

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2019.04.001

· 专家论坛 ·

## CAR-T 治疗后细胞因子释放综合征的发生机制与临床治疗

孙耀, 张斌, 陈虎[解放军总医院第五医学中心(原解放军第307医院)造血干细胞移植科 全军造血干细胞研究所 造血干细胞治疗及转化研究北京市重点实验室, 北京 100071]

**[摘要]** 靶向CD19的嵌合抗原受体修饰T细胞(CAR-T)疗法在B细胞肿瘤治疗中取得了重大进展,美国FDA已批准了2项CD19 CAR-T治疗产品上市。随着CAR-T、双特异性T细胞衔接器(BiTE)和双重高亲靶向蛋白(DART)以及基因修饰的T细胞受体疗法(TCR-T)等免疫治疗临床及机制研究的开展,其潜在风险及副作用得到更广泛的认识,尤其是细胞因子释放综合征(CRS)。CRS是目前CAR-T治疗后最常见的并发症,重者可能危及生命。CRS病理生理学机制复杂,涉及多种免疫细胞及非免疫细胞,并可累及全身各脏器,研究CRS发生发展机制对提高CAR-T治疗安全性有重要意义。近年来,研究者在动物模型中对CRS机制进行了更深入的研究。本文论述CRS的发生、病理生理学机制、动物模型、临床特征以及分级治疗等研究进展,旨在为更深入地从机制层面了解CRS,更安全地开展CAR-T临床应用提供指导。

**[关键词]** 肿瘤;免疫治疗;嵌合抗原受体修饰T细胞;细胞因子释放综合征;细胞因子风暴

**[中图分类号]** R392.12;R730.51 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2018)04-0365-09

## CRS after CAR-T therapy: mechanism of occurrence and clinical treatment

SUN Yao, ZHANG Bin, CHEN Hu (Department of Hematopoietic Stem Cell Transplantation, the Fifth Medical Centre of the People's Liberation Army General Hospital [Former 307<sup>th</sup> Hospital of the PLA] & the Research Institute of Hematopoietic Stem Cell of the People's Liberation Army & Beijing Key Laboratory of Stem Cell Therapy and Transformation Research, Beijing 100071, China)

**[Abstract]** Chimeric antigen receptor T-cell (CAR-T) targeting CD19 has made significant progress in the treatment of B cell malignancies. FDA has approved two CD19 CAR-T therapeutic products. With the development in the clinical and mechanism research of immunotherapy (CAR-T, bispecific T-cell engager [BiTE]), dual affinity re-targeting [DART], and genetically modified T cell receptor-T cell [TCR-T]), its potential risks and side effects have been more widely recognized, especially cytokine release syndrome (CRS). CRS is currently the most common complication after CAR-T treatment and can be life-threatening in severe cases. Moreover, the pathophysiological process of CRS is complex, involving a variety of immune cells and non-immune cells, and can affect whole body organs. Elucidating the mechanisms of CRS development is of great significance to improve the safety of CAR-T therapy. In recent years, researchers have conducted study in animal models to illustrate the mechanisms of CRS more deeply. This review discusses the development, pathophysiological mechanisms, animal models, clinical features, and graded treatments of CRS, aiming to provide an in-depth understanding of the mechanism of CRS and improve the safety of CAR-T therapy.

**[Key words]** tumor; immunotherapy; chimeric antigen modified T cell (CAR-T); cytokine release syndrome; cytokine storm

[Chin J Cancer Biother, 2019, 26(4): 365-373. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2019.04.001]



**张斌** 博士、教授、硕士生导师。现任解放军总医院第五医学中心全军造血干细胞研究所副所长、造血干细胞移植科副主任、细胞与基因治疗中心主任。长期从事肿瘤疫苗、肿瘤细胞免疫治疗与间充质干细胞生物学特性及临床转化应用研究。学术任职包括中国研究型医院学会生物治疗专业委员会副主任委员兼秘书长和转化医学委员会常委、中国医师协会培训专家、多个SCI杂志审稿人及多种中外文期刊编委。承担“十二五”计划、863计划、军队临床高新技术重大项目、自然科学基金及首都临床特色应用研究等多项研究课题,以第一或通

信作者身份发表论文70余篇(SCI收录期刊论文32篇)。获国家科学技术进步一等奖1项,发明专利2项。

**[基金项目]** 北京市科学技术委员会年度创新基地培育与发展专项(No. Z171100002217069)。Project supported by the Innovation Base Cultivation and Development Program from Science and Technology Commission of Beijing (No. Z171100002217069)

**[作者简介]** 孙耀(1991-),男,博士生,主要从事血液肿瘤与免疫细胞治疗的研究,E-mail:suny320@126.com

**[通信作者]** 张斌(ZHANG Bin, corresponding author), E-mail: zb307ctc@163.com; 陈虎(CHEN Hu, co-corresponding author), E-mail: chenhu217@aliyun.com



**陈虎** 博士、教授、主任医师、博士生导师。现任解放军总医院第五临床中心全军造血干细胞研究所所长、军队建设的国家临床重点专科主任、中华骨髓库专家委员会副主任委员、中华医学会北京市分会血液学专业委员会副主任委员、中国医师协会血液科医师分会副会长等多个学术任职。担任 *J Cell Immunother* 主编、《中国肿瘤生物治疗杂志》副主编和多个国内外期刊的编委。2017年获圣安东尼-EBMT成就奖,2016年获何梁何利奖,2014年获国家科技进步一等奖(第一完成人),获军队科技进步一等奖1项、二等奖4项。承担国家973、863课题及省部级科研课题10余项,在 *Blood*、*Leukemia* 等杂志发表论文200余篇,主编参编学术专著7部,发明专利2项。

嵌合抗原受体修饰T细胞(chimeric antigen receptor T-cell, CAR-T)治疗给肿瘤细胞免疫治疗领域带来了革命性的变化,也带来了新的挑战——细胞因子释放综合征(cytokine release syndrome, CRS)。尽管CRS这一全身系统炎症反应在过去30年里不断被报道,但在CAR-T治疗后发生率尤其高,甚至引起患者死亡,其重要性日益攀升。CRS影响因素众多并且过程复杂,当它达到一定严重程度后,会在免疫及非免疫细胞释放的炎症信号相互作用下进一步被放大,引起全身炎症反应以及组织器官的严重损伤。托珠单抗(tocilizumab)及糖皮质激素已在临床上用于治疗CRS,但仍存在较多问题,如托珠单抗疗效的不理想、激素对CAR-T疗效的影响等,其主要原因还是对CRS发生机制及关键影响因素认识不足。深入研究CRS的病理生理学机制,才能更好的指导临床预测、监测及治疗CRS。

