

嵌合抗原受体 T 细胞疗法治疗急性淋巴细胞白血病发生细胞因子释放综合征的研究进展

Research progress of CAR-T in the treatment of CRS in acute lymphoblastic leukemia

周 杨^{1,2}, 祝 彪^{2△}, 黄晓兵², 黄 娟², 黄家文²

ZHOU Yang, ZHU Biao, HUANG Xiao-bin, HUANG Juan, HUANG Jia-wen

1. 电子科技大学医学院, 四川 成都 611731; 2. 四川省医学科学院·四川省人民医院(电子科技大学附属医院)血液科, 四川 成都 610072

【摘要】 急性淋巴细胞白血病作为血液系统恶性肿瘤, 在传统治疗方式上存在预后差和疗效有限等问题。嵌合抗原受体 T 细胞免疫治疗(CAR-T), 作为一种发展迅速且非常有前景的新型免疫疗法, 在急性淋巴细胞白血病的治疗上取得了较大的突破和进展, 但其安全性是治疗的一个挑战, 特别是细胞因子释放综合征(CRS)。本文回顾了 CAR-T 细胞疗法的发展、治疗机制以及在急性淋巴细胞白血病中的治疗进展, 详细阐述了 CAR-T 在急性淋巴细胞白血病发生 CRS 的临床现状和研究进展, 探讨了近年来对于防治 CRS 的方法, 为后续相关研究提供参考依据。

【关键词】 CAR-T 细胞; 急性淋巴细胞白血病; 细胞因子释放综合征; 免疫疗法

【中图分类号】 R557⁺.4

【文献标志码】 B

【文章编号】 1672-6170(2025)05-0204-06

急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL)是一种侵袭性高的血液系统恶性肿瘤, 包括 B 淋巴细胞白血病和 T 淋巴细胞白血病。联合化疗、皮质类固醇、靶向治疗和异基因造血干细胞移植(Allo-HSCT)是治疗这类白血病的主要方法^[1]。虽然这种治疗方案能够将儿童 ALL 的长期生存率提高到约 90%, 但据报道, 高达 20% 的病例在最初完全缓解(CR)后出现难治和复发性(R/R)^[2]。与儿童 ALL 相比, 成人白血病的数字更糟。据报道, 成人 ALL 患者实现长期无病生存的百分比仅为 40%, 复发后患者的总生存率仅为约 7%^[1,2]。这些事实表明人们亟需新的治疗方法来应对 R/R。近年来, 一种新兴的治疗手段利用嵌合抗原受体(CAR)-T 细胞疗法在血液系统肿瘤治疗中取得不错成绩。2017 年 8 月 31 日, 美国食品药品监督管理局(food and drug administration, FDA)批准首个嵌合抗原受体 T 细胞免疫治疗(CAR-T)疗法 Kymriah(Tisagenlecleucel)上市, 用于年龄不超过 25

岁的难治性或第二次或者以后复发的 ALL 患者^[3]。尽管 CAR-T 细胞免疫疗法可以显著改善临床结果, 但仍需要克服与其安全性和有效性相关的挑战, 尤其是给药后 CAR-T 细胞治疗的毒性, 与之相关的最重要和最常见的毒性之一是细胞因子释放综合征(cytokine release syndrome, CRS)^[4]。

1 CAR-T 治疗概述

1.1 CAR-T 细胞疗法概念 1989 年, 科学家 Gross 和他的团队首次提出了 CAR-T 治疗的概念, 即通过基因工程技术对 T 细胞进行编辑, 然后将其用于治疗肿瘤^[5,6]。CAR-T 疗法作为一种新型精准靶向治疗方法, 与传统药物不同, 对肿瘤治疗具有重大意义。其独特的作用机制和治疗效果为肿瘤患者带来了新的治疗选择。随着研究和临床试验的不断深入, CAR-T 疗法在肿瘤治疗中显示出潜在的重要应用前景, 为临床治疗的进步和患者的康复带来了希望。

CAR 是重组受体, 可提供抗原结合和 T 细胞激

of gallstone disease followed by cholecystectomy[J]. JAMA, 2009, 302(18): 2001-2007.

[40] Han ML, Lee MH, Lee WJ, et al. Probiotics for gallstone prevention in patients with bariatric surgery: A prospective randomized trial[J]. Asian J Surg, 2022, 45(12): 2664-2669.

