

不同内皮活化和应激指数评分系统对多发性骨髓瘤患者 CAR-T 治疗后发生凝血功能障碍的预测效能比较^{*}

张慧芳¹ 马馥¹ 张焕新¹ 刘琼¹ 陈伟¹ 程海¹ 桑威¹ 李德鹏¹ 朱锋¹
齐昆明¹ 李护君¹ 曹江¹ 李振宇¹ 徐开林¹ 闫志凌¹

[摘要] 目的:比较不同内皮活化和应激指数(EASIX)评分预测多发性骨髓瘤患者嵌合抗原受体 T 细胞(chimeric antigen receptor T cell, CAR-T)治疗后出现凝血功能障碍的效能。方法:选取 2019 年 5 月—2022 年 10 月于徐州医科大学附属医院血液科住院治疗行 CAR-T 细胞输注、且满足入组条件的 53 例多发性骨髓瘤患者,收集临床资料进行回顾性分析。构建受试者工作特征(ROC)曲线,计算曲线下面积,并进行比较。采用单因素 logistic 回归分析 EASIX 评分(乳酸脱氢酶×肌酐/血小板)及 2 个改良 EASIX 评分[简化 EASIX(s-EASIX)即不包括肌酐的 EASIX;改良 EASIX(m-EASIX)即用 C 反应蛋白代替肌酐的 EASIX]在不同时间点与凝血功能障碍之间的关系。结果:53 例患者中,男 35 例(66%),女 18 例(34%),中位年龄为 57(31~70)岁,29 例(54.7%)患者发生了凝血功能障碍。根据 EASIX、s-EASIX、m-EASIX 评分在不同时间点 ROC 曲线下面积(area under curve, AUC)的结果表明,在淋巴细胞清除预处理前,EASIX 的 AUC 值最大(80.5%),在第 0 天、第 7 天及第 14 天,s-EASIX 的 AUC 值最大(74.3% vs 79.2% vs 75.3%, $P<0.05$)。单因素分析显示 CAR-T 细胞治疗后凝血功能障碍的发生与血小板的减少显著相关($P<0.05$)。结论:s-EASIX 评分是预测多发性骨髓瘤患者 CAR-T 细胞治疗后出现凝血功能障碍的最佳评分系统,其次是 EASIX 评分。

[关键词] 多发性骨髓瘤;CAR-T 细胞;EASIX 评分;改良 EASIX 评分;凝血功能障碍;预测效能

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2025.01.011

[中图分类号] R733.3 [文献标志码] A

Comparison in the predictive performance of different endothelial activation and stress index scoring systems for coagulation dysfunction after CAR-T therapy in patients with multiple myeloma

ZHANG Huifang MA Yu ZHANG Huanxin LIU Qiong CHEN Wei CHENG Hai
SANG Wei LI Depeng ZHU Feng QI Kunming LI Hujun CAO Jiang
LI Zhenyu XU Kailin YAN Zhiling

(Department of Hematology, the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu, 221000, China)

Corresponding author: YAN Zhiling, E-mail: hematology_md@126.com

Abstract Objective: To compare the efficacy of different endothelial activation and stress index (EASIX) scores in predicting coagulation dysfunction after chimeric antigen receptor T cell (CAR-T) therapy in patients with multiple myeloma. **Methods:** A total of 53 patients with multiple myeloma who underwent CAR-T cell transfusion in the department of hematology, affiliated hospital of Xuzhou Medical University from May 2019 to October 2022 and met the enrollment conditions were selected and the clinical data were collected for retrospective analysis. The receiver operating characteristic curve was constructed, the area under the curve was calculated and compared with each other. The major logistic regression analysis was used to analyze the relationship between coagulation dysfunction and scoring systems of EASIX (lactate dehydrogenase × creatinine / platelet) and the two modified EASIX (simplified EASIX [s-EASIX] was EASIX excluding creatinine; modified EASIX [m-EASIX] was EASIX substituting CRP for creatinine) at different time points. **Results:** Among the 53 patients, 35 (66%) were males and 18

^{*}基金项目:江苏省卫健委面上项目(No:M2022103)

¹徐州医科大学附属医院血液科(江苏徐州,221000)

通信作者:闫志凌,E-mail:hematology_md@126.com

引用本文:张慧芳,马馥,张焕新,等.不同内皮活化和应激指数评分系统对多发性骨髓瘤患者 CAR-T 治疗后发生凝血功能障碍的预测效能比较[J].临床血液学杂志,2025,38(1):58-62,68. DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2025.01.011.

