

优化嵌合抗原受体 T 细胞疗法全程管理策略，提高治疗安全性

毛泽楷 隗佳

华中科技大学同济医学院附属同济医院血液科 湖北省血液免疫细胞治疗临床医学研究中心，
湖北武汉 430030



专家介绍:隗佳,男,华中学者特聘教授,主任医师,入选国家高层次青年人才,全国卫生健康系统先进工作者,博士(后)研究生导师。现任华中科技大学附属同济医院血液科副主任,兼任中华医学会血液学分会淋巴细胞疾病学组委员,中华医学会血液学分会青年委员,《Cancer Plus》杂志副主编等。主要研究方向围绕 CAR-T 治疗血液肿瘤的临床转化研究,主持 3 项国家自然科学基金、2 项科技部重点研发项目子课题(骨干)及湖北省科技厅重点项目等。近 5 年以第一作者或通讯作者(含共同)在包括 STTT,Blood,AJH,Cancer communication,JACI 等主流顶级或权威期刊论文上发表了一系列高水平临床研究文章。曾任国家区域医疗中心、山西白求恩医院血液科主任及内科教研室主任,获国家区域医疗中心“优秀共产党员”、“优秀同济专家”、“优秀科研工作者”等荣誉称号。

摘要 嵌合抗原受体 T(CAR-T)细胞疗法在治疗复发难治性 B 细胞非霍奇金淋巴瘤方面取得了显著进展,但其临床应用面临多种原因导致的非复发死亡的挑战。优化 CAR-T 全程管理策略可有效提升疗效并降低不良反应风险。在 CAR-T 回输前,通过精准筛选患者、调整桥接治疗和优化预处理方案,可改善患者准备状态并优化治疗效果。在回输期,通过早期识别和干预免疫相关毒性反应,加强感染防控和血液毒性管理,可保障治疗安全性。在回输后,需密切监测晚期毒性和免疫缺陷,合理防治感染,同时探索维持治疗策略以控制肿瘤复发。全面的管理优化不仅能显著降低非复发死亡风险,还能为患者带来更持久的获益,未来应结合 CAR-T 应用和临床经验积累进一步完善治疗方案。

关键词 嵌合抗原受体 T 细胞疗法;全程管理;非复发死亡;桥接治疗;嵌合抗原受体 T 细胞相关毒性

中图分类号 R551.2 **文献标识码** A **DOI** 10.11768/nkjwzzz20250204

Optimizing the comprehensive management of chimeric antigen receptor T-cell therapy to enhance safety and efficacy MAO Ze-kai, WEI Jia. Department of Hematology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Immunotherapy Research Center for Hematologic Diseases of Hubei Province, Hubei Wuhan 430030, China

Corresponding author: WEI Jia, E-mail: jiawei@tjh.tjmu.edu.cn

Abstract Chimeric antigen receptor T-cell (CAR-T) therapy has made significant advances in treating relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma, but its clinical use is challenged by non-relapse mortality (NRM). Optimizing CAR-T management strategies can enhance efficacy and minimize risks. Before infusion, precise patient selection, bridging therapy adjustments, and preconditioning optimization improve readiness and outcomes. During infusion, early intervention for CAR-T-associated toxicities, infection prevention, and hematologic toxicity management ensure safety. After infusion, monitoring late toxicities, managing immune deficiencies, and exploring maintenance therapies help control tumor relapse. Comprehensive management reduces NRM risk and offers lasting benefits, requiring ongoing refinement through expanded application and clinical insights.

