

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2026.05.011

· 临床研究 ·

CD19 CAR-T 细胞疗法与标准治疗用于复发/难治性弥漫性大 B 细胞淋巴瘤的疗效与安全性 Meta 分析

雷琪¹, 马辰东², 熊术锋¹, 孙宇¹, 韩林林¹, 谷振阳³, 董丽丽¹ (1. 中国人民解放军总医院第一医学中心血液科, 北京 100853; 2. 中国人民解放军总医院第二医学中心综合外科, 北京 100853; 3. 中国人民解放军总医院第五医学中心血液科, 北京 100039)

[摘要] **目的:** 系统评价 CD19 CAR-T 细胞免疫疗法对比标准治疗在复发/难治性弥漫性大 B 细胞淋巴瘤(R/R DLBCL)患者中疗效与安全性, 通过探索性分析探索不同 CAR-T 细胞产品对疗效的潜在影响, 为临床治疗决策提供循证参考。 **方法:** 计算机检索中国知网、万方数据库、维普期刊数据库、中国生物医学文献数据库、PubMed、Embase 和 Cochrane Library 数据库, 搜集 CD19 CAR-T 细胞疗法对比标准治疗用于 R/R DLBCL 的随机对照试验(RCT), 检索时限均为建库至 2025 年 10 月 25 日。由 2 位研究者独立进行文献筛选、数据提取和质量评价, 采用 R4.2.2 软件进行 Meta 分析。 **结果:** 共纳入 2 项 III 期 RCT 研究(ZUMA-7、TRANSFORM), 各结局指标均根据异质性检验结果选择固定效应模型合并数据。疗效方面, CD19 CAR-T 细胞疗法可显著改善患者无事件生存期($HR=0.455, 95\%CI: 0.363\sim 0.570, P < 0.001$)和降低死亡风险($HR = 0.738, 95\%CI: 0.575\sim 0.947, P = 0.017$); 同时可显著提高完全缓解率($RR = 1.879, 95\%CI: 1.574\sim 2.242, P < 0.001$)。按产品类型的探索性分析显示, liso-cel 和 axi-cel 均优于标准治疗(liso-cel: $HR = 0.380, 95\%CI: 0.260\sim 0.540, P < 0.001$; axi-cel: $HR = 0.510, 95\%CI: 0.380\sim 0.680, P < 0.001$), 但该分析为不同试验间的对比, 证据等级有限。安全性结局显示: CAR-T 细胞疗法的免疫效应细胞相关神经毒性综合征(ICANS)发生率显著升高($RR = 22.387, 95\%CI: 4.353\sim 115.132, P < 0.001$); ≥ 3 级细胞因子释放综合征(CRS)发生率数值升高($RR = 8.181, 95\%CI: 0.935\sim 71.574, P = 0.058$), 差异无统计学意义。纳入研究的偏倚风险整体为低; 敏感性分析证实结果稳健。 **结论:** 基于 2 项 RCT 的 Meta 分析结果, CD19 CAR-T 细胞(liso-cel/axi-cel)可作为 R/R DLBCL 二线治疗的选择之一, 其疗效优于标准治疗, 且特征性不良反应(CRS/ICANS)经规范管理后可控, 可根据患者基线状态个体化选择 CAR-T 细胞产品。本研究证据基础薄弱, 上述结论尚需更多高质量、大样本 RCT 验证。

[关键词] CD19 CAR-T 细胞疗法; 标准治疗; 复发/难治性弥漫性大 B 细胞淋巴瘤; Meta 分析

[中图分类号] R733 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2026) 05-0563-07

Meta-analysis of the efficacy and safety of CD19 CAR-T cell therapy versus standard treatment for relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma

LEI Qi¹, MA Chendong², XIONG Shufeng¹, SUN Yu¹, HAN Linlin¹, GU Zhenyang³, DONG Lili¹ (1. Department of Hematology, The First Medical Center of the Chinese People's Liberation Army General Hospital, Beijing 100853, China; 2. General Surgery, The Second Medical Center of the Chinese People's Liberation Army General Hospital, Beijing 100853, China; 3. Department of Hematology, The Fifth Medical Center of the Chinese People's Liberation Army General Hospital, Beijing 100039, China)

[Abstract] **Objective:** To systematically evaluate the efficacy and safety of CD19 CAR-T cell immunotherapy compared with standard treatment in patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma (R/R DLBCL), and to explore the potential impact of different CAR-T cell products on efficacy through exploratory analysis, so as to provide evidence-based references for clinical treatment decision-making. **Methods:** Computerized searches were conducted in China National Knowledge Infrastructure (CNKI), Wanfang Database, VIP Journal Database, China Biology Medicine Database (SinoMed), PubMed, Embase, and Cochrane Library databases. Randomized controlled trials (RCTs) comparing CD19 CAR-T cell therapy with standard treatment for R/R DLBCL were collected. The search time limit was from the establishment of the databases to October 25, 2025. Two researchers independently conducted literature screening, data extraction, and quality evaluation, and Meta-analysis was performed using R4.2.2 software. **Results:** A total of 2 phase III RCT studies (ZUMA-7, TRANSFORM) were included. Fixed-effect models were selected to merge data

