

恶性血液病患者 CAR-T 细胞治疗相关感染的现状与管理*

舒畅¹ 杜艾桦¹

[摘要] 嵌合抗原受体 T(CAR-T)细胞免疫治疗血液系统肿瘤在最近几年取得了长足进展,成为复发难治患者的新选择。随着 CAR-T 细胞疗法的不断普及,患者生存期明显延长,此时感染成为了影响患者长期生存的重要因素。造成 CAR-T 患者感染的主要病原体包括细菌、病毒和真菌,早期感染以细菌为主,晚期感染病毒多见。CAR-T 患者易发生感染主要是由于免疫功能受抑制,由宿主因素和 CAR-T 细胞治疗相关因素导致。尽管早期的感染与细胞因子释放综合征难以鉴别,但对于已出现的发热等症状需要进行积极治疗,并尽可能寻找病原学依据。另外,CAR-T 细胞治疗后患者需要加强感染的预防,通过预防性的药物使用和患者教育来减少感染发生的概率,从而提高患者的生存时间和生活质量。

[关键词] 恶性血液病;嵌合抗原受体 T 细胞治疗;感染

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2022.07.016

[中图分类号] R733 **[文献标志码]** A

Status and management of CAR-T cell therapy related infections in patients with hematological malignancies

SHU Chang DU Aihua

(Office of Drug Clinical Trial Institution, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, 430030, China)

Corresponding author: DU Aihua, E-mail: ahdu@tjh.tjmu.edu.cn

Summary In recent years, chimeric antigen receptor T(CAR-T) cell immunotherapy has made great progress in hematological tumors, and has become a new option for relapsed and refractory patients. With the application of CAR-T therapy, the overall survival of patients has been significantly prolonged, and infectious complication has become one of the most important factors that affect the long-term survival of patients. The pathogens of infection in CAR-T patients mainly include bacteria, viruses and fungi. CAR-T patients are susceptible to infection because of suppressed immune function, which is caused by host factors and CAR-T therapy-related factors. Although it is difficult to distinguish early infection from cytokine release syndrome, anti-infective treatment is immediately needed whenever fever or other infectious symptoms occurred, together with the tests seeking for etiological evidence. In addition, prophylaxis of infection is recommended for CAR-T patients, with both prophylactic drug use and patient education, to reduce the probability of infection, and in order to improve the survival and quality of life.

Key words hematological malignancies; chimeric antigen receptor T cell therapy; infection

近年来,嵌合抗原受体 T(chimeric antigen receptor T, CAR-T)细胞治疗在多种血液系统肿瘤中均取得了良好的疗效^[1-10]。当前 CAR-T 细胞治疗的对象主要是复发难治患者,这些患者具有历经多线治疗、肿瘤负荷重、多脏器功能储备不足等特

点,导致患者易出现各种并发症,其中感染是最常见的并发症之一。随着患者生存时间的延长,感染在长期随访中逐渐占据主导地位,是影响生存最主要的非复发不良事件^[11-13]。随着商业化 CAR-T 产品的上市,患者群体将进一步复杂化,感染等不良反应的风险随之提高。因此,为了使患者在 CAR-T 细胞治疗后获得持久的高质量生存,针对感染的管理非常必要。这就要求临床医务工作者和患者在感染的诊断、治疗和预防等方面共同协

*基金项目:湖北省卫健委卫生健康科研项目(No: WJ2021M121)

¹华中科技大学同济医学院附属同济医院药物临床试验机构办公室(武汉,430030)

通信作者:杜艾桦,E-mail:ahdu@tjh.tjmu.edu.cn

作,从而将感染的影响降到最低。

1 CAR-T 细胞治疗相关感染的现状

1.1 感染发生的概率

CAR-T 细胞治疗后感染发生的概率在不同报道中差异很大。有报道在接受靶向 CD19 的 CAR-T 细胞治疗患者中,感染的发生率为 38%~65%,B 急性淋巴细胞白血病(B-ALL)患者的感染率略高于弥漫大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)患者^[14-15]。根据感染发生时间,大致分为早期感染(CAR-T 回输后 1 个月内)和晚期感染(CAR-T 回输后 1 个月后)。其中早期感染的发生率为 23%~44%,主要累及呼吸道,最常见的病原体是细菌;而当时间窗进一步拓展到回输后 1~12 个月,感染率则下降至 14%~44%,主要病原体也由细菌转换为病毒^[16-21]。

