· 综述 ·

聚焦血液肿瘤患者 CAR-T 治疗后细胞因子释放综合征*

李凌浩[1]　宫文洁[1]　吴德沛[1]　薛胜利[1]

［摘要］ 细胞因子释放综合征(cytokine release syndrome,CRS)是嵌合抗原受体(chimeric antigen receptor,CAR)T 细胞免疫治疗最主要的并发症,其发病涉及巨噬细胞等释放大量细胞因子损伤相应器官。为尽早识别和应对 CRS,探索其预测指标的研究正在积极进行中,新的预防和治疗方法也不断涌现。

［关键词］ 细胞因子释放综合征;嵌合抗原受体 T 细胞;血液肿瘤
DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2025.01.015
［中图分类号］ R733　［文献标志码］ A

CAR-T cell therapy associated cytokine release syndrome in hematologic tumors

LI Linghao　GONG Wenjie　WU Depei　XUE Shengli
(Department of Hematology, the First Affiliated Hospital of Soochow University, Jiangsu Institute of Hematology, National Clinical Research Center for Hematologic Diseases, Suzhou, Jiangsu, 215006, China)
Corresponding author: XUE Shengli, E-mail: slxue@suda.edu.cn

Abstract Cytokine release syndrome (CRS) represents a common and critical complication associated with chimeric antigen receptor (CAR) T cell immunotherapy, characterized by the pathogenesis involving macrophage-mediated cytokine overproduction, which subsequently leads to organ damage. To facilitate early identification and intervention of CRS, ongoing research is focused on elucidating its predictive markers, alongside the development of novel preventive and therapeutic strategies.

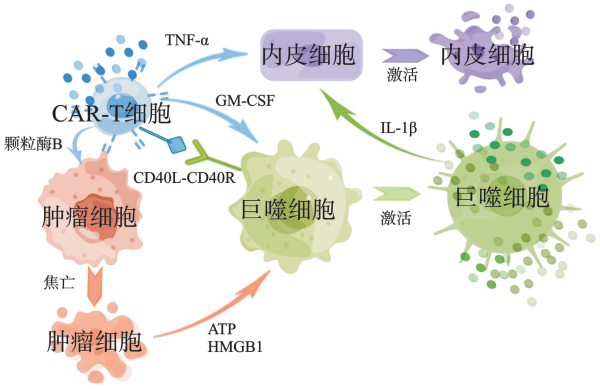
Key words cytokine release syndrome; chimeric antigen receptor T-cells; hematological malignancy

嵌合抗原受体(chimeric antigen receptor,CAR)T 细胞已在血液系统恶性肿瘤方面取得突破性的治疗效果,但 CAR-T 治疗后引发的细胞因子释放综合征(cytokine release syndrome,CRS)发生非常普遍,严重的可危及患者生命,是 CAR-T 临床治疗中的主要挑战之一,也成为近年来研究的重点和热点。本文聚焦血液肿瘤患者 CAR-T 治疗后 CRS,从发病机制、预测指标、预防和治疗 3 个方面就相关文献进行综述,以期深入全面地了解该领域现状及进展。

1　发病机制

1.1　细胞因子来源

CAR-T 细胞在肿瘤相关抗原刺激下高度活化和增殖,在杀伤肿瘤细胞的同时,与周围细胞相互作用激活免疫系统,产生的细胞因子正反馈循环诱导一系列细胞大量释放细胞因子加强炎症反应,导致 CRS 的发生(图 1)。



GM-CSF:粒细胞巨噬细胞集落刺激因子;TNF-α:肿瘤坏死因子 α;ATP:三磷酸腺苷;HMGB1:高迁移率族蛋白 B1;IL-1β:白细胞介素 1β。

图 1　CAR-T 相关 CRS 细胞因子来源示意图

*基金项目:江苏省自然科学基金(No:BK20221235)
[1]苏州大学附属第一医院血液科 江苏省血液研究所 国家血液系统疾病临床医学研究中心(江苏苏州,215006)
通信作者:薛胜利,E-mail:slxue@suda.edu.cn

引用本文:李凌浩,宫文洁,吴德沛,等.聚焦血液肿瘤患者 CAR-T 治疗后细胞因子释放综合征[J].临床血液学杂志,2025,38(1):77-83.DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2025.01.015.

