DOI:10.3969/j.issn.2097-7948.2026.01.031

· 综述 ·

CAR 细胞疗法在急性髓系白血病中的进展与挑战

陈嘉莹,李敏,田晨*
天津医科大学肿瘤医院血液科,国家恶性肿瘤临床医学研究中心,天津市恶性肿瘤临床医学研究中心,天津市肿瘤防治重点实验室,天津 300060

摘要: 急性髓系白血病(AML)是一种高度异质性的血液系统恶性肿瘤,传统治疗手段疗效有限,复发、耐药问题突出。目前嵌合抗原受体(CAR)细胞疗法已成为免疫治疗领域的新兴热点,其中 CAR-T 细胞疗法在 AML 早期研究中已展现出巨大治疗潜力,CD33、CD123、C-型凝集素样分子 1(CLL-1)等多种靶点均已被广泛研究,同时 CAR-自然杀伤(NK)、CAR-自然杀伤性 T(NKT)细胞等新型 CAR 细胞疗法也快速发展。但 CAR 细胞疗法在 AML 中的应用仍面临理想靶抗原缺乏、安全性问题突出、疗效有待提升及治疗后疾病复发等诸多挑战。本文就 CAR 细胞疗法在 AML 领域的研究进展、核心挑战及改进策略进行系统综述,为其基础研究和临床转化提供参考。

关键词: 急性髓系白血病;嵌合抗原受体;CAR-T;CAR-NK;免疫治疗;免疫逃逸
中图分类号: R733.3

Advances and challenges in CAR cell therapy for acute myeloid leukemia

CHEN Jiaying, LI Min, TIAN Chen*
Department of Hematology, Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital, National Clinical Research Center for Cancer, Tianjin's Clinical Research Center for Cancer, Tianjin Key Laboratory of Cancer Prevention and Therapy, Tianjin 300060, China

Abstract: Acute myeloid leukemia (AML) is a highly heterogeneous hematologic malignancy for which conventional treatments offer limited efficacy, with prominent recurrence and drug resistance remaining major clinical problems. Currently, chimeric antigen receptor (CAR) cell therapy has emerged as a new hotspot in the field of immunotherapy. CAR-T cell therapy has shown great therapeutic potential in early-stage studies of AML. Numerous studies have focused on several targets such as CD33, CD123, and C-type lectin-like molecule-1 (CLL-1), alongside the rapid development of novel CAR cell therapies, including CAR-natural killer (NK) and CAR-natural killer T (NKT) cells. However, the application of CAR cell therapy in AML still faces many challenges, including the lack of ideal target antigens, significant safety issues, limited therapeutic efficacy, and disease recurrence after treatment. This article systematically reviews the research progress, challenges, and optimization strategies of CAR cell therapies in the field of AML, so as to provide a reference for its basic research and clinical translation.

Key words: Acute myeloid leukemia; Chimeric antigen receptor; CAR-T; CAR-NK; Immunotherapy; Immune escape

基金项目: 新疆维吾尔自治区自然科学基金(2022D01A09);天津市医学重点学科(专科)建设项目(TJYXZDXK-009A)

* 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: 陈嘉莹,李敏,田晨. CAR 细胞疗法在急性髓系白血病中的进展与挑战[J]. 再生医学研究, 2026, 1(4): 314-320. doi: 10.3969/j.issn.2097-7948.2026.01.031.

Fund program: Natural Science Foundation of Xinjiang Uygur Autonomous Region (2022D01A09); Tianjin Medical Key Discipline (Specialty) Construction Project (TJYXZDXK-009A)

* Corresponding author

Conflicts of interest: Authors all declare no conflicts of interest.
Ethical approval: Not required.
Informed consent: Not required.
Cite this article: Chen JY, Li M, Tian C. Advances and challenges in CAR cell therapy for acute myeloid leukemia[J]. Zaisheng Yixue Yanjiu, 2026, 1(4): 314-320. doi: 10.3969/j.issn.2097-7948.2026.01.031.