Key words Chimeric antigen receptor T-cell therapy; Comprehensive management; Non-relapse mortality; Bridging therapy; Chimeric antigen receptor T-cell-associated toxicities

基金项目:国家自然科学基金面上项目(82070217);国家重点研发计划科技部重点专项(2021YFA1101502);
同济医院科研基金(2023B20)

通信作者:隗佳,E-mail:jiawei@tjh.tjmu.edu.cn,湖北省武汉市硚口区解放大道 1095 号

嵌合抗原受体 T 细胞(chimeric antigen receptor T cell,CAR-T)治疗作为一种新兴的免疫疗法,已经在治疗高危复发难治性 B 细胞非霍奇金淋巴瘤(B-cell non-Hodgkin lymphoma, B-NHL)方面取得了显著突破^[1~3]。然而,CAR-T 治疗的临床应用仍面临可能伴随的非复发死亡等诸多挑战,限制了其疗效的最大化与安全性的保障^[4~6]。因此,如何优化 CAR-T 治疗的全程管理策略,成为当前研究与实践的核心议题。通过优化 CAR-T 回输前准备期、CAR-T 回输期、CAR-T 回输后随访期各阶段的精准管理,进一步提升 CAR-T 治疗的整体效果,为患者带来更多获益(见图 1)。

一、CAR-T 回输前准备

(一)患者筛选与准备

患者的筛选和评估是 CAR-T 治疗的关键起点,直接影响治疗的效果与安全性^[7~8]。因此,临床医生应严格筛选符合治疗指征的 B-NHL 患者。在筛选过程中,首先需评估患者的疾病特征,包括目标抗原的表达水平、治疗前肿瘤负荷及分子特征。高水平抗原表达是 CAR-T 细胞有效杀伤肿瘤的前提,而高肿瘤负荷则可能增加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)等毒性风险,对此需充分权衡风险收益,并在必要时通过桥接治疗降低负荷^[9~11]。

患者的整体健康状况同样是筛选的重要依据。免疫状态(如细胞因子水平、T 细胞耗竭标志物)直接影响 CAR-T 细胞的制备质量,且可预测治疗相关毒性风险,而基础健康状况[包括美国东部肿瘤协作组(eastern cooperative oncology group, ECOG)定义的体能状态、心脏、肝肾功能、骨髓储备和合并症]

则决定患者对治疗及毒性反应的耐受性^[11]。对于活动性感染[包括乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)、丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)、人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)等],重症患者应考虑暂缓 CAR-T 治疗,必要时提供替代治疗,在控制感染活动后再进入 CAR-T 治疗流程,而轻症患者可在抗感染治疗的同时接受 CAR-T 治疗^[12~13]。有条件的患者推荐在治疗前完成新型冠状病毒、流感等疫苗接种^[14]。

(二)桥接治疗选择

CAR-T 制备期间的桥接治疗是 CAR-T 治疗中不可或缺的环节,特别是对于肿瘤负荷较高或病情进展迅速的患者,其在减少回输前死亡、改善肿瘤微环境、优化治疗效果、降低毒性风险方面具有重要作用^[15~18]。桥接治疗方案的选择需要根据患者病理、肿瘤负荷、分子学突变、既往治疗反应等制定个性化和动态策略。同时,桥接治疗的目标是控制疾病而非达到缓解,必须考虑患者耐受性减少化疗的骨髓抑制和感染等不良反应风险,另外避免选用半衰期较长的免疫治疗药物,以免影响 CAR-T 细胞的活性和扩增能力^[15~18]。

CAR-T 研究中常用的桥接治疗包括化疗、靶向免疫治疗及放疗^[19,20]。化疗是淋巴瘤中使用最广泛的桥接治疗,其中异环磷酰胺加依托泊苷是最常用的桥接方案^[21]。最新研究提示联用米托蒽醌脂质体可提高桥接化疗的安全性和有效性^[22]。靶向免疫治疗桥接包括利妥昔单抗和奥妥珠单抗等靶向抗体和来那度胺或伊布替尼等小分子药物^[23]。但桥接免疫治疗是否应该使用靶向相同抗原的 CAR-T 细胞目前仍存在争议,应谨慎选择,或在 CAR-T 细胞输注前确保靶向表位抗原有效表达,以减少治疗前抗原逃避风险^[24]。放疗通过直接破坏