1 CRS研究的背景

CRS是由感染、药物等不同因素诱发的全身系统性炎症反应,以高热、肌肉痛、精神不振等为主要表现,重者可表现为血管渗漏、低血压、低氧血症、凝血障碍、多器官毒性,甚至危及生命<sup>[1]</sup>。上世纪90年代,在抗T细胞抗体OKT3的临床应用中,发现患者在首次治疗后会出现寒颤、头痛、恶心等一系列症状并释放大量细胞因子,通过适时适量的糖皮质激素治疗使临床症状和细胞因子释放均有改善,CRS的概念也被正式提出<sup>[2-3]</sup>。1993年,在一篇报道移植抗宿主病(graft-versus-host disease, GVHD)的文章中首次使用了“细胞因子风暴(cytokine storm)”的概念<sup>[4]</sup>。在后续的研究中,细胞因子风暴和CRS两个概念都用来描述这种严重免疫反应的过程,并没有加

以严格区分。后来,PORTER等<sup>[1]</sup>对CRS和细胞因子风暴进行了进一步区分,细胞因子风暴被描述为是由非肿瘤抗原介导的T细胞活化引起的,以OKT3为例。实际上,当时大量文献<sup>[5-8]</sup>也使用CRS对其进行描述。最近的研究<sup>[9-10]</sup>中对两个概念也没有严格加以区分。随后,CRS在多种药物治疗中被报道,包括抗体类药物、抗人胸腺细胞球蛋白(anti-human thymocyte globulin, ATG)<sup>[11]</sup>和靶向CD52(阿仑单抗 alemtuzumab)<sup>[12]</sup>、CD20(利妥昔单抗 rituximab, 奥滨尤妥珠单抗 obinutuzumab)<sup>[13-14]</sup>、CD28(TGN1412)<sup>[15]</sup>、CD40(达西珠单抗 dacetuzumab)<sup>[16]</sup>、CD30(本妥昔单抗 bretuximab)<sup>[17]</sup>、PD-1<sup>[18]</sup>等单克隆抗体药物,以及非蛋白抗肿瘤药物奥沙利铂(oxaliplatin)和来那度胺(lenalidomide)<sup>[19-20]</sup>。严重病毒感染如流感病毒感染后,由于大量T细胞被激活也会导致CRS发生<sup>[21-22]</sup>。此外,CRS也在半相合移植试验中被报道<sup>[23]</sup>。2010年,靶向CD19的CAR-T和BiTE药物博纳吐单抗(blinatumomab)的临床试验中被报道了CRS的发生<sup>[24-25]</sup>。随着T细胞应答免疫疗法,包括CAR-T、BiTE、DART以及基因修饰的T细胞受体疗法(gene modified T cell receptor-T cell, TCR-T)等药物不断取得突破,CRS作为最常见的严重毒副作用之一,尤其是在CAR-T治疗后,更加受到临床及基础研究者的关注。本文将重点讨论CAR-T治疗后CRS发生机制及其治疗的相关研究进展。

## 2 CRS的病理生理学机制

CRS主要是CAR-T、TCR-T回输到体内后识别抗原阳性的靶细胞(肿瘤细胞或正常细胞)或者其他T细胞(如BiTE)肿瘤免疫疗法导致T细胞大量活化、增殖,杀伤靶细胞并且释放大量细胞因子。与传统免疫治疗相比,CAR-T回输到体内后能达到100~100 000倍的扩增,所释放的细胞因子进一步活化免疫细胞(如单核细胞、巨噬细胞、T细胞、B细胞等)或者非免疫细胞(如内皮细胞),导致这些细胞释放大量细胞因子,并出现一系列临床症状<sup>[26-27]</sup>。

CAR-T细胞活化导致CRS的病理生理学机制目前仍知之甚少。在CRS中升高的细胞因子包括IFN- $\gamma$ 、IL-6、IL-2、IL-8、sIL-2 $\alpha$ 、sgp130、sIL-6R和GM-CSF等,主要由单核/巨噬细胞释放的因子包括IL-1、IL-8、IL-10、TNF- $\alpha$ 、IFN- $\alpha$ 、MCP-1和MIP1 $\alpha$ 等。其中,IL-6、IL-10、IFN- $\gamma$ 在CRS中常常持续升高<sup>[26, 28-29]</sup>。CAR-T活化后产生的细胞因子激活了巨噬细胞、内皮细胞等,后者释放的细胞因子进一步活化T细胞以及其他免疫细胞,形成正反馈效应,进而放大体内细胞因子及炎症水平<sup>[27]</sup>。值得注意的是,IL-6作为CRS中重要

的细胞因子,其受体信号存在两种不同模式:经典信号通路和反式信号通路。在反式信号通路中,通过蛋白水解和剪接 IL-6R mRNA 从细胞表面释放 sIL-6R,其可与 IL-6 形成复合物并通过广泛表达的 gp130 转导信号作用于缺乏 IL-6R 的细胞<sup>[30]</sup>。sIL-6R 主要

由单核细胞和活化的 T 细胞释放<sup>[30]</sup>。因此,CRS 中大量释放的 IL-6 与 sIL-6R $\alpha$  可作用于广泛表达 gp130 的细胞而不受 IL-6R 表达的影响,这使得 IL-6 在 CRS 中的作用更为复杂。表 1 总结了部分细胞因子的特点。