急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)是最常见的成人急性白血病,具有高度侵袭性和遗传异质性。从传统化疗、造血干细胞移植(hematopoietic stem cell transplantation, HSCT)到新兴靶向治疗,疗效不断优化,但复发率仍居高不下,迫切需要更有效的治疗方法。

嵌合抗原受体(chimeric antigen receptor, CAR)细胞疗法作为新型过继细胞疗法,通过基因工程将CAR 整合到免疫细胞表面,可精准靶向肿瘤细胞,且抗原识别不依赖主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)[1]。近年来,CAR 细胞疗法发展迅速,全球已有 10 余款 CAR-T 细胞产品获批用于 B 细胞恶性肿瘤及多发性骨髓瘤临床治疗,为 AML 免疫治疗研发开辟了全新方向。本文以 CAR-T 为核心,展开关于 CAR 细胞疗法在 AML 治疗中的研究进展、面临挑战及优化策略的综述,为其基础研究和临床转化提供参考。

1　常用靶点

具有自我更新能力的白血病干细胞(leukemia stem cells, LSCs)是 AML 复发耐药的根源,因此挖掘 LSCs 及其分化的原始细胞表面特异性靶抗原是 AML 治疗的关键。目前,靶向 CD33、CD123、C 型凝集素样分子 1(C-type lectin-like molecule-1, CLL-1)等靶点的 CAR-T 细胞产品已进入临床试验阶段。

1.1　CD33

髓系分化抗原 CD33 在 AML 患者中阳性率达 90% 以上,而造血干/祖细胞(hematopoietic stem and progenitor cells, HSPCs)中表达水平显著低于 AML 细胞[2],是 AML 免疫治疗的热门靶点。

多中心临床试验(NCT03971799)[3]中,最高剂量组(1×10^7 个/kg)CD33 CAR-T 疗效优于其他剂量组,可实现完全缓解(complete remission, CR),疗效与输注剂量密切相关。另一项Ⅰ期研究(NCT04835519)[4]显示,4 例患者接受 0.5×10^6 个/kg 剂量治疗,75% 达到 CR 伴血液学不完全恢复(complete remission with incomplete hematological recovery, CRi)。但细胞因子释放综合征(cytokine release syndrome, CRS)高发,需加强安全性管理[3-4]。

1.2　CD123

CD123 在超过 95% 的 AML 细胞中过表达,且 LSCs 中表达水平高于 AML 原始细胞,该表达模式在初治与复发 AML 患者中均稳定存在,而在 HSPCs 及单核细胞等正常血细胞中低表达[2]。

Ⅰ期研究(NCT02159495)[5]中,1 例输注低剂量(5×10^7 个)CAR-T 细胞,实现持续 2 个月的形态学无白血病状态,复发后二次输注,骨髓原始细胞比例从 77.9% 降至 0.9%。高剂量组(2×10^8 个)5 例患者中 2 例达到 CR,全队列未出现治疗相关血细胞减少、≥3 级 CRS 及免疫效应细胞相关神经毒性综合征(immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS)。另一项Ⅰ期试验(NCT03766126)[6]中,12 例受试者中仅 3 例达 CR/CRi,10 例发生 CRS。CD123 CAR-T 的疗效和安全性表现存在差异,可能与输注剂量不同、受试者数量有限等因素相关,需进一步扩大研究。

1.3　CLL-1

CLL-1 在 70% ~80% 的 AML 样本中表达,且不同 FAB 亚型无显著差异[2]。与 CD33 和 CD123 不同,CLL-1 的表达局限于 LSCs、AML 原始细胞及正常髓系细胞,而在 HSC 和其他组织中缺乏表达,是一种有前景的 AML 免疫治疗靶点。