巨噬细胞在 CAR-T 治疗相关 CRS 过程中数量明显增加并发挥重要作用[1-2]，是大量细胞因子的主要来源。CAR-T 细胞可能通过 2 种方式活化巨噬细胞使其释放细胞因子(图 1)：①CAR-T 细胞释放 GM-CSF 促进巨噬细胞活化。CAR-T 治疗相关 CRS 过程中 GM-CSF 水平上调[3]，敲除 CAR-T 细胞中 GM-CSF 基因导致 GM-CSF 水平降低[3-4]，提示 CAR-T 细胞是该过程中 GM-CSF 的主要来源。GM-CSF 与巨噬细胞表面 GM-CSF 受体结合，诱导单核巨噬细胞分化为产生炎性细胞因子的 M1 巨噬细胞，激活转录通路促进其分泌炎性细胞因子、产生活性氧和吞噬作用导致组织损伤[5]，应用抗体中和或基因干扰 GM-CSF 明显降低巨噬细胞分泌白细胞介素(interleukin，IL)-6[6]。②CAR-T 细胞通过 CD40 L-CD40R 轴直接激活巨噬细胞。CAR-T 细胞经抗原刺激活化后表面 CD40 L 表达上调，直接结合巨噬细胞表面 CD40R 导致其激活释放细胞因子，应用抗体中和或基因干扰 CD40 L 显著降低巨噬细胞分泌 IL-6[6]。③CAR-T 细胞导致肿瘤细胞发生焦亡释放损伤相关分子模式分子(damage-associated molecular pattern molecules，DAMPs)间接活化巨噬细胞。CAR-T 细胞通过释放颗粒酶 B 来快速激活肿瘤细胞中的 caspase 3，后者继而裂解膜成孔蛋白 gasdermin E(GSDME)，导致靶细胞广泛的焦亡[7]。焦亡的靶细胞释放大量 DAMPs[7]，促使巨噬细胞释放大量促炎细胞因子引发 CRS[2,7-8]。

此外，CAR-T 细胞自身也释放部分细胞因子参与 CRS，主要包括 TNF-α、IL-8、干扰素(interferon，IFN)-γ 和 GM-CSF[9]。CAR-T 治疗过程中，血管内皮细胞直接暴露于各种刺激发生活化和损伤，还促进炎症的发生和持续，是 CRS 中 IL-6 的重要来源[10]。

1.2 主要细胞因子及其效应

1.2.1 IL-6 IL-6 是 CAR-T 治疗相关的 CRS 中极为重要的一种细胞因子，主要来自巨噬细胞[8]。B 细胞白血病焦亡液中高表达一种名为 HMGB1 的 DAMPs[7]，其通过激活 NF-κB、激活蛋白 1(activator protein 1，AP-1)和信号转导和转录激活因子 3(signal transducer and activator of transcription 3，STAT3)等转录因子[11]，直接刺激巨噬细胞产生 IL-6[7]。另外活化的 CAR-T 细胞也产生 IL-6[12]。

IL-6 可与膜结合受体 IL-6R 和可溶性受体(soluble IL6 receptor，sIL6R)结合形成复合物，再结合细胞膜上的 gp130，进而激活 JAK/STAT 通路，在促进炎症反应中发挥重要作用。高水平的 IL-6 可导致内皮激活、低血压、补体系统激活、凝血级联以及随后的血管内凝血扩散、肺功能障碍、心肌功能障碍和其他病理生理过程[13]。IL-6 增加血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor，VEGF)的表达，降低 E-钙黏蛋白的表达，从而增加血管通透性使得血管应激丧失[13]。IL-6 诱导中性粒细胞和成纤维细胞向肺上皮细胞迁移，从而导致胶原蛋白、纤维蛋白沉积增加和肺组织损伤可能[13]。CRS 与凝血功能障碍间形成一个相互作用的网络，其中组织因子(tissue factor，TF)、凝血因子(Factor)X、FXⅡ、p-选择素和 IL-6 起着不可忽视的作用[14]。

1.2.2 IL-1 CAR-T 细胞处理 B 细胞白血病的焦亡液中 ATP 浓度增加 14～26 倍[7]，可广泛激活炎症小体 NLRP3，其促进巨噬细胞中的炎性小体效应分子 Caspase 1 激活，继而裂解 IL-1β 前体生成 IL-1β，Caspase 1 还裂解活化膜成孔蛋白 GSDMD 导致 IL-1β 及其他促炎因子的释放[7]。另外活化的 CAR-T 细胞也产生少量的 IL-1[2]。

IL-1 被推测为 CRS 的起始因子[8]，其过度激活可激发炎症瀑布效应，导致包括 IL-6 在内的炎性因子分泌而产生全身反应[15]。IL-1β 通过上调黏附分子 E 选择素(E-selectin)、血管细胞黏附分子-1(vascular cell adhesion molecule-1，VCAM1)和细胞间黏附分子(intercellular adhesion molecule 1，ICAM1)表达而高度激活内皮细胞[9]，血管内皮细胞活化导致其结构和功能损伤，造成毛细血管渗漏、低血压、组织缺血缺氧等病理改变。除了 CRS，IL-1 还与 CAR-T 导致的免疫效应细胞相关神经毒性综合征(immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome，ICANS)相关[8]。

1.2.3 TNF-α 和 IFN-γ TNF-α 主要来自 CAR-T 细胞[9]。介导炎症反应的 TNF 受体 1(TNFR1)是内皮细胞膜上主要的 TNF-α 受体，TNF-α 与 TNFR1 结合后上调黏附分子(E-selectin、VCAM1、ICAM1)和细胞因子(IL-6、IL-8、MCP-1)以及 TF 的表达，通过 MAPK 和 NF-κB 通路诱导内皮细胞活化[9]，还强烈激活 NF-κB 信号通路及下游炎症相关基因参与 CRS 发生[16]。TNF-α 已在临床患者中被证实与 CAR-T 治疗相关出血显著相关[17]。