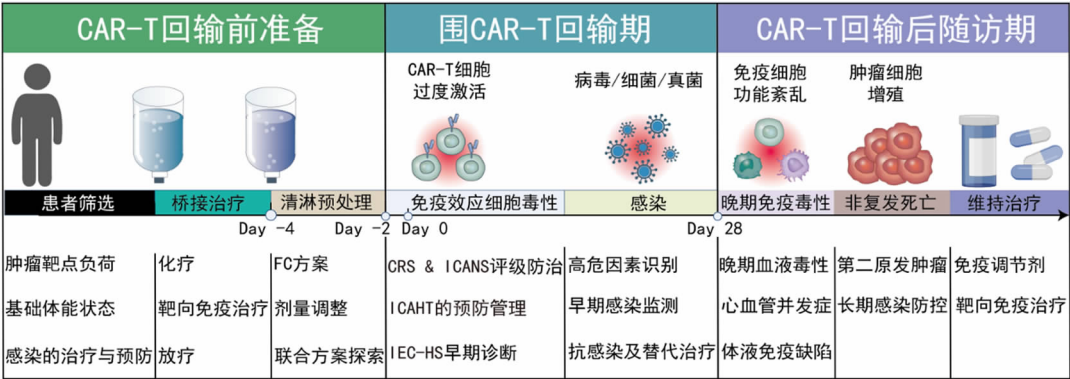


图 1 CAR-T 全程管理概览

肿瘤细胞的 DNA 损害其分裂和增殖能力,同时也促进促炎免疫细胞向放疗区域的迁移和激活^[25]。新近证据显示桥接放疗可减少 CAR-T 细胞治疗患者的不良反应率^[25,26]。在不同的临床条件下,联合多种桥接治疗方式往往能取得更好的效果和安全性^[24]。

(三)清淋预处理方案

清淋预处理主要目的是通过预处理化疗降低患者体内的免疫抑制性细胞,如调节性 T 细胞和骨髓来源的抑制性细胞,为 CAR-T 细胞的扩增和功能发挥创造更有利的微环境。同时,清淋方案还能短暂减少内源性 T 细胞的竞争,促进 CAR-T 细胞的持久性与治疗效果^[24]。最常见的清淋方案为环磷酰胺联合氟达拉滨,目前苯达莫司汀也纳入指南推荐。清淋方案的剂量需要个性化调整,较高剂量的清淋化疗可能在患者中诱导有利的细胞因子谱,从而提高 CAR-T 细胞的扩增效果,但同时也会增加骨髓抑制、感染和其他毒性反应的风险^[27]。考虑到因各种因素无法耐受传统清淋方案的患者群体,仍有必要探索如放射疗法或靶向药物联合等优化清淋方案。如患者在接受预处理化疗后合并活动性感染等严重不良反应,需暂缓输注 CAR-T 细胞控制病情,如 CAR-T 细胞输注时间推迟超过第 14 天,应根据血象情况再次予以预处理方案化疗^[19]。

二、CAR-T 回输期管理

(一)CRS 和 ICANS

CRS 和 ICANS 是 CAR-T 治疗中最常见的毒性反应,直接影响患者的安全性和预后。CRS 是一种由大量细胞因子过度释放引发免疫活化、内皮细胞活化、毛细血管渗漏和组织水肿导致的系统性炎症反应,通常发生在 CAR-T 细胞回输后数小时至数周内^[13,15,19]。根据其症状从轻度发热到严重的血流动力学紊乱及多器官功能障碍,将 CRS 分为 1~4 级,临床需密切监测。CRS 的发生与 CAR-T 细胞的扩增能力、患者的基础状态及肿瘤负荷密切相关。对轻度病例仅对症处理,而对于中重度病例,抗白细胞介素(interleukin, IL)-6 单抗(如托珠单抗)和糖皮质激素是主要治疗手段,并需在重症监护环境中密切监测生命体征^[28]。ICANS 则主要表现为中枢神经系统毒性,多在 CRS 发生后出现,也可单独发生,其机制可能与血脑屏障通透性增加及炎症因子扩散至中枢神经系统有关。ICANS 的症状多样,包括意识模糊、言语困难、癫痫发作,严重时可导致脑水肿和昏迷。对轻度病例以支持治疗和密切观察为主,