[基金项目] 北京市自然科学基金(7262113)

[作者简介] 雷琪, 女, 硕士

[通信作者] 董丽丽(扫码获取作者通信方式)



for all outcome indicators according to the results of heterogeneity test. In terms of therapeutic effect: CD19 CAR-T cell therapy significantly improved event-free survival ($HR = 0.455$, $95\%CI: 0.363-0.570$, $P < 0.001$) and reduced the risk of death ($HR = 0.738$, $95\%CI: 0.575-0.947$, $P = 0.017$) in patients. At the same time, it could significantly improve the complete response rate ($RR = 1.879$, $95\%CI: 1.574-2.242$, $P < 0.001$). The exploratory analysis by product type showed that both liso-cel and axi-cel were superior to the standard treatment (liso-cel: $HR = 0.380$, $95\% CI: 0.260-0.540$, $P < 0.001$; axi-cel: $HR = 0.510$, $95\%CI: 0.380-0.680$, $P < 0.001$), but this analysis was a comparison between different trials and the evidence level was limited. Safety outcomes showed that the incidence of immune effector cell-related neurotoxicity syndrome (ICANS) with CAR-T cell therapy was significantly increased ($RR = 22.387$, $95\%CI: 4.353-115.132$, $P < 0.001$); the incidence of grade ≥ 3 cytokine release syndrome (CRS) increased ($RR = 8.181$, $95\%CI: 0.935-71.574$, $P = 0.058$), but the difference was not statistically significant. The overall risk of bias in the included studies was low; sensitivity analysis confirmed the robustness of the results. **Conclusion:** Based on the results of two RCTs, CD19 CAR-T cells (liso-cel/axi-cel) can be considered as one of the options for the second-line treatment of R/R DLBCL. Their efficacy is superior to that of standard treatment, and the characteristic adverse reactions (CRS/ICANS) can be controlled after standardized management. CAR-T cell products can be selected individually based on the baseline status of patients. The evidence base of this study is weak, and the above conclusions need to be verified by more high-quality and large-sample RCTs.

[Key words] CD19 CAR-T cell therapy; standard treatment; relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma (R/R DLBCL); Meta-analysis [Chin J Cancer Biother, 2026, 33(5): 563-569. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2026.05.011]

弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) 是成人非霍奇金淋巴瘤中最常见的亚型, 其治疗方案历经数十年发展已形成以 R-CHOP (利妥昔单抗联合环磷酰胺、多柔比星、长春新碱、泼尼松) 为核心的标准治疗体系^[1-2]。但接受标准治疗的患者的 3 年总生存率约 39%, 30%~40% 的患者会出现原发耐药或复发^[3-5], 复发/难治性 (relapsed/refractory, R/R) 患者的二线及后续治疗选择有限、预后极差, 临床需求与现有治疗手段间的矛盾日益突出。近年来, 以 CD19 为靶点的嵌合抗原受体 T 细胞 (chimeric antigen receptor T cell, CAR-T 细胞) 疗法在 R/R DLBCL 中展现出显著临床疗效, 多个产品已获批临床应用^[6-7], 但其与传统标准治疗 [如 ICE (异环磷酰胺/卡铂/依托泊苷), DHAP (地塞米松/大剂量阿糖胞苷/顺铂)] 等解救化疗方案联合自体造血干细胞移植的疗效差异、安全性特征尚未形成明确共识, 亟需通过科学的证据整合方法为临床决策提供支持。因此, 本研究评价 CD19 CAR-T 细胞疗法对比标准疗法治疗 R/R DLBCL 的疗效与安全性, 为临床实践提供循证依据。

1 资料与方法

1.1 文献检索

对 PubMed、Embase、Cochrane Library、中国知网、万方数据库、维普期刊数据库、中国生物医学文献数据库进行规范检索, 采用全字段检索策略, 检索以下主题词: 中文数据库检索“弥漫性大 B 细胞淋巴瘤”“嵌合抗原受体 T 细胞”“CAR-T”“标准治疗”“利妥昔单抗”“造血干细胞移植”“随机对照试验”, 英文数据库检索“diffuse large B-cell lymphoma”“chimeric antigen receptor T cell”“CAR-T”“standard treatment”“rituximab”“autologous

hematopoietic stem cell transplantation” “randomized controlled trial”。检索策略中已纳入 BELINDA 试验 (该试验为 tisagenlecleucel 二线治疗 R/R DLBCL 的 III 期 RCT) 相关检索词, 未纳入该研究原因为其为阴性结果及研究设计差异, 不符合本研究疗效分析的纳入逻辑。本研究对文献的语言、国家、出版年份均无限制; 检索时间截至 2025 年 10 月 25 日。