单核巨噬细胞和 CAR-T 细胞均分泌 IFN-γ[9]。IFN-γ 可激活巨噬细胞，促进一氧化氮合成，诱导上皮细胞死亡[18]。CAR-T 治疗淋巴瘤小鼠发生 CRS，细胞因子 IFN-γ 和 IL-6 水平升高促进造血干细胞凋亡而导致骨髓抑制[19]。

2 CRS 相关指标

2.1 CRS 等级预测指标

Wei 等[20]通过生信分析发现 128 种与 CAR-T

治疗后 CRS 密切相关的细胞因子，其中 IL-6 对 CRS 等级预测贡献最大，IL-10 和 IFN-γ 贡献显著。IL-6、TNF-α、IL-8 水平峰值与 CRS 水平相关已在临床试验结果中被证实[21]。值得注意的是，一些患者的基线细胞因子水平可能很高，因此最好以细胞因子水平的倍数增加、净增加或变化率作为标准。CTL019 注射后的 1 个月内，发生 4～5 级 CRS 患者的 IFN-γ、IL-6、IL-8、sIL2Rα、sgp130、sIL6R、单核细胞趋化蛋白 1（monocyte chemoattractant protein-1，MCP1）/CCL2、巨噬细胞炎症蛋白（macrophage inflammatory protein，MIP）1α/CCL3、MIP1β/CCL4 和 GM-CSF 水平明显高于 0～3 级 CRS 患者，其中 sgp130 和 IFN-γ 在 CAR-T 输注 3 d 内未发生严重 CRS 前即到达峰值，具有更早的提示意义[22]。也有研究显示在 CAR-T 输注 36 h 内发热≥38.9℃的患者中检测 MCP1/CCL2 对于预测≥4 级的 CRS 具有最佳的灵敏度和特异度，且优于 C 反应蛋白（C-reactive protein，CRP）[23]。很多实验室检测指标包括铁蛋白、CRP、乳酸脱氢酶（lactate dehydrogenase，LDH）、天门冬氨酸氨基转移酶（aspartate aminotransferase，AST）、丙氨酸氨基转移酶、血尿素氮和肌酐（creatinine，Cr）都是在 CRS 发生后水平增高，不能早期预测 CRS 的严重程度[22]。在接受靶向 CD19 或 BCMA CAR-T 治疗的非霍奇金淋巴瘤（non-Hodgkin lymphoma，NHL）或多发性骨髓瘤（multiple myeloma，MM）患者队列中，克隆性造血（clonal hematopoiesis，CH）常见（24%），其与发生 2 级及以上 CRS 相关，提示 CAR-T 前 CH 作为 CRS 风险分层标志物的可能性[24]。自 CAR-T 输注始，中性粒细胞绝对计数（absolute neutrophil count，ANC）连续 3 d 以上$<0.01\times10^9$/L 的患者经历更严重的 CRS，细胞因子水平更高，提示 ANC 对于 CRS 的预测作用[25]。

联合多种生物标志物的组合算法能够更为精准地预测 CAR-T 细胞治疗相关重度 CRS（severe CRS，sCRS）。改良的内皮活化及应激指数（modified Endothelial Activation and Stress Index，mEASIX）评分[LDH（U/L）×CRP（mg/dL）/血小板（PLT；$\times10^9$/L）]能够在 CAR-T 治疗出现严重症状前提早鉴别出 sCRS 患者，具有显著的预测意义，其中仅低 PLT 和高 CRP 值是与 CRS 相关的独立变量[26]。该评分系统同样能够可靠预测急性髓系白血病（acute myeloid leukemia，AML）患者接受抗 C 型凝集素样分子 1 CAR-T 治疗后 sCRS 的发生，有助于预防潜在严重并发生症、筛选适合患者[27]。但该评分系统在人群验证中表现并不理想，广泛实施前还需要进一步优化[28]。

Teachey 等[22]研究显示某些生物标志物组合能够准确预测 4～5 级 CRS 的发生，IFN-γ、sgp130 和 sIL1RA 组合的灵敏度为 86%、特异度为 89%、AUC=0.93，sgp130、MCP1/CCL2 和嗜酸粒细胞趋化因子/CCL11 组合的灵敏度为 86%、特异度为 97%，儿科队列中 IFNγ、IL13 和 MIP1α/CCL3 组合的灵敏度为 100%、特异度为 96%、AUC=0.98。而 Wang 等[29]通过分类树算法和多元逐步 logistic 回归分析生成 2 种具有高度灵敏度和特异度的模型，即三细胞因子模型（IFN-β、CXCL1 和 CXCL10）和五细胞因子模型（CXCL10、CCL19、IL-4、VEGF 和 CCL20），用于早期诊断 CAR-T 相关感染并将其同 CRS 进行区分。还有研究利用 COVID-19 患者 CRS 相关数据，基于 U-net 和转换器的深度学习，建立了 CAR-T 相关 CRS 的预测模型，能够提前 1～3 d 有效预测 sCRS 的发生概率[30]。

2.2　CRS 相关不良反应及指标

CAR-T 治疗血液肿瘤后发生的很多不良反应包括出凝血功能障碍、血液毒性、内皮活化损伤都跟 CRS 相关，相关的实验室检查指标在预测 CRS 方面也具有一定价值。