[41] Bergeron E, Doyon T, Manière T, et al. Cholecystectomy following endoscopic clearance of common bile duct during the same admission[J]. Canadian Journal of Surgery, 2023, 66(5): E477-E484.

[42] Wen N, Wang Y, Cai Y, et al. Risk factors for recurrent common bile duct stones: a systematic review and meta-analysis[J]. Expert Rev Gastroenterol Hepatol, 2023, 17(9): 937-947.

[43] Li L, Zeng Z, Li W, et al. PTCd and choledochoscopy for

recurrent choledocholithiasis after multiple abdominal surgeries: a case report[J]. Front Med (Lausanne), 2024, 11: 1466184.

[44] Lammert F, Wittenburg H. Gallstones: Prevention, Diagnosis, and Treatment[J]. Seminars in Liver Disease, 2024, 44(3): 394-404.

[45] Hormati A, Ghadir MR, Alemi F, et al. Efficacy of Common Bile Duct Stenting on the Reduction in Gallstone Migration and Symptoms Recurrence in Patients with Biliary Pancreatitis Who Were Candidates for Delayed Cholecystectomy[J]. Digestive Diseases and Sciences, 2021, 67(1): 315-320.

(收稿日期: 2025-01-20; 修回日期: 2025-02-20)

(本文编辑: 彭 羽)

活^[5,6]。主要由三部分组成:跨膜结构域、细胞内信号基序和细胞外肿瘤特异性抗体^[5]。CAR 的设计基本思想是将细胞外的配体识别区域(通常是单链可变片段 scFv)与细胞内的信号模块(包括 CD3 ζ)连接起来,以便在抗原结合时引发 T 细胞的激活^[7]。细胞外肿瘤特异性抗体包含来自天然肿瘤特异性抗体的单链片段,这些成分参与 CAR-T 细胞与癌细胞的结合,进而激活 T 细胞并产生细胞因子和溶细胞脱颗粒^[5,7]。细胞内信号基序在这一过程中起着重要作用,提供了 T 细胞对癌症特异性抗原反应的持久性、质量和强度^[6]。因此,通过设计细胞内信号基序,可以增强 CAR-T 细胞的抗癌能力。

1.2 CAR-T 发展 迄今为止,已开发出五代 CAR。第一代 CAR 设计简单,CARs 的内膜(细胞内信号转导基团)仅由 CD3 ζ 链组成无法提供足够的 T 细胞增殖和细胞因子生成,因此治疗效果有限^[3]。第二代 CAR-T 在细胞内区域加入了成本刺激信号结构域(如 CD28、4-1BB 和 OX40),从而形成了双信号结构,使细胞显著扩增并提高了活性。第三代 CAR 是在第二代 CAR 的基础上开发出来的。它在胞内区域除了激活域 CD3 ζ 链外,还具有两个成本调控域,从而提高了 CAR-T 细胞的存活率^[3,6]。在第四代 CAR 中,第二代 CAR 的内域中加入了各种细胞因子,如 IL-12,可以刺激 T 细胞和自然杀伤细胞的活化从而对抗癌细胞的细胞毒性,不仅能改善细胞功能,还能调节肿瘤微环境^[8]。最后,第五代 CAR-T 细胞增加了 STAT3 转录因子和 IL-2 受体的结合位点,以诱导细胞因子风暴^[6]。

1.3 CAR-T 的治疗机制 免疫细胞在识别和清除变异细胞和癌细胞方面发挥着关键作用,T 细胞通过 T 细胞受体(T-cell receptor, TCR)和主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)来识别癌细胞表达的肿瘤相关抗原(tumor-associated antigen, TAA)。与传统的 T 细胞不同,CAR-T 细胞融合了 CAR 的抗原结合特异性和 T 细胞的细胞毒性,可以精准地识别和清除癌细胞^[3,9]。血液系统恶性肿瘤的靶点集中在 CD19、BCMA、CD20 和 CD22 上。CD19 是治疗血液肿瘤最常用的 TAA,在大多数 B 细胞恶性肿瘤中高表达^[10]。一旦与特定的 TAAS 结合,CAR-T 细胞就会通过磷酸化启动活化,并大量增殖^[6]。抗癌反应主要通过细胞毒性和细胞因子分泌进行。CAR-T 细胞通过分泌颗粒酶和穿孔素来展现其细胞毒性,借此破坏肿瘤

细胞,是抑制肿瘤进展的主要途径,另一种细胞毒作用机制是通过激活癌细胞内的凋亡信号通路,从而诱导细胞凋亡^[9,11]。CAR-T 细胞释放的细胞因子可激活多种免疫细胞,产生协同效应,从而提高肿瘤清除率^[3,6]。

