

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2021.06.012

· 综述 ·

CAR-T 免疫疗法所致细胞因子释放和神经毒性综合征的诊疗研究进展

Research progress on the diagnosis and treatment of CAR-T immunotherapy-induced cytokine release and neurotoxic syndrome

许苗¹综述;代兴斌²,朱学军²审阅(1.南京中医药大学 第一临床医学院,江苏 南京 210029; 2.南京中医药大学附属医院 血液科,江苏 南京 210029)

[摘要] 嵌合抗原受体基因修饰T淋巴细胞(CAR-T)免疫治疗尤其在复发/难治性恶性血液病的临床应用中显示出卓越的疗效,被认为是最有前景的肿瘤治疗方法之一,但是CAR-T免疫治疗中可引发独特的毒性作用,其中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)在临床应用中最为常见,并具有潜在的致死性,使得CAR-T疗法的广泛应用受到一定的限制,因此如何最大程度地利用CAR-T免疫治疗的同时努力减少或预防CRS和ICANS的发生是目前临床研究的重点,深入了解CRS和ICANS的发生机制能为新的预防措施提供思路。早期识别相关危险因素及鉴定生物预测标志物,熟悉其分级与治疗措施,有利于规范CAR-T免疫疗法的临床应用和患者安全管理。本文就CRS和ICANS的危险因素、发生机制、临床表现、分级与治疗及预防措施等方面进行综述,旨在为CAR-T疗法常见毒性作用的规范管理提供帮助。

[关键词] 嵌合抗原受体基因修饰T淋巴细胞(CAR-T);细胞因子释放综合征(CRS);免疫效应细胞相关神经毒性综合征(ICANS);急性淋巴细胞白血病(ALL);淋巴瘤;免疫治疗

[中图分类号] R730.3; R730.51 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2021)06-0629-07

嵌合抗原受体基因修饰T淋巴细胞(CAR-T)免疫治疗是近年来兴起的一项新型肿瘤免疫治疗技术,其核心机制是通过基因工程技术在T细胞表面表达嵌合抗原受体,同时引入CD3的 ζ 链及CD28和/或CD4-1BB等共刺激因子,形成具有靶向性、非依赖性和记忆性的新一代细胞免疫疗法^[1]。CAR-T免疫疗法靶向治疗复发/难治性急性B淋巴细胞白血病(recurrent/refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia, r/r B-ALL)、非霍奇金淋巴瘤(NHL)、多发性骨髓瘤(MM)等血液系统恶性病的临床研究已取得了突破性进展,尤其是CD19靶向CAR-T免疫治疗r/r B-ALL的完全缓解(CR)率可达到90%以上^[2-4],被视为肿瘤患者“治愈的希望”。鉴于CAR-T免疫治疗具有高缓解率的特点,现已开展了CAR-T免疫治疗神经母细胞瘤、乳腺癌、卵巢癌等相关实体瘤的临床研究。然而,具有“活药物”特性的CAR-T免疫治疗在临床应用中可出现许多毒性作用,如细胞因子释放综合征(cytokine release syndrome, CRS)、免疫效应细胞相关神经毒性综合征(immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS)、肿瘤溶解综合征(tumor lysis syndrome, TLS)、血细胞减少症等。其中CRS和ICANS是最严重的急性毒性作用,且具有致命性,这给CAR-T疗法的广泛应用带来挑战。因此,在不影响CAR-T抗肿瘤活性的情况下,如何正确地管理和干预CRS和ICANS,降低相关发生率及

致死率,是目前临床亟待解决的问题。本文结合近年来相关领域的研究进展,主要从CRS和ICANS的发生机制、临床表现与分级治疗、预防措施等方面作一综述,以期为CRS和ICANS的防治提供参考。

1 CRS

CRS是一种急性全身性炎症反应,最常见于接受CAR-T免疫治疗后的肿瘤患者中。除CAR-T外,临床前研究中的CAR-NK细胞疗法、造血干细胞移植、多种单克隆抗体药物以及非蛋白类抗肿瘤药物的治疗过程中也观察到CRS的发生^[5-6]。此外,严重感染,如新型冠状病毒(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2)、流感病毒感染后亦可导致CRS^[6-7]。2018年美国移植和细胞治

[基金项目] 江苏省社会发展-临床前沿技术项目(No.BE2016809);江苏省中医院院级课题(No.Y19030)。Project supported by Foundation of the Jiangsu Social Development-Clinical Frontier Technology (No. BE2016809), and the Jiangsu Province Hospital of Chinese Medicine (No.Y19030)

[作者简介] 许苗(1992—),女,硕士生,主要从事中西医结合治疗血液病的研究, E-mail: xumiao1089@gmail.com

[通信作者] 朱学军(ZHU Xuejun, corresponding author),博士,主任医师,硕士生导师,主要从事血液肿瘤免疫治疗的基础与临床研究, E-mail: zhuxuejun@njucm.edu.cn