CAR-T 治疗后严重出血的患者死亡风险增加[17]，凝血功能障碍甚至弥散性血管内凝血（disseminated intravascular coagulation，DIC）是常见问题[31]，其发生与 CRS 分级高度正相关[14,17,31]。凝血因子水平包括 D-二聚体和纤维蛋白原降解产物（fibrinogen degradation products，FDP），在轻度和重度 CRS 之间差异有统计学意义[31]。CAR-T 治疗后发生 2 级及以上 CRS 时，凝血酶原时间（prothrombin time，PT）、活化部分凝血活酶时间（activated partial thromboplastin time，APTT）延长，纤维蛋白原、D-二聚体、FVⅢ和血管性血友病因子（von willebrand factor，vWF）水平升高，PLT 和抗凝血酶水平降低[32]。APTT、D-二聚体、FDP、PT 水平与部分细胞因子 IL-6、IL-10、IFN-γ 等水平呈正相关[14,31]。出血风险与 sCRS 和高水平 TNF-α 显著相关[17]。基线 mEASIX 可预测 2 级及以上 CRS 和消耗性凝血功能障碍的发生、无进展生存期和总生存期[32]。与细胞因子相比，凝血相关指标在个体间的变化时间更为均匀，意味着在一定程度上可以根据凝血调节功能的变化来预测 CRS 的发生和严重程度[14]。

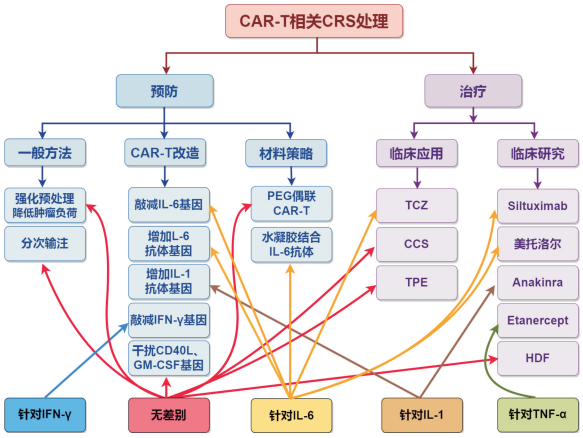
sCRS 是 CAR-T 治疗后早期造血恢复的独立危险因素，CAR-T 治疗后 1 周内 TNF-α 和 CRP 的峰值水平与早期血液毒性呈正相关[33]。CAR-T 组患者血小板无效输注（platelet transfusion refractoriness，PTR）发生率（57.7%）明显高于化疗

组(16.7%),PTR 患者 PLT 输注剂量和 3～4 级出血事件发生率均高于无 PTR 患者,PTR 发生的唯一危险因素是高等级 CRS,PTR 与血清 IL-6、IFN-γ 水平呈正相关[34]。但有研究显示 CAR-T 治疗后重度粒细胞减少与 CRS 的发生和严重程度、细胞因子峰值水平无关[35]。

sCRS 患者在 CAR-T 治疗前和 CRS 期间都伴随着高浓度的内皮活化生物标志物血管生成素(angiopoietin,Ang)-2 和 vWF,说明治疗前存在的内皮活化可能是发生 sCRS 的危险因素[23]。淋巴细胞耗竭化疗前的 PLT 减少与随后的 sCRS 有关[23],PLT 是保持内皮稳定的 Ang-1 的来源之一,严重 PLT 减少的患者可能倾向于发生内皮活化。

3 预防和治疗

血液肿瘤应用 CAR-T 治疗发生 CRS 的处理包括预防和治疗 2 个方面,具体方法及策略如图 2 所示,在针对性处理方法中,IL-6 是主要目标,其次为 IL-1、TNF-α、IFN-γ。



PEG:聚乙二醇;TCZ:托珠单抗;CCS:皮质类固醇;TPE:治疗性血浆置换;Siltuximab:司妥昔单抗;Anakinra:阿那白滞素;Etanercept:依那西普;HDF:血液透析滤过。

图 2 CAR-T 相关 CRS 处理示意图

3.1 预防

基于急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia,ALL)患者肿瘤负荷与 CAR-T 治疗所致 CRS 等级相关,有研究应用强化的淋巴耗竭化疗方案减少肿瘤负荷以提高 CAR-T 治疗的疗效和安全性[21]。还有研究采用分次给药方案,根据首次输注 CAR-T 细胞后的早期 CRS 程度决定后续 CAR-T 细胞输注量,在不影响复发难治 ALL 疗效的情况下减少 sCRS 发生从而提高安全性[36]。

IL-6 基因敲减的靶向 CD19 的 CAR-T 细胞 ssCAR-T-19 在小鼠体内可有效抑制肿瘤细胞增殖、降低 IL-6 和 IL-10 水平,但 IFN-γ、TNF、IL-2 和 IL-17A 升高[37]。研究者们进而应用 ssCAR-T-19 成功治疗了 1 例皮肤及睾丸复发[38]和 3 例中枢神经系统复发[39]的 B-ALL 患者,只发生 1 级 CRS。应用 ssCAR-T-19 细胞治疗 61 例复发难治 B-ALL 患者的Ⅱ期临床试验中,52 例获得完全缓解,81.97%的患者发生 CRS,其中 54.10%为 1～2 级,26.23%为 3 级,4 级仅 1.64%[40]。除了 CAR-T 细胞,IL-6 主要来源于巨噬细胞,因此敲减 CAR-T 细胞 IL-6 基因表达对于降低 CRS 风险的价值尚待更多的临床试验数据验证。