1.2 纳入、排除标准

纳入标准: (1) 研究对象为经病理确诊的 R/R DLBCL 患者; (2) 干预措施为 CD19 CAR-T 细胞免疫疗法, 对照措施为标准治疗 [解救化疗 \pm 自体造血干细胞移植 (autologous hematopoietic stem cell transplantation, ASCT)]; (3) 研究类型为 III 期 RCT; (4) 文章数据完整, 可提取无事件生存期 (event-free survival, EFS)、总生存期 (overall survival, OS)、完全缓解 (complete remission, CR) 率及安全性相关指标。

排除标准: (1) 与研究主题不符的文献; (2) 初治的 DLBCL 患者; (3) 文章中结局指标及数据不完整, 无法进行合并分析; (4) 重复发表、动物实验、综述、Meta 分析、个案报道、会议摘要、会议论文集、单臂临床试验; (5) 阶段性总结的摘要, 未发表完整研究结果; (6) 无法获取足够数据用于分析的文献。

1.3 数据提取及质量评价

由 2 位专业人员分别按照所制定的标准筛选文献、提取数据, 并将结果汇总。若出现分歧, 由第 3 位研究人员共同商议后决定。从纳入的文献中提取以下信息: 第一作者、发表年份、试验名称、研究范围、总样本量、中位随访时间、干预及对照措施、疗效指标 [风险比 (hazard ratio, HR) 及 95% 置信区间 (confidence interval, CI)、事件数、率值: 客观缓解 (objective response, OR) 率, CR 率, 总生存 (overall survival, OS) 率, 无事件生存 (event free

survival, EFS)率,无进展生存(progression-free survival, PFS)率]、安全性指标[≥ 3 级细胞因子释放综合征(cytokine release syndrome, CRS)、 ≥ 3 级免疫效应细胞相关神经毒性综合征(immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS)发生率]。采用Cochrane偏倚风险工具对文献质量进行评价,该工具从随机序列生成、分配隐藏、对参与者和研究人员的盲法、对结局评估者的盲法、结局数据的完整性、选择性报告及其他偏倚等7个核心领域评估RCT的偏倚风险,根据各领域风险等级将研究整体偏倚风险分为低、中、高三级。

1.4 统计学处理

采用R4.2.2软件进行统计学分析。纳入研究的异质性采用 Q 检验的 P 值和 I^2 值进行分析,当 $P > 0.10$ 且 $I^2 < 50\%$ 时,认为异质性较低,采用固定效应模型进行Meta分析;当 $P \leq 0.10$ 或 $I^2 \geq 50\%$ 时表示存在异质性,采用随机效应模型进行分析。对于时间-事件数据(EFS、OS),采用HR及其95%CI为效应量;对于二分类结局指标(CR率、 ≥ 3 级CRS发生率、 ≥ 3 级ICANS发生率),优先采用相对危险度(risk ratio, RR)及其95%CI为效应量,避免比值比(OR)在

高事件发生率下对效应量的高估。采用漏斗图法初步检测发表偏倚,采用逐一剔除法进行敏感性分析,验证合并效应量的稳健性。检验水准 $\alpha=0.05$ (双侧)。

2 结果

2.1 纳入文献的基本特征

通过数据库共检索到974篇文献,剔除重复文献271篇后剩余703篇;根据纳入排除标准,依次排除综述及会议论文122篇、研究内容不符及动物实验346篇、病例报道26篇、标题及作者信息不全2篇、试验未结束9篇、结局指标不完善35篇、同一试验中期分析2篇、非随机对照试验159篇,最终纳入2篇独立的III期RCT文献^[8-9],均为英文文献,发表于2023年和2025年。尽管本研究纳入研究数量仅为2项,处于Meta分析可接受的下限,参考Wadman等^[10]、Friede等^[11]关于小样本Meta分析的研究结论,在血液肿瘤罕见病/难治性疾病领域,高质量小样本RCT的Meta分析仍具有一定的临床参考价值。纳入的文献流程图见图1,基本特征见表1,疗效及安全性指标见表2。

