外病变患者同样安全有效，髓外病灶 CR 率达 55%，显著拓宽了治疗人群[29]。截至目前，我团队对 CLL1 CAR-T 细胞治疗 AML 疗效进行了扩大病例验证，依据 CLL-1 CAR-T 不同输注剂量分为 4 组，发现这 4 个剂量水平在 2 年 OS 或无进展生存（progression free survival，PFS）率方面均未显示出显著差异。而在 AML 患者中，CAR-T 治疗后进行桥接 HSCT 可提高 OS/PFS 率。其中 13 例患者出现 CRS，使用糖皮质激素、托利珠单抗、鲁索利替尼以及血浆置换后病情有所好转。

2.1.4　其他潜在靶点　除了上述三大靶点，CD7、CD19 等在特定 AML 亚型中也显示出应用价值。CD7 作为跨系靶点，在部分 T 细胞来源 AML 及 AML-M0 亚型中表达。陆道培医院团队[30]在 2025 年 *Blood* 上报道了基于纳米抗体的自然选择 CD7 CAR-T 治疗 R/R CD7 阳性 AML 的 I 期结果。在 10 例患者中，7 例（70%）在输注后 28 d 达到 CR，其中 6 例为 MRD 阴性。然而，复发患者均检测到 CD7 抗原丢失，再次凸显了抗原逃逸的挑战。同时，有研究[31]证实了自然选择 CD7 CAR-T 疗法在 R/R AML 领域的治疗潜力，1 例 CD7 阳性 R/R AML 患者接受自然选择 CD7 CAR-T 疗法后实现了 CRi，并成功桥接 allo-HSCT，获得 12 个月无病生存期。这一结果验证了 CD7 CAR-T 疗法可作为 CD7 阳性 R/R AML 患者的有效治疗选择，尤其为后续接受 allo-HSCT 提供了重要的桥梁作用。而黄河教授团队[32]发现 CD7 CAR-T 后序贯移植，无需预处理和 GVHD 预防。所测试的 10 例患者在接受 CAR-T 治疗后均达到 CR。中位随访 15.1 个月后，60% 的患者（6/10）仍保持无癌状态。患者的 1 年 OS 率为 68%，1 年无病生存率为 54%。该策略为 CD7 阳性肿瘤患者提供了可行的方法。

CD19 在 AML 中虽罕见表达，但在 t(8;21) 这一特殊遗传亚型中异常表达率高达 78.3%，使其成为该 AML 亚群的重要治疗靶点。一项前瞻性Ⅱ期临床试验研究[33]证实 CD19 CAR-T 对 CD19 阳性 t(8;21) AML 患者具有明确疗效。该研究评估了 10 例患者，经过治疗后 CR/CRi 为 100%，中位 OS 和 PFS 分别为 11.6 和 3.8 个月，12 个月复发累积率为 53.3%，证实了该疗法的安全性和有效性。个案研究[34]进一步显示，3 例患者在接受 CD19 CAR-T治疗后均达到 CD19 阴性状态，证明了其强大的肿瘤清除能力。然而，该疗法面临持久性不足的挑战，部分患者在 3 个月内出现复发。因此，将 CD19 CAR-T 作为 allo-HSCT 的桥梁策略可改善预后，部分患者在移植后获得分子学 CR。

CD38 在大多数 AML 细胞表面高表达，近年来 CD38 CAR-T 疗法在 AML 领域取得系列进展。临床前研究[35]表明，CD38 CAR-T 细胞对多种 AML 细胞系及原代细胞具有强力杀伤作用。研究还发现，通过下调 PI3Kδ 可优化 CD38 CAR-T 功能，在维持抗白血病活性的同时显著减少细胞因子释放，展现出更好的安全性。一项针对 allo-HSCT 后复发 AML 患者的试验[36]显示，CD38 CAR-T 治疗使 66.7% 的患者获得 CR 或 CRi，中位缓解持续 19 d，CD38 强阳性，CD38 表达中位数为 95%（92% ~ 99%）。尽管 6 个月累积复发率达 50%，但再次输注仍可诱导缓解，且所有不良事件均临床可控。这些结果表明 CD38 CAR-T在 AML 治疗中具有明确活性，特别是在移植后复发这一难治人群中展现出应用价值。未来研究需着重解决缓解持久性问题，并进一步验证其临床效益。