1.4 CAR-T 在 ALL 中的治疗进展

1.4.1 CAR-T 在 B-ALL 中的应用 目前 FDA 批准的用于治疗 ALL 的 CAR-T 细胞都靶向 CD19,几乎适用于所有 B 细胞急性淋巴细胞白血病(B-ALL)患者。Tisagenlecleucel 是 FDA 批准用于 B-ALL 的首个 CAR T 细胞疗法,该疗法在 ELIANA 二期试验中治疗了 79 例患有 CD19⁺R/R B 细胞 ALL 的儿童和年轻成人患者(中位年龄 11 岁;范围 3 ~ 24 岁)^[12]。82% (65 例)的患者达到了 CR/CR,计数未完全恢复(CRi)通过流式细胞术检测,所有患者的可测量残留疾病(MRD)均为阴性。6 个月时,中位无事件生存期(EFS)和总生存期(OS)分别为 73% 和 90%。在一项中位随访时间超过 5 年的最新分析中,研究人员报告的 EFS 为 15 个月,大多数复发发生在最初的 18 个月内;5 年 EFS 和 OS 分别为 36% 和 55%^[13]。事实上,在 65 例应答患者中,只有 10 例患者在持续缓解的情况下接受了后续的异体造血干细胞移植作为巩固治疗策略;是否进行移植剔除的 EFS 相似。这些最新结果表明,一部分患者在接受 CAR-T 细胞治疗后可获得长期缓解。基于 ELIANA 试验 Tisagenlecleucel 于 2017 年 8 月获批用于年龄 ≤ 25 岁的难治性 B-ALL 患者或第二次或以后复发的患者。一项对美国 15 个中心的 200 例儿童/年轻成人进行的多中心汇总分析显示,200 例接受细胞输注的患者中,185 例的 CR 率为 85%,12 个月的 EFS 和 OS 分别为 50% 和 72%^[14]。但由于癌细胞的"抗原逃逸"些患者逐渐对 CD19 特异性 CAR-T 细胞不敏感。

近年来,通过靶向 CD22 的临床试验也在进行中。一项针对 51 例 ALL 患者的临床试验中,接受抗 CD22 CAR-T 细胞和抗 CD19 CAR-T 细胞治疗的患者中位随访 16.7 个月,中位无进展生存期(PFS)为 13.6 个月,中位总生存期(mOS)为 31.0 个月。研究表明序贯性输注 CAR19/22 T 细胞是安全有效的,可能降低了 B 细胞恶性肿瘤的抗原逃逸复发率^[15]。CD20 是另一种正在研究的靶抗原,因为它对 B 细胞淋巴瘤恶性肿瘤具有特异性,研究发现 CD20-CD19 双特异性 CAR-T 细胞可以长期降低通过抗原丢失白血病细胞复发的风险^[16]。尽管,多个靶点治疗 B-ALL 的研究正在进行中,但 CD19 仍然是治疗 B 细胞恶性肿瘤最重要的靶点。

1.4.2 CAR-T 在 T-ALL 中的应用 T-ALL 比 B-ALL 更具侵袭性和化疗耐药性,目前缺乏创新疗法和有效的免疫疗法。特别是对于复发/难治性 T-ALL 的治疗结果,令人感到沮丧。CD7 在 95% 的 T-ALL 中表达,是理想的靶点。临床前研究表明针对 CD7⁺T 细胞恶性肿瘤的现成异体 CD7 定向 CAR-T 细胞(UCART7)具有可行性和有效性^[17]。Pan 等在使用 CD7 CAR-T 治疗 R/R T-ALL 的单中心 1 期试验的 20 例 r/r T-ALL 患者中,90% ($n=18$) 达到完全缓解,7 例患者进行干细胞移植。中位随访时间为 6.3 个月(范围 4.0~9.2 个月),其中 15 例仍有缓解。在输注后第 6 个月评估的 5 例患者仍然可以检测到 CAR-T 细胞。虽然患者的 CD7 阳性正常 T 细胞耗尽,但 CD7 阴性 T 细胞扩增并可能缓解治疗相关的 T 细胞免疫缺陷^[18]。研究表明供体来源的 CD7 CAR-T 细胞表现出有效的扩增,达到高完全缓解率,且安全性可控^[18]。其次,CD5 是一种泛 T 细胞表面标志物,存在于约 85% 的 T 细胞恶性肿瘤中。有报道 CD5 定向 CAR-T 细胞治疗共治疗了 9 例 CD5⁺r/r T 急性淋巴细胞白血病,CD5 CAR-T 细胞是安全的,可以在重度治疗的 r/r CD5⁺T-ALL 和 T-NHL 患者中诱导临床反应,而不诱导完全的 T 细胞再生障碍,重要的是,通过 CD5 CAR-T 细胞消除恶性 T 细胞可以使以前不合格的患者进行 HSCT^[19]。CDR3、CD1a、CD3、TRBC1 也是 T-ALL 治疗的有希望的靶点,亟待进一步研究。