表 1 部分细胞因子特点及其与 CRS 相关性<sup>[26, 28-29, 31]</sup>

细胞因子	主要来源细胞	主要靶细胞	生物学效应	CRS $\uparrow$
GM-CSF	T 细胞,巨噬细胞,内皮细胞,成纤维细胞,肥大细胞	骨髓祖细胞,DC,巨噬细胞,NKT 细胞	促进抗原提呈和 T 细胞内稳态维持造血细胞生长因子	是
IL-1	单核细胞,巨噬细胞,成纤维细胞,上皮细胞,内皮细胞,胶质细胞	T 细胞,B 细胞,内皮细胞	共刺激信号,细胞活化,炎症,发热,急性期反应物	是
IL-2	T 细胞,NK 细胞	T 细胞,NK 细胞,B 细胞,单核细胞	细胞生长/活化	是
IL-3	T 细胞	骨髓祖细胞	细胞生长和分化	
IL-4	T 细胞	T 细胞,B 细胞	Th2 细胞分化,细胞生长/活化,IgE 同种型转化	是
IL-5	T 细胞	B 细胞,酸性粒细胞	细胞生长/活化	
IL-6	T 细胞,巨噬细胞,成纤维细胞	T 细胞,B 细胞,	共刺激信号,细胞活化,急性期反应物	是
IL-7	成纤维细胞,骨髓基质细胞	未成熟淋巴细胞	T 细胞存活、增殖、内稳态维持,B 细胞发育	
IL-8	巨噬细胞,上皮细胞,血小板	中性粒细胞	活化,趋化	是
IL-10	Th2 细胞	巨噬细胞,T 细胞	抑制抗原提呈细胞,抑制细胞因子产生	是
IL-12	巨噬细胞,NK 细胞	T 细胞	Th1 细胞分化	
IL-15	单核细胞	T 细胞,NK 细胞	细胞增殖/活化,NK 细胞发育,阻滞细胞凋亡	是
IL-18	巨噬细胞	T 细胞,NK 细胞,B 细胞	细胞增殖/活化,炎症	
IL-21	CD4 <sup>+</sup> T 细胞,NKT 细胞	NK 细胞,T 细胞,B 细胞	细胞增殖/活化,控制过敏反应和病毒感染	
IL-23	抗原提呈细胞	T 细胞,NK 细胞,DC	慢性炎症,促进 Th17 细胞	
IFN- $\alpha$	浆细胞样 DC,NK 细胞,T 细胞,B 细胞,巨噬细胞,成纤维细胞,内皮细胞,成骨细胞	巨噬细胞,NK 细胞	抗病毒,增强 MHC 表达	是
IFN- $\gamma$	T 细胞,NK 细胞,NKT 细胞	单核细胞,巨噬细胞,内皮细胞,组织细胞	细胞增殖/活化,增强 MHC 表达	是
TGF- $\beta$	T 细胞,巨噬细胞	T 细胞	抑制细胞增殖/活化	
TNF- $\alpha$	巨噬细胞,T 细胞	T 细胞,B 细胞,内皮细胞	共刺激信号,细胞活化,炎症,发热,急性期反应物	是

注:该表在 LEE 等<sup>[31]</sup>总结基础上修改而成

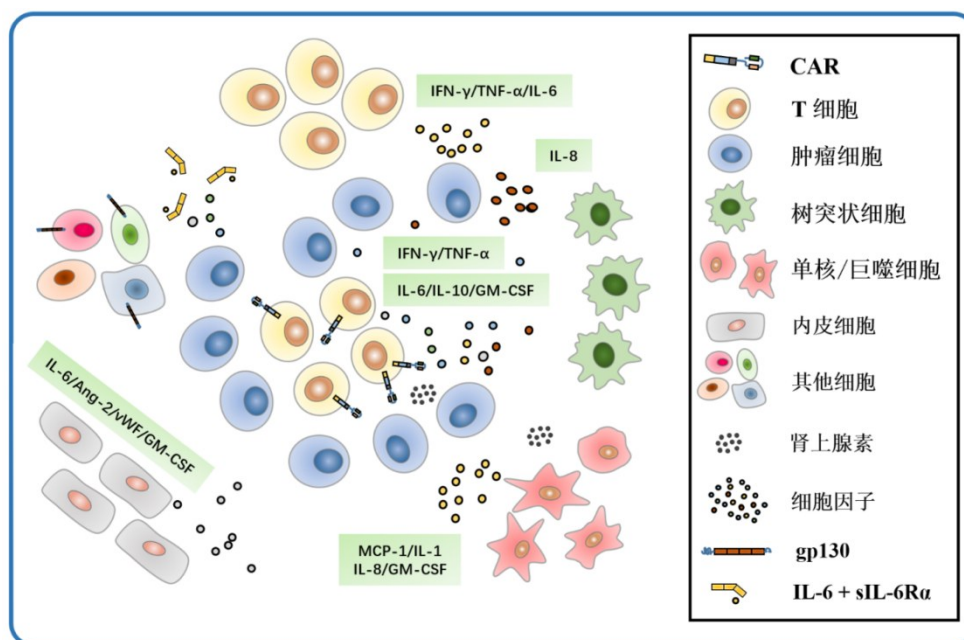
近年来,CRS 的复杂性得到越来越深入的认识。IL-6 虽然在 CRS 中大量释放,但其主要来源并非 CAR-T 细胞。单核细胞和巨噬细胞在 CRS 中的重要性在 2 个动物模型<sup>[32-33]</sup>中分别得到证实,并确认其是

IL-1 和 IL-6 的重要来源。研究<sup>[34]</sup>表明,儿茶酚胺通过 CD11b<sup>+</sup>髓系细胞(包括单核细胞及巨噬细胞)的自我放大前馈环增强细菌和非细菌引起的炎症性损伤。已报道的其他产生儿茶酚胺的细胞,例如肾上

腺细胞和T细胞,在刺激诱导下 $\alpha 1$ -和 $\alpha 2$ -肾上腺素能受体水平会升高,也可能参与该前馈环。这些细胞分泌的儿茶酚胺由络氨酸羟化酶合成,并通过免疫细胞表达的 $\alpha 1$ -肾上腺素能受体起作用。同时,内皮细胞在CRS中的重要性也得到广泛的共识。弗瑞德·哈金森癌症研究中心的研究者<sup>[26]</sup>分析了133例靶向CD19 CAR-T治疗的B细胞肿瘤患者的数据,在患有严重CRS的患者中观察到内皮激活的细胞因子(IL-6和IFN- $\gamma$ )和生物标志物(vWF和Ang-2)增加,证明严重CRS(severe CRS, sCRS)的特征是内皮细胞激活。此外,在具有CAR-T相关神经毒性综合征(CAR-T-cell-related encephalopathy syndrome, CRES)的患者的脑中发现内皮激活和多灶性血管破坏,并且治疗前内皮激活生物标志物水平升高的患者更容易发生严重的CRS以及 $\geq 4$ 级的CRES<sup>[35]</sup>。CART-19治

疗后死于sCRS患者临床病理学研究发现了体内大量CAR阴性T细胞及内皮细胞活化,并且IL-6的主要来源是内皮细胞而非T细胞。这为CRS与内皮细胞活化的相关性提供了直接证据,更说明了旁观者效应在CRS中的重要作用<sup>[36]</sup>。

早期阶段GM-CSF增强也与sCRS的发生有相关性<sup>[37]</sup>。来自Kite制药公司治疗弥漫大B细胞淋巴瘤的ZUMA-1临床研究<sup>[38]</sup>中也证明,血清IL-2、GM-CSF及铁蛋白水平升高是CRES发生的关键免疫特征。最近,STERNER等<sup>[39]</sup>研究发现,小鼠模型中GM-CSF能减轻CRES并预防CRS。这表明GM-CSF在CRS的发生中可能具有重要作用,GM-CSF敲除的CAR-T保持正常功能并增强小鼠抗肿瘤效应。总之,CRS影响因素复杂,目前随着越来越多的关注,对其认识也在进一步加深(图1)。