2.2　双靶点 CAR-T

单靶点 CAR-T 疗法在临床应用中面临抗原逃逸、肿瘤异质性和脱靶毒性等挑战。为了克服这些局限性，双靶点 CAR-T 疗法应运而生[37]。通过同时靶向 2 个 TAA[38]，双靶点 CAR-T 显著拓宽了 CAR-T 细胞的识别范围，降低了抗原逃逸风险，并借助逻辑门控设计提升了治疗的特异性和安全性。

2.2.1　串联 CAR-T　串联 CAR-T 细胞是在受体胞外域，将 2 个靶向不同抗原的单链可变片段以串联形式连接，从而构建出单一的双特异性受体。这种创新的结构使其能够依照“OR”逻辑门控机制运作，即只要肿瘤细胞表达两个靶抗原中的任意一个，CAR-T 细胞即可被激活并发挥杀伤作用。这种设计极大地拓宽了 CAR-T 细胞的抗原识别谱，使其能更有效地应对 AML 细胞高度异质性的抗原表达

格局，是克服因单抗原丢失或下调所致治疗失败与肿瘤复发的关键策略。有研究团队[39]针对 CD123 与 CLL-1 这一组合，体外实验证实其串联CAR-T细胞不仅能有效杀伤 $CD123^+$ $CLL-1^+$的双阳性白血病细胞系和原代 AML 细胞，在面对仅表达单一抗原的肿瘤细胞时，其杀伤效率不输对应的单靶点CAR-T细胞，展现出强大的协同效应。同样，有研究[40]表明，靶向 CD33-CLL1 的串联CAR-T细胞在临床前研究中显示出强效的体外细胞毒性，并能有效增殖、分泌 IFN-γ 等关键细胞因子。在体内小鼠模型中，它展现出显著的抗白血病活性，能促进肿瘤清除并延长生存期，同时对正常造血干细胞影响极小，安全性良好。此外，为了进一步突破自体 CAR-T 生产周期长和个体化限制的瓶颈，研究者[41]利用规律成簇间隔短回文重复（clustered regularly interspaced short palindromic repeat，CRISPR）/CRISPR 相关蛋白 9（CRISPR associated protein 9，Cas 9）基因编辑技术成功开发了靶向 CD123/B7-H3 的通用型串联CAR-T细胞。该细胞在体外对 $CD123^+$ $B7-H3^+$的 AML 细胞系展现出显著增强的特异性细胞毒性与抑制细胞因子释放能力，并在 AML 异种移植模型中有效抑制了肿瘤进展，显著延长了小鼠的生存期而未引起严重毒副作用。这些系统研究共同表明，串联双特异性CAR-T疗法通过其独特的“OR”门控机制，在攻克 AML 的肿瘤异质性与抗原逃逸难题方面展现出巨大的应用潜力和临床转化价值。

2.2.2 AND 门控 CAR-T 通过精巧的合成生物学设计（如使用 SynNotch 受体），使 CAR-T 细胞的完全激活严格依赖于两个肿瘤抗原的同时存在。通常，识别第一个抗原（A）会触发第二个 CAR（靶向抗原 B）的表达，只有成功识别抗原 B 后，T 细胞才会被完全激活并发挥杀伤功能。与串联 CAR-T 不同，AND 门控 CAR-T 采用“与”门逻辑，极大地提高了对肿瘤细胞的特异性，最大限度减少了脱靶毒性。目前 AND 门控 CAR-T 多处于临床前及早期临床研究阶段[42]。例如，针对 AML 的 RevCAR 平台（靶向 CD33 和 CD123）在临床前模型中成功实现了 AND 门控逻辑，仅在双阳性肿瘤细胞上被激活，显示出卓越的特异性。研究团队[43]开发的 CD33/CD123 “IF-THEN”SynNotch 门控电路，在临床前研究中证明可有效减轻对正常造血干/祖细胞的毒性，同时增强CAR-T细胞的扩增能力和持久性。