Pei 等[7]报道了 7 例复发/难治性 AML 患儿经 CLL-1 CAR-T 治疗后 5 例实现 CR,并比较 CD28/CD27 与 4-1BB 作为共刺激结构域的差异,客观缓解率(objective response rate, ORR)分别为 75% 和 66.7%,CAR-T 细胞最长持续时间分别为 156 d 和 274 d,不良反应均为低级别且可控。成人患者中并未表现出一致的安全性,Ⅰ期研究(ChiCTR2000041054)[8]中,38 例成人患者 ORR 为 73.7%,中位无进展生存期(progression free survival, PFS)和总生存期(overall sur-

vival, OS)分别为 9 个月和 12.17 个月,其中桥接 HSCT 组的中位 PFS 和 OS 分别为 25.16 个月和 26.25个月,均显著优于未桥接 HSCT 组。所有患者均发生 CRS 及持续性全血细胞减少,未桥接 HSCT 的患者中,4 例因严重粒细胞减少发生感染,其中 3 例死于败血症。成人与儿童患者之间存在安全性差异,可能与 CLL-1 靶向髓系细胞而非 HSPCs 且儿童造血重建速度更快相关,而桥接 HSCT 可以改善粒细胞缺乏并延长生存期。

此外,无论是否伴有髓外病变,CLL-1 CAR-T 均可减轻骨髓肿瘤负担,伴髓外病变和孤立性骨髓浸润的患者骨髓 CR 率分别为 65.0% 和 81.5%,且髓外病灶经正电子发射断层显像/计算机断层扫描(positron emission tomography/computed tomography, PET/CT)证实可 CR,尽管 CR 率较低[9]。CLL-1 CAR-T 也为预后不良的继发性 AML 患者提供了新的治疗选择,1 例由急性 B 淋巴细胞白血病转化的 AML 患儿,经治疗实现持续 10 个月以上的 CR,仅伴 1 ~ 2 级 CRS[10]。CLL-1 CAR-T 还能为既往其他靶点 CAR-T 治疗失败的患者提供挽救机会,有研究[11]报道了 2 例 CD38 CAR-T 治疗失败的病例,其中 1 例未达到 CR,另 1 例达到 CR 后出现血液学复发,经程序性死亡受体 1(programmed death receptor 1, PD-1)沉默的 CLL-1 CAR-T 治疗后,均获得 CRi 伴微小残留病灶阴性。

1.4 CD7

淋巴样抗原 CD7 在复发性 AML 患者中阳性率为 48.1%[2]。1 例伴有皮肤浸润的患者在 CD7 CAR-T 治疗 2 周后达到 CRi,桥接异基因 HSCT(HSCT, allo-HSCT)后实现超过 12 个月的 CR[12]。但 HSCT 预处理及移植物抗宿主病(graft-versus-host disease, GVHD)药物预防会增加毒性风险,并导致 CAR-T 细胞耗竭,对此 Yang 等[13]开发了 CD7 CAR-T 序贯半相合 HSCT 的一体化策略,19 例复发/难治性血液肿瘤患者(含 10 例 AML)输注 CD7 CAR-T 均实现 CRi,大多在 1 个月内接受 HSCT,中位 OS 和 PFS 分别为 12.3 个月和 9.2 个月,未发生严重且不可逆的 CRS 及 GVHD。

1.5 CD38

CD38 在 LSCs、AML 原始细胞及造血祖细胞中表达,造血干细胞中基本不表达。CD38 CAR-T 在异种移植模型中有效杀伤 AML 细胞,且能部分保留骨髓造血功能[14]。前瞻性研究(NCT04351022)中,纳入 6 例 allo-HSCT 后复发的 AML 患者,输注后 4 例达到 CR/CRi,中位 OS 为 7.9 个月,其中 1 例复发后二次输注再缓解[15]。