(34%) were females, with a median age of 57(31-70) years, and coagulation disorders occurred in 29(54.7%) patients. The results based on the area under curve(AUC) of EASIX, s-EASIX, and m-EASIX scores at different time points of the ROC curve showed that the AUC value of EASIX was the highest(80.5%) before lymphocyte clearance pretreatment, and the AUC value of s-EASIX was the highest on days 0, 7, and 14(74.3% vs 79.2% vs 75.3%, $P < 0.05$). The univariate analysis showed that the occurrence of coagulation dysfunction was significantly associated with the decrease in platelets after CAR-T cell therapy($P < 0.05$). **Conclusion:** The s-EASIX score is the best scoring system for predicting coagulation dysfunction after CAR-T cell therapy in patients with multiple myeloma, followed by the EASIX score.

Key words multiple myeloma; CAR-T cells; EASIX score; modified EASIX score; coagulation dysfunction; predictive performance

嵌合抗原受体-T(chimeric antigen receptor-T, CAR-T)细胞疗法是一种革命性的治疗方法,在血液肿瘤学领域取得了突破性进展,对于复发难治性多发性骨髓瘤较传统治疗具有更高的有效率^[1]。但是, CAR-T 细胞治疗也会引起治疗相关毒性,其中,凝血功能障碍是一种常见的不良事件,甚至可能导致严重出血事件。CAR-T 细胞相关凝血病(CAR-T-cell-associated coagulopathy, CARAC)是一种临床综合征,其特征是出血和(或)血栓形成并且伴血小板减少和凝血功能异常,主要发生在 CAR-T 细胞输注后 28 d 内^[2]。在 CAR-T 细胞治疗期间,超过 50% 的患者会出现血小板减少症或至少 1 种凝血异常,血栓事件的发生率为 6.9%~11.0%^[3]。因此,有效地预测和管理凝血异常是非常重要的。

内皮活化和应激指数(EASIX)评分[乳酸脱氢酶(LDH)×肌酐/PLT]是 2017 年 Luft 等^[4]提出预测同种异体干细胞移植后急性移植物抗宿主病患者结局的预后评分系统。内皮系统的稳态和完整对于维持凝血系统的稳定非常重要,多个研究显示, CAR-T 细胞治疗期间伴内皮细胞的激活,活化的内皮细胞主要释放前列环素和一氧化氮,从而影响血小板的聚集和凝血功能^[5], EASIX 评分可用于评估内皮功能障碍,因此,它可用来评估凝血功能障碍。在 CAR-T 细胞治疗中,多个研究团队报道了 EASIX 评分以及改良的 EASIX 评分与 CAR-T 细胞治疗后并发严重细胞因子释放综合征(cytokine release syndrome, CRS)和免疫效应细胞相关神经毒性综合征(immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS)相关^[6],也有团队报道了 IL-10 联合 EASIX 评分可预测抗 CD19 CAR-T 细胞治疗后的出血事件^[7]。多发性骨髓瘤患者接受 CAR-T 细胞治疗时有相对较严重的血液学毒性,其中 3~4 级血小板减少发生率为 62%^[8],如同时伴有凝血功能障碍将明显增加患者的出血风险,基于此,更早地预测凝血功能障碍对于提高 CAR-T 治疗后的管理有重要的价值。然而,目前尚没有研究报道 EASIX 及改良 EASIX 评分在多发性骨髓瘤患者 CAR-T 治疗后发生凝血功