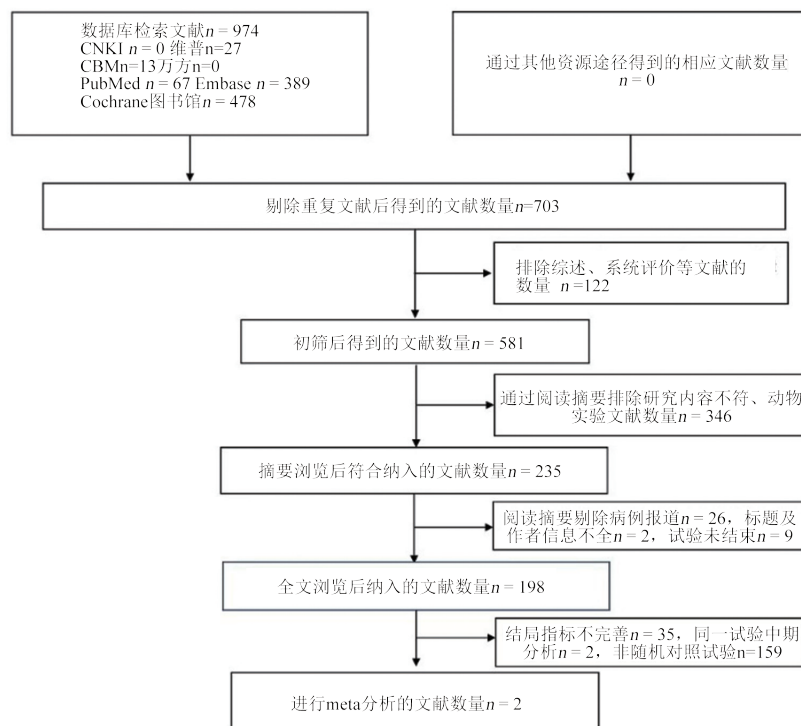


图1 文献筛选流程

表1 纳入文献的基本特征

作者-年份	试验名称	范围	对比类型	总样本量 (CAR-T组/SOC组)	中位随访时间/月	CAR-T细胞 产品类型
Westin 2023	ZUMA-7	全球多中心	CAR-T vs SOC	359(180/179)	47.2	Axi-cel
Kamdar 2025	TRANSFORM	全球多中心	CAR-T vs SOC	184(92/92)	33.9	Liso-cel

SOC: standard of care, 标准治疗; Axi-cel: Axicabtagene ciloleucel; Liso-cel: Lisocabtagene maraleucel。

表2 纳入文献的疗效及安全性指标

作者-年份	EFS <i>HR</i> (95% <i>CI</i>)	OS <i>HR</i> (95% <i>CI</i>)	CR率 <i>RR</i> (95% <i>CI</i>)	≥3级CRS发生率/% <i>RR</i> (95% <i>CI</i>)	≥3级ICANS 发生率/% <i>RR</i> (95% <i>CI</i>)
Westin-2023	0.510(0.380~0.670)	0.730(0.540~0.980)	1.652(1.320~2.060)	6.11(6.21,1.050~ 36.890)	20.00(9.05,2.110~ 38.870)
Kamdar-2025	0.375(0.259~0.542)	0.757(0.481~1.191)	1.580(1.290~1.930)	1.09(2.00,0.150~ 112.360)	4.35(7.83,1.020~ 60.580)

2.2 文献质量

对纳入的2篇文献采用Cochrane RoB 2进行质量评价,结果显示2篇文献整体偏倚风险均为低风险(表3)。两项研究在“对参与者和研究人员的盲法”领域均为高风险,原因为CAR-T细胞疗法为细胞免疫治疗,与标准化疗的治疗方式、给药途径及不良反

应特征差异显著,临床实践中无法对参与者和研究人员实施盲法;但两项研究均对结局评估者实施了盲法,且在随机序列生成、分配隐藏、结局数据完整性等关键领域均为低风险,综合权衡后判定研究整体偏倚风险为低。

表3 纳入文献的偏倚风险评价

文献	随机序 列生成	分配隐藏	对参与者和研 究人员的盲法	对结局评 估者的盲法	结局数据的 完整性	选择性报告	其他偏倚	总体偏倚风险
Westin-2023	低	低	高	低	低	低	低	低
Kamdar-2025	低	低	高	低	低	低	低	低

2.3 Meta分析结果

2.3.1 CD19 CAR-T细胞疗法对比标准治疗的EFS Meta分析结果

纳入的2项研究的EFS异质性检验显示研究间存在中度异质性但无统计学意义($P = 40.3\%$, $Q = 1.676$, $P = 0.196$),中度异质性考虑与两项研究的中位随访时间差异相关(ZUMA-7:47.2个月,TRANSFORM:33.9个月),结合异质性检验 P 值,仍选择固定效应模型合并数据。合并结果显示,CD19 CAR-T细胞疗法相比标准治疗可显著降低患者的事件发生风险($HR = 0.455$, 95% $CI: 0.363 \sim 0.570$, $P < 0.001$),提示CAR-T细胞疗法在改善患者无事件生存期方面具有显著获益。EFS漏斗图及森林图如图2、3所示。