CAR-T-aIL6/IL1RA 细胞能够分泌抗 IL-6 scFv 和 IL-1 受体拮抗剂分别中和 IL-6 和 IL-1,该 CAR-T 产品在治疗 18 例血液肿瘤的临床试验中,CAR-T 细胞扩增和疗效不受影响,患者血清 IL-6 和 IL-1β 均维持在低水平,未发生 ICANS,CRS 毒性降低,但仍有 4 例出现 3 级 CRS[41]。与全尺寸抗体 TCZ 相比,小尺寸抗 IL-6 scFv 具有更好的渗透能力和更短的半衰期,可有效中和全身 IL-6,并减轻长期 IL-6 阻断对患者免疫安全性影响[41]。分泌 TCZ 衍生的单链可变片段(Toci)的 CD19-CAR-T 细胞在处理小鼠过程中,不仅在降低 CRS 毒性方面优于单剂量全身 TCZ 给药,还表现出优越的抗肿瘤效应[42]。该分泌 Toci 的 CAR-T 细胞可富集细胞毒性 T 细胞,还保留记忆 T 细胞表型,有可能同时提高安全性和有效性[42]。

敲减 IFN-γ 基因的 CAR-T 细胞在体外和小鼠模型实验中,IFN-γ、IL-6 和 TNF-α 浓度显著降低,在减少 CRS 的同时抗肿瘤效果无明显影响[43]。

通过抗体中和或基因干扰 CAR-T 细胞表达的 CD40 L 和(或)GM-CSF,在体外 CRS 模型中能够显著降低巨噬细胞分泌 IL-6,且不影响 CAR-T 细胞的溶瘤活性[6]。

除了医学手段,基于材料的策略为 CAR-T 治疗安全性提供了新的思路。PEG 原位偶联到 CAR-T 细胞表面能够阻止 CAR-T 细胞、肿瘤细胞和单核巨噬细胞之间的相互作用,防止密集的溶瘤作用和单核巨噬细胞过度激活,从而减少细胞因子分泌和 CRS,随着 CAR-T 细胞的缓慢扩张表面 PEG 密度逐渐降低并恢复其对肿瘤细胞有效杀伤[44]。将温度敏感的水凝胶与 IL-6 抗体结合,在 CAR-T 输注前对小鼠模型进行皮下注射,在保持抗肿瘤效应的同时,显著降低 IL-6 水平,同游离 IL-6 抗体相比,减轻了 CRS 相关症状,显著增加存活,还能通过冷却用注射器轻松移除凝胶[45]。

3.2 治疗

TCZ 是重组人源化抗 IL-6 受体的单克隆抗体,与 IL-6 竞争结合 IL-6 受体从而阻断其激活下游通路发挥效应,是目前唯一被 FDA 批准用于

CAR-T 所致 CRS 治疗的白细胞介素抑制剂，在治疗 CAR-T 所致 sCRS 方面显示出良好的效果[46]，且不影响 CAR-T 细胞抗肿瘤效应及患者预后[47-48]。但 TCZ 无法穿越血脑屏障故对 CAR-T 所致 ICANS 无效，甚至因其竞争性结合 IL-6R 导致血液中 IL-6 累积而穿过血脑屏障，在脑部激活大量炎症反应从而加重神经毒性。参考 TCZ 广泛治疗类风湿关节炎的不良反应，主要包括感染、血清胆固醇升高、ANC 短暂性降低和肝功能检查异常。此外，在血液肿瘤经 CAR-T 治疗发生 CRS 的患者中，TCZ 是导致低纤维蛋白原血症的独立危险因素，低纤维蛋白原血症与 CRS 相关凝血功能障碍有关，可导致 DIC 和肝功能异常[49]。

CCS 类药物也是临床治疗 CAR-T 所致 sCRS 的常用药物，可迅速逆转 CRS，但抑制 CAR-T 细胞增殖能力和功能，使其抗肿瘤活性受到很大影响，在停用后 48 h 内部分恢复[50]，大剂量或长期使用 CCS 降低患者疗效[51]。但也有研究显示，同 TCZ 一样，CCS 治疗 MM 患者 CAR-T 相关 CRS/ICANS 并不影响其抗肿瘤活性和长期预后[47]。除了影响 CAR-T 治疗效果，CCS 还增加患者免疫抑制和感染风险。

TPE 可迅速清除 CRS 患者血液中高水平的致病细胞因子，对 TCZ、CCS 治疗失败的患者同样有效[52]，但存在血浆制品受限、过敏风险等问题。

除了以上临床 CRS 常规治疗方法，一些极具潜力的方法在少量患者的治疗中显示出良好的效果，其价值有待扩大临床应用后进一步证实。

Siltuximab 是一种直接靶向 IL-6 的人鼠嵌合单克隆抗体，其与 TCZ 和 CCS 类药物一起被 CARTOX 工作组和 NCCN 指南推荐为 CRS 治疗用药[53-54]。对于 TCZ 治疗无效的 sCRS 患者，Siltuximab 是 CCS 类药物的替代选择方案[55-56]。将其作为 CAR-T 相关 CRS 一线治疗的临床试验（NCT04975555）也在进行中。