能障碍的预测效能以及不同评分系统的预测效能是否一致。本研究旨在比较不同 EASIX 评分系统对多发性骨髓瘤患者 CAR-T 治疗后发生凝血功能障碍的预测效能。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取 2019 年 5 月—2022 年 10 月于徐州医科大学附属医院血液科住院治疗行 CAR-T 细胞输注的多发性骨髓瘤患者。纳入标准:①所有入组患者均满足国际骨髓瘤工作组定义的复发难治性多发性骨髓瘤;②病历资料完整,且完成了全流程 CAR-T 细胞治疗;③患者均具有正常语言沟通能力,同时可配合完成相关调查。排除标准:①基线时存在凝血功能障碍的患者[凝血酶原时间(PT)延长超过正常上限 3 s 及以上,激活的部分凝血活酶时间(APTT)延长超过正常上限 10 s 及以上,纤维蛋白原浓度 <1.5 mg/dL];②抗凝预防治疗的患者以及已经血栓形成且进行抗凝治疗的患者;③有明显感染迹象或其他已知可引起凝血功能障碍疾病的患者;④基线时存在肌酐异常的患者。其中符合标准的共 53 例。

1.2 预处理方案

所有患者在输注 CAR-T 细胞前均接受以氟达拉滨联合环磷酰胺(FC)预处理方案(氟达拉滨:30 mg/m²×3 d,环磷酰胺:750 mg/m²×1 d)。

1.3 数据收集

筛选患者的临床数据,包括患者的一般特征、输注靶点、治疗线数、是否接受自体造血干细胞移植。实验室指标包括凝血功能、C 反应蛋白(CRP)、LDH、肌酐。记录的时间点包括淋巴细胞清除预处理前、输注后第 0、7、14 天。

1.4 凝血参数分级及毒性评估

血小板减少症、低纤维蛋白原血症、国际标准化比值(INR)升高和 APTT 延长的分级根据不良事件通用术语标准 5.0 版进行^[9]。D-二聚体、凝血酶时间(TT)、PT、抗凝血酶Ⅲ(AT-Ⅲ)和纤维蛋白降解产物(FDP)的分级评估参考了国际血栓与止血协会的评分系统^[10]。CRS 和 ICANS 的评估依据美国移植与细胞治疗学会指南^[11]。

1.5 EASIX 及改良 EASIX 的计算

EASIX 评分是一种内皮功能障碍相关生物标志物,由 LDH、肌酐和血小板计数(PLT)组成,具体公式为: $EASIX = LDH \times 肌酐 / PLT$ 。简化 EASIX (s-EASIX) = LDH / PLT 。改良 EASIX (m-EASIX) = $LDH \times CRP / PLT$ 。

1.6 统计学处理

采用 SPSS 26.0 和 R 软件(版本 4.2.0)进行统计学分析。进行单因素 logistic 回归以分析与凝血功能障碍有关的预测因子。构建受试者工作特征(receiver operating characteristic,ROC)曲线,并评估曲线下面积(area under curve,AUC),以选择具有最高判别能力的公式。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者基线特征

依据入组与排除标准,共有 53 例患者纳入研究。患者的中位年龄为 57(31~70)岁,其中男 35 例,女 18 例。53 例患者中,ISS 分期:Ⅰ期 9 例,Ⅱ期 26 例,Ⅲ期 18 例;24 例患者输注 CD19+BCMA (B-cell Maturation Antigen)CAR-T 细胞,15 例输注 BCMA CAR-T 细胞,5 例输注 CD138+BCMA CAR-T 细胞,9 例患者输注 GPRC5D CAR-T 细胞;既往治疗的中位线数为 4(2~8)线;13 例患者接受过自体造血干细胞移植;47 例患者发生 CRS,其中 5 例患者发生重度(3~4 级)CRS;2 例患者发生 ICANS,其中 1 例患者发生重度(3~4 级)ICANS;29 例患者发生凝血功能障碍,见表 1。