2 CAR-T 在 ALL CRS 中的临床现状和研究进展

2.1 CAR-T 在治疗 ALL 发生 CRS 毒性反应的临床现状及研究进展 CAR-T 在治疗 ALL 中取得了不错的进展,但其毒性反应仍是患者预后的一个挑战。CRS 是 CAR-T 细胞疗法最常见的毒性反应之一,其是由于高强度的免疫激活所造成的一种非抗

原特异性毒性^[20]。在 CRS 中,T 细胞的 TCRs 或 CARs 与肿瘤细胞表达的同源抗原结合时被激活,并导致炎症细胞因子[如白介素(IL)-2、可溶性 IL-2R、IL-6、IL-6R、IL-10、干扰素(INF)- γ] 的显著升高^[21]。

在临床上 CRS 的常见不良反应表现为发热、低血压、缺氧、心动过速、畏寒、头痛、缺氧和多器官毒性等^[21,22]。在具体对患者的人体器官造成的毒性范围及影响上,包括心血管、肺部、肾脏、肝脏、胃肠道、皮肤、血液学和肌肉等^[20,21],其对应相关毒性和症状描述如表 1 所示。CRS 严重时,会出现罕见症状——噬血细胞性淋巴组织细胞增生症(hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH)/巨噬细胞活化综合征(macrophage activation syndrome, MAS)^[21],此时可以使用托珠单抗或皮质类固醇免疫抑制药物来进行改善,如效果不明显可添加依托泊苷^[22,23]。常见的主要 CRS 治疗方案为抗细胞因子治疗,如使用抗阻断 IL-6 受体的托珠单抗或抗 IL-6 单克隆抗体的司妥昔单抗或抗 TNF α 单克隆抗体的英夫利西单抗或可溶性 TNF α 受体依那西普或 IL-1 受体拮抗剂阿那白滞素,并且在治疗时还需应对低血压和缺氧等状况。使用上述制剂治疗患者后,大部分治疗效果良好,但是也有一定概率导致 CRS 持续存在^[22]。

在 CRS 的发病率上,针对患有 B-ALL 且未接受过抗 CD19 治疗的儿童和青年患者(筛选时年龄至少为 3 岁并且骨髓中至少有 5% 的淋巴细胞,诊断时年龄不超过 21 岁)进行的研究中,表明 CRS 的发病率可高达 77%,其中发热率达 40%、食欲下降率达 39%、中性粒细胞减少率达 36% 和头痛率达 36% 等^[12]。在成人患者中,出现 CRS 的反应高达 85%~93%^[24]。

表 1 CRS 影响的器官及其对应相关毒性和症状描述表^[20]

器官系统	相关毒性及症状
全身反应	主要为发热,还伴随有畏寒、恶心、呕吐、头痛和厌食症
心血管	主要为心动过速,并伴有发热,严重时还表现为低血压、心律失常、心脏射血分数下降和血清肌钙蛋白升高
肺部	主要为肺水肿、缺氧、呼吸急促、低氧血症和肺炎
肾脏	主要为肾灌注减少导致急性肾损伤,还包括低钠血症、低钾血症和低磷血症的电解质紊乱以及氮质血症
肝脏	血清转氨酶升高,高胆红素血症
胃肠道	包括腹泻、腹痛、结肠炎、恶心和呕吐
皮肤	皮疹
血液系统	贫血、出血、血小板减少、白细胞减少、中性粒细胞减少和淋巴细胞减少,凝血功能紊乱包括凝血酶原时间延长、活化部分凝血活酶时间、D-二聚体升高、纤维蛋白原降低、弥散性血管内凝血和巨噬细胞活化综合征,B 细胞发育不全和低丙种球蛋白血症
肌肉	肌酸激酶升高、肌痛和肌无力
神经系统	DWG12.577mm 血清细胞因子水平升高,全局性脑病或局部如失语、幻觉、震颤、精神错乱、癫痫、偏瘫和颅神经麻痹缺陷