1.6 其他靶点

NKG2D 可识别 AML 细胞中高表达的 8 种配体,THINK 多中心临床研究(NCT03018405)[16]显示,12 例可评估的复发/难治性 AML 或骨髓增生异常综合征患者中,仅 3 例达到客观缓解,整体抗肿瘤活性有限,2 例 AML 患者桥接 allo-HSCT 实现持续 CR。CD19 在部分 AML 患者中也异常表达,10 例伴 t(8;21)的复发性 AML 患者经 CD19 CAR-T 治疗均达到 CR[17]。随着分子生物学的发展,CD96、FLT3、TIM-3、CD44v6 等靶点也陆续被挖掘验证。

但目前常用的 AML 治疗靶点仍存在一些共性问题,多数靶点在 HSPCs 及其他正常血细胞中交叉表达,且同一靶点在不同 AML 亚型、疾病阶段及细胞亚群中的表达存在异质性。这些问题制约了 CAR-T细胞疗法在 AML 中的实际应用,后续研究仍需挖掘更理想的治疗靶点,并探索相应的优化方法。

2 其他 CAR 细胞疗法

CAR-T 细胞疗法日趋成熟,自然杀伤(natural killer, NK)细胞、自然杀伤性 T(natural killer T, NKT)细胞等凭借独特生物学特性,有潜力成为 CAR 细胞疗法的候选细胞。

2.1 CAR-NK

CAR-NK 兼具 NK 细胞天然细胞毒性与 CAR 精准靶向性,安全性优于 CAR-T 细胞,几乎不分泌白细胞介素(interleukin, IL)-6 等促炎细胞因子,无严重 CRS 和 ICANS 风险[18-19],且无供体 T 细胞受体(T cell receptor, TCR)表达而不易引发 GVHD。同时 NK 细胞来源广泛,便于大规模制备现成细胞产品[18-20]。目前 CAR-NK 细胞治疗 AML 的研究已

进入临床阶段，NKG2D[18]、CD33[20]、CD38[21]等靶点展现出良好治疗潜力。

但 NK 细胞自然寿命短、NK-92 细胞系需辐照降低免疫原性，制约其有效性和持久性[18]。除敲除 NK 细胞 *KLRC1* 基因[18]、表达并细胞外分泌抗 CD16 抗体[22]外，还可借鉴 CAR-T 细胞疗法的优化经验。此外，传统病毒载体转导效率低，可能与 NK 细胞固有抗病毒防御机制相关，应用非病毒转座子系统有望解除该限制[23]。

2.2　CAR-NKT

同时表达 TCR 和 NK 细胞受体的 NKT 细胞，经 CAR 工程改造后可整合 CAR-T 和 CAR-NK 的优势，具备多重肿瘤杀伤机制。体外及动物实验证实，CD33 CAR-NKT 细胞可有效清除 CD33 表达水平高低不等的多种 AML 细胞系，且 CAR 表达率高于 CAR-T 细胞。CAR-NKT 细胞还兼具骨髓归巢能力强、免疫原性低的优点[24]。

2.3　CAR-M

巨噬细胞具有强大的吞噬能力与抗原呈递活性，其构建的 CAR-M 细胞已成为实体瘤治疗的新星，为 AML 治疗领域的转化应用奠定了理论基础。

3　核心挑战

在 AML 治疗领域，CAR 细胞疗法尚处于探索阶段，仍面临诸多严峻挑战。

3.1　理想靶抗原缺乏

理想靶抗原应满足在 LSCs 及 AML 原始细胞中稳定高表达、在 HSPCs 及其他正常细胞中低表达或不表达。然而，当前 AML 治疗靶点普遍缺乏高度特异性[2]，难以兼顾疗效与安全性，仍需探寻并验证更理想的靶抗原。

靶抗原的动态表达及 AML 的抗原异质性问题进一步加剧这一挑战。部分抗原在治疗后可能下调或丢失，导致 CAR 细胞无法有效识别肿瘤细胞，并引起疾病复发。此外，不同患者甚至同一患者体内的不同 AML 细胞群体中，靶点表达差异显著，单一靶点难以实现广泛覆盖，需要开发具有双重靶向能力的 CAR 细胞[2]。