1.2 常见的感染类型

1.2.1 细菌感染 细菌是导致 CAR-T 患者发生感染最常见的病原体。既往报道中 CAR-T 细胞治疗后第 1 个月细菌感染发生率为 10%~61%,其中 4 级和 5 级细菌感染的发生率大约为 6%,可能严重威胁患者生命^[14,16,19,22]。考虑到病原微生物的低检出率及细胞因子释放综合征(CRS)期间感染被掩盖的可能性,细菌感染的发生率可能更高。这些感染多位于呼吸、消化和泌尿生殖系统等与外界接触部位,可能与 CAR-T 后黏膜屏障的破坏和表面免疫球蛋白的减少有关。有报道指出在接受过高级别抗生素治疗的患者中,艰难梭菌结肠炎的发生率明显上升,可高达 14%^[18]。

1.2.2 病毒感染 病毒感染在 CAR-T 患者中很常见,主要是由于这些患者存在持续的 B 淋巴细胞缺乏和低丙种球蛋白血症。在大多数研究中,CAR-T 细胞治疗后早期(输注后 1 个月内)病毒感染率较低,而晚期(输注后 1 个月以上)则有 13%~28%的患者发生病毒感染,其主要病原体是呼吸道病毒,多数感染并不严重^[14-22]。国内一项研究针对 CAR-T 后发生的 3 级及以上的病毒感染进行了分析,发现该队列中病毒感染/再激活的发生率为 30%,且多数发生于 CAR-T 后 1~3 个月,这些感染主要包括疱疹科病毒、乙肝病毒(HBV)和新型冠状病毒等^[23]。①疱疹科病毒:疱疹科病毒中的单纯疱疹病毒(HSV),水痘带状疱疹病毒(VZV),巨细胞病毒(CMV)和 EB 病毒(EBV)都是常见的引起 CAR-T 患者感染的病原体。HSV 的发生率较高,但极少引起重症感染^[2,24]。VZV 感染在接受异基因造血干细胞移植的患者中发生率较高,虽然在 CAR-T 患者中的发病率缺乏大规模数据,但已有不少文献报道^[2,16-17,23,25]。CMV 是少数需要积极干预治疗的病毒感染。国内外有数项研究报告了接受 CAR-T 细胞治疗患者中 CMV 感染/再

激活的发生率,多在输注后第 29~90 天发生^[16,22-23]。只有 2 项研究描述了接受 CAR-T 细胞治疗后 EBV 感染的发生率,而 CAR-T 细胞治疗本身似乎能清除已存在的 EBV 感染^[16,23]。②HBV:我国是乙肝大国,因此感染 HBV 的血液病患者较多。由于在既往接受 B 细胞靶向治疗(如利妥昔单抗)的乙肝患者中观察到了较高的病毒再激活率^[26],CAR-T 细胞治疗也可能面临同样风险。Wei 等^[27]报道 1 例停止抗病毒预防治疗的乙肝患者在接受 CAR-T 细胞治疗后,HBV 再激活导致爆发性肝炎。

1.2.3 真菌感染 真菌感染在接受 CAR-T 细胞治疗的患者中相对少见。在采取抗真菌药物预防的情况下,侵袭性真菌感染的发生率为 1%~15%,主要发生在输注后第 1 个月内,且伴随有中性粒细胞减少症和(或)CRS,其中念珠菌是最常见的真菌病原体,曲霉和毛霉亦不少见^[16-19,21-22]。晚期侵袭性真菌感染通常发生在血常规恢复延迟的患者中^[16,21-22]。尽管存在多种导致免疫抑制的因素,肺孢子菌肺炎(PJP)在 CAR-T 后的患者中非常罕见。有研究对接受 CAR-T 细胞治疗的复发难治 DLBCL 患者进行 1 年的随访,仅有 1 例在回输 1 个月后发现 PJP^[17]。