2.3.2 CD19 CAR-T细胞疗法对比标准治疗的OS(总生存期)Meta分析结果

本研究的OS数据异质性检验显示研究间无明显异质性($P = 0.00\%$, $Q = 0.017$, $P = 0.896$),合并结果显示,CD19 CAR-T细胞疗法可使患者的死亡风险降低约26.2%,相比标准治疗可显著延长患者总生存期($HR = 0.738$, 95% $CI: 0.575 \sim 0.947$, $P = 0.017$),显示生存获益。森林图见图4。

2.3.3 CD19 CAR-T细胞疗法对比标准治疗的CR率 Meta分析结果

CR率异质性检验显示研究间一致性极高($P = 1.6\%$, $Q = 1.017$, $P = 0.313$),采用固定效应模型合并数据。合并结果显示,CD19 CAR-T细胞疗法相比标准治疗可显著提高患者的CR率($RR = 1.879$, 95% $CI: 1.574 \sim 2.242$, $P < 0.001$)。森林图见图5。

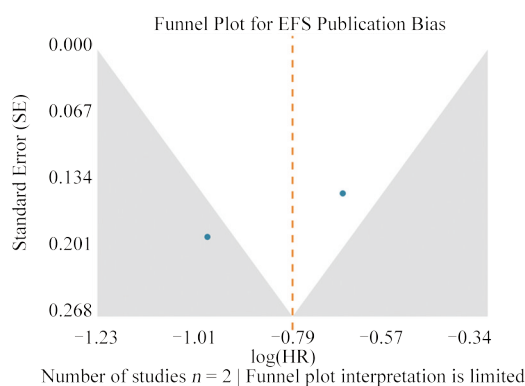


图2 CD19 CAR-T细胞疗法对比标准治疗的EFS发表偏倚漏斗图

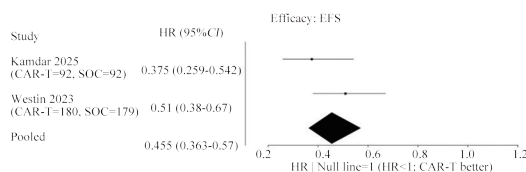


图3 CD19 CAR-T细胞疗法对比标准治疗的EFS疗效森林图

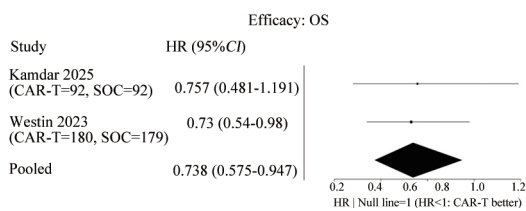


图4 CD19 CAR-T细胞疗法与标准治疗OS对比的森林图

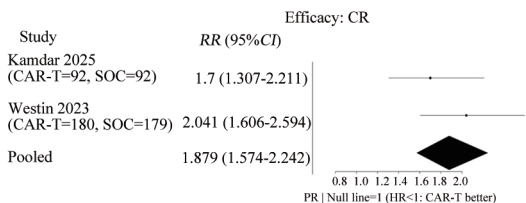
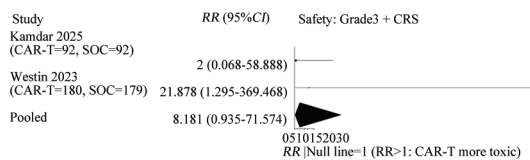


图5 CD19 CAR-T细胞疗法与标准治疗CR对比的森林图

2.3.4 CD19 CAR-T细胞疗法对比标准治疗的 ≥ 3 级CRS Meta分析结果

≥ 3 级CRS发生率的异质性检验显示研究间一致性极高($P = 11.6\%$, $Q = 0.446$, $P = 0.504$),采用固定效应模型合并数据。合并结果显示,CD19 CAR-T疗法的 ≥ 3 级CRS发生率在数值上高于标准治疗($RR = 8.181$, $95\% CI: 0.935 \sim 71.574$, $P = 0.058$),差异无统计学意义,但呈现潜在趋势,两研究CRS事件数较少,导致置信区间较宽,合并结果需谨慎解读。该结果符合CAR-T细胞疗法的已知安全性特征,临床应用中需结合CRS的严重程度分级、患者疗效获益及个体情况综合评估。森林图见图6。



因Westin研究效应量超出刻度范围,图示截断,实际 $RR = 21.878$ 。

图6 CD19 CAR-T细胞疗法与标准治疗 ≥ 3 级CRS对比的森林图

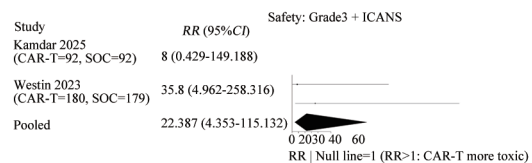
2.3.5 CD19 CAR-T细胞疗法对比标准治疗的 ≥ 3 级ICANS的Meta分析结果