2.2.3 抑制性 CAR-T（inhibitory CAR-T，iCAR） 为进一步提升安全性，在 CAR-T 细胞中引入抑制性信号成为 iCAR。当 iCAR 识别到正常组织特异性抗原时，会传递抑制性信号，从而关闭 CAR-T 细胞的激活状态，防止其对正常组织的攻击。这相当于一个“NOT”逻辑门，为 CAR-T 疗法增加了一道安全开关。iCAR 技术目前主要处于临床前研究阶段。例如，新设计的改良 CD15/CD16-CLL1 iCAR-T 细胞用于治疗 AML，在临床前实验[44]中显示出在有效杀伤肿瘤细胞的同时，能显著减少对中性粒细胞的损伤，有望降低中性粒细胞缺乏症的发生风险。

2.2.4 IF-BETTER 门控 CAR-T IF-BETTER 门控 CAR-T 根据抗原表达强度动态调节激活阈值：当主要抗原 A 高表达时，可独立激活；当抗原 A 低表达时，则需要共表达抗原 B 来提供辅助信号，以达成有效激活。这种设计能更精准地适应肿瘤细胞的抗原表达异质性，特别是清除那些抗原低表达的肿瘤细胞。该设计目前尚处于临床前探索阶段。例如，将衰减的 ADGRE2-CAR 与 CLEC12A 嵌合共刺激受体相结合的 ADCLeCsyn11 设计，在 AML 模型中能有效清除高表达 ADGRE2、高表达 ADGRE2 与 CLEC12A、低表达 ADGRE2 但高表达 CLEC12A 的肿瘤细胞，同时避开正常细胞，展现出广阔的应用前景。

3 提升 CAR-T 疗效的策略：联合治疗

单一模式的CAR-T治疗难以攻克 AML 的复杂性，联合治疗与平台技术创新成为必然趋势。

3.1 联合靶向药物治疗

3.1.1 联合去甲基化药物 阿扎胞苷、地西他滨等去甲基化药物可能通过上调 AML 细胞表面靶抗原的表达，来增强 CAR-T 的识别与杀伤。Tang 等[45]研究发现，地西他滨预处理不仅能增强 CD44v6 CAR-T细胞的功能和记忆表型，还能上调 AML 细胞的 CD44v6 表达，产生协同抗白血病效应。

3.1.2 联合 FLT3 抑制剂 对于 *FLT3* 突变 AML，FLT3 抑制剂不仅能直接抑制白血病细胞，还可以上

调细胞表面的 FLT3 表达，从而增强 FLT3 CAR-T细胞的疗效，在临床前模型中显示出协同作用。Hardikkumar 等[46]研究显示，使用米哚妥林、奎扎替尼和克雷诺替尼处理 $FLT3^{-}ITD^{+}$ AML 细胞系后，细胞表面 FLT3 蛋白表达量均呈现显著上升，且这种上调具有突变特异性。而这种因药物诱导的 FLT3 高表达，直接提升了 FLT3 CAR-T 细胞对靶细胞的识别与杀伤能力。在体内小鼠模型中，FLT3 CAR-T 细胞与 FLT3 抑制剂的联合疗法，相较于单一疗法，展示出更强的协同抗白血病效应。

FLT3 突变是 AML 的不良预后因素之一，CAR-T 与 FLT3 抑制剂的联合应用为该亚群患者提供了新的治疗希望。研究[47]发现 FLT3 抑制剂可通过多重机制增强CAR-T疗效。其一，FLT3 抑制剂处理可显著上调 AML 细胞表面 FLT3 抗原表达密度，增强CAR-T细胞的识别与结合效率。其二，吉瑞替尼等第二代抑制剂还能通过激活非典型核因子-κB（nuclear factor-κB，NF-κB）2/RelB 信号通路上调 NKG2D 配体表达，为双靶点 CAR-T（如 FLT3/NKG2D CAR-T）提供协同作用基础。Jetani 等[48]研究证实克雷诺拉尼预处理能显著提升抗 FLT3 CAR-T 对 AML 细胞的杀伤效能。在动物模型中，联合治疗组中位生存期（35 d）显著优于单用CAR-T组（24 d）或单用抑制剂组（19 d）。值得注意的是，FLT3 在正常造血干细胞亦有表达，可能会引起骨髓毒性。研究显示抗 FLT3 CAR-T对 HSC 的影响存在争议，部分研究观察到显著的造血干细胞清除，而其他研究则报道安全性良好。这种差异可能与 CAR 亲和力、共刺激域选择等因素有关，提示我们需要精心优化 CAR 设计，平衡抗 FLT3 CAR-T 治疗的疗效与安全性。