疗协会 (American Society for Transplantation and Cellular Therapy, ASTCT) 将 CRS 重新定义为: 任何免疫治疗后, 由内源性或输入的 T 细胞和/或其他免疫效应细胞激活并参与的一种超生理反应。并指出 CRS 应该可出现于任何免疫效应细胞参与的治疗, 而不仅限于 CAR-T^[8]。本文主要讨论与 CAR-T 免疫治疗相关的 CRS。

1.1 发生率与危险因素

CRS 在接受 CAR-T 免疫治疗的 B-ALL、NHL、MM 和慢性淋巴细胞白血病 (chronic lymphocytic

leukemia, CLL) 患者中均可观察到。不同临床研究^[2-4,9-14]中报道的 CRS 发生率差异较大, 部分可高达 100%, 严重 CRS (severe CRS, sCRS) 的发生率也相应存在较大变化, 约在 3%~46% 之间 (表 1)。这可能与文献中使用的分级系统、CAR-T 产品以及治疗的目标疾病和纳入人群的不同有关^[2,9,11-14]。此外, CRS 的发生及严重程度可能还与 CAR 的结构设计、CAR-T 回输剂量及扩增高峰和患者高肿瘤负荷、回输前血小板严重减少、氟达拉滨联合环磷酰胺的淋巴清除治疗以及内皮细胞活化等有关^[2-4,9,15-17]。

表 1 CRS 与 ICANS 的发生率 (%)

临床试验编号	靶点和结构域	N	疾病	CR 率	发生率			
					CRS	sCRS	ICANS	sICANS
NCT01865617 ^[2]	CD19 4-1BB	30	成人 B-ALL	93	83	23	50	50
NCT02028455 ^[3]	CD19 4-1BB	45	儿童和青少年 B-ALL	93	93	23	49	21
NCT02435849 ^[9]	CD19 4-1BB	75	儿童和青少年 B-ALL	81	77	46	40	13
NCT02348216 ^[11]	CD19 CD28	108	成人 NHL	58	—	11	—	32
NCT02601313 ^[12]	CD19 CD28	68	成人 MCL	59	91	15	63	31
NCT02445248 ^[18]	CD19 4-1BB	93	成人 DLBCL	40	58	22	21	12
NCT03455972 ^[10]	CD19+BCMA OX40+CD28	32	成人 MM	72	100	3	0	0
ChiCTR-OIC-17011272 ^[13]	CD19+BCMA 4-1BB	21	成人 MM	—	90	5	10	—
NCT01865617 ^[14]	CD19 4-1BB	24	成人 CLL	21	83	25	33	17

CR: 完全缓解; CRS: 细胞因子释放综合征; sCRS: 严重细胞因子释放综合征; ICANS: 免疫效应细胞相关神经毒性综合征; sICANS: 严重免疫效应细胞相关神经毒性综合征; BCMA: B 细胞成熟抗原; B-ALL: 急性 B 淋巴细胞白血病; NHL: 非霍奇金淋巴瘤; MCL: 套细胞淋巴瘤; DLBCL: 弥漫大 B 细胞淋巴瘤; MM: 多发性骨髓瘤; CLL: 慢性淋巴细胞白血病

1.2 发生机制

CRS 的发生机制较为复杂, 目前尚未完全明确。多项研究^[15,19-22]表明, CRS 是由 CAR-T 与相应的靶抗原结合后释放的炎性细胞因子和趋化因子所触发的一种超生理性炎症状态, 与 T 淋巴细胞、单核细胞、巨噬细胞和内皮细胞的活化密切相关。NORELLI 等^[19]和 GIAVRIDIS 等^[20]通过动物模型证明 IL-6、IL-1 和一氧化氮 (NO) 在其中起主要作用, 而单核细胞、巨噬细胞是上述 3 种因子的主要来源。其他参与 CRS 的细胞因子和趋化因子主要包括 TNF- α 、IFN- γ 、GM-CSF、

IL-2、sIL2-R α 、sIL6-R α 、IL-8、IL-10、IL-15、单核细胞趋化蛋白 1 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)、巨噬细胞炎性蛋白 1 α (MIP1 α)、巨噬细胞炎性蛋白 1 β (MIP1 β)、肿瘤坏死因子受体 P55 (TNFR P55) 和可溶性 gp130 等^[15,21,23]。此外, 内皮细胞也是 IL-6 的主要来源之一, 炎症激活血管内皮细胞, 可进一步释放 IL-6, 形成 CRS 正性反馈环^[22]。

1.3 临床表现

CRS 通常在 CAR-T 回输后 1 w 内发生^[23]。其临床表现多种多样, 轻者可表现为发热 ($T \geq 38^\circ\text{C}$)、伴或