CAR-T细胞回输后识别肿瘤细胞,活化扩增并释放IL-6、IL-10、GM-CSF、IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ 等细胞因子,激活体内免疫细胞如单核/巨噬细胞、T细胞和DC,以及非免疫细胞如内皮细胞,扩大细胞因子释放的数量及种类。此外,IL-6及sIL-6R $\alpha$ 可通过gp130作用于大多数细胞。肾上腺素通过单核/巨噬细胞以及T细胞,在刺激诱导下 $\alpha 1$ -和 $\alpha 2$ -肾上腺素能受体水平会升高,并增加细胞因子及儿茶酚胺类激素(肾上腺素、去甲肾上腺素及多巴胺)释放,进一步加重炎症

图1 CRS机制示意图

### 3 CRS动物模型

随着对CRS更广泛与深入的了解,2018年发表的3项研究分别报道了研究CRS的小鼠模型,为研究CRS提供了良好的工具(表2)。其中一个模型采用了人源化NSG-SGM3小鼠,该小鼠通过转基因表达人IL-3、SCF和GM-CSF,从而更好地支持人造血干细胞的发育并分化为髓系细胞、肥大细胞、髓系DC和淋系细胞。患者来源的急性淋巴细胞白血病(acute lym-

phoblastic leukemia, ALL)被用于该研究中并获得了稳定植入,并在CAR-T19细胞回输后重现了人CRS神经毒性的主要特性及B细胞缺乏<sup>[32]</sup>。另一个模型<sup>[33]</sup>采用了SCID-beige小鼠,该小鼠与NSG小鼠相比,单核/巨噬细胞发育及成熟缺陷程度较低。因此 $3 \times 10^6$ 个Raji细胞腹腔注射3周后,注射 $3 \times 10^7$ 个人CAR-T细胞,在3 d内能观察到严重的CRS;该研究中还检测了人与小鼠细胞因子的跨物种反应,这是该模型能模拟CRS的原因之一。但是,IFN- $\gamma$ 、IL-6等

细胞因子无法跨物种识别,这限制了该模型对人体 CRS 反应的模拟程度<sup>[33]</sup>。

另一项研究的动物模型也采用了 NSG 小鼠,作者明确指出需要患者来源 ALL 幼稚细胞构建的模型才能模拟 CRS 及 CRES,而通过 NALM-6 细胞系构建则不能。回输患者来源 ALL 细胞几周后,直到外周血 CD19<sup>+</sup>幼稚细胞≥10/ $\mu$ l 再回输 CART19。4~6 d 内,小鼠开始出现运动无力、驼背、体质量逐渐减轻等与 CRS 和 CRES 表现一致的症状,并且在 4~11 d 升高的细胞因子水平也与人体回输 CAR-T 后 CRS 状态相一致。通过脑 MRI 分析显示异常 T1 增强,提示血脑屏障破坏和疑似脑水肿<sup>[39]</sup>。人鼠跨物种反应问题在该

模型中同样存在。

以上模型面临的共同问题是无法模拟人内皮细胞在 CRS 中的作用。内皮细胞作为非免疫细胞在 CRS 中的重要性已得到诸多研究的证实,并且内皮细胞在体内分布广泛。CRS 是一种多种细胞协同并放大炎症而产生的效应,所以将来如何将内皮细胞等非免疫细胞构建到模型中是需要探索的重要课题。笔者认为,在研究实体瘤的 CAR-T 治疗中,患者来源肿瘤组织具有异质性(包含多种免疫细胞及内皮细胞),通过人源化 NSG-SGM3 小鼠构建模型,可更好地模拟实体瘤治疗后的 CRS。

表2 三种临床前研究用 CRS 动物模型的比较

小鼠模型	检测细胞	肿瘤模型	CRS 检测时间	细胞因子	优势	不足	文献
人源化 NSG-SGM3 小鼠	人:T、B 淋巴细胞,单核细胞,髓系细胞,中性粒细胞	患者来源 CD19 <sup>+</sup> ALL-CM 白血病细胞系建模;回输 2×10 <sup>6</sup> 人源化 NSG-SGM3 小鼠来源靶向 CD19 / CD44v6 CAR-T 细胞	28 d 内	人:IL-1,IL-6,IL-8, TNF- $\alpha$ , MCP-1, CCL3,CCl4, CXCL9	对人 CRS 模拟程度更高	构建难度高及费用多,且缺乏对内皮细胞的模拟	[32]
SCID-beige 小鼠	鼠:粒细胞, DC, 单核/巨噬细胞	人 B-ALL 细胞系 Raji 3×10 <sup>6</sup> 建模 3 周后,回输 3×10 <sup>7</sup> 人 CAR-T19 细胞	3 d 内	人:IL-2,IFN- $\gamma$ ,GM-CSF,IL-3,G-CSF 鼠:IL-6,IL-5, MCP-1,CXCL1, CXCL9,G-CSF	构建较容易,通过部分人鼠因子间的反应模拟 CRS	IFN- $\gamma$ 、IL-6 等重要细胞因子及受体无法跨物种识别,这限制了该模型对人体 CRS 反应的模拟程度;没有检测鼠源内皮细胞	[33]
NSG 小鼠	-	患者来源 B-ALL 幼稚细胞 (1~3)×10 <sup>6</sup> 细胞;高肿瘤负荷 (CD19 <sup>+</sup> 幼稚细胞外周血检测≥10/ $\mu$ l)	4~11 d	人:M-CSF, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ ,IL-10,IL-12, IL-13,IL-2,IL-3,IP-10, MDC, MCP-1, MIP-1 $\alpha$ ,MIP-1 $\beta$ 鼠:IL-6, GM-CSF, IL-4,IL-9,IP-10, MCP-1, CXCL9	模拟 CRS 和神经系统毒性,通过 MRI 检查提示血脑屏障破坏及疑似脑水肿	该模型不能通过 NLAM6 细胞系构建的小鼠获得,须使用原代肿瘤细胞构建。存在人鼠交叉识别问题(同上);单核/巨噬发育程度更低;没有检测鼠源内皮细胞	[39]

SCID: 重度联合免疫缺陷症; MCP-1: 单核细胞趋化蛋白 1; CXCL: 趋化因子配体; G-CSF: 粒细胞集落刺激因子;

GM-CSF: 粒-巨噬细胞集落刺激因子; M-CSF: 巨噬细胞集落刺激因子; IP: IFN- $\gamma$ -诱导蛋白 10; MDC: 巨噬细胞源趋化因子