使用 CAR-T 来治疗 ALL 患者发生 CRS 毒性反应后,需要根据不同的毒性反应程度来确定不同的治疗方案,因此合适的 CRS 分级标准就变得尤为重要。在 CRS 的分级中,已发布的 CRS 分级标准如表 2 所示。

目前仍没有统一的分级标准。最公认的仍是根据 LEE 等提出的分级诊疗标准,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 ≥ 3 级的 CRS,CRS 发生后须积极处理,否则可能危及生命。

2.2 与 CRS 严重程度相关的因素 尽管 CAR-T 细胞疗法已经被广泛批准用于临床应用,但在血液

系统恶性肿瘤患者中,最常见且被广泛研究的两种毒性反应分别是 CRS 和神经毒性综合征(immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS)^[27,28]。CRS 与临床因素相关,如肿瘤负荷和 CAR-T 细胞剂量,以及升高炎症细胞因子,如 IL-1、IL-2、IL-6、IL-10、IFN-9 和 TNF- α ^[20,21]。其中肿瘤负荷和 CAR T 细胞的使用剂量是 CRS 严重程度的主要决定因素^[6,21]。患者出现多种 CRS 症状,如发热、低血压、全身不适、呼吸困难、疲劳和缺氧,显著的不良反应可导致不可逆的器官损伤和死亡^[25,28]。因此早期识别严重 CRS 至关重要,来自 MSKCC 的 Abbasi 等表明血清 C 反应蛋白浓度较高(CRP ≥ 20 mg/dl)与严重的 CRS 相关^[6]。

表 2 CRS 分级标准

分级标准	1 级	2 级	3 级	4 级	5 级
CTCAE v4.0 ^[25]	反应轻微;无输液中断,未干预	治疗或输液中断,但使用对症药物(如抗组胺药、非甾体抗炎药、麻醉剂、静脉输液)反应好;适用于 ≤ 24 小时的预防性药物	反应持续时间过长(例如,使用对症药物反应慢和/或短暂中断输液);症状好转后复发;因临床后遗症(如肾功能损害、肺浸润)而需要住院治疗	危及生命;需要使用升压药物或机械通气	死亡
Lee ^[20]	症状不会危及生命,仅需要对症治疗,如发热、恶心、疲劳、头痛、肌痛、不适	症状需要中度干预并有反应;氧气需求量 $<40\%$ 或者低血压对液体或低剂量的一种血管加压药或着 2 级器官毒性有反应	症状需要积极干预并应对;氧气需求量 $\geq 40\%$;或需要高剂量或多种血管升压药的低压;或 3 级器官毒性或 4 级转氨酶升高造成的肝脏炎症或损伤	危及生命的症状;需要通气支持;或 4 级器官毒性(不包括转氨酶升高)	死亡
CTCAE v5.0 ^[26]	发热伴或不伴体质症状	对液体有低血压反应;对氧含量 $<40\%$ 的氧气有缺氧反应	需要 1 种升压药控制的低血压;缺氧需要氧含量 $\geq 40\%$ 的氧气	危及生命;需紧急干预	死亡
CARTOX ^[22]	体温 $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}$;一级器官毒性	低血压对静脉输液或低剂量血管升压药有反应;缺氧需要 $\text{O}_2<40\%$;二级器官毒性	低血压需要高剂量或多种血管升压药;缺氧需要 $\text{O}_2\geq 40\%$;3 级器官毒性或 4 级转氨酶升高	危及生命的低血压;需要呼吸机支持;除 4 级转氨酶升高外的 4 级器官毒性	死亡
PENN ^[25]	轻度反应:给予退烧药、止吐药等支持性护理	中度反应:一些与 CRS 相关的器官功能障碍迹象(如 2 级肌酸酐或 3 级肝功能测试),不可归因于任何其他疾病。CRS 相关症状的住院治疗,包括伴中性粒细胞减少的发热,需要静脉注射治疗(不包括低血压的液体复苏)	更严重的反应:需要住院治疗与器官功能障碍相关的症状,包括与 CRS 相关的 4 级 LFT 或 3 级肌酸酐,且不可归因于任何其他疾病;不包括发热或肌痛的治疗;包括多次液体推注或低剂量血管升压药治疗低血压;凝血病需要新鲜冷冻血浆、冷冻沉淀物或纤维蛋白原浓缩物;缺氧需要补充氧气(鼻插管氧气、高流量氧气、连续气道正压通气或双水平气道正压通气)。因发热和/或中性粒细胞减少疑似感染而入院治疗的患者可能患有 2 级 CRS	危及生命的并发症,如需要高剂量血管升压药的低压、需要机械通气的缺氧	死亡
MSKCC ^[24]	轻微症状仅需观察或辅助治疗(如退烧药、止吐药、止痛药)	低血压需要任何血管升压药 < 24 小时;缺氧或呼吸困难需要补充氧气 $<40\%$	低血压需要任何血管升压药 ≥ 24 小时;缺氧或呼吸困难需要补充氧气 $\geq 40\%$	危及生命的症状;高剂量血管升压药给予难治性低血压;缺氧或呼吸困难需要机械通气	死亡