广泛用于心血管疾病的 β1 肾上腺素能受体阻滞剂美托洛尔，通过减弱 eEF2K-eEF2 轴在翻译阶段减少 IL-6 蛋白合成，Ⅰ/Ⅱ期临床试验表明美托洛尔显著减轻了 CAR-T 诱导的 CRS，而不影响其疗效[57]。

IL-1 受体拮抗剂 Anakinra 在越来越多的 CAR-T 相关 CRS 患者中显示出良好的治疗效果，目前主要用于难治性 3～4 级 CRS，成为 TCZ 和 CCS 类药物的有效辅助[55-56,58-60]。评估 Ankinra 疗效的前瞻性临床试验（NCT04148430、NCT04359784、NCT04150913）将为其在 CAR-T 相关毒性方面的应用提供更多依据。

有报道使用 TNF-α 抑制剂 Etanercept 成功治疗 3 例抗 BCMA CAR-T 治疗多发性骨髓瘤患者后 CRS 患者，且不影响 CAR-T 治疗效果，无直接相关的不良事件[61]。

有研究尝试应用 HDF 治疗 TCZ 无效的 CAR-T 所致 sCRS 患者，能够明显降低 IL-6、IL-10、TNF-α、INF-γ 及 CRP 水平，迅速控制症状[62]。

4　结语

CRS 是 CAR-T 治疗血液肿瘤的主要不良反应，发生率高危害大。CRS 的发生涉及复杂的发病机制，其中巨噬细胞发挥重要作用，多种细胞因子参与其中，有效的分子指标有助于预测、尽早发现及判断病情，如何在保证 CAR-T 细胞疗效的情况下减少重症 CRS 的发生及有效治疗是目前研究的主要挑战。

利益冲突　所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Hao Z, Li R, Meng L, et al. Macrophage, the potential key mediator in CAR-T related CRS[J]. Exp Hematol Oncol, 2020, 9: 15.

[2] Giavridis T, van der Stegen SJC, Eyquem J, et al. CAR T cell-induced cytokine release syndrome is mediated by macrophages and abated by IL-1 blockade[J]. Nat Med, 2018, 24(6): 731-738.

[3] Sterner RM, Sakemura R, Cox MJ, et al. GM-CSF inhibition reduces cytokine release syndrome and neuroinflammation but enhances CAR-T cell function in xenografts[J]. Blood, 2019, 133(7): 697-709.

[4] Sachdeva M, Duchateau P, Depil S, et al. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor inactivation in CAR T-cells prevents monocyte-dependent release of key cytokine release syndrome mediators[J]. J Biol Chem, 2019, 294(14): 5430-5437.

[5] Ingelfinger F, De Feo D, Becher B. GM-CSF: Master regulator of the T cell-phagocyte interface during inflammation[J]. Semin Immunol, 2021, 54: 101518.

[6] Dibas A, Rhiel M, Patel VB, et al. Cell-Based Models of 'Cytokine Release Syndrome' Endorse CD40 L and Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor Knockout in Chimeric Antigen Receptor T Cells as Mitigation Strategy[J]. Cells, 2023, 12(21): 2581.

[7] Liu Y, Fang Y, Chen X, et al. Gasdermin E-mediated target cell pyroptosis by CAR T cells triggers cytokine release syndrome[J]. Sci Immunol, 2020, 5(43): eaax7969.

[8] Norelli M, Camisa B, Barbiera G, et al. Monocyte-derived IL-1 and IL-6 are differentially required for cytokine-release syndrome and neurotoxicity due to CAR T cells[J]. Nat Med, 2018, 24(6): 739-748.

[9] Chen Y, Li R, Shang S, et al. Therapeutic Potential of TNFα and IL1β Blockade for CRS/ICANS in CAR-T Therapy via Ameliorating Endothelial Activation[J]. Front Immunol, 2021, 12: 623610.

[10] Obstfeld AE, Frey NV, Mansfield K, et al. Cytokine release syndrome associated with chimeric-antigen re-

ceptor T-cell therapy: clinicopathological insights[J]. Blood, 2017, 130(23): 2569-2572.

[11] Kang S, Tanaka T, Narazaki M, et al. Targeting Interleukin-6 Signaling in Clinic[J]. Immunity, 2019, 50(4): 1007-1023.

[12] Maude SL, Barrett D, Teachey DT, et al. Managing cytokine release syndrome associated with novel T cell-engaging therapies[J]. Cancer J, 2014, 20(2): 119-122.

[13] Merad M, Martin JC. Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages[J]. Nat Rev Immunol, 2020, 20(6): 355-362.

[14] Shao M, Yu Q, Teng X, et al. CRS-related coagulopathy in BCMA targeted CAR-T therapy: a retrospective analysis in a phase Ⅰ/Ⅱ clinical trial[J]. Bone Marrow Transplant, 2021, 56(7): 1642-1650.

[15] Mantovani A, Dinarello CA, Molgora M, et al. Interleukin-1 and Related Cytokines in the Regulation of Inflammation and Immunity[J]. Immunity, 2019, 50(4): 778-795.