#### 4 CRS 的临床特征及危险因素

CRS 是 CAR-T 治疗后最常见并发症,发生率在前

期主要 CAR-T19 治疗的临床研究中为 18%~100% 不等,sCRS 发生率从 8%~46% 不等;而博纳吐单抗治疗后发生率低于 CAR-T19(不超过 15%),sCRS 发生率不超

过10%,可见CAR-T19更容易发生CRS<sup>[27]</sup>。CRS的发生时间主要在CAR-T回输后1~6 d,95%的CRS发生在回输CAR-T后12 d内,12 d后发生的CRS往往程度较轻<sup>[26]</sup>。CRS临床表现以高热、低血压、低氧血症、呼吸困难为主<sup>[1,41-43]</sup>。严重CRS则主要表现为血流动力学不稳定、毛细血管渗漏以及消耗性凝血障碍<sup>[26]</sup>。并且CRS的临床表现可以累及全身包括造血、消化、呼吸、运动和神经系统等各个器官,出现不同程度的临床表现<sup>[44]</sup>。

CRS和CRES的发生与CAR-T细胞回输后识别抗原、活化扩增密切相关。所以,CRS的严重程度与影响CAR-T体内扩增的因素有关。通过多因素分析患者的基线临床特征,发现骨髓高肿瘤负荷,采用氟达拉滨联合环磷酰胺预处理,CAR-T输注剂量较高,预处理前存在血小板减少,在制备CAR-T过程中未选择CD8<sup>+</sup>中枢记忆性T细胞是CRS发生的独立预测因素;此外还与患者体内免疫环境,如预先存在的内皮细胞活化有关<sup>[26]</sup>。降低输注剂量是一种有效减轻CRS风险的办法,根据肿瘤类型以及肿瘤负荷的不同调整CAR-T输注剂量能有效预防sCRS发生<sup>[27]</sup>。

CRES是另一个CAR-T治疗后最严重并发症,在博纳吐单抗和CAR-T19中均有报道,并出现失语症、震颤、共济失调、偏瘫和脑神经麻痹等症状。CRES的发生机制尚不明确,与中枢神经系统白血病浸润没有直接关系,也与CRS的发生没有直接关系。此外研究<sup>[44]</sup>发现,在患者脑脊液中发现CAR-T19和升高的IL-6。另一项研究<sup>[46]</sup>也证实,出现CRES的患者脑脊液中CAR-T19的水平明显升高。

## 5 CRS的临床监测及分级管理

在CAR-T治疗后CRS患者中血清生化指标CRP和铁蛋白水平常升高,检测这些指标的变化可以监测并进一步研究CRS,但目前尚难用于预测sCRS的发生<sup>[28]</sup>。最近,一些通过临床数据分析建模用于预测CRS发生的研究也报道了其结果。通过对输注72 h内IFN- $\gamma$ 、IL-13、MIP1 $\alpha$ 浓度分析建立预测CRS的模型(敏感性100%,特异性96%),并在12例儿童患者中得到验证。另一团队<sup>[26]</sup>开发了一种树状分类模型,通过分析发热及细胞因子水平用于早期识别会发生 $\geq 4$ 级CRS的高危患者。他们通过在输注36 h内发热 $\geq 38.9$  °C的患者中测试血清MCP-1水平获得了最佳灵敏度和特异性。

目前在临床上控制CRS仍然充满挑战性,这与具体机制尚未探明有关。根据行业专家意见以及前期治疗经验,提出了不同的CRS分级及管理方法<sup>[41,47-48]</sup>。目前最公认的仍是根据LEE等<sup>[41]</sup>提出的分级诊疗标准(表3),该标准是免疫治疗所致CRS相关不良事件评估标准(NCI CRC AE4.0)结合CAR-T的临床治疗经验而来。sCRS主要是指 $\geq 3$ 级的CRS,sCRS发生后须积极处理,否则可能危及生命。“通用指南”虽然更容易理解并执行,但是CRS的影响因素诸多,CAR结构的差异、病种差异(B-ALL中sCRS发生率明显高于NHL)、年龄差异(儿童CRS明显低于成人)等都对CRS的发生率有明显影响<sup>[43]</sup>。相信CRS治疗在未来会进一步分层细化,更好地指导CRS的预防和治疗。

表3 CRS分级诊疗标准<sup>[41]</sup>

分级	1级	2级	3级	4级
症状严重程度	不危及生命	需要适度干预并应答	需要积极干预并应答	危及生命
主要症状	全身症状如发热、恶心、乏力、头痛、关节痛、肌痛等	吸入氧浓度 $<40\%$ 有反应,或低血压(仅需补液或一种低剂量升压药物),或2级器官毒性	吸入氧浓度 $\geq 40\%$ 仍无反应,或低血压(需大剂量或多种升压药物),或3级器官毒性,或4级转氨酶升高	需要机械通气,或4级器官毒性(不包括转氨酶升高)
治疗	警惕性支持护理 感染评估	警惕性支持护理 广泛合并疾病或老年患者, 按 $\geq 3$ 级治疗	警惕性支持护理 托珠单抗 $\pm$ 糖皮质激素	

在早期CAR-T研究中,CRS往往以IL-6的明显升高为特征,研究者们开始探索阻断IL-6治疗CRS的策略。在临床研究中,IL-6阻断剂司妥昔单抗(siltuximab)及IL-6R阻断剂托珠单抗的应用均使得CRS症状快速缓解<sup>[41,44]</sup>。托珠单抗已经于2017年8月被

FDA批准为CRS的标准治疗方案。在该研究中,大约70%患者在14 d内(平均4 d)1~2剂托珠单抗治疗后产生应答。应答的标准为24 h内发热和低血压症状缓解。目前成人静脉注射推荐剂量为8 mg/kg,体质量小于30 kg的患者推荐剂量为12 mg/kg,最高剂量

为 800 mg/剂, 连续 2 次治疗之间的间隔至少为 8 h<sup>[49]</sup>。在多发骨髓瘤(multiple myeloma, MM)的治疗中 CRS 发生率高但 sCRS 较少, 早期应用托珠单抗也迅速有效地缓解了 CRS 症状<sup>[50]</sup>。目前尚无托珠单抗治疗 CRS 中引起药物副反应的报道<sup>[27]</sup>。

托珠单抗的一个主要限制是它并不能穿过血脑屏障, 所以托珠单抗治疗后可能导致血清 IL-6 水平增高进而使脑实质中 IL-6 水平升高, 这可能是导致托珠单抗治疗 CRS 疗效不佳的原因。而司妥昔单抗则没有这种风险, 所以部分专家建议司妥昔单抗和托珠单抗可互换<sup>[42]</sup>。也有专家认为, 由于缺乏临床试验证据, 目前司妥昔单抗依然只能作为 CRS 治疗的三线用药<sup>[51]</sup>。