≥ 3 级ICANS发生率的异质性检验显示研究间一致性极高($I^2=0.00\%$, $Q = 0.573$, $P = 0.406$)。合并结果显示,CD19 CAR-T细胞疗法的 ≥ 3 级ICANS发生率显著高于标准治疗($RR = 22.387$, $95\% CI: 4.353 \sim 115.132$, $P < 0.001$),两项研究单独分析时置信区间均较宽,但合并后差异具有统计学意义($P < 0.001$)。临床应用中应重点关注其严重程度分级及可控性,制定规范化的监测和管理策略。森林图见图7。

2.3.6 CD19 CAR-T细胞疗法按产品类型的探索性

分析结果

本研究按CAR-T细胞产品类型(axi-cel vs liso-cel)进行探索性分析(非严格意义上的亚组分析,因非单个试验内的亚组对比,存在生态学偏倚风险),采用固定效应模型分析,结果显示,axi-cel和liso-cel相比标准治疗均能显著降低患者无事件风险(axi-cel: $HR = 0.51$, $95\% CI: 0.38-0.68$, $P < 0.001$; liso-cel: $HR = 0.38$, $95\% CI: 0.26-0.54$, $P < 0.001$)。需注意的是,两项试验的患者人群存在差异(ZUMA-7纳入更早复发的患者),且随访时间不同,无法直接判定liso-cel的疗效优于axi-cel,该结果仅为不同试验间的初步对比。

图7 CD19 CAR-T细胞疗法对比标准治疗的 ≥ 3 级ICANS的森林图

2.3.7 偏倚风险与敏感性分析结果

本Meta分析纳入研究数量较少(仅2项),无法通过漏斗图进行定量的发表偏倚检测,所有结局指标的偏倚风险均基于Cochrane RoB 2的研究质量评估间接判断。纳入的2项研究均为全球多中心高质量III期RCT,在随机化、分配隐藏、结局评估等关键方法学环节偏倚风险低,间接降低了发表偏倚对结果的影响。

敏感性分析采用逐一剔除法,剔除单个研究后各结局指标的合并效应量无显著波动,EFS、OS、CR率的合并 HR/RR 仍保持统计学显著性, ≥ 3 级CRS、ICANS的合并 RR 趋势未发生改变,证实本研究的Meta分析结果稳健可靠(表4)。但受纳入研究数量限制,建议未来纳入更多高质量研究进一步验证结果的稳健性。

3 讨论

DLBCL是最常见的侵袭性非霍奇金淋巴瘤亚型,R-CHOP方案是其标准一线治疗方案,大约1/3的患者会出现复发或难治,患者的传统二线治疗以R-ICE(利妥昔单抗联合ICE方案)等解救化疗联合自体造血干细胞移植为主^[12],但利妥昔单抗耐药的出现导致传统补救性化疗的反应率仅51%^[13-14],临床亟须更有效的治疗手段。CAR-T细胞免疫疗法通过基因工程技术对T细胞进行修饰,使其表达靶向肿瘤抗原的CAR分子,从而实现对肿瘤的特异性杀伤,为R/R

DLBCL 患者带来了新的治疗希望^[15-16]。

本研究结果显示, CD19 CAR-T 细胞疗法相比标准治疗可显著降低 R/R DLBCL 患者的无事件风险和死亡风险, 显著提高完全缓解率, 与现有研究结论一致^[6-7]。两项纳入研究均放宽了年龄限制, 证实 ≥65 岁

的老年患者并非 CAR-T 细胞治疗的禁忌证, 对于因年龄等因素无法耐受高强度化疗和自体造血干细胞移植的患者, CAR-T 细胞疗法为其提供了新的根治性治疗选择^[17-18]。

表 4 CD19 CAR-T 细胞疗法对比标准治疗的敏感性分析结果

结局指标	合并效应量	(95%CI)	I ² 异质性	异质性 P 值	合并效应量 P 值	结果稳健性判断
EFS	HR = 0.455	(0.363~0.570)	40.3%	0.196	0.001	稳健
OS	HR = 0.738	(0.575~0.947)	0.0%	0.896	0.017	高度稳健
CR	RR = 1.879	(1.574~2.242)	1.6%	0.313	0.001	高度稳健
≥3 级 CRS	RR = 8.181	(0.935~71.574)	11.6%	0.504	0.058	稳健
≥3 级 ICANS	RR = 22.387	(4.353~115.132)	0.0%	0.406	0.001	高度稳健