3.2　安全性问题

AML 治疗靶点大多在 AML 细胞和正常细胞中交叉表达，易引发非肿瘤靶向毒性[2]。其中，靶抗原在 HSPCs 中共表达引发的骨髓抑制毒性最常见且最严重，表现为全血细胞减少并显著增加感染风险。此外，CLL-1 在髓系细胞中表达会导致粒细胞缺乏[8]，CD123 存在于血管内皮细胞易引发毛细血管渗漏综合征，CD33 在肝脏 Kupffer 细胞中表达可能诱发肝毒性。

CRS 及 ICANS 也是 CAR-T 细胞疗法常见的不良反应。CRS 本质为细胞因子风暴，发生机制为 CAR-T 细胞识别肿瘤表面抗原后快速激活，大量释放 IL-6、干扰素-γ 等细胞因子，并激活单核/巨噬细胞分泌炎性因子，从而诱导急性全身炎症反应。ICANS 以急性中毒性脑病为特征，常伴发或继发于 CRS，机制尚未完全明确，可能与细胞因子过度释放、内皮激活及血脑屏障通透性受损相关[25]。临床上常应用美国移植与细胞治疗学会（American Society for Transplantation and Cellular Therapy，ASTCT）共识分级系统，根据严重程度将 CRS 和 ICANS 分为 1～4 级，指导其临床分级管理。而 CAR-NK 细胞疗法的细胞因子分泌谱系较为温和，几乎不会引发严重 CRS 及 ICANS[19]。

双向免疫排斥反应同样不容忽视，在同种异体 CAR-T 细胞疗法中尤为突出。一方面，供体 TCR 识别供受者人类白细胞抗原不匹配，攻击患者正常组织，易引发 GVHD；另一方面，异体 CAR-T 细胞免疫原性高，易被患者免疫系统清除，从而触发宿主抗移植物反应（host-versus-graft reaction，HVGR）[26]。

3.3　疗效局限与复发难题

在 CAR 细胞治疗 AML 的临床研究中，部分患者疗效未达预期，且长期获益受复发难题制约，涉及多重作用机制。首先，AML 具有遗传学和生物学高度异质性，单靶点 CAR 细胞难以彻底清除 LSCs，同时肿瘤细胞可通过下调或丢失靶抗原来逃避免疫识别，最终引起疾病复发。AML 免疫抑制性肿瘤微环境也是限制其疗效的关键因素，髓源性抑制细胞、调节性 T 细胞等大量累积，伴随 IL-10、转化生长因子-β等抑制性细胞因子分泌，介导 CAR 细胞功能

耗竭并促进肿瘤免疫逃逸。此外，CAR 细胞自相残杀、持续抗原刺激也会加速 CAR 细胞耗竭，限制长期疗效并增加复发风险[27]。

4 改进策略

4.1 CAR 结构优化

CAR 结构设计已迭代至第五代。第一代 CAR 缺乏共刺激分子，T 细胞活化能力有限。第二、三代 CAR 分别添加单个或多个共刺激分子，可显著提高 T 细胞增殖能力。在共刺激分子的选择上，CD28 可诱导快速强烈的细胞毒性，4-1BB 则能促进记忆 T 细胞形成，增强 CAR-T 细胞体内持久性[1]。第四代 CAR 细胞整合细胞因子分泌模块，激活后可分泌 IL-12、IL-15 等细胞因子以重塑肿瘤微环境，或引入可调控的自杀基因以提高可控性和安全性[28]。第五代新增细胞因子受体信号域，进一步增强 T 细胞的增殖和存活能力[1]。

4.2 双靶点设计

单靶点 CAR 细胞的有效性和安全性仍有待提升，构建双靶点 CAR 细胞具有重要意义。引入 AND 逻辑门控使 CAR 细胞仅在双抗原同时存在时激活，可避免非肿瘤靶向毒性发生[29]。叠加 NOT 门，或应用 IF-BETTER、IF-THEN 等双门控策略，能进一步提高靶向精准性。选取 AML 细胞和免疫抑制细胞共表达的靶点构建双重靶向 CAR 细胞，还有助于重塑肿瘤微环境[28]。此外，双特异性串联 CAR 细胞可同时识别两种抗原，能克服单靶点 CAR 细胞因靶抗原覆盖不全引发的免疫逃逸问题[30]。