而对于中重度病例需使用糖皮质激素(如甲泼尼龙)控制炎症,必要时结合抗癫痫药物或中枢脱水缓解脑水肿^[28]。

CRS 和 ICANS 加剧了免疫抑制从而增加感染风险,而治疗中重度 CRS 的大剂量全身皮质类固醇使用和托珠单抗也同样是感染风险的独立危险因素。因此 CRS 和 ICANS 的综合管理强调早期风险预测与预防、动态监测与抢先干预^[27]。在 CAR-T 治疗前准备阶段,应评估患者的基础病情和肿瘤负荷,预测毒性风险,并通过合理的桥接治疗、调整清淋方案或 CAR-T 剂量以降低发生率。在 CAR-T 治疗过程中,密切监测生命体征、炎症指标及神经功能状态,及时识别和干预早期不良反应。预防和早期控制 CRS 和 ICANS 可以显著降低毒性反应对患者的影响,优化 CAR-T 治疗的安全性和疗效^[28]。

(二)免疫效应细胞相关血液毒性

免疫效应细胞相关血液毒性(immune cell-associated hematologic toxicity, ICAHT)是 CAR-T 治疗过程中常见的不良反应之一,主要表现为骨髓抑制导致的贫血、白细胞减少和血小板减少 ICAHT 不同于化疗相关的骨髓抑制,通常表现为双相模式,可在早期 ICAHT 间歇性恢复后出现第二次或多次复发性血细胞减少症^[29,30]。该模式与治疗阶段相关,最初为清淋治疗后 CRS 或 HLH 高峰,第二阶段与早期事件无明确联系。少部分患者可发生极重度骨髓再生障碍性贫血,常对生长因子支持等治疗措施无效。虽然其基础病理生理学机制仍不完全清楚,与宿主造血、骨髓微环境、全身炎症介质和 CAR-T 细胞扩增特征和疗效相关的各种特征分别可能独立或协同地参与此过程^[30]。临床前研究表明粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF)可能在 CAR-T 治疗后促进炎症毒性并诱导神经炎症,应避免将 GM-CSF 用于 ICAHT 患者^[31]。早期指南建议通常推迟粒细胞集落刺激因子(granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF)直至急性 CAR-T 细胞相关免疫毒性消退,然而真实世界研究表明早期使用 G-CSF 的安全性特征可接受,未增加高级别 CRS/ICANS,且对 CAR-T 细胞扩增或临床结局没有负面影响^[32]。但这些研究并非前瞻性,需要更多的研究来进一步确认早期应用 G-CSF 的安全性。预防性抗感染治疗和出血风险管理对于高危患者也很重要。有研究通过 CAR-Hematotox 评分系统对 CAR-T 细胞治疗后发生重度血液毒性进行早期风险评估,从而实现分层干

预策略^[33]。此外,优化治疗策略,如有重度血液毒性高风险的 CAR-T 细胞受者行预防性干细胞采集,以及调整清淋方案以减少对骨髓的抑制作用,对高危患者有重要意义^[34]。

(三)感染

CAR-T 治疗期间感染是最主要的非复发死亡因素,其风险源于患者免疫功能的抑制和治疗相关性,高危因素包括血液肿瘤及其多线化疗、CAR-T 回输前的清淋预处理、CRS、ICANS、ICAHT, B 细胞缺乏和低免疫球蛋白血症,以及治疗中托珠单抗和糖皮质激素的使用^[27]。感染性发热可继发于 CRS 之后并可加重 CRS 反应,临床中常常难以鉴别。对高危患者需要密切监测患者的感染症状和体征,并尽早完善宏基因组二代测序(metagenomic next-generation sequencing, mNGS)等病原学检查及影像学评估^[35]。有研究发现 IL-6 和血清铁蛋白可鉴别感染和 CRS,感染表现为 IL-6 升高而血清铁蛋白往往正常,CRS 则表现为两者同时增高,另外 IL-6 双峰升高则提示危重感染^[36]。治疗上,应结合患者病情和病原学结果使用广谱抗感染药物,并根据耐药性动态调整方案。同时,对于严重免疫球蛋白缺乏者,推荐定期静脉输注免疫球蛋白^[37]。