糖皮质激素用于治疗 IL-6 受体拮抗剂无效的难治性 CRS 目前已得到较广泛共识, 但对激素的具体用法及用量目前还有争议。LEE 等<sup>[41]</sup>的 CRS 分级中 2~3 级 CRS 推荐的静脉注射地塞米松用量是 10 mg、q6 h, 4 级 CRS 则推荐静脉注射甲基强的松龙 1 g、qd<sup>[41]</sup>。而研究者<sup>[43]</sup>认为, 对于 IL-6 受体拮抗剂无效的难治性 CRS 确实需要糖皮质激素的治疗, 但甲基强的松龙的剂量远低于 1 g、qd 仍然有效, 并且高剂量的糖皮质激素可能影响 CAR-T 细胞在体内的活性。因此推荐的甲基强的松龙起始剂量为 1~2 mg/(kg·d<sup>-1</sup>), 绝大多数的患者会有反应。另外, 目前的建议更倾向于采用糖皮质激素治疗 CRS<sup>[27]</sup>。

IL-6 及其受体拮抗剂以及糖皮质激素在治疗 CRS 中显示出明显的疗效, 但目前对 CRS 最佳治疗方式仍无共识, 还需要更多研究继续探索。在靶向 CD33 CAR-T 治疗的临床试验中, TNF- $\alpha$  阻断剂英夫利西单抗(etanercept)被用于治疗 CRS, 患者发热 12 h 内缓解, 细胞因子水平在 2 d 内明显下降<sup>[52]</sup>。其他细胞因子阻断剂用于治疗 CRS 的临床前研究也在进行中。GM-CSF、IL-1 阻断剂在动物实验中显示出治疗 CRS 的良好效果, IL-1 阻断剂阿那白滞素(Anakinra)在治疗 CRS 中还显示出比 IL-6R 阻断剂托珠单抗更好的疗效<sup>[32-33, 39]</sup>。研究<sup>[33]</sup>还证明了通过 iNOS 抑制剂的应用能减轻小鼠 CRS 的发生, 一方面证明了巨噬细胞在 CRS 中的重要作用, 也提示 iNOS 抑制剂可能用于临床 CRS 治疗的前景。STAEDTKE 等<sup>[34]</sup>在 CRS 的动物模型中证明儿茶酚胺是 CRS 中的重要影响因素, 通过预防性给予心房钠利尿肽(降低儿茶酚胺水平)、甲基络氨酸(抑制络氨酸羟化酶, 一种产生儿茶酚胺必须的酶)这两种临床药物, 在动物实验中能降低体内细胞因子水平并且不影响抗肿瘤效果。

虽然 CRS 的指南中并不包括体外血液净化, 但通过体外血液净化技术, 如大容量血液过滤、级联血液

过滤、血浆置换、血浆耦合过滤吸附等, 可以控制过度的炎症因子。最近, XIAO 等<sup>[53]</sup>采用血浆置换联合糖皮质激素成功治疗托珠单抗无效的 sCRS 一例, LIU 等<sup>[54]</sup>采用血液过滤成功治疗了托珠单抗及糖皮质激素均无效的 4 级 CRS 一例, 这为难治性 sCRS 的治疗提供了新思路。对于一些难治性 sCRS 患者, 可以尝试单独或联合血液净化技术, 但应尤其注意并发症的防治。

## 6 结 语

伴随着肿瘤免疫治疗的快速发展, 未来 CRS 的病例将不断增多, 这也对 CRS 的临床与基础研究提出了更高的要求。目前 CRS 及 CRES 的发生率仍较高, 且机制不明, 虽然大多数情况下可被药物成功控制, 但仍可造成一系列严重并发症甚至危及生命。在临床和基础研究中, 探讨 CRS 发生机制以及更好的控制策略是免疫治疗领域最关注的热点之一。随着 CRS 动物模型的开发, 虽然距离模拟体内复杂免疫环境仍有待不断完善, 但为 CRS 基础研究的开展提供了可行性。除了传统的 IL-6 受体拮抗剂及糖皮质激素类药物, 近年来随着机制研究的深入, 发现单核细胞、巨噬细胞以及内皮细胞在 CRS 中的重要性得到越来越多研究的共识。IL-1、GM-CSF 以及儿茶酚胺等在 CRS 中的重要作用被发现, 也为临床的预防与治疗提供了更多的可能性。不过, 在基础研究向临床试验转化中, 考虑到 CRS 模型的局限性, 研究者需要持更谨慎的态度。未来, 随着对 CRS 机制的深入了解也会进一步优化 CAR-T 的设计策略及制备工艺, 产生更加安全及有效的 CAR-T。并且, 伴随 CAR-T 治疗临床试验更加广泛的开展及 FDA 批准上市, 更多的临床病例研究以及临床毒性管理经验的积累, 将有助于建立更完善的 CRS 预测模型及危险分层。

## [参 考 文 献]

- [1] PORTER D, FREY N, WOOD P A, et al. Grading of cytokine release syndrome associated with the CAR T cell therapy tisagenlecleucel[J/OL]. *J Hematol Oncol*, 2018, 11(1): 35[2018-12-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5833070/>. DOI:10.1186/s13045-018-0571-y.
- [2] CHATENOU L, FERRAN C, REUTER A, et al. Systemic reaction to the anti-T-cell monoclonal antibody OKT3 in relation to serum levels of tumor necrosis factor and interferon-gamma [corrected][J]. *N Engl J Med*, 1989, 320(21): 1420-1421. DOI: 10.1056/NEJM198905253202117.
- [3] CHATENOU L, FERRAN C, LEGENDRE C, et al. In vivo cell activation following OKT3 administration. Systemic cytokine release and modulation by corticosteroids[J]. *Transplantation*, 1990, 49(4):