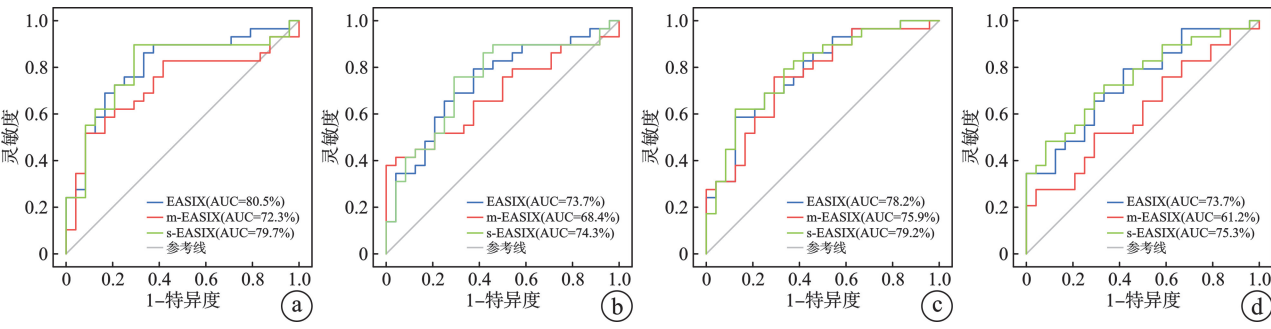
2.2 EASIX 及改良 EASIX 评分预测多发性骨髓瘤患者 CAR-T 细胞输注后出现凝血功能障碍的临床效能

根据 ROC 曲线,计算 EASIX、s-EASIX、m-EASIX 评分在不同时间点的 AUC 分别为:淋巴细胞清除预处理前:80.5%、79.7%、72.3%;第 0 天:73.7%、74.3%、68.4%;第 7 天:78.2%、

79.2%、75.9%;第 14 天:73.7%、75.3%、61.2%,见图 1、表 2。EASIX、s-EASIX、m-EASIX 评分在不同时间点的 ROC 曲线分析结果见表 2。在淋巴细胞清除预处理前,EASIX 的 AUC 值最大,差异有统计学意义($P < 0.05$),在第 0 天、第 7 天及第 14 天,s-EASIX 的 AUC 值最大,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表 1 所有 CAR-T 治疗患者的基线特征
例(%),中位数(范围)

变量	总计(n=53)
性别	
女	18(34.0)
男	35(66.0)
年龄/岁	57(31~70)
ISS 分期	
Ⅰ期	9(17.0)
Ⅱ期	26(49.1)
Ⅲ期	18(34.0)
既往治疗线/线	4(2~8)
自体造血干细胞移植	
无	40(75.5)
有	13(24.5)
CRS 分级	
1~2 级	42(79.2)
3~4 级	5(9.4)
ICANS 分级	
1~2 级	1(1.9)
3~4 级	1(1.9)
凝血功能障碍	
无	24(45.3)
有	29(54.7)



a: EASIX、m-EASIX、s-EASIX 在淋巴细胞清除预处理前的 ROC 曲线; b: EASIX、m-EASIX、s-EASIX 在第 0 天的 ROC 曲线; c: EASIX、m-EASIX、s-EASIX 在第 7 天的 ROC 曲线; d: EASIX、m-EASIX、s-EASIX 在第 14 天的 ROC 曲线。

图 1 EASIX、s-EASIX、m-EASIX 在不同时间点的 ROC 曲线分析

2.3 不同内皮活化和应激指数评分中各个变量与凝血功能障碍发生的关系

为了研究 EASIX、s-EASIX、m-EASIX 评分中包含的各个变量的作用,采用单因素回归分析探讨 LDH、肌酐、CRP 和 PLT 与凝血功能障碍发病的关联。单因素分析显示在各个时间点,CAR-T 细胞治疗后凝血功能障碍的发生与血小板的减少显