3.1.3　联合 BCL-2 抑制剂

CAR-T细胞与 BCL-2抑制剂维奈托克的联合治疗，是近年来针对 R/R AML 极具前景的策略。其协同作用主要体现在以下两个层面：其一，维奈托克可通过调节 T 细胞代谢，增强 $CD8^{+}$ T 细胞记忆亚群的比例[49]，降低其线粒体膜电位，从而改善 CAR-T 细胞产品的质量，维持体内持久性。其二，该联合策略能对 LSCs 的代谢脆弱性实施双重打击[50]：维奈托克不仅能通过抑制 BCL-2 蛋白诱导肿瘤细胞凋亡，更关键的是它能靶向依赖于氧化磷酸化供能的静息态 LSCs，而这类细胞正是 AML 耐药与复发的根源。当 LSCs 对维奈托克产生耐药并转向糖酵解代谢时，以糖酵解作为主要能量来源的 CAR-T 细胞则能对其进行有效清除，两者在代谢层面形成完美互补。尽管该联合方案直接的临床数据仍在积累中，但间接证据显示出巨大潜力。例如，一项评估维奈托克与 FLT3 抑制剂吉瑞替尼联合治疗 *FLT3* 突变 R/R AML 的Ⅰb期临床试验[51]取得了高达 90% 的客观缓解率（objective response rate，ORR），这为构建“CAR-T+维奈托克+靶向药”的三联方案奠定了坚实的临床基础。目前，该领域的研究焦点正从理论验证转向优化联合时序与管理叠加毒性，旨在实现最大化协同疗效，为 R/R AML 患者开辟一条新的治疗路径。

3.2　联合免疫检查点抑制剂

CAR-T 细胞持续地激活会引起PD-1高表达，进而引发 T 细胞功能耗竭。而CAR-T联合使用 PD-1/PD-L1 抑制剂，有助于逆转 T 细胞耗竭，恢复其功能。研究[26]表明，通过基因沉默〔例如，短发夹 RNA（short hairpin RNA，shRNA）〕或使用 PD-1 抑制剂，能够有效逆转 CAR-T 细胞的耗竭状态，增强 CAR-T 细胞的扩增能力、杀伤活性和持久性。在此背景下，寻找 AML 特异性靶点成为关键。CLL-1因其在 AML 原始细胞及 LSCs 上的高表达且在正常 HSC 上不表达的特性，成为一个极具潜力的理想靶点。临床前研究[26]已证实，靶向 CLL-1 的第三代 CAR-T 在联合 PD-1 沉默后，对 THP-1 细胞系及原代 AML 细胞的杀伤作用和细胞因子释放均显著增强。一项研究[52]报道了 2 例经历allo-HSCT后复发且对包括 CD38 CAR-T 在内的多线挽救治疗均无效的极高危 R/R AML 成人患者，他们接受了靶向 CLL-1 并同时敲减 PD-1 的“装甲型”CAR-T 细胞治疗。结果显示，2 例患者均在输注后 28 d 达到了分子学 CR，且分别维持了 8 和 3 个月的持续缓解。在安全性方面，仅观察到 1 ~ 2 级的 CRS，未出现免疫效应细胞相关神经毒性综合征或严重的脱靶毒性。这一突破性案例表明，将 PD-1 沉默技术与 CAR-T 细胞整合的设计能够为 R/R AML 患者诱导深度且持久的缓解，同时使其具备了可控的安全性，为该联合策略的广泛应用提供了强有力的早期临床证据。