2 CAR-T 细胞治疗相关感染的发病机制

接受 CAR-T 细胞治疗的患者存在多种造成患者免疫功能受损的因素,在这种情况下,CAR-T 患者感染的风险明显升高^[16-17]。

2.1 患者基线情况

患者的基础疾病(ALL 高于 DLBCL)、先前抗肿瘤方案的类型和疗程数(包括移植)、CAR-T 治疗前已存在的骨髓抑制以及清淋预处理方案是比较确定的感染潜在风险因素^[28-29]。既往感染可能在治疗后转为潜伏性或定植感染,在 CAR-T 后免疫力低下时可能复燃。此外,由于多数临床试验对患者的 ECOG 评分、年龄等有一定要求,但选择商业化 CAR-T 的患者未受到相关限制,故在真实世界中可能成为感染的潜在风险。

2.2 CRS

CRS 通常表现为高热、低血压、缺氧及器官毒性,由 CAR-T 细胞激活后产生,是 CAR-T 细胞治疗的主要不良反应之一^[29]。大量细胞因子会抑制患者的免疫反应,造成感染风险。同时,严重 CRS 的治疗通常会采用 IL-6 抑制剂托珠单抗和高剂量皮质类固醇^[30]。尽管存在争议,这些药物在理论上可能会进一步抑制免疫系统功能,导致感染的发生率增加^[22,31]。

2.3 中性粒细胞减少症

血液学毒性在接受 CAR-T 细胞治疗的患者中相当普遍,在多项研究中的发生率都超过了

80%^[2-3,6,12,16]。在 CAR-T 回输后早期是受清淋预处理的影响,而后期则与细胞因子介导的血细胞减少症有关,部分患者可能会经历较长时间的血细胞减少症而需要输血或生长因子支持^[20-21]。在此期间患者的免疫功能明显下降,感染率上升。

2.4 B 细胞缺乏与低丙种球蛋白血症

由于目前广泛应用的靶点如针对 B-ALL 和 DLBCL 的 CD19/22,以及针对多发性骨髓瘤的 B 细胞成熟抗原(BCMA)在正常 B 细胞、浆细胞表面也有表达,因此“在靶脱瘤(on target off tumor)”效应会持续耗竭 B 细胞、浆细胞,有可能导致长期免疫系统功能障碍和低丙种球蛋白血症,使感染风险明显升高^[32-33]。有研究总结了接受抗 CD19 CAR-T 的成年 DLBCL 患者中,B 细胞恢复的平均时间为 6.7 个月^[34]。而在接受 BCMA CAR-T 治疗的患者中,B 细胞恢复的中位时间为 3 个月,低丙种球蛋白血症的中位持续时间为 6 个月^[23]。

3 CAR-T 细胞治疗相关感染的诊断及鉴别诊断

由于 CAR-T 细胞治疗后感染的发生率较高,且临床症状通常与 CRS、神经毒性存在交叉重叠,因此 CAR-T 细胞治疗后感染的诊断及鉴别诊断尤为重要。

3.1 CAR-T 细胞治疗相关感染的诊断

CAR-T 细胞治疗后感染事件主要根据患者的临床症状、实验室检查、影像学 and 微生物学结果进行诊断。通过患者的临床症状、详细的病史询问及体检可以初步判断患者是否存在感染的高危因素或隐匿性感染灶。感染相关指标如降钙素原、超敏 C 反应蛋白(CRP)对感染的诊断有提示意义。感染的确诊需要病原学依据:如当细菌培养和病原微生物二代测序(mNGS)产生阳性结果时可诊断为细菌感染;根据 2020 年修订的标准,通过已证实或可能的侵袭性真菌病诊断真菌感染^[35];根据特异性病毒核酸试验和 mNGS 的阳性结果诊断病毒感染等。