著相关,差异有统计学意义($P<0.05$)。在第 14 天,CAR-T 细胞治疗后凝血功能障碍的发生与 LDH 相关,差异有统计学意义($P<0.05$)。但是,淋巴细胞清除预处理前、输注后第 0、7、14 天的肌酐、CRP 水平及淋巴细胞清除预处理前、第 0 天、第 7 天的 LDH 与凝血功能障碍之间无相关性,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 3。

表 2 EASIX、m-EASIX、s-EASIX 评分在各个时间点 ROC 曲线参数值

评分	AUC/%	灵敏度	特异度	约登指数	最佳截断值	P
淋巴细胞清除预处理前						
EASIX	80.5	0.862	0.667	0.529	1.41	<0.01
m-EASIX	72.3	0.517	0.917	0.434	82.99	<0.01
s-EASIX	79.7	0.897	0.708	0.605	1.98	<0.01
第 0 天						
EASIX	73.7	0.793	0.625	0.418	1.51	<0.01
m-EASIX	68.4	0.379	1.000	0.379	198.81	0.022
s-EASIX	74.3	0.759	0.708	0.467	2.46	<0.01
第 7 天						
EASIX1	78.2	0.586	0.875	0.461	4.91	<0.01
m-EASIX1	75.9	0.759	0.708	0.467	45.12	<0.01
s-EASIX1	79.2	0.621	0.875	0.496	6.16	<0.01
第 14 天						
EASIX	73.7	0.793	0.583	0.376	3.55	<0.01
m-EASIX	61.2	0.276	0.958	0.234	1 401.63	0.163
s-EASIX	75.3	0.483	0.917	0.399	26.77	<0.01

表 3 各个评分中包含的单个变量与凝血功能障碍的关系

变量	例数	OR(95%CI)	P
淋巴细胞清除预处理前			
LDH	53	1.003(0.999~1.007)	0.099
肌酐	53	21.457(0.285~1 618.127)	0.159
CRP	53	1.002(0.981~1.024)	0.850
PLT	53	0.984(0.975~0.994)	<0.010
第 0 天			
LDH	53	1.002(0.998~1.006)	0.237
肌酐	53	4.892(0.069~348.937)	0.466
CRP	53	1.012(0.993~1.031)	0.226
PLT	53	0.987(0.977~0.996)	<0.010
第 7 天			
LDH	53	1.001(0.999~1.004)	0.230
肌酐	53	1.908(0.314~11.588)	0.483
CRP	53	1.011(0.995~1.027)	0.182
PLT	53	0.985(0.975~0.995)	<0.010
第 14 天			
LDH	53	1.003(1.001~1.005)	0.016
肌酐	53	1.836(0.183~18.438)	0.606
CRP	53	1.008(0.995~1.021)	0.215
PLT	53	0.988(0.977~0.998)	0.019

3 讨论

CAR-T 细胞治疗作为一种新型靶向免疫疗法,已在多发性骨髓瘤中取得较好的疗效,特别是靶向 BCMA CAR-T 细胞治疗取得了令人非常满意的疗效^[12]。但 CAR-T 细胞治疗的不良反应(包括 CRS、ICANS、巨噬细胞活化综合征、凝血功能障碍等)也不容忽视。凝血功能障碍是一种常见且可能危及生命的并发症^[13],全面、准确地评估多发性骨髓瘤患者 CAR-T 治疗后出现的凝血功能障碍并对其采取个体化的治疗至关重要。本研究通过回顾性分析 53 例经 CAR-T 治疗后的多发性骨髓瘤患者的临床资料,发现 EASIX 及改良 EASIX 评分与多发性骨髓瘤患者经 CAR-T 治疗后发生凝血功能障碍的发生有相关性,且在一定程度上可以作为预测多发性骨髓瘤患者 CAR-T 治疗后发生凝血功能障碍的指标。