3 CRS 预防和治疗

3.1 细胞剂量的调整 多数 CRS 病例表现为自限

性,通常只需采取对症治疗即可缓解。然而,针对症状逐渐加重的 CAR-T 患者,仅需在门诊进行密切

观察和管理,只有当症状出现进行性加重时才考虑住院治疗。相比之下,对于症状严重且发作迅速的 CAR-T 患者,则更适合立即住院进行治疗,以便接受更为密切的监测和早期干预,从而有效控制病情发展。

研究表明,淋巴细胞耗竭前的 CAR-T 细胞剂量和骨髓肿瘤细胞负荷(例如,骨髓中异常 B 细胞的百分比与 CD19 CAR-T 细胞治疗后的 CRS 严重程度密切相关^[29])。因此可以通过基于肿瘤负荷减少 CAR-T 细胞剂量或者分段给药来减少 CRS 的发生。有研究通过算法来指导 CAR-T 细胞输注剂量,可以更安全更有效的应用,减少 CRS 发生,但减少 CAR-T 细胞剂量可能会导致疗效下降^[29]。在一项优化的试验中,35 例 ALL 患者在 3 个给药队列中的 1 个接受了 CTL019 治疗。低剂量组($n=9$)接受单次或分次给药,毒性可控,完全缓解率为 33%。在大剂量单次输注队列中,6 例难治性 CRS 并发培养阳性败血症患者中有 3 例死亡,3 例达到 CR。在高剂量分割(High-dose Fractionation, HDF)队列中的 20 例患者有 90% 的 CR 率和可控的 CRS。HDF 队列的生存率最高,2 年总生存率为 73% (95% CI: 46% ~ 88%),无事件生存率为 49.5% (95% CI: 21% ~ 73%)。研究表明 CTL019 分次给药联合患者剂量调整可以在不影响成人 ALL 疗效的前提下优化安全性^[30]。

3.2 预防性使用途径抑制剂 预防性使用 IL-6 受体阻滞剂、IL-1 受体拮抗剂也是减少 CRS 发生的途径。托珠单抗已经于 2017 年 8 月被 FDA 批准为 CRS 的标准治疗方案。重度或危及生命的 CRS 患者接受静脉注射托珠单抗 8 mg/kg (<30 kg 患者 12 mg/kg) 治疗,如果 CRS 在第一剂托珠单抗的 14 天内解决,如果不需要超过 2 剂托珠单抗,并且如果没有使用托珠单抗和皮质类固醇以外的药物进行治疗,则患者被认为是应答者。总共 45 例患者中 31 例患者(69%, 95% CI: 53% ~ 82%) 达到了定义的反应^[31]。意外的是,美托洛尔是广泛应用与心血管疾病疾病的 β_1 肾上腺素能受体阻滞剂,广泛用于治疗心血管疾病。研究发现美托洛尔通过意想不到的靶向 IL-6 蛋白翻译而非 IL6 mRNA 表达的作用机制,有效地阻断了人单核细胞中 IL-6 的产生。在 CRS 管理中具有良好的安全性,可以显著减轻 CAR-T 诱导的 CRS 而不损害 CAR-T 功效^[32]。随着 CRS 和 ICANS 临床前模型的开发,一些研究小组认为 IL-1/IL-1R 轴在这些毒性的发病机制中起重要作用,通过腹腔注射阿那金拉拮抗 IL-1R,成功预防了 CRS^[23]。多项研究证明 IL-1R 和 IL-6R 阻断均可在