3.2 感染与 CRS 等的鉴别

发热是 CRS 的典型表现。在严重情况下,CRS 也可以出现脓毒血症样症状,并伴有低血压、缺氧和多器官功能障碍,同时炎症因子如 IL-6、CRP 等升高^[30]。而目前许多感染的诊断技术,如血培养和医学影像学等,由于耗时长且灵敏度较低而受到限制。这些原因导致了回输后 CAR-T 细胞扩增高峰期出现的 CRS 反应往往和感染难于鉴别。此时临床医生的经验性判断尤为重要,与感染相比,CRS 引起的发热多数发生时间较早,且以高热为主,多数患者经激素或托珠单抗治疗后热峰可下降。如果患者发热时无明确的感染证据,且出现 CAR-T 细胞扩增、IL-6 等细胞因子水平增高时,应考虑 CRS。但须警惕 CRS 过程中随时可能合并新

发感染,因此应该密切监测和评估有无呼吸道、消化道、泌尿道感染的症状和体征,并对血液、分泌物、排泄物进行多次培养检查。mNGS 具有高效、广谱、偏倚小等诸多优势,在早期具有较好的参考价值^[36]。某些特定细胞因子的变化也可能有助于两者的鉴别。Luo 等^[37] 研究指出,通过 IL-8、IL-1 β 、IFN- γ 三因子预测模型可以有效地将早期感染事件与 CRS 区分开来,并表明 IL-6 的双峰是严重感染的特征。也有研究表明重度 CRS 以内皮激活为特征,表现为血管生成素 2 和血管性血友病因子血清水平升高,也有助于区分 CRS 和感染^[38],但未来仍需更大规模的研究来进一步阐明两者的区别。

此外,若患者出现高热伴精神异常、头痛等症状或神经系统异常时,应注意鉴别中枢神经系统感染和 CAR-T 细胞治疗后的神经毒性反应。如人疱疹病毒 6 型感染可以导致病毒血症和脑炎,并快速进展到癫痫状态,其症状体征与神经毒性极其相似^[39],采用 mNGS 检测外周血和(或)脑脊液标本、头颅影像学检查等有诊断意义。

4 CAR-T 细胞治疗相关感染的治疗

4.1 抗感染治疗

对于回输前已存在的活动性感染,应先进行抗感染治疗直至感染控制,再开始清淋预处理和 CAR-T 回输;对于回输后的可疑感染,应在充分考虑患者基本情况(包括既往感染史、高危因素、感染部位、脏器功能等)和病原微生物流行病学、耐药数据、药物覆盖谱以及不良反应的基础上,尽快使用抗感染药物进行经验性治疗。

4.2 细菌感染的治疗

在 CAR-T 回输后短期内患者出现发热或类似感染症状,即使考虑 CRS,也应该积极予以经验性抗菌药物治疗,同时积极进行病原微生物检查^[40]。高危患者应静脉使用能覆盖铜绿假单胞菌和其他严重革兰阴性杆菌的广谱抗菌药物;对于具有产超广谱 β -内酰胺酶(extended spectrum β lactamase, ESBL)菌定植或感染病史及产 ESBL 菌感染的高危患者,选择碳青霉烯类单药或 β 内酰胺类联合氟喹诺酮类或氨基糖苷类抗菌药物治疗^[41]。当出现病情加重或提示耐药时,应及时调整后续抗菌方案,必要时多种抗菌药物联合治疗。在抗菌药物治疗无效时,需考虑真菌、病毒和其他病原菌感染的可能,此时应尽早开始抗其他病原菌的治疗^[42]。

4.3 病毒感染的治疗

CAR-T 细胞治疗期间应通过血浆定量 PCR 动态监测疱疹病毒尤其是 CMV。如 PCR 结果为阳性或高度怀疑 CMV 感染,应开始抢先治疗,可选用更昔洛韦、膦甲酸钠和西多福韦等药物,但应注意出现突破性感染时需及时更换药物^[43]。