4.3 细胞来源选择

CAR-T 细胞主要来源于患者自体 T 细胞，可避免免疫排斥反应，但存在制备周期长、生产成本高且难以从长期免疫抑制治疗患者中获取足量优质 T 细胞等问题，推动了同种异体 CAR-T 细胞开发，已有复发/难治性 AML 患者经其治疗获得临床缓解的报道[16]。此外，常用的 αβ T 细胞中 TCR 激活受 MHC 限制，可选择 γδ T 细胞[26]、NK 细胞[20]及 NKT 细胞[24]等 MHC 非依赖性细胞作为优质的替代细胞来源。

4.4 基因编辑技术

应用规律成簇间隔短回文重复序列（clustered regularly interspaced short palindromic repeats，CRISPR）以及 CRISPR 相关蛋白 9（CRISPR-associated protein 9，Cas9）基因编辑技术敲除正常细胞中的靶抗原编码基因，可在不影响细胞功能前提下避免非肿瘤靶向毒性[31]。敲除 *PD-1* 等免疫检查点则能改善肿瘤微环境，并增强 CAR 细胞抗肿瘤活性。此外，为预防 GVHD 和 HVGR，可通过基因编辑敲除 TCRα 恒定区，下调 TCR 表达以降低 GVHD 风险，敲除 MHC 则有助于克服 HVGR[26]。

4.5 联合治疗策略

去甲基化药物可上调 AML 细胞表面靶抗原表达，并促进 CAR 细胞激活与记忆表型形成，二者联用可发挥协同抗肿瘤作用[32]。此外，CTLA-4、PD-1/程序性死亡配体 1（programmed death-ligand 1，PD-L1）等免疫检查点在肿瘤免疫逃逸中发挥关键作用，联合免疫检查点抑制剂是逆转 T 细胞耗竭、阻断免疫逃逸的有效策略[27]。

4.6 临床管理策略

CAR 细胞回输前进行淋巴细胞清除预处理，可消除免疫抑制因素，为 CAR 细胞扩增存活创造适宜免疫微环境，常用氟达拉滨联合环磷酰胺的 FC 方案。针对 CAR 细胞治疗后复发患者，桥接 allo-HSCT[14,16]、二次输注 CAR 细胞[5,15]均为有效挽救策略。

不良反应的防治同样需要重视，主要依据 ASTCT 共识指南，对 CRS 及 ICANS 进行分级管理。低级别 CRS 通常具有自限性，可通过退热、升压、吸氧等对症支持治疗缓解。对于持续 3 d 以上或难治性发热的 1 级及更高级别 CRS，考虑使用托珠单抗干预，托珠单抗难治性 CRS 则需应用皮质类固醇强化管理[25]。1 级 ICANS 以对症处理和支持性治疗为主，≥2 级推荐皮质类固醇为一线治疗[25]。托珠单抗分子量较大，无法穿透血脑屏障，且阻断 IL-6 受体后会导致血清 IL-6 升高并向中枢扩散，可能加剧神经毒性，而可直接中和 IL-6 的司妥昔单抗有望成为更安全的治疗选择，IL-1 受体拮抗剂阿那白滞素、肿瘤坏死因子-α（tumor necrosis factor-α，TNF-α）抑制剂依那西普等也可用于临床管理[25]。