不伴乏力、肌痛、厌食、腹泻等非特异性的躯体症状, 严重时累及多器官系统, 出现低血压、心律失常、毛细血管渗漏、呼吸困难、胸腔积液、凝血障碍和头痛等症状^[6,8,24]。发热是 CRS 诊断的先决条件, 在 CAR-T 回输后 3 w 内出现时应高度怀疑 CRS^[23]。sCRS 患者具有血流动力学不稳定、毛细血管渗漏和消耗性凝血障碍的特征^[15], 可参照 DAVILA 等^[17]制定的标准进行评估。虽然 CRS 在不同疾病中的临床表现相似, 但其特点和危险因素却不尽相同, 临床治疗中应注意个体化管理^[25]。此外, C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP)、铁蛋白在 sCRS 患者中显著升高, 可作为预测 sCRS 发生的生物标志物^[9,13,17]。然而, CRP 的变化可能滞后于临床, 阳性预测价值较低^[23]。一项研究^[15]表明, 对 CAR-T 回输后 36 h 内体温 ≥ 38.9 °C 者, 血清 MCP-1 的敏感性和特异性要优于 CRP 和铁蛋白。血管内皮细胞活化标志物—血管生成素-2 (Angiopoietin-2, Ang-2) 和血管性血友病因子 (von willebrand factor, vWF) 亦可作为 sCRS 发生的预测因子^[15]。

由于 CRS 的症状并不典型, 诊断时需排除其他引起类似症状的原因, 如败血症、TLS、噬血细胞综合征/巨噬细胞活化综合征 (hemophagocytic lymphohistiocytosis/macrophage activation syndrome, HLH/MAS) 等。然而, sCRS 患者临床特征与 HLH/MAS 的诊断标准存在重叠^[17,23], 鉴别较为困难, 目前建议在铁蛋白水平 $>1 \times 10^4$ ng/ml 的情况下考虑 HLH/MAS^[23]。一般情况下, CAR-T 治疗后继发的 HLH/MAS 可随 CRS 缓解而消退, 无需特殊处理, 对激素和托珠单抗无效的 HLH/MAS 患者可考虑使用依托泊苷进行治疗^[23]。

1.4 分级与处理

统一的 CRS 分级标准有利于比较不同 CAR-T 产

品的安全性。最新的 ASTCT 共识指南^[8]排除了实验室指标, 根据发热、低血压、缺氧程度将 CRS 分为 4 级, 其中低血压和缺氧是 CRS 分级和严重程度的主要决定因素。具体分级及相应的处理见表 2 (该表本文作者主要在 SCHUBERT 等^[31]总结的基础上修改而成)。与 CRS 相关的器官毒性可以根据不良事件通用术语标准 (CTCAE V5.0) 进行评估, 但他们不影响 CRS 的分级。

对 CRS 进行评估时还应注意, CRS 引起的发热不能归因于其他任何原因。对接受退热或抗细胞因子治疗 (如托珠单抗、糖皮质激素) 的 CRS 患者, 应根据低血压、缺氧程度来进行评估。

1 级 CRS 主要以退热、补液等支持治疗为主, 配合病原学检查排除感染, 如果中性粒细胞减少, 可考虑生长因子和酌情使用广谱抗生素^[24]。2 级以上 CRS 的治疗, 首选托珠单抗 (tocilizumab), 推荐剂量及用法见表 2。托珠单抗是 IL-6 受体拮抗剂, 通过抑制 IL-6 的 3 种信号机制发挥抗 CRS 作用。已有的经验^[26-27]表明, 托珠单抗可迅速缓解发热和低血压, 快速逆转 CRS, 早期使用还可降低 sCRS 的发生率, 而不影响 CAR-T 免疫治疗的疗效。然而, 托珠单抗可能会增加脑脊液中 IL-6 的水平, 从而增加 ICANS 的风险并潜在恶化 ICANS^[21,23,28]。

对于 sCRS 和神经毒性风险增加的患者, 可联合使用皮质类固醇激素 (如地塞米松、甲泼尼龙) 治疗^[24]。既往对激素的使用存在争议, 因早期研究^[17]表明大剂量激素会消融 CAR-T, 影响其在体内的长期存活。但 LIU 等^[29]和 TOPP 等^[30]研究发现, 短期内使用大剂量皮质类固醇激素 ≥ 10 mg/($m^2 \cdot d$) 对 CAR-T 的抗白血病疗效及其增殖和持续时间并无明显影响。

表 2 CRS 的分级与处理^[8,24,31]