肝炎病毒若发生再激活,应在复核检查结果的同时,立即启动或调整抗病毒治疗方案。对未预防性使用抗病毒药物的 HBV 患者,无论肝功能是否受影响,均应立即启动治疗,尽可能在 HBV-DNA 拷贝数上升的早期无症状阶段实现有效控制,以免发展为 HBV 相关肝炎甚至肝衰竭,对已预防的患者应立即换用或联用无交叉耐药的治疗方案,使用恩替卡韦者换用替诺福韦,使用替诺福韦者换用恩替卡韦,或 2 种药物联合使用^[40],HCV 感染者应结合患者肝功能和临床情况进行抗病毒治疗^[44]。

4.4 真菌感染的治疗

侵袭性真菌感染的临床表现无特异性,病原体检出需要一定的时间,难以早期确诊,延误治疗常导致患者死亡,经验性抗真菌治疗显得尤其重要。如患者持续不明原因发热且广谱抗菌药物治疗 4~7 天无效,或起初有效但 3~7 天后再次发热,在积极寻找病因的同时,可经验性应用抗真菌药物治疗。对于疑似或确诊侵袭性真菌感染的患者,可选用抗真菌药物包括卡泊芬净、米卡芬净、伏立康唑、伊曲康唑、两性霉素 B 和泊沙康唑等,单药治疗失败或多部位感染等高危患者可选择联合治疗^[45]。

5 CAR-T 细胞治疗相关感染的预防

5.1 CAR-T 细胞治疗后的感染预防措施

由于 CAR-T 患者的免疫重建需要至少 3~6 个月^[16,40],此期间患者免疫功能低下,具有较高的感染风险。随访期一般无需针对细菌感染进行预防性用药;病毒再激活是 CAR-T 后的常见不良事件,针对疱疹科病毒可以采用阿昔洛韦预防,建议 CAR-T 后连续使用 1 年^[40,42];如患者存在乙肝既往感染,需长期使用抗乙肝药物如恩替卡韦以降低再激活风险^[46];对于血常规延迟恢复的患者,建议 CAR-T 后使用口服氟康唑预防性抗真菌治疗直至粒细胞恢复正常^[45,47];对于有真菌感染病史、既往有造血干细胞移植病史等的患者,推荐泊沙康唑、氟康唑或伏立康唑预防性抗真菌治疗^[42];建议所有患者在可耐受的情况下使用复方磺胺甲噁唑预防肺孢子菌病及其他少见感染^[18,24];所有患者均应监测免疫球蛋白水平,若 IgG<400 mg/dL 应予以免疫球蛋白替代治疗以提高机体免疫功能^[33,40,42];免疫重建后可使用疫苗对带状疱疹、流感等进行预防^[39,41]。另外,针对 CMV、HBV 等病毒应定期进行病毒 DNA 监测^[23]。

5.2 患者教育

患者在获得良好缓解进入随访阶段后,容易因精神松懈而忽视不良事件的出现。建议在随访期间加强患者教育,对患者日常生活进行指导。内容应包括创造良好的居住条件,做好防护,戴口罩勤洗手;良好的饮食条件,保持入口食物卫生;除必要