5　结语与展望

CAR-T、CAR-NK 等 CAR 细胞疗法快速发展，为传统治疗受限的复发/难治性 AML 患者带来了新的治疗选择与生存希望，有望作为后线挽救治疗，诱导疾病缓解，为桥接 allo-HSCT 创造条件。虽然临床转化仍面临诸多严峻挑战，但 CAR 结构优化、双靶点设计、基因编辑技术及联合治疗方案等创新策略的不断探索，有望全面提升 CAR 细胞疗法的可行性、安全性与有效性。未来需围绕探寻理想靶抗原、减轻毒副作用、提高长期疗效和攻克复发难题等方面，开展更多大规模研究，推动 CAR 细胞疗法临床普及，惠及更多 AML 患者。

参考文献

1　Alsaieedi AA, Zaher KA. Tracing the development of CAR-T cell design: from concept to next-generation platforms [J]. Front Immunol, 2025, 16: 1615212. doi: 10.3389/fimmu.2025.1615212.

2　Haubner S, Perna F, Koehnke T, *et al.* Coexpression profile of leukemic stem cell markers for combinatorial targeted therapy in AML[J]. Leukemia, 2019, 33(1): 64-74. doi: 10.1038/s41375-018-0180-3.

3　Shah NN, Tasian SK, Kohler ME, *et al.* CD33 CAR T-cells (CD33CART) for children and young adults with relapsed/refractory AML: dose-escalation results from a phase I/II multicenter trial[J]. Blood, 2023, 142 (Supplement 1): 771. doi: 10.1182/blood-2023-179667.

4　Zuo S, Li C, Sun X, *et al.* C-JUN overexpressing CAR-T cells in acute myeloid leukemia: preclinical characterization and phase I trial[J]. Nat Commun, 2024, 15(1): 6155. doi: 10.1038/s41467-024-50485-9.

5　Budde LE, Song J, Real MD, *et al.* Abstract PR14: CD123CAR displays clinical activity in relapsed/refractory (r/r) acute myeloid leukemia (AML) and blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm (BPDCN): safety and efficacy results from a phase 1 study[J]. Cancer Immunol Res, 2020, 8(4_Supplement): PR14. doi: 10.1158/2326-6074.tumimm18-pr14.

6　Bhagwat AS, Torres L, Shestova O, *et al.* Cytokine-mediated CAR T therapy resistance in AML[J]. Nat Med, 2024, 30(12): 3697-3708. doi: 10.1038/s41591-024-03271-5.

7　Pei K, Xu H, Wang P, *et al.* Anti-CLL1-based CAR T-cells with 4-1-BB or CD28/CD27 stimulatory domains in treating childhood refractory/relapsed acute myeloid leukemia[J]. Cancer Med, 2023, 12(8): 9655-9661. doi: 10.1002/cam4.5916.

8　Zhang X, Lu W, Zhang W, *et al.* Updated data of CLL1 CAR-T cell therapy in adult patients with relapsed/refractory acute myeloid leukemia[J]. J Hematol Oncol, 2025, 18(1): 112. doi: 10.1186/s13045-025-01764-5.

9　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]. J Transl Med, 2024, 22(1): 888. doi: 10.1186/s12967-024-05705-7.

10　Zhang H, Gan WT, Hao WG, *et al.* Successful anti-CLL1 CAR T-cell therapy in secondary acute myeloid leukemia [J]. Front Oncol, 2020, 10: 685. doi: 10.3389/fonc.2020.00685.

11　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.

12　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.

13　Yang T, Zhang M, Yu M, *et al.* Interim phase 1 study of sequential CD7 CAR T-cell therapy and haploidentical HSCT without GVHD prophylaxis in patients with relapsed/refractory CD7-positive hematologic malignancies [J]. Blood, 2025, 146(Supplement 1): 1040. doi: 10.1182/blood-2025-1040.

14　Glisovic-Aplenc T, Diorio C, Chukinas JA, *et al.* CD38 as a pan-hematologic target for chimeric antigen receptor T cells[J]. Blood Adv, 2023, 7(16): 4418-4430. doi: 10.1182/bloodadvances.2022007059.

15　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.