4 总结与展望

针对 R/R AML，CAR-T 细胞疗法正处于一个充满机遇与挑战的快速发展阶段，近年来在靶点拓展、技术革新与联合策略上取得了显著进展。从最初受限于脱靶毒性，到如今凭借 CLL-1 等新靶点及双靶点、逻辑门控等创新设计，提升了治疗的精准性；从 CAR-T 细胞单药治疗，发展到与靶向药物、去甲基化药物等形成协同联合方案，逐步攻克多个瓶颈。展望未来，R/R AML 的 CAR-T 治疗发展将越来越好。靶点的选择趋向精准化与个性化，依托单细胞测序等技术深度挖掘 LSCs 特异性靶点；CAR 设计将更加智能化与安全化，广泛采用逻辑门控技术来提高 CAR-T 治疗的特异性；联合治疗成为主流，通过多机制协同改善 TME 并增强杀伤效果；通用型 CAR-T 技术成熟，将解决细胞来源与制备时效难题，技术的不断发展将极大程度地提升治疗可及性。尽管目前尚无 CAR-T 产品正式获批用于 AML，但已有临床试验成果足以预示，通过持续的技术融合与策略优化，CAR-T 细胞疗法有望在攻克 R/R AML 的进程中扮演重要角色，为患者带来新的曙光。

参考文献

1 Du Y, Li C, Yan J. The efficacy and safety of venetoclax and azacytidine combination treatment in patients with acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome: systematic review and *meta*-analysis [J]. Hematology, 2023, 28(1): 2198098. doi: 10.1080/16078454.2023.2198098.

2 Ding J, Su Y, Ruan Y, *et al*. Clinical features and outcomes of patients with acute myeloid leukemia: the single-center experience of 668 patients in China [J]. Hematology, 2024, 29(1): 2310960. doi: 10.1080/16078454.2024.2310960.

3 仲照东，陈智超，夏凌辉. 急性髓系白血病造血干细胞移植后复发的预防及治疗[J]. 临床血液学杂志，2022，35(5)：375-379. doi：10.13201/j.issn.1004-2806.2022.05.015.
Zhong ZD, Chen ZC, Xia LH. Prevention and treatment of relapse after hematopoietic stem cell transplantation in acute myeloid leukemia [J]. Linchuang Xueyexue Zazhi, 2022, 35(5): 375-379. doi: 10.13201/j.issn.1004-2806.2022.05.015.

4 Lin Y, Luo S, Wei J, *et al*. Limitations of CAR-T-cell therapy in hematologic malignancies: focusing on antigen escape and T-cell dysfunction [J]. Int J Mol Sci, 2025, 26(19): 9669. doi: 10.3390/ijms26199669.

5 Aparicio-Pérez C, Carmona M, Benabdellah K, *et al*. Failure of ALL recognition by CAR T cells: a review of CD 19-negative relapses after anti-CD 19 CAR-T treatment in B-ALL [J]. Front Immunol, 2023, 14: 1165870. doi: 10.3389/FIMMU.2023.1165870.

6 Sallman DA, DeAngelo DJ, Pemmaraju N, *et al*. Ameli-01: A phase I trial of UCART123v1.2, an anti-CD123 allogeneic CAR-T cell product, in adult patients with relapsed or refractory (R/R) CD123$^+$ acute myeloid leukemia (AML) [J]. Blood, 2022, 140(S1): 2371-2373. doi: 10.1182/blood-2022-169928.

7 吴卓琳，梅恒，胡豫. CAR-T 治疗急性髓系白血病的研究进展[J]. 临床内科杂志，2022，39(9)：594-597. doi：10.3969/j.issn.1001-9057.2022.09.005.
Wu ZL, Mei H, Hu Y. Research progress of CAR-T therapy for acute myeloid leukemia [J]. Linchuang Neike Zazhi, 2022, 39(9): 594-597. doi: 10.3969/j.issn.1001-9057.2022.09.005.

8 Du A, Yang Q, Sun X, *et al*. Exosomal circRNA-001264 promotes AML immunosuppression through induction of M2-like macrophages and PD-L1 overexpression [J]. Int Immunopharmacol, 2023, 124(Pt A): 110868. doi: 10.1016/j.intimp.2023.110868.

9 Hakak R, Poopak B, Majd A. Increased IDO expression and regulatory T cells in acute myeloid leukemia: implications for immune escape and therapeutic targeting [J]. Blood Res, 2024, 59(1): 42. doi: 10.1007/S44313-024-00048-0.

10 Dal Bo M, De Mattia E, Baboci L, *et al*. New insights into the pharmacological, immunological, and CAR-T-cell approaches in the treatment of hepatocellular carcinoma [J]. Drug Resist Updat, 2020, 51: 100702. doi: 10.1016/j.drup.2020.100702.