在安全性方面, 本研究发现 CAR-T 细胞疗法的 ≥3 级 ICANS 发生率显著高于标准治疗, ≥3 级 CRS 发生率仅在数值上升高, 差异无统计学意义, 且所有不良事件均未出现致死病例, 经托珠单抗、糖皮质激素等药物及规范的支持治疗后可实现有效控制, 整体安全性可控^[9]。这提示临床在应用 CAR-T 细胞疗法时, 需建立规范化的 CRS 和 ICANS 监测、分级及管理体系, 尤其对于老年患者或合并中枢神经系统基础疾病的患者, 应加强神经毒性的监测。此外, CAR-T 细胞治疗后患者存在长期血细胞减少和免疫缺陷, 易发生乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 再活化、细菌及真菌感染等并发症^[20-24], 临床需做好术前筛查、术后长期监测, 并及时给予预防性抗感染治疗。

本研究存在多个重要局限性, 需重点关注: 第一, 纳入研究数量仅为 2 项, 处于 Meta 分析可接受的下限, 证据基础薄弱, 尽管两项研究均为高质量全球多中心 III 期 RCT, 但仍需更多大样本研究验证结果; 第二, 按产品类型的分析为不同试验间的探索性对比, 非单试验内的亚组分析, 且 ZUMA-7 和 TRANSFORM 试验的患者人群、随访时间、试验设计存在差异 (ZUMA-7 允许治疗交叉, TRANSFORM 不允许交叉), 交叉设计可能会削弱 CAR-T 细胞疗法对 OS 的获益效应, 无法直接比较不同 CAR-T 细胞产品的疗效和安全性; 第三, 本研究未纳入 BELINDA 试验, 该试验为 liso-cel 二线治疗 R/R DLBCL 的 III 期 RCT, 其阴性结果提示 CAR-T 细胞疗法的疗效可能受患者人群、治疗时机、联合方案等多种因素影响, 本研究结论不能完全外推至所有 R/R DLBCL 患者; 第四, 本研究未进行成本效益分析, CAR-T 细胞疗法的治疗费用较高, 临床决策时需结合患者的经济状况、疗效获益及生活质量综合考量。

此外, 本研究中 EFS 指标存在中度异质性, 考虑与两项研究的中位随访时间差异相关, 随访时间的不同可能导致事件数的累积差异, 进而影响效应量的合并结果, 未来的 Meta 分析可考虑采用分层分析或亚组分析减少异质性。对于二分类结局指标, 本研究优先采用 RR 作为效应量, 避免了 OR 在高事件发生率下对效应量的高估, 使结果更接近临床实际。

4 结 论

基于 2 项高质量 III 期 RCT 的 Meta 分析结果, CD19 CAR-T 细胞 (liso-cel/axi-cel) 可作为 R/R DLBCL 二线治疗的选择之一, 其在改善患者无事件生存期、总生存期和提高完全缓解率方面均优于标准治疗, 且特征性不良反应 (CRS/ICANS) 经规范管理后可控, 无治疗相关致死事件, 可根据患者的年龄、身体状况、合并症等基线特征个体化选择 CAR-T 细胞产品。本研究的证据基础薄弱, 上述结论尚需更多高质量、大样本、直接比较的 RCT 验证; 未来的研究应进一步探索 CAR-T 细胞疗法的最佳治疗时机、适合人群、联合治疗方案, 同时加强成本效益分析, 为 CAR-T 细胞疗法的临床合理应用提供更全面的循证依据。此外, CAR-T 细胞疗法的长期安全性 (如远期感染、继发恶性肿瘤等) 仍需更长时间的随访观察。

[参 考 文 献]

[1] DAVIES A J, CADDY J, MCLAUGHLIN K, et al. Durable responses from acalabrutinib in combination with rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisolone (R-CHOP) as first line therapy for patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): the accept phase Ib/II single arm study[J]. Blood, 2022, 140(Supplement 1): 9478-9479. DOI: 10.1182/blood-2022-163499.