的到院随访检查外,尽量避免不必要的人员往来;出现任何不适向主管医生汇报,及时至当地医院或主管医生所在医院进行处理等,以减少感染等不良事件的发生率。

总之,CAR-T 细胞免疫治疗的疗效已得到血液科医生的广泛认可,但感染等并发症仍是影响患者生存的痛点。临床医生应重视患者感染的筛查与评估以防微杜渐,并对已出现的感染症状进行积极治疗,尽可能降低感染对患者生命的威胁。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Hirayama AV, Gauthier J, Hay KA, et al. High rate of durable complete remission in follicular lymphoma after CD19 CAR-T cell immunotherapy [J]. *Blood*, 2019, 134(7): 636-640.
- [2] Locke FL, Ghobadi A, Jacobson CA, 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.
- [3] Raje N, Berdeja J, Lin Y, et al. Anti-BCMA CAR T-Cell Therapy bb2121 in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma [J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(18): 1726-1737.
- [4] Ramos CA, Grover NS, Beaven AW, et al. Anti-CD30 CAR-T Cell Therapy in Relapsed and Refractory Hodgkin Lymphoma [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(32): 3794-3804.
- [5] Wang M, Munoz J, Goy A, et al. KTE-X19 CAR T-Cell Therapy in Relapsed or Refractory Mantle-Cell Lymphoma [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(14): 1331-1342.
- [6] Wang N, Hu X, Cao W, et al. Efficacy and safety of CAR19/22 T-cell cocktail therapy in patients with refractory/relapsed B-cell malignancies [J]. *Blood*, 2020, 135(1): 17-27.
- [7] Berdeja JG, Madduri D, Usmani SZ, et al. Ciltacabtagene autoleucel, a B-cell maturation antigen-directed chimeric antigen receptor T-cell therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CAR-TITUDE-1): a phase 1b/2 open-label study [J]. *Lancet*, 2021, 398(10297): 314-324.
- [8] Pan J, Tan Y, Wang G, et al. Donor-Derived CD7 Chimeric Antigen Receptor T Cells for T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: First-in-Human, Phase I Trial [J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(30): 3340-3351.
- [9] Wang D, Wang J, Hu G, et al. A phase 1 study of a novel fully human BCMA-targeting CAR(CT103A) in patients with relapsed/refractory multiple myeloma [J]. *Blood*, 2021, 137(21): 2890-2901.
- [10] 梅恒, 李成功, 胡豫. 嵌合抗原受体 T 细胞疗法在难治/复发多发性骨髓瘤中的研究进展 [J]. *临床血液学杂志*, 2020, 33(7): 441-445.
- [11] Cappell KM, Sherry RM, Yang JC, et al. Long-Term Follow-Up of Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor

- T-Cell Therapy[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(32): 3805-3815.
- [12] Chakraborty R, Hill BT, Majeed A, et al. Late Effects after Chimeric Antigen Receptor T cell Therapy for Lymphoid Malignancies [J]. *Transplant Cell Ther*, 2021, 27(3): 222-229.
- [13] Nastoupil LJ, Jain MD, 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.
- [14] Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, et al. Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma[J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(1): 45-56.
- [15] Abramson JS, Palomba ML, Gordon LI, et al. Liso-cabtagene 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.
- [16] Hill JA, Li D, Hay KA, et al. Infectious complications of CD19-targeted chimeric antigen receptor-modified T-cell immunotherapy[J]. *Blood*, 2018, 131(1): 121-130.
- [17] Wudhikarn K, Palomba ML, 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.
- [18] Logue JM, Zucchetti E, Bachmeier CA, et al. Immune reconstitution and associated infections following axicabtagene ciloleucel in relapsed or refractory large B-cell lymphoma[J]. *Haematologica*, 2021, 106(4): 978-986.
- [19] Vora SB, Waghmare A, Englund JA, et al. Infectious Complications Following CD19 Chimeric Antigen Receptor T-cell Therapy for Children, Adolescents, and Young Adults [J]. *Open Forum Infect Dis*, 2020, 7(5): ofaa121.
- [20] Strati P, Varma A, Adkins S, et al. Hematopoietic recovery and immune reconstitution after axicabtagene ciloleucel in patients with large B-cell lymphoma[J]. *Haematologica*, 2021, 106(10): 2667-2672.
- [21] Cordeiro A, Bezerra ED, Hirayama AV, et al. Late Events after Treatment with CD19-Targeted Chimeric Antigen Receptor Modified T Cells [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2020, 26(1): 26-33.
- [22] Park JH, Romero FA, Taur Y, et al. Cytokine Release Syndrome Grade as a Predictive Marker for Infections in Patients With Relapsed or Refractory B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia Treated With Chimeric Antigen Receptor T Cells[J]. *Clin Infect Dis*, 2018, 67(4): 533-540.
- [23] Wang D, Mao X, Que Y, et al. Viral infection/reactivation during long-term follow-up in multiple myeloma patients with anti-BCMA CAR therapy[J]. *Blood Cancer J*, 2021, 11(10): 168.
- [24] Wittmann Dayagi T, Sherman G, Bielorai B, et al. Characteristics and risk factors of infections following CD28-based CD19 CAR-T cells[J]. *Leuk Lymphoma*, 2021, 62(7): 1692-1701.
- [25] Baird JH, Epstein DJ, Tamaresis JS, et al. Immune reconstitution and infectious complications following axicabtagene ciloleucel therapy for large B-cell lymphoma[J]. *Blood Adv*, 2021, 5(1): 143-155.
- [26] Kusumoto S, Arcaini L, Hong X, et al. Risk of HBV reactivation in patients with B-cell lymphomas receiving obinutuzumab or rituximab immunochemotherapy [J]. *Blood*, 2019, 133(2): 137-146.
- [27] Wei J, Zhu X, 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 Immunother Cancer*, 2019, 7(1): 315.
- [28] Bao L, Hao C, Wang J, et al. High-Dose Cyclophosphamide Administration Orchestrates Phenotypic and Functional Alterations of Immature Dendritic Cells and Regulates Th Cell Polarization[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 775.
- [29] Fried S, Avigdor A, Bielorai B, et al. Early and late hematologic toxicity following CD19 CAR-T cells[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2019, 54(10): 1643-1650.
- [30] Lee DW, Santomaso BD, Locke FL, et al. ASTCT Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurologic Toxicity Associated with Immune Effector Cells[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2019, 25(4): 625-638.
- [31] Cain DW, Cidlowski JA. Immune regulation by glucocorticoids[J]. *Nat Rev Immunol*, 2017, 17(4): 233-247.
- [32] Bhoj VG, Arhontoulis D, Wertheim G, et al. Persistence of long-lived plasma cells and humoral immunity in individuals responding to CD19-directed CAR T-cell therapy[J]. *Blood*, 2016, 128(3): 360-370.
- [33] Hill JA, Giralt S, Torgerson TR, et al. CAR-T - and a side order of IgG, to go? -Immunoglobulin replacement in patients receiving CAR-T cell therapy[J]. *Blood Rev*, 2019, 38: 100596.
- [34] Schuster SJ, Svoboda J, Chong EA, et al. Chimeric Antigen Receptor T Cells in Refractory B-Cell Lymphomas[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(26): 2545-2554.
- [35] Donnelly JP, Chen SC, Kauffman CA, et al. Revision and Update of the Consensus Definitions of Invasive Fungal Disease From the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium[J]. *Clin Infect Dis*, 2020, 71(6): 1367-1376.
- [36] 宏基因组分析和诊断技术在急危重症感染应用专家共识组. 宏基因组分析和诊断技术在急危重症感染应用的专家共识[J]. *中华急诊医学杂志*, 2019, 28(2): 151-155.