16 Sallman DA, Kerre T, Havelange V, *et al.* CYAD-01, an autologous NKG2D-based CAR T-cell therapy, in relapsed or refractory acute myeloid leukaemia and myelodysplastic syndromes or multiple myeloma (THINK): haematological cohorts of the dose escalation segment of a phase 1 trial[J]. Lancet Haematol, 2023, 10(3): e191-e202. doi: 10.1016/S2352-3026(22)00378-7.

17 Yin J, Cui QY, Dai HP, *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.

18 Bexte T, Albinger N, Al Ajami A, *et al.* CRISPR/Cas9 editing of NKG2A improves the efficacy of primary CD33-directed chimeric antigen receptor natural killer cells[J]. Nat Commun, 2024, 15(1): 8439. doi: 10.1038/s41467-024-52388-1.

19 Zhang A, Yang X, Zhang Y, *et al.* Unlocking the potential of CAR-NK cell therapy: overcoming barriers and challenges in the treatment of myeloid malignancies[J]. Mol Cancer Ther, 2025, 24(4): 536-549. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-24-0721.

20 Huang R, Wang X, Yan H, *et al.* Safety and efficacy of CD33-targeted CAR-NK cell therapy for relapsed/refractory AML: preclinical evaluation and phase I trial[J]. Exp Hematol Oncol, 2025, 14(1): 1. doi: 10.1186/s40164-024-00592-6.

21 Melo Garcia L, Gangadharan A, Banerjee P, *et al.* Overcoming CD226-related immune evasion in acute myeloid leukemia with CD38 CAR-engineered NK cells[J]. Cell Rep, 2025, 44(1): 115122. doi: 10.1016/j.celrep.2024.115122.

22 Zhang R, Liu Q, Zhou S, *et al.* Engineering CAR-NK cells targeting CD33 with concomitant extracellular secretion of anti-CD16 antibody revealed superior antitumor effects toward myeloid leukemia[J]. Cancer Lett, 2023, 558: 216103. doi: 10.1016/j.canlet.2023.216103.

23 Bexte T, Botezatu L, Miskey C, *et al.* Engineering of potent CAR NK cells using non-viral Sleeping Beauty transposition from minimalistic DNA vectors[J]. Mol Ther, 2024, 32(7): 2357-2372. doi: 10.1016/j.ymthe.2024.05.022.

24 Li YR, Fang Y, Niu S, *et al.* Allogeneic CD33-directed CAR-NKT cells for the treatment of bone marrow-resident myeloid malignancies[J]. Nat Commun, 2025, 16(1): 1248. doi: 10.1038/s41467-025-56270-6.

25 Mulvey A, Trueb L, Coukos G, *et al.* Novel strategies to manage CAR-T cell toxicity[J]. Nat Rev Drug Discov, 2025, 24(5): 379-397. doi: 10.1038/s41573-024-01100-5.

26 Jiang N, Yang Z, Miao H, *et al.* Recent advances in universal chimeric antigen receptor T cell therapy[J]. J Hematol Oncol, 2025, 18(1): 82. doi: 10.1186/s13045-025-01737-8.

27 Bao YT, Lv M, Huang XJ, *et al.* The mechanisms and countermeasures for CAR-T cell expansion and persistence deficiency[J]. Cancer Lett, 2025, 626: 217771. doi: 10.1016/j.canlet.2025.217771.

28 Jin X, Xie D, Sun R, *et al.* CAR-T cells dual-target CD123 and NKG2DLs to eradicate AML cells and selectively target immunosuppressive cells[J]. Oncoimmunology, 2023, 12(1): 2248826. doi: 10.1080/2162402X.2023.2248826.

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

30 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, 2024, 112(1): 83-93. doi: 10.1111/ejh.14104.

31 Shang K, Huang D, Liu J, *et al.* CD97-directed CAR-T cells with enhanced persistence eradicate acute myeloid leukemia in diverse xenograft models[J]. Cell Rep Med, 2025, 6(6): 102148. doi: 10.1016/j.xcrm.2025.102148.

32 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.

(责任编辑:胡艳杰)