[16] Karki R, Sharma BR, Tuladhar S, et al. Synergism of TNF-α and IFN-γ Triggers Inflammatory Cell Death, Tissue Damage, and Mortality in SARS-CoV-2 Infection and Cytokine Shock Syndromes[J]. Cell, 2021, 184(1): 149-168. e17.

[17] Qi J, Lv X, Chen J, et al. TNF-α increases the risk of bleeding in patients after CAR T-cell therapy: A bleeding model based on a real-world study of Chinese CAR T Working Party[J]. Hematol Oncol, 2022, 40(1): 63-71.

[18] Kieler M, Hofmann M, Schabbauer G. More than just protein building blocks: how amino acids and related metabolic pathways fuel macrophage polarization[J]. FEBS J, 2021, 288(12): 3694-3714.

[19] Read JA, Rouce RH, Mo F, et al. Apoptosis of Hematopoietic Stem Cells Contributes to Bone Marrow Suppression Following Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy[J]. Transplant Cell Ther, 2023, 29(3): 165. e1-165. e7.

[20] Wei Z, Cheng Q, Xu N, et al. Investigation of CRS-associated cytokines in CAR-T therapy with meta-GNN and pathway crosstalk[J]. BMC Bioinformatics, 2022, 23(1): 373.

[21] Wang J, Mou N, Yang Z, et al. Efficacy and safety of humanized anti-CD19-CAR-T therapy following intensive lymphodepleting chemotherapy for refractory/relapsed B acute lymphoblastic leukaemia[J]. Br J Haematol, 2020, 191(2): 212-222.

[22] Teachey DT, Lacey SF, Shaw PA, et al. Identification of Predictive Biomarkers for Cytokine Release Syndrome after Chimeric Antigen Receptor T-cell Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia[J]. Cancer Discov, 2016, 6(6): 664-679.

[23] 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.

[24] Goldsmith SR, Shouse G, Wong FL, et al. Clonal Hematopoiesis is Associated with Severe Cytokine Release Syndrome in Patients Treated with Chimeric Antigen Receptor T-cell(CART) Therapy[J]. Transplant Cell Ther, 2024, 30(9): 927. e1-927. e9.

[25] Zhang M, Long X, Xiao Y, et al. Assessment and predictive ability of the absolute neutrophil count in peripheral blood for in vivo CAR T cells expansion and CRS[J]. J Immunother Cancer, 2023, 11(11): e007790.

[26] 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.

[27] 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.

[28] de Boer JW, Keijzer K, Pennings ERA, et al. Population-Based External Validation of the EASIX Scores to Predict CAR T-Cell-Related Toxicities[J]. Cancers (Basel), 2023, 15(22): 5443.

[29] Wang L, Lv Y, Zhou L, et al. Cytokine-based models for efficient differentiation between infection and cytokine release syndrome in patients with hematological malignancies[J]. Exp Hematol Oncol, 2024, 13(1): 28.

[30] Wei Z, Zhao C, Zhang M, et al. PrCRS: a prediction model of severe CRS in CAR-T therapy based on transfer learning[J]. BMC Bioinformatics, 2024, 25(1): 197.

[31] Jiang H, Liu L, Guo T, et al. Improving the safety of CAR-T cell therapy by controlling CRS-related coagulopathy[J]. Ann Hematol, 2019, 98(7): 1721-1732.

[32] Galli E, Sorà F, Hohaus S, et al. Endothelial activation predicts disseminated intravascular coagulopathy, cytokine release syndrome and prognosis in patients treated with anti-CD19 CAR-T cells[J]. Br J Haematol, 2023, 201(1): 86-94.

[33] Wang Y, Song Z, Geng Y, et al. The risk factors and early predictive model of hematotoxicity after CD19 chimeric antigen receptor T cell therapy[J]. Front Oncol, 2022, 12: 987965.

[34] Liu Y, Liang B, Liu Y, et al. Cytokine Release Syndrome Is an Independent Risk Factor Associated With Platelet Transfusion Refractoriness After CAR-T Therapy for Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia[J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 702152.

[35] Rejeski K, Perez A, Sesques P, et al. CAR-HEMATOTOX: a model for CAR T-cell-related hematologic toxicity in relapsed/refractory large B-cell lymphoma[J]. Blood, 2021, 138(24): 2499-2513.

[36] Frey NV, Shaw PA, Hexner EO, et al. Optimizing Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy for Adults

With Acute Lymphoblastic Leukemia[J]. J Clin Oncol,2020,38(5):415-422.

[37] Wen H,Huo G,Hou T,et al. Preclinical efficacy and safety evaluation of interleukin-6-knockdown CAR-T cells targeting at CD19[J]. Ann Transl Med,2021,9(23):1713.

[38] Liu ZF,Chen LY,Wang J,et al. Successful treatment of acute B lymphoblastic leukemia relapse in the skin and testicle by anti-CD19 CAR-T with IL-6 knocking down:a case report[J]. Biomark Res,2020,8:12.

[39] Chen LY,Kang LQ,Zhou HX,et al. Successful application of anti-CD19 CAR-T therapy with IL-6 knocking down to patients with central nervous system B-cell acute lymphocytic leukemia[J]. Transl Oncol,2020,13(11):100838.