CRS 分级	发热	低血压	缺氧	处 理
1 级	T ≥ 38 °C	无	无	对症支持: 退热、补液等 实验室检查, 酌情使用广谱抗生素
2 级	T ≥ 38 °C	有 (不需升压药治疗)	和/或低流量氧气 (≤ 6 L/min, 鼻导管)	补液, 吸氧 [托珠单抗 (体重 ≥ 30 kg, 8 mg/kg, 体重 < 30 kg, 12 mg/kg, 最大剂量 800 mg, 静滴, 最多 4 次) \pm 地塞米松 (10 mg, 静滴, q 6~8 h)]
3 级	T ≥ 38 °C	有 (需 1 种升压药治疗)	和/或高流量氧气 (> 6 L/min, 鼻导管, 面罩, 无创通气)	ICU 管理 升压药 \pm 吸氧 [托珠单抗 (剂量、用法同上) + 地塞米松 (10~20 mg, 静滴, q 6 h) / 等效甲泼尼龙]
4 级	T ≥ 38 °C	有 (需 1 种以上升压药治疗, 升压素除外)	和/或正压通气 (CPAP, BiPAP, 气管插管, 机械通气)	ICU 管理 升压药 \pm 正压补充氧气 [托珠单抗 (剂量、用法同上) + 甲泼尼龙 1 g/d, 静滴, 3 d / 等效地塞米松]

CPAP: 持续气道正压; BiPAP: 双水平气道正压

2 ICANS

ICANS是CAR-T免疫治疗后第二常见毒性作用^[23],以往被称为细胞因子释放脑病综合征(cytokine release encephalopathy syndrome, CRES)、CAR-T相关脑病综合征(CAR-T relevant encephalopathy syndrome, CRES)或神经毒性。目前ASTCT将ICANS定义为:任何免疫治疗后由内源或输入性T细胞和/或其他免疫效应细胞激活并参与导致的,以中枢神经系统病理过程为特征的疾病^[8]。

2.1 发生率与危险因素

文献报告的与CAR-T免疫治疗相关的ICANS发生率在10%~63%之间(表1),严重ICANS(severe ICANS, sICANS)的发生率可高达50%^[2]。CAR的共刺激结构域、高CAR-T回输剂量及扩增高峰和患者高肿瘤负荷、回输前血小板减少、氟达拉滨联合环磷酰胺的淋巴清除治疗以及内皮细胞活化等因素亦可增加ICANS的发生风险^[2,28,32-33]。除此之外,ICANS相关危险因素还包括:CRS、患者既往存在的神经系统疾病、治疗前高乳酸脱氢酶(LDH)浓度以及回输后72 h内铁蛋白水平升高^[3,28,32-33]。ICANS与CRS高度相关,发热越早的患者似乎更易出现严重神经毒性^[28,33]。GUST等^[28]开发了一种分类树算法,基于CAR-T输注后36 h内发热 ≥ 38.9 °C、IL-6 ≥ 16 pg/ml和MCP-1 ≥ 1 343.5 pg/ml来预测发生严重神经毒性(≥ 4 级)的高风险患者,灵敏度为100%,特异性为94%。

2.2 发生机制

随着动物模型的建立,人们对ICANS的发生机制较之前有了更深入的了解。临床研究^[28]表明,内皮细胞激活进而导致血脑屏障破坏,血脑屏障通透性增加可促进CAR-T、非CAR-T以及细胞因子、趋化因子进入中枢神经系统。对CAR-T免疫治疗发生相关ICANS患者的研究^[28,32-35]显示,脑脊液中炎性细胞因子(如IFN- γ 、IL-1、IL-6、IL-8、IL-10、G-CSF、GM-CSF、MCP-1、IP-10等)、星形胶质细胞损伤标志物(如胶质纤维酸性蛋白、S100钙结合蛋白B等)、神经毒性物质(如谷氨酸和喹啉酸等)显著升高。TARASEVICIUTE等^[35]通过构建抗CD20 CAR-T治疗白血病及淋巴瘤的CRS和ICANS的恒河猴模型,发现CAR-T介导的ICANS与促炎性脑脊液细胞因子和泛T细胞脑炎相关。2020年一项研究^[36]表明,人脑壁细胞表达CD19,而壁细胞对血脑屏障的完整性非常重要,提示靶向CD19⁺壁细胞可能参与CAR-T治疗后的神经毒性,这一发现可能有助于解释接受CD19靶向免疫疗法的患者ICANS的发生率增加。目前对ICANS发病机制的认识尚在探索之中。

2.3 临床表现

据文献^[28,33]报道,CAR-T回输后出现ICANS的中位时间为4~5 d,中位持续时间约5 d。ICANS可与CRS同时发生,亦可在CRS消退之后或独立出现^[23,28,33],单独出现时ICANS症状通常较轻微^[28]。ICANS早期常表现为头痛、疲劳、震颤、视听幻觉、语言表达困难、书写障碍、轻度嗜睡、注意力不集中等,严重时可进展为全面失语、大小便失禁、严重意识及运动障碍、癫痫发作和昏迷性脑水肿^[8,23-24,32-33],其中表达性失语是sICANS最典型的特征表现^[32]。与CRS类似,这些症状及时干预通常是可逆的,极个别情况下会出现因脑水肿致死的病例,发生率约3%^[28]。ICANS的发生具有双相性特点^[23]:第1阶段与CRS同时发生,通常在CAR-T回输后的前5 d内;第2阶段发生在CRS消退后,一般是细胞回输5 d后,约10%的患者甚至可能在细胞治疗后3~4 w出现,表现为癫痫或精神错乱。