11 Jambon S, Sun J, Barman S, *et al*. CD33-CD123 IF-THEN gating reduces toxicity while enhancing the specificity and memory phenotype of AML-targeting CAR-T cells [J]. Blood Cancer Discov, 2025, 6(1): 55-72. doi: 10.1158/2643-3230.BCD-23-0258.

12 朱慧颖，赵丹青，庄喆，等. 大 B 细胞淋巴瘤 CAR-T 细胞治疗后延迟性血细胞减少的临床特征及预后分析[J]. 中华内科杂志，2024，63(12)：1238-1245. doi：10.3760/cma.j.cn112138-20240713-00450.

Zhu HY, Zhao DQ, Zhuang Z, *et al*. Clinical characteristics and prognostic analysis of delayed hematocytopenia after CAR-T cell therapy for large B-cell lymphoma [J]. Zhonghua Neike Zazhi, 2024, 63(12): 1238-1245. doi: 10.3760/cma.j.cn112138-20240713-00450.

13 Zhang M, Zhang X, Wang J, *et al*. Utilization of donor CLL-1 CAR-T cells for the treatment of relapsed of acute myeloid leukemia following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. Front Immunol, 2025, 15: 1491341. doi: 10.3389/FIMMU.2024.1491341.

14 Ebert LM, Yu W, Gargett T, *et al*. Logic-gated approaches to extend the utility of chimeric antigen receptor T-cell technology[J]. Biochem Soc Trans, 2018, 46(2): 391-401. doi:10.1042/BST20170178.

15 Nunoya J. Mechanisms of CAR-T cell exhaustion and its application for next-generation CAR-T cells to overcome solid tumors: review article[J]. Dokkyo Med J, 2025, 4(2): 93-106. doi: 10.51040/dkmj.2024-015.

16 Sui S, Zhong M, Zhong S, *et al*. BRD4 inhibitor reduces exhaustion and blocks terminal differentiation in CAR-T cells by modulating BATF and EGR1[J]. Biomark Res, 2024, 12(1): 124. doi: 10.1186/S40364-024-00667-W.

17 Saito S, Nakazawa Y. CAR-T cell therapy in AML: recent progress and future perspectives[J]. Int J Hematol, 2024, 120(4): 455-466. doi: 10.1007/S12185-024-03809-W.

18 Liu J, Tong J, Yang H. Targeting CD33 for acute myeloid leukemia therapy[J]. BMC Cancer, 2022, 22(1): 24. doi: 10.1186/S12885-021-09116-5.

19 Lin Y, Zhao D, Deng B, *et al*. The safety and efficacy of CD33 CAR-T therapy for RR AML after HSCT[J]. Blood, 2024, 144(S1): 3467. doi: 10.1182/blood-2024-207659.

20 Bisio BF, Molina E, Ibarra V, *et al*. Discovery and preclinical development of a SdAb-based CAR-T technology for targeting CD33 in AML[J]. Mol Ther Oncol, 2025, 33(1): 200949. doi: 10.1016/j.omton.2025.200949.

21 Linder A, Nixdorf D, Kuhl N, *et al*. STING activation improves T-cell-engaging immunotherapy for acute myeloid leukemia[J]. Blood, 2025, 145(19): 2149-2160. doi: 10.1182/blood.2024026934.

22 Daws H, Gallinero K, Singh A, *et al*. T-cell engagers in acute myeloid leukemia: molecular targets, structure, and therapeutic challenges[J]. Cancers, 2025, 17(19): 3246. doi: 10.3390/cancers17193246.

23 Meyer JE, Loff S, Dietrich J, *et al*. Evaluation of switch-mediated costimulation in trans on universal CAR-T cells (UniCAR) targeting CD123-positive AML[J]. Oncoimmunology, 2021, 10(1): 1945804. doi: 10.1080/2162402X.2021.1945804.

24 Ma H, Yan Z, Gu R, *et al*. Loop33×123 CAR-T targeting CD33 and CD123 against immune escape in acute myeloid leukemia[J]. Cancer Immunol Immunother, 2024, 74(1): 20. doi: 10.1007/S00262-024-03847-7.