- 697-702.
- [4] ERRARA J L, ABHYANKAR S, GILLILAND D G. Cytokine storm of graft-versus-host disease: a critical effector role for interleukin-1[J]. *Transplantation Proceedings*, 1993, 25(1 Pt 2): 1216-1217.
- [5] NORMAN D J, CHATENOU D L, COHEN D, et al. Consensus statement regarding OKT3-induced cytokine-release syndrome and human antimouse antibodies[J]. *Transplantation Proceedings*, 1993, 25(2 Suppl 1): 89-92.
- [6] JEYARAJAH D R, THISTLETHWAITE J R. General aspects of cytokine-release syndrome: timing and incidence of symptoms[J]. *Transplantation Proceedings*, 1993, 25(2 Suppl 1): 16-20.
- [7] CHATENOU D L. OKT3-induced cytokine-release syndrome: prevention effect of anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody[J]. *Transplantation Proceedings*, 1993, 25(2 Suppl 1): 47-51.
- [8] FIRST M R, SCHROEDER T J, HARIHARAN S. OKT3-induced cytokine-release syndrome: renal effects (cytokine nephropathy)[J]. *Transplantation Proceedings*, 1993, 25(2 Suppl 1): 25-26.
- [9] PORTER D, FREY N, WOOD P A, et al. Correction to: grading of cytokine release syndrome associated with the CAR T cell therapy tisagenlecleucel[J/OL]. *J Hematol Oncol*, 2018, 11(1): 81[2018-12-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5998449/>. DOI:10.1186/s13045-018-0627-z.
- [10] RIDDELL S R. Adrenaline fuels a cytokine storm during immunotherapy[J]. *Nature*, 2018, 564(7735): 194-196. DOI:10.1038/d41586-018-07581-w.
- [11] PIHUSCH R, HOLLER E, MUHLBAYER D, et al. The impact of antithymocyte globulin on short-term toxicity after allogeneic stem cell transplantation[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2002, 30(6): 347-354. DOI:10.1038/sj.bmt.1703640.
- [12] WING M G, MOREAU T, GREENWOOD J, et al. Mechanism of first-dose cytokine-release syndrome by CAMPATH 1-H: involvement of CD16 (FcγRIII) and CD11a/CD18 (LFA-1) on NK cells[J]. *J Clin Invest*, 1996, 98(12): 2819-2826. DOI: 10.1172/JCI119110.
- [13] WINKLER U, JENSEN M, MANZKE O, et al. Cytokine-release syndrome in patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia and high lymphocyte counts after treatment with an anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab, IDEC-C2B8)[J]. *Blood*, 1999, 94(7): 2217-2224.
- [14] FREEMAN C L, MORSCHHAUSER F, SEHN L, et al. Cytokine release in patients with CLL treated with obinutuzumab and possible relationship with infusion-related reactions[J]. *Blood*, 2015, 126(24): 2646-2649. DOI: 10.1182/blood-2015-09-670802.
- [15] SUNTHARALINGAM G, PERRY M R, WARD S, et al. Cytokine storm in a phase I trial of the anti-CD28 monoclonal antibody TGN1412[J]. *N Engl J Med*, 2006, 355(10): 1018-1028. DOI: 10.1056/NEJMoa063842.
- [16] DE VOS S, FORERO-TORRES A, ANSELL S M, et al. A phase II study of dacetuzumab (SGN-40) in patients with relapsed diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and correlative analyses of patient-specific factors[J/OL]. *J Hematol Oncol*, 2014, 7: 44[2018-12-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4065310/>. DOI: 10.1186/1756-8722-7-44.
- [17] ALIG S K, DREYLING M, SEPPI B, et al. Severe cytokine release syndrome after the first dose of Brentuximab Vedotin in a patient with relapsed systemic anaplastic large cell lymphoma (sALCL): a case report and review of literature[J]. *Eur J Haematol*, 2015, 94(6): 554-557. DOI:10.1111/ejh.12396.
- [18] ROTZ S J, LEINO D, SZABO S, et al. Severe cytokine release syndrome in a patient receiving PD-1-directed therapy[J/OL]. *Pediatr Blood Cancer*, 2017, 64(12): e26642[2018-12-30]. [http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1002/\(ISSN\)1545-5017](http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1002/(ISSN)1545-5017). DOI: 10.1002/pbc.26642.
- [19] TONINI G, SANTINI D, VINCENZI B, et al. Oxaliplatin may induce cytokine-release syndrome in colorectal cancer patients[J]. *J Biol Regul Homeost Agents*, 2002, 16(2): 105-109. DOI:10.1067/mai.2002.122712.
- [20] AUE G, NJUGUNA N, TIAN X, et al. Lenalidomide-induced upregulation of CD80 on tumor cells correlates with T-cell activation, the rapid onset of a cytokine release syndrome and leukemic cell clearance in chronic lymphocytic leukemia[J]. *Haematologica*, 2009, 94(9): 1266-1273. DOI:10.3324/haematol.2009.005835.
- [21] DE JONG M D, SIMMONS C P, THANH T T, et al. Fatal outcome of human influenza A (H5N1) is associated with high viral load and hypercytokinemia[J]. *Nat Med*, 2006, 12(10): 1203-1207. DOI: 10.1038/nm1477.
- [22] TISONCIK J R, KORTH M J, SIMMONS C P, et al. Into the eye of the cytokine storm[J]. *MMBR*, 2012, 76(1): 16-32. DOI: 10.1128/MMBR.05015-11.
- [23] ABBOUD R, KELLER J, SLADE M, et al. Severe cytokine-release syndrome after T cell-replete peripheral blood haploidentical donor transplantation is associated with poor survival and anti-IL-6 therapy is safe and well tolerated[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2016, 22(10): 1851-1860. DOI:10.1016/j.bbmt.2016.06.010.
- [24] BRENTJENS R, YEH R, BERNAL Y, et al. Treatment of chronic lymphocytic leukemia with genetically targeted autologous T cells: case report of an unforeseen adverse event in a phase I clinical trial [J]. *Mol Ther*, 2010, 18(4): 666-668. DOI:10.1038/mt.2010.31.
- [25] TOPP M S, GOEKBUGET N, ZUGMAIER G, et al. Anti-CD19 biTE blinatumomab induces high complete remission rate in adult patients with relapsed B-precursor ALL: updated results of an ongoing phase II trial[J]. *Blood*, 2011, 118(21): 252.
- [26] HAY K A, HANAFI L A, 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. DOI:10.1182/blood-2017-06-793141.
- [27] SHIMABUKURO-VORNHAGEN A, GÖDEL P, SUBKLEWE M, et al. Cytokine release syndrome[J / OL]. *J Immunother Cancer*, 2018, 6(1): 56[2018-12-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6003181/>. DOI:10.1186/s40425-018-0343-9.
- [28] TEACHEY D T, LACEY S F, SHAW P A, 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. DOI:10.1158/2159-8290.CD-16-0040.
- [29] WANG Z, HAN W. Biomarkers of cytokine release syndrome and neurotoxicity related to CAR-T cell therapy[J/OL]. *Biomarker Res*, 2018, 6: 4[2018-12-30]. <https://link.springer.com/article/10.1186/s40364-018-0116-0>. DOI: 10.1186/s40364-018-0116-0.