诊断ICANS时也需排除其他引起类似神经系统症状的病因,如中枢神经系统内的肿瘤进展、氟达拉滨相关的神经毒性等。值得注意的是,早期研究将合并中枢神经系统疾病的患者排除在CAR-T之外,而FRIGAULT等^[37]对8例继发性中枢神经系统淋巴瘤患者进行CAR-T治疗,结果发现没有患者出现 >1 级的神经毒性,也没有出现需要托珠单抗或类固醇激素治疗的CAR-T相关毒性作用。这项研究表明,CAR-T可以安全用于中枢神经系统淋巴瘤治疗。

2.4 分级与处理

ASTCT共识指南^[8]根据美国CAR-T治疗相关毒性(CAR-T Therapy-Associated Toxicity, CARTOX)工作组制定的10分量表(CARTOX-10)改进的免疫效应细胞脑病(immune effector cell-associated encephalopathy, ICE)评分、意识水平、癫痫发作、肌无力以及颅内压升高/脑水肿的情况将ICANS分为4级。ICE评分包括方向、命名、命令、书写和注意力5个方面,适用于成人,对于12岁以下或发育迟缓的儿童,建议使用康奈尔儿童妄想评估量表^[38]进行评估,其他方面与成人一致。

1级ICANS主要以支持治疗和密切监测为主。皮质类固醇激素是 ≥ 2 级ICANS患者的首选治疗方案。托珠单抗血脑屏障渗透性差,对ICANS的疗效有限^[24,28],且有促进和加重ICANS的风险,故仅在ICANS合并CRS时使用^[24]。

2~3级ICANS,推荐使用地塞米松(10 mg,静脉注射,q 6 h),可根据患者症状调整剂量。

4级ICANS,可考虑静脉滴注大剂量甲泼尼龙1 g/d,连续治疗3 d^[31]。临床症状缓解后应迅速减停,目前已证明短疗程激素(<10 d)不会影响CAR-T的

疗效^[33]。激素减量期间,神经毒性有复发的风险,应注意密切监测。3~4级 ICANS 患者应在重症监护病房进行管理,必要时可行插管、机械通气保护气道^[24]。除大剂量皮质类固醇激素外,对于出现脑水肿的患者,可同时使用甘露醇或高渗盐水降低颅压^[23-24]。既往存在神经系统疾病或癫痫发作风险高的患者可酌情使用苯二氮卓类药物和抗癫痫药(如左乙拉西坦、苯巴比妥等)^[23-24]。

经托珠单抗和激素治疗后病情无明显改善的 CRS 和 ICANS 患者可考虑其他免疫抑制剂治疗。司妥昔单抗(siltuximab)是一种 IL-6 拮抗剂,通过结合 IL-6 而抑制其与 IL-6 受体的结合,从而消除循环中的 IL-6 水平,与托珠单抗相比,没有促进或加重 ICANS 的风险,在 CRS 和 ICANS 治疗方面似乎更有优势^[23]。在人源化小鼠模型中已证明单核细胞产生 IL-1 的时间早于 IL-6,用阿那白滞素(anakinra)阻断 IL-1 受体,可以有效消除 CRS 和 ICANS 的发生^[19,39]。此外,GM-CSF 抑制剂(lenzilumab)、儿茶酚胺阻滞剂、酪氨酸激酶抑制剂(达沙替尼)、新型多细胞因子抑制剂(TO-207)、靶向 CDK7 治疗 CAR-T 相关 CRS 和/或 ICANS 的临床前研究也有报道^[40-45]。

2020 年本课题组在临床试验中,对 2 名接受 CAR-T 治疗后出现 CRS 合并 ICANS 的患者尝试应用中药雷公藤多苷片进行治疗,发现患者口服低剂量雷公藤多苷片后能在 72 h 内控制高热,阻断细胞因子风暴,迅速缓解 CRS 及 ICANS^[46]。该方法为 CAR-T 诱导的 CRS 或 ICANS 提供了新的可行性治疗方案。

3 预防措施

在不影响 CAR-T 抗肿瘤疗效的前提下,如何最大限度地降低 CRS 和 ICANS 等毒性作用的发生率和严重程度是临床亟待解决的问题,目前国内外的相关研究主要以早期干预为主。