不影响 CAR-T 细胞扩增或抗肿瘤效应的情况下预防 CRS。

3.3 早期干预 目前尚不清楚对所有患者进行 CRS 干预的最佳时间,但初步数据表明,早期干预可能有益。Gardner 等评估了 20 例接受 CD19 CAR-T 细胞治疗 (SCRI-CAR19v1) 后出现 CRS 的儿童 ALL 患者使用托珠单抗和地塞米松联合早期干预 (EI) 策略的情况,并且早期干预托珠单抗和/或皮质类固醇对 CRS 早期症状的受试者没有对 CD19 CAR-T 细胞的抗肿瘤效力产生负面影响^[33]。研究者在 2020 年 ASTCT 年会 (NCT01626495) 上报告了对其数据集的重新分析将早期干预队列 (early intervention, EI) 中的患者与之前在其机构接受治疗并接受标准 CRS 管理 (standard management, SM) 的另一个高肿瘤负荷 ALL 患者队列进行回顾性比较。所有使用托珠单抗均发展为 ≥ 2 级 CRS 在 EI 队列中,发热的中位时间较长 (EI, 3 天; SM, 2 天)。EI 队列中 15 例患者中有 4 例 (27%) 出现 4 级 CRS,而 SM 队列中 26 例患者中有 13 例 (50%) 出现 4 级 CRS (RR=0.53, 95% CI: 0.21 ~ 1.34)。他们观察到 ICU 入院率、机械通气持续时间、升压药使用和升压药治疗持续时间适度下降^[34]。

4 讨论与展望

ALL 既往的治疗包括常规化疗、异基因造血干细胞移植、靶向治疗等方式,但仍有部分复发及难治患者,预后极差。CAR-T 细胞疗法作为一种前景光明的新疗法,尤其在处理复发/难治性 ALL 病例时,其效果明显。然而,类似于其他治疗方法, CAR-T 细胞疗法也存在一些限制和毒副作用,特别是 CRS,严重时甚至会危及患者生命安全,因此早期识别严重的 CRS 至关重要。近年来, CAR-T 治疗过程中 CRS 的发生被越来越多人关注, CRS 的发生机制是当前医学研究的一个重要课题,其发病机制复杂,通常涉及大量细胞因子的快速释放,这些细胞因子在调节免疫反应中起到了至关重要的作用。在此背景下,深入研究和探讨 CRS 的发生机制,寻找更为有效的控制策略,成为免疫治疗领域一个备受关注的热点课题。各类创新控制策略的提出和验证,不仅有助于提升免疫治疗的安全性,还能显著提高其治疗效果。这些努力为未来的临床应用提供了坚实的理论支持和实用依据,因此,探讨 CRS 的发生机制及其控制策略,是免疫治疗研究中不可或缺的重要环节。