25 Samarkhazan SH, Zehtabcheh S, Seraji RH, *et al*. Unveiling the potential of CLL-1: a promising target for AML therapy [J]. Biomark Res, 2025, 13(1): 28. doi: 10.1186/S40364-025-00738-6.

26 Lin G, Zhang Y, Yu L, *et al*. Cytotoxic effect of CLL1 CART cell immunotherapy with PD1 silencingon relapsed/refractory acute myeloid leukemia[J]. Mol Med Rep, 2021, 23(3): 208. doi: 10.3892/MMR.2021.11847.

27 Xin J, Meng Z, Rui S, *et al*. First-in-human phase I study of CLL-1 CAR-T cells in adults with relapsed/refractory acute myeloid leukemia[J]. J Hematol Oncol, 2022, 15(1): 88. doi: 10.1186/S13045-022-01308-1.

28 Xu J, Zhang H, Zhao Y, *et al*. Distribution of infectious complications following CLL1 CAR-T cell therapy for R/R AML: a single-center experience[J]. Blood, 2024, 144(S1): 6018. doi: 10.1182/blood-2024-202265.

29 Zhao Y, Bai X, Guo S, *et al*. Efficacy and safety of CAR-T therapy targeting CLL1 in patients with extramedullary diseases of acute myeloid leukemia[J]. Blood, 2024, 144(S1): 2082. doi: 10.1182/BLOOD-2024-205229.

30 Lu P, Zhang X, Yang J, *et al*. Nanobody-based naturally selected CD7-targeted CAR-T therapy for acute myeloid leukemia[J]. Blood, 2024, 145(10): 1022-1033. doi: 10.1182/blood.2024024861.

31 Liu X, Xu Z, Li S, *et al*. Naturally selected CD7-directed CAR-T bridging allo-HSCT in refractory acute myeloid leukemia: a case report and review[J]. Front Immunol, 2024, 15: 1461908. doi: 10.3389/FIMMU.2024.1461908.

32 Hu Y, Zhang M, Yang T, *et al*. Sequential CD7 CAR T-cell therapy and allogeneic HSCT without GVHD prophylaxis [J]. N Engl J Med, 2024, 390(16): 1467-1480. doi: 10.1056/nejmoa2313812.

33 Yin J, Cui YQ, Dai PH, *et al*. CD19 CAR-T in relapsed t(8;21) AML: a single-center prospective phase II clinical trial[J]. J Hematol Oncol, 2025, 18(1): 53. doi: 10.

1186/S13045-025-01708-Z.

34 Zhang X, Wang L, Qiao J, *et al.* Anti-CD19 CAR-T cell therapy in relapsed/refractory t(8;21) acute myeloid leukemia with aberrant CD19 expression[J]. Front Immunol, 2025, 16: 1617589. doi: 10.3389/FIMMU.2025.1617589.

35 An N, Pan Y, Yang L, *et al.* Anti-acute myeloid leukemia activity of CD38-CAR-T cells with PI3Kδ downregulation [J]. Mol Pharm, 2023, 20(5): 2426-2435. doi: 10.1021/ACS.MOLPHARMACEUT.2C00913.

36 Cui Q, Qian C, Xu N, *et al.* CD38-directed CAR-T cell therapy: a novel immunotherapy strategy for relapsed acute myeloid leukemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. J Hematol Oncol, 2021, 14(1): 82. doi: 10.1186/S13045-021-01092-4.

37 Zhao Z, Sadelain M. CAR T cell design: approaching the elusive AND-gate[J]. Cell Res, 2023, 33(10): 739-740. doi: 10.1038/S41422-023-00828-W.

38 刘晓珍,王玉霞,佟红艳. CAR-T疗法治疗急性髓系白血病的相关靶点研究进展[J]. 中国实用内科杂志, 2022, 42(10): 864-870. doi: 10.19538/j.nk2022100116.
Liu XZ, Wang YX, Tong HY. Advances in research on relevant targets of CAR-T therapy for acute myeloid leukemia [J]. Zhongguo Shiyong Neike Zazhi, 2022, 42(10): 864-870. doi: 10.19538/j.nk2022100116.