- [2] HILL B T, DEAN R M, JAGADEESH D, et al. Phase I trial of carfilzomib + R-CHOP (CarR-CHOP) for frontline treatment of patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) [J]. *Blood*, 2018, 132(Supplement 1): 1692. DOI: 10.1182/blood-2018-99-113381.
- [3] THIEBLEMONT C, GOMES DA SILVA M, LEPPÄ S, et al. Large B-cell lymphoma (LBCL): EHA Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up[J]. *HemaSphere*, 2025, 9(9): e70207. DOI:10.1002/hem3.70207.
- [4] COIFFIER B, LEPAGE E, BRIÈRE J, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma[J]. *N Engl J Med*, 2002, 346(4): 235-242. DOI:10.1056/nejmoa011795.
- [5] VITOLO U, TRNĚNÝ M, BELADA D, et al. Obinutuzumab or rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone in previously untreated diffuse large B-cell lymphoma [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(31): 3529-3537. DOI: 10.1200/jco.2017.73.3402.
- [6] 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. DOI:10.1056/nejmoa2116133.
- [7] PORTUGUESE A J, HUANG J J, JEON Y, et al. Real-world comparison of lisocabtagene maraleucel and axicabtagene ciloleucel in large B-cell lymphoma: an inverse probability of treatment weighting analysis with 3-year follow up[J]. *Haematologica*, 2025: 2040-2054. DOI: 10.3324/haematol.2024.287010.
- [8] KAMDAR M, SOLOMON S R, ARNASON J, et al. Lisocabtagene maraleucel versus standard of care for second-line relapsed/refractory large B-cell lymphoma: 3-year follow-up from the randomized, phase III TRANSFORM study[J]. *J Clin Oncol*, 2025, 43(24): 2671-2678. DOI:10.1200/jco-25-00399.
- [9] WESTIN J R, OLUWOLE O O, KERSTEN M J, et al. Survival with axicabtagene ciloleucel in large B-cell lymphoma[J]. *N Engl J Med*, 2023, 389(2): 148-157. DOI:10.1056/NEJMoa2301665.
- [10] WADMAN R I, VAN DER POL W L, BOSBOOM W M, et al. Drug treatment for spinal muscular atrophy type I [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019: Cd006281. DOI: 10.1002/14651858.cd006281.pub5.
- [11] FRIEDE T, RÖVER C, WANDEL S, et al. Meta-analysis of two studies in the presence of heterogeneity with applications in rare diseases[J]. *Biometrical J*, 2017, 59(4): 658-671. DOI: 10.1002/bimj.201500236.
- [12] PHILLIPS E, KIRKWOOD A A, BARRANS S, et al. Inotuzumab ozogamicin plus R-CVP is a feasible and effective regimen for frontline treatment of DLBCL in patients who are unfit for R-chop: Results of a randomised phase 2 UK NCRI trial [J]. *HemaSphere*, 2020, 4: 75.
- [13] 史丽君, 陈林. 难治性/复发性弥漫大B细胞淋巴瘤的生物治疗[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2013, 20(1): 115-119.
- [14] 王硕, 王黎, 胡建达, 等. 难治性弥漫性大B细胞淋巴瘤临床结局: 一项来自中国的多中心真实世界研究[J]. *癌症*, 2021, 40(12): 523-533.
- [15] 韩盼盼, 陈绪靖, 陈汉祎, 等. 靶向CD117的CAR-T细胞对急性髓系白血病细胞Kasumi-1的体外杀伤效应[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2026, 33(1): 45-50. DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2026.01.006.
- [16] 庞琼玉, 孙慧生. CAR-T细胞治疗后复发机制及治疗新策略研究进展[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2025, 32(9): 975-982. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2025.09.011.
- [17] ELMACKEN M, PEREDO-PINTO H, WANG C, et al. FDA approval summary: lisocabtagene maraleucel for second-line treatment of large B-cell lymphoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2024, 30(11): 2309-2316. DOI:10.1158/1078-0432.ccr-23-2967.
- [18] NEELAPU S S, JACOBSON C A, OLUWOLE O O, et al. Outcomes of older patients in ZUMA-1, a pivotal study of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma[J]. *Blood*, 2020, 135(23): 2106-2109. DOI:10.1182/blood.2019004162.
- [19] GENOUD V, MIGLIORINI D. Novel pathophysiological insights into CAR-T cell associated neurotoxicity[J]. *Front Neurol*, 2023, 14: 1108297. DOI:10.3389/fneur.2023.1108297.
- [20] MAK J W Y, LAW A W H, LAW K W T, et al. Prevention and management of hepatitis B virus reactivation in patients with hematological malignancies in the targeted therapy era[J]. *World J Gastroenterol*, 2023, 29(33): 4942-4961. DOI: 10.3748/wjg.v29.i33.4942.
- [21] MA Y X, YANG L, BAO Y H, et al. Case report: post-CAR-T infusion HBV reactivation in two lymphoma patients despite entecavir preventive therapy[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 751754. DOI:10.3389/fimmu.2021.751754.
- [22] MCKINNEY C J C, BIGELOW W, VENKAT P G, et al. Post-chimeric antigen receptor T-cell therapy hepatitis B virus reactivation after 23 months of entecavir prophylaxis[J]. *ACG Case Rep J*, 2024, 11(9): e01515. DOI:10.14309/crj.0000000000001515.
- [23] WEI J, ZHU X J, MAO X, et al. Severe early hepatitis B reactivation in a patient receiving anti-CD19 and anti-CD22 CAR T cells for the treatment of diffuse large B-cell lymphoma[J]. *J Immunotherapy Cancer*, 2019, 7: 315. DOI: 10.1186/s40425-019-0790-y.
- [24] SIEGLER E L, KENDERIAN S S. Neurotoxicity and cytokine release syndrome after chimeric antigen receptor T cell therapy: insights into mechanisms and novel therapies[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 1973. DOI:10.3389/fimmu.2020.01973.

[收稿日期] 2026-02-13

[修回日期] 2026-04-18

[本文编辑] 黄静怡