本研究中,根据 ROC 曲线分析结果表明,在淋巴细胞清除预处理前,EASIX 的 AUC 值最大,在第 0 天、第 7 天及第 14 天,s-EASIX 的 AUC 值最大。评估 EASIX 中每个变量时,CAR-T 细胞输注前和输注后低 PLT 与凝血功能障碍发生密切相关。因此,本研究结果显示,EASIX、m-EASIX 及 s-EASIX 评分均可以预测多发性骨髓瘤患者

CAR-T 细胞治疗后出现的凝血功能障碍,且 s-EASIX 评分预测效能最高,其次是 EASIX 评分。当然,在既往研究中改良 EASIX 评分在评估严重 CRS/ICANS 方面也显示出较高的预测能力^[6-7],同时,也有研究表明 EASIX 评分联合 IL-10 可以预测 B 细胞急性淋巴细胞白血病及非霍奇金淋巴瘤经 CD19 CAR-T 治疗后的出血事件^[14]。尽管这些评分尚未纳入 CAR-T 相关并发症管理共识或指南,但临床研究显示其在预测 CARAC 中有积极价值,有助于在 CAR-T 细胞输注之前评估 CARAC 的发生风险,指导临床实现个体化管理。

EASIX、s-EASIX 及 m-EASIX 是基于 LDH、肌酐、PLT、CRP 开发的一项反映血管内皮功能障碍的指标。研究证实,内皮功能障碍与 CAR-T 治疗后出现的凝血病密切相关^[15]。LDH 是一种参与糖酵解的酶,在调节肿瘤细胞能量代谢中发挥重要作用,其高水平表达与 CAR-T 细胞免疫治疗后出现的不良反应相关,同时 LDH 水平对 CAR-T 治疗后临床疗效具有预测价值^[16]。血小板在血管内皮生成和维持内皮完整性中起重要作用^[17-18],血小板减少会阻碍内皮祖细胞向成熟内皮细胞的分化以及影响成熟内皮细胞的迁移^[19]。此外,血小板减少也是多发性骨髓瘤患者 CAR-T 治疗后常见的血液学不良反应^[20]。在接受 CAR-T 细胞治疗的患者中,较高的疾病负荷、自体或同种异体移植在内的大量预处理以及全身炎症反应综合征都可能导致血小板减少^[21-22]。肾功能损伤是多发性骨髓瘤患者常见临床表现之一,约半数复发难治性多发性骨髓瘤患者伴肾功能不全,经 CAR-T 治疗后的多发性骨髓瘤患者常表现为一过性的肾功能损害,高血肌酐水平是 CAR-T 细胞治疗后出现不良反应的独立危险因素^[23]。CRP 是炎症标志物,有研究报道,CRP 可预测 CAR-T 相关毒性^[24]。因此,在治疗前评估内皮功能障碍将有助于预测多发性骨髓瘤患者 CAR-T 治疗后凝血功能障碍的发生。既往研究报道,患者经 CAR-T 细胞疗法后出现凝血参数的改变与高肿瘤负荷、既往治疗线数多、基线时血小板低密切相关^[9],同时淋巴细胞清除预处理前及 CAR-T 细胞输注后出现的血小板减少与骨髓浸润及既往治疗线数多相关^[25-26]。本研究发现,低血小板与凝血功能障碍的发生显著相关,LDH、肌酐及 CRP 与凝血功能障碍之间没有关联。因此,根据本研究结果,s-EASIX 评分系统作为多发性骨髓瘤患者 CAR-T 细胞治疗后出现凝血功能障碍的评估效能最佳,其中血小板减少是主要的影响因素。

本研究是一项单中心、小样本的回顾性分析,同时由于缺乏验证队列,因此,需要更大样本量的前瞻性对照研究验证。但是,EASIX 及改良 EASIX 评分的基础指标在临床中容易获得,且评估简