有研究^[26-27,30]表明,预防性使用托珠单抗可降低 CAR-T 相关 sCRS 的发生率,而早期使用皮质类固醇激素进行干预似乎有助于降低 CRS 与 ICANS 的发生率,且均不会对 CAR-T 的抗肿瘤活性产生负面影响,也不会增加神经毒性和感染后遗症的风险,但托珠单抗和激素的最佳给药时机尚未确定^[29-30]。

对 CAR 结构进行优化改良、将基因编辑技术与 CAR-T 进行整合也是改善 CAR-T 安全性的可行性思路。YING 等^[47]设计了一种新型 CAR-T[CD19-BBz(86)],与常用的 CD19-BBz(71)相比,这种新型 CAR-T 产生的细胞因子水平明显降低,并且表达的抗凋亡分子水平更高。I 期临床试验^[47]显示,在接受治疗的

25 名难治性 B 细胞淋巴瘤患者中没有观察到 ICANS 和大于 1 级的 CRS。ZHOU 等^[48]应用携带 iCasp9 (inducible caspase9)自杀基因的第 4 代抗 CD19 CAR-T 治疗 21 例 r/r NHL 患者,总体缓解率(ORR)为 67%,CR 率达 43%,CRS(均为 1 级)发生率为 14%,仅有 1 例患者出现 3 级 ICANS。动物模型^[40-41]实验证明,运用基因编辑技术敲除 GM-CSF 基因生成的“一体式”CAR-T,能极大减少 MCP-1、IL-6 和 IL-8 等细胞因子的分泌,而不影响其抗肿瘤活性。这些研究表明,新型 CAR-T 在改善 CAR-T 疗法的有效性和整体安全性方面具有巨大潜力。此外,减少 CAR-T 相关毒性的策略还包括根据患者肿瘤负荷调整 CAR-T 回输剂量以及分次回输的方法^[15,31,49]。然而,降低 CAR-T 剂量可能会影响疗效^[15]。

4 总结与展望

CAR-T 免疫疗法正在改变复发/难治性恶性血液病的治疗格局,在肿瘤治疗领域具有广阔前景。CRS 和 ICANS 是 CAR-T 免疫治疗中最常见的毒性作用,严重时可危及患者生命。目前 CRS 和 ICANS 的治疗主要以托珠单抗和皮质类固醇激素为主。随着相关临床研究的开展及动物模型的建立,人们对 CRS 和 ICANS 发生机制的认识也将不断深入,新的预防及治疗策略会不断涌现,尤其以预防为主的管理策略将显得越来越重要。此外,部分传统中药及中成药在炎症性疾病的治疗中具有确切的疗效及较好的安全性,值得在 CRS 和 ICANS 的预防及治疗中进行进一步尝试,并通过深入研究揭示其作用机制。

[参考文献]

- [1] TOULOUIE S, JOHANNING G, SHI Y. Chimeric antigen receptor T-cell immunotherapy in breast cancer: development and challenges [J/OL]. *J Cancer*, 2021, 12(4): 1212-1219[2021-02-18]. <https://www.jcancer.org/v12p1212.htm>. DOI:10.7150/jca.54095.
- [2] TURTLE C J, HANAFI L, BERGER C, et al. CD19 CAR-T cells of defined CD4⁺: CD8⁺ composition in adult B cell ALL patients[J]. *J Clin Invest*, 2016, 126(6): 2123-2138. DOI:10.1172/JCI85309.
- [3] GARDNER R A, FINNEY O, ANNESLEY C, et al. Intent-to-treat leukemia remission by CD19 CAR T cells of defined formulation and dose in children and young adults[J]. *Blood*, 2017, 129(25): 3322-3331. DOI:10.1182/blood-2017-02-769208.
- [4] ZHANG X, LU X A, YANG J, et al. Efficacy and safety of anti-CD19 CAR T-cell therapy in 110 patients with B-cell acute lymphoblastic leukemia with high-risk features[J]. *Blood Adv*, 2020, 4(10): 2325-2338. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020001466.
- [5] LIU E, TONG Y, DOTTI G, et al. Cord blood NK cells engineered to express IL-15 and a CD19-targeted CAR show long-term persistence and potent antitumor activity[J]. *Leukemia*, 2018, 32(2): 520-531. DOI:10.1038/leu.2017.226.