- [30] HUNTER C A, JONES S A. IL-6 as a keystone cytokine in health and disease[J]. *Nat Immunol*, 2015, 16(5): 448-457. DOI:10.1038/ni.3153.
- [31] LEE S, MARGOLIN K. Cytokines in cancer immunotherapy[J]. *Cancers*, 2011, 3(4): 3856-3893. DOI:10.3390/cancers3043856.
- [32] 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. DOI:10.1038/s41591-018-0036-4.
- [33] GIAVRIDIS T, VAN DER STEGEN S J C, 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. DOI:10.1038/s41591-018-0041-7.
- [34] STAEDTKE V, BAI RY, KIM K, et al. Disruption of a self-amplifying catecholamine loop reduces cytokine release syndrome[J]. *Nature*, 2018, 564(7735): 273-277. DOI:10.1038/s41586-018-0774-y.
- [35] GUST J, HAY K A, HANAFI L A, et al. endothelial activation and blood-brain barrier disruption in neurotoxicity after adoptive immunotherapy with CD19 CAR-T cells[J]. *Cancer Discov*, 2017, 7(12): 1404-1419. DOI:10.1158/2159-8290.CD-17-0698.
- [36] OBSTFELD A E, FREY N V, MANSFIELD K, et al. Cytokine release syndrome associated with chimeric-antigen receptor T-cell therapy: clinicopathological insights[J]. *Blood*, 2017, 130(23): 2569-2572. DOI:10.1182/blood-2017-08-802413.
- [37] ISHII K, SHALABI H, YATES B, et al. Tocilizumab-refractory cytokine release syndrome (CRS) triggered by chimeric antigen receptor (CAR)-transduced T cells may have distinct cytokine profiles compared to typical CRS[J]. *Blood*, 2016, 128(22): 3358-3358.
- [38] LOCKE FL, ROSSI J, XUE X, et al. Abstract CT020: immune signatures of cytokine release syndrome and neurologic events in a multicenter registrational trial (ZUMA-1) in subjects with refractory diffuse large B cell lymphoma treated with axicabtagene ciloleucel (KTE-C19) [J / OL]. *Cancer Res*, 2017, 77(13 Suppl): CT020 [2018-12-30]. [http://cancerres.aacrjournals.org/content/77/13\\_Supplement/CT020](http://cancerres.aacrjournals.org/content/77/13_Supplement/CT020).
- [39] STERNER R M, SAKEMURA R, COX M J, et al. GM-CSF inhibition reduces cytokine release syndrome and neuroinflammation but enhances CAR-T cell function in xenografts[J]. *Blood*, 2018, 133(7): 697-709. DOI:10.1182/blood-2018-10-881722.
- [40] WEGE A K. Humanized mouse models for the preclinical assessment of cancer immunotherapy[J]. *BioDrugs*, 2018, 32(3): 245-266. DOI: 10.1007/s40259-018-0275-4.
- [41] LEE D W, GARDNER R, PORTER D L, et al. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome[J]. *Blood*, 2014, 124(2): 188-195. DOI: 10.1182/blood-2014-05-552729.
- [42] NEELAPU S S, TUMMALA S, KEBRIAEI P, et al. Chimeric antigen receptor T-cell therapy-assessment and management of toxicities[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 201715(1):47-62. DOI:10.1038/nrclinonc.2017.148.
- [43] TEACHEY D T, BISHOP M R, MALONEY D G, et al. Toxicity management after chimeric antigen receptor T cell therapy: one size does not fit 'ALL'[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2018, 15(4): 218. DOI: 10.1038/nrclinonc.2018.19.
- [44] BRUDNO J N, KOCHENDERFER J N. Toxicities of chimeric antigen receptor T cells: recognition and management[J]. *Blood*, 2016, 127(26): 3321-3330. DOI:10.1182/blood-2016-04-703751.
- [45] PARK J H, RIVIERE I, GONEN M, et al. Long-term follow-up of CD19 CAR therapy in acute lymphoblastic leukemia[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(5): 449-459. DOI:10.1056/NEJMoa1709919.
- [46] LEE D W, KOCHENDERFER J N, STETLER-STEVENSON M, et al. T cells expressing CD19 chimeric antigen receptors for acute lymphoblastic leukaemia in children and young adults: a phase 1 dose-escalation trial[J]. *Lancet (London, England)*, 2015, 385(9967): 517-528. DOI:10.1016/S0140-6736(14)61403-3.
- [47] PORTER D L, HWANG W T, FREY N V, et al. Chimeric antigen receptor T cells persist and induce sustained remissions in relapsed refractory chronic lymphocytic leukemia[J]. *Sci Transl Med*. 2015, 7(303):303ra139. DOI:10.1126/scitranslmed.aac5415.
- [48] SANTOMASSO B D, PARK J H, SALLOUM D, et al. Clinical and biological correlates of neurotoxicity associated with CAR T-cell therapy in patients with B-cell acute lymphoblastic leukemia[J]. *Cancer Discov*, 2018, 8(8): 958-971. DOI:10.1158/2159-8290.CD-17-1319.
- [49] LE R Q, LI L, YUAN W, et al. FDA approval summary: tocilizumab for treatment of chimeric antigen receptor T cell-induced severe or life-threatening cytokine release syndrome[J]. *The oncologist*, 2018, 23(8): 943-947. DOI: 10.1634/theoncologist.2018-0028.
- [50] 张亦琳, 赵万红, 张王刚, 等. 托珠单抗治疗 CAR-T 细胞治疗难治复发多发性骨髓瘤后细胞因子释放综合征的疗效[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2017, 24(9): 990-994. DOI:10.3872/j.issn.1007-385X.2017.09.011.
- [51] HAY K A, TURTLE C J. Chimeric antigen receptor (CAR) T cells: lessons learned from targeting of CD19 in B-cell malignancies[J]. *Drugs*, 2017, 77(3): 237-245. DOI:10.1007/s40265-017-0690-8.
- [52] WANG Q S, WANG Y, LV H Y, et al. Treatment of CD33-directed chimeric antigen receptor-modified T cells in one patient with relapsed and refractory acute myeloid leukemia[J]. *Mol Ther*, 2015, 23(1): 184-191. DOI:10.1038/mt.2014.164.
- [53] XIAO X, HE X, LI Q, et al. Plasma exchange can be an alternative therapeutic modality for severe cytokine release syndrome after chimeric antigen receptor-T cell infusion: a case report[J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 25(1): 29-34. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-18-1379.
- [54] LIU Y, CHEN X, WANG D, et al. Hemofiltration successfully eliminates severe cytokine release syndrome following CD19 CAR-T-cell therapy[J]. *J Immunother*, 2018, 41(9): 406-410. DOI:10.1097/CJI.0000000000000243.

[收稿日期] 2019-02-25

[修回日期] 2019-03-12

[本文编辑] 党瑞山