洁易开展,具有很好的临床适用性。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Zhang X, Zhang H, Lan H, et al. CAR-T cell therapy in multiple myeloma: Current limitations and potential strategies[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1101495.
- [2] Mei H, Chen F, Han Y, et al. Chinese expert consensus on the management of chimeric antigen receptor T cell therapy-associated coagulopathy[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2022, 135(14): 1639-1641.
- [3] Ishihara T, Arai Y, Morita M, et al. Suppressed Fibrinolytic Activity Demonstrated By Simultaneous Thrombin and Plasmin Generation Assay during Cytokine Release Syndrome after CD19 Chimeric Antigen Receptor-Modified T-Cell Therapy [J]. *Blood*, 2021, 138(Supplement 1): 4807.
- [4] Luft T, Benner A, Jodele S, et al. EASIX in patients with acute graft-versus-host disease: a retrospective cohort analysis[J]. *Lancet Haematol*, 2017, 4(9): e414-e423.
- [5] Krüger-Genge A, Blocki A, Franke RP, et al. Vascular Endothelial Cell Biology: An Update[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(18): 4411.
- [6] Zhao Y, Zhang X, Zhang M, et al. Modified EASIX scores predict severe CRS/ICANS in patients with acute myeloid leukemia following CLL1 CAR-T cell therapy[J]. *Ann Hematol*, 2024, 103(3): 969-980.
- [7] Pennisi M, Sanchez-Escamilla M, Flynn JR, et al. Modified EASIX predicts severe cytokine release syndrome and neurotoxicity after chimeric antigen receptor T cells[J]. *Blood Adv*, 2021, 5(17): 3397-3406.
- [8] Song GY, Jung SH, Kim K, et al. Endothelial activation and stress index (EASIX) is a reliable predictor for overall survival in patients with multiple myeloma [J]. *BMC Cancer*, 2020, 20(1): 803.
- [9] Wang Y, Qi K, Cheng H, et al. Coagulation Disorders after Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy: Analysis of 100 Patients with Relapsed and Refractory Hematologic Malignancies [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2020, 26(5): 865-875.
- [10] Buechner J, Grupp SA, Hiramatsu H, et al. Practical guidelines for monitoring and management of coagulopathy following tisagenlecleucel CAR T-cell therapy [J]. *Blood Adv*, 2021, 5(2): 593-601.
- [11] Santomaso BD, Nastoupil LJ, Adkins S, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy: ASCO Guideline [J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(35): 3978-3992.
- [12] Bruno B, Wäsch R, Engelhardt M, et al. European Myeloma Network perspective on CAR T-Cell therapies for multiple myeloma [J]. *Haematologica*, 2021, 106(8): 2054-2065.

- residual disease monitoring in patients with t(16;21) acute myelogenous leukemia undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2018, 24(1):163-168.
- [18] 韩梦媛, 谭业辉, 胡瑞萍, 等. TLS-ERG 融合基因阳性急性髓系白血病 9 例并文献复习[J]. *白血病·淋巴瘤*, 2022, 31(10):603-605.
- [19] Zhou Z, Zhuo N, Zhou Y, et al. Identification of the characteristics and prognostic impact of FUS::ERG and RUNX1::CBFA2T3 fusion genes in adult acute myeloid leukemia patients[J]. *Am J Hematol*, 2024, 99(7):1441-1444.
- [20] Noort S, Zimmermann M, Reinhardt D, et al. Prognostic impact of t(16;21)(p11;q22) and t(16;21)(q24;q22) in pediatric AML: a retrospective study by the I-BFM Study Group [J]. *Blood*, 2018, 132(15):1584-1592.
- [21] Tomizawa D, Yoshida M, Kondo T, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for children and adolescents with high-risk cytogenetic AML: distinctly poor outcomes of FUS-ERG-positive cases[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2019, 54(3):393-401.
- [22] Keino D, Mori T, Morimoto M, et al. Salvage therapy with azacitidine for pediatric acute myeloid leukemia with t(16;21)(p11;q22)/FUS-ERG and early relapse after allogeneic blood stem cell transplantation: A case report[J]. *Clin Case Rep*, 2019, 7(11):2149-2152.
- [23] Teshima K, Ikeda S, Abe K, et al. Acute Myeloid Leukemia Harboring the t(16;21)(p11;q22) Translocation Treated With Venetoclax Plus Azacitidine After Cord Blood Transplantation [J]. *Cureus*, 2023, 15(7):e42215.
- [24] Buteyn NJ, Burke CG, Smith JL, et al. EZH2-Mediated MHC Class II Silencing Drives Immune Evasion in AML with t(16;21)(FUS-ERG)[J]. *Blood*, 2021, 138(Supple 1):374.
- [25] Yao S, Jianlin C, Yarong L, et al. Donor-Derived CD123-Targeted CAR T Cell Serves as a RIC Regimen for Haploidentical Transplantation in a Patient With FUS-ERG + AML [J]. *Front Oncol*, 2019, 9:1358.
- (收稿日期:2024-06-04;修回日期:2024-11-22)