当前,新型冠状病毒的多轮毒株变种和再流行,为 CAR-T 的临床应用带来新的挑战。新型冠状病毒感染期间,CAR-T 治疗患者出现 CRS 的程度可能会有所加重。而两者均可诱发体内严重炎症反应,具有近似临床表现且无特异性标志物可鉴别,原则上应实施抗病毒治疗联合 CRS 分级治疗^[38]。G-CSF 可以增加 IL-1、IL-6 等促炎性因子的表达从而加剧炎症肺损伤,导致新冠病毒感染患者的肺部情况恶化、死亡率增加。因此中重度新型冠状病毒感染的患者应避免使用 G-CSF^[39]。

(四)免疫效应细胞相关噬血细胞性淋巴组织细胞增生症样综合征

免疫效应细胞相关噬血细胞性淋巴组织细胞增生症样综合征(immune effector cell-associated hemophagocytic syndrome, IEC-HS)是 CAR-T 治疗中罕见但可危及生命的严重并发症,常继发于中重度 CRS。CRS 进展过度释放细胞因子激活 T 细胞和巨噬细胞,而 CAR-T 细胞的过度活化和调节性 T 细胞功能受损则加剧了免疫失调,从而导致和加剧了 IEC-HS^[40]。IEC-HS 诊断仍极具挑战性,因其症状和实验室异常与 CRS 重叠,而传统噬血细胞性淋巴组织细胞增生症/巨噬细胞活化综合征诊断标准不

完全适合 IEC-HS^[41]。早期识别和及时干预对于解决 IEC-HS 和预防致命后果至关重要。目前尚需要更大规模的研究来制定循证指南。

三、CAR-T 回输后随访期

(一)晚期毒性与并发症监测

CAR-T 治疗后晚期毒性与并发症监测的目标在于早期发现并干预潜在问题,包括晚期血液系统毒性(如慢性中性粒细胞减少或贫血)、心血管并发症以及第二原发性恶性肿瘤风险等。对于 CAR-T 细胞回输后慢性血细胞减少,可以给予刺激因子促进造血治疗。对于少数反应不佳的呈重度再生障碍表型的血液毒性患者,首选造血干细胞增强作为拯救策略,异基因造血干细胞移植可作为最后的选择,但会导致 CAR-T 细胞根除^[34]。

心脏毒性是 CAR-T 细胞治疗后的器官特异性副作用,可能与干扰素- γ 刺激巨噬细胞引起的炎症因子损伤,导致心脏微循环损害有关^[42]。回顾性研究提示,CAR-T 治疗的患者在 CRS 后出现的院内心血管事件大多数可逆,与院内或出院后死亡率无关。而出院后心血管事件发生较少,但与死亡率增加相关^[43]。

CAR-T 治疗后第二原发性恶性肿瘤引发了最近的监管关注,特别关注继发性髓系恶性肿瘤和继发性 T 细胞恶性肿瘤。近期的系统回顾和荟萃分析证实,CAR-T 细胞治疗后第二原发恶性肿瘤的风险随着既往治疗的数量而增加;CAR-T 细胞组和标准治疗组之间第二原发恶性肿瘤的发生率相似^[44,45]。而到目前为止,CAR 结构与 T 细胞恶性肿瘤的发展之间还没有直接的因果关系,CAR 阳性 T 细胞淋巴瘤在目前的 CAR-T 中极为罕见^[44,45]。总之,CAR-T 细胞或其免疫抑制微环境是否在恶性肿瘤转化中起作用尚不清楚,有待进一步证实。CAR-T 细胞治疗后的第二原发恶性肿瘤发生率较低,仍是一种很有前景的治疗策略。