- [6] 孙耀,张斌,陈虎. CAR-T 治疗后细胞因子释放综合征的发生机制与临床治疗[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2019, 26(4): 365-373. DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2019.04.001.
- [7] MEHTA P, MCAULEY D F, BROWN M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression[J]. *Lancet*, 2020, 395(10229): 1033-1034. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0.
- [8] LEE D W, SANTOMASSO B D, LOCKE F L, 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. DOI:10.1016/j.bbmt.2018.12.758.
- [9] MAUDE S L, LAETSCH T W, BUECHNER J, et al. Tisagenlecleucel in children and young adults with B-cell lymphoblastic leukemia[J]. *N Engl J Med*. 2018, 378(5):439-448. DOI:10.1056/NEJMoa1709866.
- [10] SHI X, YAN L, SHANG J, et al. Combined infusion of anti-CD19 and anti-Bcma CART cells after early or later transplantation in the front line was superior to salvage therapy for high risk MM[J/OL]. *Blood*, 2019, 134(Suppl.1):1949[2021-02-15].<https://doi.org/10.1182/blood-2019-131546>.DOI:10.1182/blood-2019-131546.
- [11] LOCKE F L, GHOBADI A, JACOBSON C A, 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. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30864-7.
- [12] 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. DOI:10.1056/NEJMoa1914347.
- [13] YAN Z, CAO J, CHENG H, et al. A combination of humanised anti-CD19 and anti-BCMA CAR T cells in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: a single-arm, phase 2 trial[J/OL]. *Lancet Haematology*, 2019, 6(10): e521-e529[2021-02-20]. [https://www.thelancet.com/journals/lanhae/article/PIIS2352-3026\(19\)30115-2/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanhae/article/PIIS2352-3026(19)30115-2/fulltext). DOI:10.1016/S2352-3026(19)30115-2.
- [14] TURTLE C J, HAY K A, HANAFI L A, et al. Durable molecular remissions in chronic lymphocytic leukemia treated with CD19-specific chimeric antigen receptor-modified T cells after failure of ibrutinib[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(26): 3010-3020. DOI:10.1200/JCO.2017.72.8519.
- [15] 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.
- [16] 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[2021-02-20]. <https://jhoonline.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13045-018-0571-y>. DOI:10.1186/s13045-018-0571-y.
- [17] DAVILA M L, RIVIERE I, WANG X, et al. Efficacy and toxicity management of 19-28z CAR T cell therapy in B cell acute lymphoblastic leukemia[J/OL]. *Sci Transl Med*, 2014, 6(224): 224ra25[2021-02-20]. <https://stm.sciencemag.org/content/6/224/224ra25>. DOI: 10.1126/scitranslmed.3008226.
- [18] SCHUSTER S J, BISHOP M R, TAM C S, et al. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma[J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(1): 45-56. DOI:10.1056/NEJMoa1804980.
- [19] 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.
- [20] GIADDRIDIS 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.
- [21] TITOV A, PETUKHOV A, STALIAROVA A, et al. The biological basis and clinical symptoms of CAR-T therapy-associated toxicities [J/OL]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(9): 897[2021-02-20]. <https://www.nature.com/articles/s41419-018-0918-x>. DOI: 10.1038/s41419-018-0918-x.
- [22] 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.
- [23] 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*, 2018, 15(1): 47-62. DOI:10.1038/nrclinonc.2017.148.
- [24] NEELAPU S S. Managing the toxicities of CAR T-cell therapy[J]. *Hematol Oncol*, 2019, 37(Suppl 1): 48-52. DOI:10.1002/hon.2595.
- [25] YAN Z, ZHANG H, CAO J, et al. Characteristics and risk factors of cytokine release syndrome in chimeric antigen receptor T cell treatment[J/OL]. *Front Immunol*, 2021, 12: 611366[2021-02-21]. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2021.611366/full>. DOI:10.3389/fimmu.2021.611366.
- [26] KADAUKE S, MYERS R M, LI Y, et al. Risk-adapted preemptive tocilizumab to prevent severe cytokine release syndrome after CTL019 for pediatric B-cell acute lymphoblastic leukemia: a prospective clinical trial[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(8): 920-930. DOI:10.1200/JCO.20.02477.
- [27] GARDNER R A, CEPPI F, RIVERS J, et al. Preemptive mitigation of CD19 CAR T-cell cytokine release syndrome without attenuation of antileukemic efficacy[J]. *Blood*, 2019, 134(24): 2149-2158. DOI: 10.1182/blood.2019001463.
- [28] GUST J, HAY K A, HANAFI L, 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.
- [29] LIU S, DENG B, YIN Z, et al. Corticosteroids do not influence the efficacy and kinetics of CAR-T cells for B-cell acute lymphoblastic leukemia[J/OL]. *Blood Cancer J*, 2020, 10(2): 15[2021-02-20]. <https://www.nature.com/articles/s41408-020-0280-y>. DOI: 10.1038/s41408-020-0280-y.