- positive multicentric Castleman disease following rituximab-based therapy in HIV-positive patients [J]. *Blood*, 2017, 129(15): 2143-2147.
- [22] Abdallah NH, Habermann T, Buadi FK, et al. Multicentric Castleman disease: A single center experience of treatment with a focus on autologous stem cell transplantation [J]. *Am J Hematol*, 2022, 97(4): 401-410.
- [23] Casper C, Chaturvedi S, Munshi N, et al. Analysis of inflammatory and anemia-related biomarkers in a randomized, double-blind, placebo-controlled study of siltuximab (anti-IL6 monoclonal antibody) in patients with multicentric Castleman disease [J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(19): 4294-4304.
- [24] Morra DE, Pierson SK, Shilling D, et al. Predictors of response to anti-IL6 monoclonal antibody therapy (siltuximab) in idiopathic multicentric Castleman disease: secondary analyses of phase II clinical trial data [J]. *Br J Haematol*, 2019, 184(2): 232-241.
- [25] Pan Y, Cui Z, Wang S, et al. Idiopathic multicentric Castleman disease with Sjögren's syndrome and secondary membranous nephropathy: a case report and review of the literature [J]. *BMC Nephrol*, 2020, 21(1): 528.
- [26] Yu L, Tu M, Cortes J, et al. Clinical and pathological characteristics of HIV- and HHV-8-negative Castleman disease [J]. *Blood*, 2017, 129(12): 1658-1668.
- [27] Zhang L, Zhao AL, Duan MH, et al. Phase 2 study using oral thalidomide-cyclophosphamide-prednisone for idiopathic multicentric Castleman disease [J]. *Blood*, 2019, 133(16): 1720-1728.
- [28] Chen LYC, Skinnider BF, Wilson D, et al. Adrenalitis and anasarca in idiopathic multicentric Castleman's disease [J]. *Lancet*, 2021, 397(10286): 1749.
- [29] Takasawa N, Sekiguchi Y, Takahashi T, et al. A case of TAFRO syndrome, a variant of multicentric Castleman's disease, successfully treated with corticosteroid and cyclosporine [J]. *Mod Rheumatol*, 2019, 29(1): 198-202.
- [30] Shirai T, Onishi A, Waki D, et al. Successful treatment with tacrolimus in TAFRO syndrome: two case reports and literature review [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(23): e11045.
- [31] Gündüz E, Özdemir N, Bakanay SM, et al. A Rare Lymphoproliferative Disease: Castleman Disease [J]. *Turk J Hematol*, 2021, 38(4): 314-320.

(收稿日期: 2022-01-26)

(上接第 533 页)

- [37] Luo H, Wang N, Huang L, et al. Inflammatory signatures for quick diagnosis of life-threatening infection during the CAR T-cell therapy [J]. *J Immunother Cancer*, 2019, 7(1): 271.
- [38] Hay KA, Hanafi LA, Li D, et al. Kinetics and biomarkers of severe cytokine release syndrome after CD19 chimeric antigen receptor-modified T-cell therapy [J]. *Blood*, 2017, 130(21): 2295-2306.
- [39] Bartolini L, Theodore WH, Jacobson S, et al. Infection with HHV-6 and its role in epilepsy [J]. *Epilepsy Res*, 2019, 153: 34-39.
- [40] Hill JA, Seo SK. How I prevent infections in patients receiving CD19-targeted chimeric antigen receptor T cells for B-cell malignancies [J]. *Blood*, 2020, 136(8): 925-935.
- [41] Doi Y. Treatment Options for Carbapenem-resistant Gram-negative Bacterial Infections [J]. *Clin Infect Dis*, 2019, 69(Suppl 7): S565-S575.
- [42] Los-Arcos I, Iacoboni G, Aguilar-Guisado M, et al. Recommendations for screening, monitoring, prevention, and prophylaxis of infections in adult and pediatric patients receiving CAR T-cell therapy: a position paper [J]. *Infection*, 2021, 49(2): 215-231.
- [43] Jakharia N, Howard D, Riedel DJ. CMV Infection in Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Prevention and Treatment Strategies [J]. *Curr Treat Options Infect Dis*, 2021, 13(3): 123-140.
- [44] European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018 [J]. *J Hepatol*, 2018, 69(2): 461-511.
- [45] Haidar G, Dorritie K, Farah R, et al. Invasive Mold Infections After Chimeric Antigen Receptor-Modified T-Cell Therapy: A Case Series, Review of the Literature, and Implications for Prophylaxis [J]. *Clin Infect Dis*, 2020, 71(3): 672-676.
- [46] Cao W, Wei J, Wang N, et al. Entecavir prophylaxis for hepatitis B virus reactivation in patients with CAR T-cell therapy [J]. *Blood*, 2020, 136(4): 516-519.
- [47] Lewis RE, Kontoyannis DP. Chimeric Antigen Receptor T-cell Immunotherapy and Need for Prophylaxis for Invasive Mold Infections [J]. *Clin Infect Dis*, 2020, 71(7): 1802-1803.

(收稿日期: 2022-05-07)