[40] Gong WJ,Qiu Y,Li MH,et al. Investigation of the risk factors to predict cytokine release syndrome in relapsed or refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia patients receiving IL-6 knocking down anti-CD19 chimeric antigen receptor T-cell therapy[J]. Front Immunol,2022,13:922212.

[41] Xue L,Yi Y,Xu Q,et al. Chimeric antigen receptor T cells self-neutralizing IL6 storm in patients with hematologic malignancy[J]. Cell Discov,2021,7(1):84.

[42] Lin MY,Nam E,Shih RM,et al. Self-regulating CAR-T cells modulate cytokine release syndrome in adoptive T-cell therapy[J]. J Exp Med,2024,221(6):e20221988.

[43] Zhang P,Ying P,Li H,et al. A novel safer CD19CAR with shRNA interference of IFN-γ can reduce multiple cytokine levels without significantly compromising its killing efficacy[J]. Apoptosis,2024,29(3-4):556-567.

[44] Gong N,Han X,Xue L,et al. In situ PEGylation of CAR T cells alleviates cytokine release syndrome and neurotoxicity[J]. Nat Mater,2023,22(12):1571-1580.

[45] Li X,Gong N,Tian F,et al. Suppression of cytokine release syndrome during CAR-T-cell therapy via a subcutaneously injected interleukin-6-adsorbing hydrogel[J]. Nat Biomed Eng,2023,7(9):1129-1141.

[46] 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.

[47] Costa BA,Flynn J,Nishimura N,et al. Prognostic impact of corticosteroid and tocilizumab use following chimeric antigen receptor T-cell therapy for multiple myeloma[J]. Blood Cancer J,2024,14(1):84.

[48] Wang X,Zhang B,Zhang Q,et al. Impact of tocilizumab on anti-CD19 chimeric antigen receptor T-cell therapy in B-cell acute lymphoblastic leukemia[J]. Cancer,2024,130(15):2660-2669.

[49] Perl M,Herfeld K,Harrer DC,et al. Tocilizumab administration in cytokine release syndrome is associated with hypofibrinogenemia after chimeric antigen receptor T-cell therapy for hematologic malignancies[J]. Haematologica,2024,109(9):2969-2977.

[50] Poiret T,Vikberg S,Schoutrop E,et al. CAR T cells and T cells phenotype and function are impacted by glucocorticoid exposure with different magnitude[J]. J Transl Med,2024,22(1):273.

[51] Terao T,Kitamura W,Fujii N,et al. Negative Prognostic Impact of High-Dose or Long-Term Corticosteroid Use in Patients with Relapsed or Refractory B-Cell Lymphoma Who Received Tisagenlecleucel[J]. Transplant Cell Ther,2023,29(9):573. e1-573. e8.

[52] Pu Y,Zhao Y,Qi Y,et al. Multi-centers experience using therapeutic plasma exchange for corticosteroid/tocilizumab-refractory cytokine release syndrome following CAR-T therapy[J]. Int Immunopharmacol,2024,130:111761.

[53] Neelapu SS,Tummala S,Kebriaei P,et al. Chimeric antigen receptor T-cell therapy-assessment and management of toxicities[J]. Nat Rev Clin Oncol,2018,15(1):47-62.

[54] Thompson JA,Schneider BJ,Brahmer J,et al. NCCN Guidelines Insights:Management of Immunotherapy-Related Toxicities,Version 1. 2020[J]. J Natl Compr Canc Netw,2020,18(3):230-241.

[55] Gutierrez C,Brown ART,Herr MM,et al. The chimeric antigen receptor-intensive care unit(CAR-ICU)initiative:Surveying intensive care unit practices in the management of CAR T-cell associated toxicities[J]. J Crit Care,2020,58:58-64.

[56] Abramson JS,Palomba ML,Gordon LI,et al. Lisocabtagene 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.

[57] Yang Y,Zhang Y,Xing X,et al. IL-6 translation is a therapeutic target of human cytokine release syndrome[J]. J Exp Med,2023,220(11):e20230577.

[58] Strati P,Ahmed S,Kebriaei P,et al. Clinical efficacy of anakinra to mitigate CAR T-cell therapy-associated toxicity in large B-cell lymphoma[J]. Blood Adv,2020,4(13):3123-3127.

[59] Jain MD,Smith M,Shah NN. How I treat refractory CRS and ICANS after CAR T-cell therapy[J]. Blood,2023,141(20):2430-2442.

[60] Diorio C,Vatsayan A,Talleur AC,et al. Anakinra utilization in refractory pediatric CAR T-cell associated toxicities[J]. Blood Adv,2022,6(11):3398-3403.

[61] Zhang L,Wang S,Xu J,et al. Etanercept as a new therapeutic option for cytokine release syndrome following chimeric antigen receptor T cell therapy[J]. Exp Hematol Oncol,2021,10(1):16.

[62] 陈诗彧，陈伟红，万晓春，等. 血液透析滤过处理 CAR-T 治疗后 IL-6 受体抑制剂治疗无效的 3～4 级细胞因子释放综合征 3 例[J]. 中华血液学杂志，2022，43(6):494-498.

（收稿日期：2024-04-27；修回日期：2024-12-08）