- [30] TOPP M, MEERTEN V T, HOUOT R, et al. Earlier steroid use with axicabtagene ciloleucel (axi-cel) in patients with relapsed/refractory large B cell lymphoma[J/OL]. *Blood*, 2019, 134(Suppl.1): 243[2021-02-20]. https://ashpublications.org/blood/article/134/Supplement_1/243/426229. DOI:10.1182/blood-2019-126081.
- [31] SCHUBERT M L, SCHMITT M, WANG L, et al. Side-effect management of chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy[J]. *Ann Oncol*, 2021, 32(1): 34-48. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.10.478.
- [32] 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.
- [33] KARSCHNIA P, JORDAN J T, FORST D A, et al. Clinical presentation, management, and biomarkers of neurotoxicity after adoptive immunotherapy with CAR T cells[J]. *Blood*, 2019, 133(20): 2212-2221. DOI:10.1182/blood-2018-12-893396.
- [34] GUST J, FINNEY O C, LI D, et al. Glial injury in neurotoxicity after pediatric CD19-directed chimeric antigen receptor T cell therapy[J]. *Ann Neurol*, 2019, 86(1): 42-54. DOI:10.1002/ana.25502.
- [35] TARASEVICIUTE A, TKACHEV V, PONCE R, et al. Chimeric antigen receptor T cell-mediated neurotoxicity in nonhuman primates[J]. *Cancer Discov*, 2018, 8(6):750-763. DOI:10.1158/2159-8290.CD-17-1368.
- [36] PARKER K R, MIGLIORINI D, PERKEY E, et al. Single-cell analyses identify brain mural cells expressing CD19 as potential off-tumor targets for CAR-T immunotherapies[J]. *Cell*, 2020, 183(1): 126-142. DOI:10.1016/j.cell.2020.08.022.
- [37] FRIGAULT M J, DIETRICH J, MARTINEZ-LAGE M, et al. Tisagenlecleucel CAR T-cell therapy in secondary CNS lymphoma[J]. *Blood*, 2019, 134(11): 860-866. DOI:10.1182/blood.2019001694.
- [38] TRAUBE C, SILVER G, KEARNEY J, et al. Cornell assessment of pediatric delirium: a valid, rapid, observational tool for screening delirium in the PICU*[J]. *Crit Care Med*, 2014, 42(3): 656-663. DOI:10.1097/CCM.0b013e3182a66b76.
- [39] LIU D, ZHAO J. Cytokine release syndrome: grading, modeling, and new therapy[J/OL]. *J Hematol Oncol*, 2018,11(1): 121[2021-02-20]. <https://jhoonline.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13045-018-0653-x>. DOI: 10.1186/s13045-018-0653-x.
- [40] 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*, 2019, 133(7): 697-709. DOI:10.1182/blood-2018-10-881722.
- [41] 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. DOI:10.1074/jbc.AC119.007558.
- [42] STAEDTKE V, BAI R, 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.
- [43] MESTERMANN K, GIAVRIDIS T, WEBER J, et al. The tyrosine kinase inhibitor dasatinib acts as a pharmacologic on/off switch for CAR T cells[J/OL]. *Sci Transl Med*, 2019, 11(499):eaau5907[2021-02-21]. <https://stm.sciencemag.org/content/11/499/eaau5907>. DOI: 10.1126/scitranslmed.aau5907.
- [44] FUTAMI M, SUZUKI K, KATO S, et al. The novel multi-cytokine inhibitor TO-207 specifically inhibits pro-inflammatory cytokine secretion in monocytes without affecting the killing ability of CAR T cells[J/OL]. *PLoS One*,2020,15(4):e0231896[2021-02-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7176125/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0231896.
- [45] WEI Y, LI C, BIAN H, et al. Targeting CDK7 suppresses super enhancer-linked inflammatory genes and all-eviates CAR T cell-induced cytokine release syndrome[J/OL]. *Mol Cancer*, 2021, 20(1): 5[2021-02-20]. <https://molecular-cancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12943-020-01301-7>.DOI:10.1186/s12943-020-01301-7.
- [46] XU Z , TIAN F, CHEN B , et al. Tripterygium glycosides as a potential treatment for CAR-T induced cytokine release syndrome: implication of monocyte depletion[J/OL]. *MedRxiv(Preprint)*(2020-11-22) [2021-02-22]. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.11.22.20232801v1>. DOI: 10.1101/2020.11.22.20232801.
- [47] YING Z, HUANG X F, XIANG X, et al. A safe and potent anti-CD19 CAR T cell therapy[J]. *Nat Med*, 2019, 25(6): 947-953. DOI: 10.1038/s41591-019-0421-7.
- [48] ZHOU X, TU S, WANG C, et al. Phase I trial of fourth-generation anti-CD19 chimeric antigen receptor T cells against relapsed or refractory B cell non-hodgkin lymphomas[J/OL]. *Front Immunol*, 2020, 11: 564099[2021-02-20]. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2020.564099/full>.DOI:10.3389/fimmu.2020.564099.
- [49] FREY N V, SHAW P A, HEXNER E O, et al. Optimizing chimeric antigen receptor T-cell therapy for adults with acute lymphoblastic leukemia[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(5): 415-422. DOI: 10.1200/JCO.19.01892.

[收稿日期] 2021-02-28

[修回日期] 2021-05-26

[本文编辑] 阮芳铭