(上接第 62 页)

- [13] Lee DW, Santomasso 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.
- [14] Wang X, Li C, Luo W, et al. IL-10 plus the EASIX score predict bleeding events after anti-CD19 CAR T-cell therapy [J]. *Ann Hematol*, 2023, 102(12):3575-3585.
- [15] Jess J, Yates B, Dulau-Florea A, et al. CD22 CAR T-cell associated hematologic toxicities, endothelial activation and relationship to neurotoxicity[J]. *J Immunother Cancer*, 2023, 11(6):e005898.
- [16] Chopra J, Joist JH, Webster RO. Loss of 51 chromium, lactate dehydrogenase, and 111indium as indicators of endothelial cell injury[J]. *Lab Invest*, 1987, 57(5):578-584.
- [17] Nachman RL, Rafii S. Platelets, petechiae, and preservation of the vascular wall[J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(12):1261-1270.
- [18] Cadamuro M, Brivio S, Mertens J, et al. Platelet-derived growth factor-D enables liver myofibroblasts to promote tumor lymphangiogenesis in cholangiocarcinoma[J]. *J Hepatol*, 2019, 70(4):700-709.
- [19] Sun Y, Liu XL, Zhang D, et al. Platelet-Derived Exosomes Affect the Proliferation and Migration of Human Umbilical Vein Endothelial Cells Via miR-126 [J]. *Curr Vasc Pharmacol*, 2019, 17(4):379-387.
- [20] Du M, Huang L, Kou H, et al. Case Report: ITP Treatment After CAR-T Cell Therapy in Patients With Multiple Myeloma[J]. *Front Immunol*, 2022, 13:898341.
- [21] Wudhikarn K, Pennisi M, Garcia-Recio M, et al. DL-BCL 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.
- [22] Jain T, Knezevic A, Pennisi M, et al. Hematopoietic recovery in patients receiving chimeric antigen receptor T-cell therapy for hematologic malignancies[J]. *Blood Adv*, 2020, 4(15):3776-3787.
- [23] 吕雨琦, 张明明, 魏国庆, 等. BCMA 靶向的嵌合抗原受体 T 细胞治疗复发/难治多发性骨髓瘤患者发生急性肾损伤的危险因素[J]. *浙江大学学报(医学版)*, 2022, 51(2):137-143.
- [24] Greenbaum U, Strati P, Saliba RM, et al. CRP and ferritin in addition to the EASIX score predict CAR-T-related toxicity [J]. *Blood Adv*, 2021, 5(14):2799-2806.
- [25] Nissani A, Lev-Ari S, Meirson T, et al. Comparison of non-myeloablative lymphodepleting preconditioning regimens in patients undergoing adoptive T cell therapy[J]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9(5):e001743.
- [26] Ferreyro BL, Scales DC, Wunsch H, et al. Critical illness in patients with hematologic malignancy: a population-based cohort study[J]. *Intensive Care Med*, 2021, 47(10):1104-1114.
- (收稿日期:2024-08-28)