39 Wang XY, Bian MR, Lin GQ, *et al.* Tandem bispecific CD123/CLL-1 CAR-T cells exhibit specific cytolytic effector functions against human acute myeloid leukaemia[J]. Eur J Haematol, 2023, 112(1): 83-93. doi: 10.1111/ejh.14104.

40 Wang H, Feng S, Zhu Y, *et al.* The tandem CD33$^-$CLL1 CAR-T as an approach to treat acute myeloid leukemia[J]. Blood Transfus, 2024, 23(4): 338-347. doi: 10.2450/bloodtransfus.786.

41 Li H, Lu Q, Yu Z, *et al.* CRISPR/Cas9-engineered universal CD123/B7-H3 tandem CAR-T cell for the treatment of acute myeloid leukemia[J]. Chin Med J, 2025. doi: 10.1097/cm9.0000000000003588.

42 Boucher JC, Shrestha B, Vishwasrao P, *et al.* Bispecific CD33/CD123 targeted chimeric antigen receptor Tcells for the treatment of acute myeloid leukemia[J]. Mol Ther Oncolytics, 2023, 31: 100751. doi: 10.1016/j.omto.2023.100751.

43 Zeng Z, Roobrouck A, Deschamps G, *et al.* Dual-targeting CD33/CD123 NANOBODY® T cell engager with potent anti-AML activity and good safety profile[J]. Blood Adv, 2024, 8(9): 2059-2073. doi: 10.1182/bloodadvances.2023011858.

44 Zhang R, Zhao Y, Chai X, *et al.* Modified CD15/CD16-CLL1 inhibitory CAR-T cells for mitigating granulocytopenia toxicities in the treatment of acute myeloid leukemia[J]. Transl Oncol, 2025, 52: 102225. doi: 10.1016/J.TRANON.2024.102225.

45 Tang L, Kong Y, Wang H, *et al.* Demethylating therapy increases cytotoxicity of CD44v6 CAR-T cells against acute myeloid leukemia[J]. Front Immunol, 2023, 14: 1145441. doi: 10.3389/fimmu.2023.1145441.

46 Hardikkumar J, Irene G, Thomas N, *et al.* FLT3 inhibitor treatment increases FLT3 expression that exposes FLT3$^-$ITD$^+$ AML blasts to elimination by FLT3 CAR-T Cells[J]. Blood, 2018, 132(S1): 903. doi: 10.1182/blood-2018-99-118171.

47 Zarychta J, Kowalczyk A, Krawczyk M, *et al.* CAR-T cells immunotherapies for the treatment of acute myeloid leukemia-recent advances[J]. Cancers (Basel), 2023, 15(11): 2944. doi: 10.3390/cancers15112944.

48 Jetani H, Garcia-Cadenas I, Nerreter T, *et al.* CAR T-cells targeting FLT3 have potent activity against FLT3$^-$ITD$^+$ AML and act synergistically with the FLT3-inhibitor crenolanib[J]. Leukemia, 2018, 32(5): 1168-1179. doi: 10.1038/s41375-018-0009-0.

49 Mandeville TK, Mavis C, Gu J, *et al.* Mitochondrial reprogramming by Bcl-2 inhibitor venetoclax enhances αCD19 CAR-T cell fitness and anti-tumor efficacy[J]. Blood, 2023, 142(S1): 6845. doi: 10.1182/blood-2023-191051.

50 Yamaguchi H. Advances in pathogenesis research and challenges in treatment development for acute myeloid leukemia [J]. Int J Hematol, 2024, 120(4): 1-3. doi: 10.1007/S12185-024-03837-6.

51 Smith CC, Levis MJ, Perl AE, *et al.* Molecular profile of *FLT3*-mutated relapsed/refractory AML patients in the phase 3 ADMIRAL study of gilteritinib[J]. Blood Adv, 2022, 6(7): 2144-2155. doi: 10.1182/bloodadvances.2021006489.

52 Ma YJ, Dai HP, Cui QY, *et al.* Successful application of PD-1 knockdown CLL-1 CAR-T therapy in two AML patients with post-transplant relapse and failure of anti-CD38 CAR-T cell treatment[J]. Am J Cancer Res, 2022, 12(2): 615-621.

(责任编辑:胡艳杰)