【参考文献】

[1] Samra B, Jabbour E, Ravandi F, et al. Evolving therapy of adult a-

- cute lymphoblastic leukemia: state-of-the-art treatment and future directions[J]. *J Hematol Oncol*, 2020, 13(1):70.
- [2] Malard F, Mohty M. Acute lymphoblastic leukaemia[J]. *Lancet*, 2020, 395(10230):1146-1162.
- [3] Chen YJ, Abila B, Mostafa Kamel Y. CAR-T: What is next[J]. *Cancers (Basel)*, 2023, 15(3):663.
- [4] 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):7969.
- [5] Ercilla-Rodríguez P, Sánchez-Díez M, Alegría-Aravena N, et al. CAR-T lymphocyte-based cell therapies; mechanistic substantiation, applications and biosafety enhancement with suicide genes: new opportunities to melt side effects[J]. *Front Immunol*, 2024, 15:1333150.
- [6] Abbasi S, Totmaj MA, Abbasi M, et al. Chimeric antigen receptor T (CAR-T) cells: Novel cell therapy for hematological malignancies[J]. *Cancer Med*, 2023, 12(7):7844-7858.
- [7] Ranjit N, Jason RW. CAR T-cells[J]. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 2021, 628:297-317.
- [8] Tang L, Pan S, Wei X, et al. Arming CAR-T cells with cytokines and more: Innovations in the fourth-generation CAR-T development[J]. *Mol Ther*, 2023, 31(11):3146-3162.
- [9] Han D, Xu Z, Zhuang Y, et al. Current progress in CAR-T cell therapy for hematological malignancies[J]. *J Cancer*, 2021, 12(2):326-334.
- [10] Chen R, Wang M, Liu Q, et al. Sequential treatment with aT19 cells generates memory CAR-T cells and prolongs the lifespan of Raji-B-NDG mice[J]. *Cancer Lett*, 2020, 469:162-172.
- [11] Dufva O, Koski J, Maliniemi P, et al. Integrated drug profiling and CRISPR screening identify essential pathways for CAR T-cell cytotoxicity[J]. *Blood*, 2020, 135(9):597-609.
- [12] Maude SL, Laetsch TW, 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.
- [13] Laetsch TW, Maude SL, Balduzzi A, et al. Tisagenlecleucel in pediatric and young adult patients with Down syndrome-associated relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia[J]. *Leukemia*, 2022, 36(6):1508-1515.
- [14] Schultz LM, Baggott C, Prabhu S, et al. Disease burden affects outcomes in pediatric and young adult B-cell lymphoblastic leukemia after commercial tisagenlecleucel: a pediatric real-world chimeric antigen receptor consortium report[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(9):945-955.
- [15] Wang N, Hu X, Cao W, et al. Efficacy and safety of CAR19/22 T-cell cocktail therapy in patients with refractory/relapsed B-cell malignancies[J]. *Blood*, 2020, 135(1):17-27.
- [16] Shah NN, Johnson BD, Schneider D, et al. Bispecific anti-CD20, anti-CD19 CAR T cells for relapsed B cell malignancies: a phase 1 dose escalation and expansion trial[J]. *Nat Med*, 2020, 26(10):1569-1575.
- [17] Dourthe ME, Baruchel A. CAR T-cells in acute lymphoblastic leukemia: Current results[J]. *Bull Cancer*, 2021, 108(10s):40-54.
- [18] Pan J, Tan Y, Wang G, et al. Donor-derived CD7 chimeric antigen receptor T cells for T-cell acute lymphoblastic leukemia: first-in-human, Phase I Trial[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(30):3340-3351.
- [19] LaQuisa H, Rayne HR, Tyler SS, et al. Safety and anti-tumor activity of CD5 CAR T-cells in patients with relapsed/refractory T-cell malignancies[J]. *Blood*, 2019, 134 (Supplement_1):199-199.
- [20] Lee DW, Gardner R, Porter DL, et al. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome[J]. *Blood*, 2014, 124(2):188-95.
- [21] Freyer CW, Porter DL. Cytokine release syndrome and neurotoxicity following CAR T-cell therapy for hematologic malignancies[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2020, 146(5):940-948.
- [22] 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.
- [23] Hao Z, Li R, Meng L, et al. Macrophage, the potential key mediator in CAR-T related CRS[J]. *Exp Hematol Oncol*, 2020, 9(1):171-175.
- [24] Jae HP, Isabelle R, Mithat G, et al. Long-term follow-up of CD19 CAR therapy in acute lymphoblastic leukemia[J]. *The New England Journal of Medicine*, 2018, 378(5):449-459.
- [25] Porter D, Frey N, Wood PA, et al. Grading of cytokine release syndrome associated with the CAR T cell therapy tisagenlecleucel[J]. *J Hematol Oncol*, 2018, 11(1):35.
- [26] Freitas-Martinez A, Santana N, Arias-Santiago S, et al. Using the common terminology criteria for adverse events (CTCAE-Version 5.0) to evaluate the severity of adverse events of anticancer therapies[J]. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed)*, 2021, 112(1):90-92.
- [27] Chou CK, Turtle CJ. Assessment and management of cytokine release syndrome and neurotoxicity following CD19 CAR-T cell therapy[J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2020, 20(6):653-664.
- [28] Hirayama AV, Turtle CJ. Toxicities of CD19 CAR-T cell immunotherapy[J]. *Am J Hematol*, 2019, 94(S1):S42-S49.
- [29] Chen H, Wang F, Zhang P, et al. Management of cytokine release syndrome related to CAR-T cell therapy[J]. *Front Med*, 2019, 13(5):610-617.
- [30] 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.
- [31] Le RQ, 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]. *Oncologist*, 2018, 23(8):943-947.
- [32] Yan Y, Zhang Y, Xiaoyan X, et al. IL-6 translation is a therapeutic target of human cytokine release syndrome[J]. *Journal of Experimental Medicine*, 2023, 220(11):577.
- [33] Gardner RA, 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.
- [34] Kadauke S, Myers RM, 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.
- (收稿日期:2024-05-31;修回日期:2024-09-20)
(本文编辑:林 赞)