(二)免疫缺陷与长期感染防控

CAR-T 细胞靶向杀伤肿瘤细胞同时,还会清除表达相应靶点的正常 B 细胞,从而导致 B 细胞功能缺陷和随后的低丙种球蛋白血症^[34]。建议 CAR-T 细胞治疗后行免疫球蛋白替代治疗,并根据情况考虑抗病毒、抗真菌和抗生素预防^[34]。乙肝表面抗原血清阳性以及乙肝表面抗血清阴性但乙肝核心抗体阳性的患者均有可能发生乙肝病毒再激活,其风险取决于病毒复制和宿主免疫之间的平衡^[46]。因此,患者回输 CAR-T 细胞后应该严密监测肝功能及

HBV DNA 情况,对风险患者建议使用抗乙肝病毒药物进行预防^[47]。尽管已接受 CAR-T 回输的患者接受疫苗接种的应答率较低,接种疫苗仍是降低重症感染和死亡发生率的有效手段。建议符合接种条件的患者进行接种,加强免疫接种可进一步改善预后。建议在回输 3 个月后再考虑灭活疫苗接种,非灭活疫苗则建议在 CAR-T 回输至少 1 年以后接种^[47]。

(三)维持治疗

随着 CAR-T 治疗后的难治和复发成为主要挑战,关于如何解决治疗失败和 CAR-T 细胞治疗后如何进行维持治疗还没有达成共识。CAR-T 回输后的维持治疗药物选择需综合考虑肿瘤类型和分子特征,与 CAR-T 细胞的相容性以及患者耐受性。有研究发现泊马度胺维持治疗可以改善患者的生存预后,其机制可能与延迟 CAR-T 细胞的耗竭有关^[48]。通过免疫检查点疗法调节免疫抑制性肿瘤微环境和逆转 CAR-T 细胞耗竭是增强 CAR-T 细胞功能的一种有前景的策略,回顾性研究发现 B-NHL 患者 CAR-T 细胞治疗后程序性死亡受体 1 抑制剂维持治疗获得更好的缓解和生存,且 CAR-T 持续时间较长^[49]。目前,B-NHL 患者维持治疗的方案还需要更大样本量的前瞻性、随机和比较研究来验证。

四、总结

CAR-T 治疗作为一种革命性的免疫疗法,正逐步扩展至其他肿瘤、自身免疫疾病等多种病种,展现了巨大的潜力。然而,伴随其应用范围的拓展和新一代优化 CAR-T 技术的出现,更复杂或严重的不良反应也可能随之增加。此外,在新型冠状病毒疫情后时代,感染病原谱的不断演化对 CAR-T 治疗的全程管理提出了新的挑战。因此,优化 CAR-T 全程治疗策略已成为当前的重点任务。当前治疗相关非复发死亡仍是 CAR-T 治疗患者的主要死因之一,良好且规范化的全程管理策略可有效降低非复发死亡风险,提升治疗的安全性和疗效,为患者带来更持久的获益。

展望未来,随着接受 CAR-T 治疗的患者不断增加,新的并发症和毒性管理经验将被逐步发现和总结。同时,新型药物(如靶向药物、双特异性抗体)的研发为桥接治疗和维持治疗提供了更多选择,而改良的疫苗技术及感染预防和治疗观念的更新也为全程治疗的优化提供了支持。在这些进展的推动下,CAR-T 全程管理策略将进一步完善,为患者提供更加精准、安全和高效率的治疗方案。

参考文献

- June CH, Sadelain M. Chimeric antigen receptor therapy[J]. N Engl J Med, 2018, 379(1): 64-73.
- Elsallab M, Levine BL, Wayne AS, et al. CAR T-cell product performance in haematological malignancies before and after marketing authorisation[J]. Lancet Oncol, 2020, 21(2): e104-e116.
- Hu Y, Feng J, Gu T, et al. CAR T-cell therapies in China: rapid evolution and a bright future[J]. Lancet Haematol, 2022, 9(12): e930-e941.
- Sun W, Liang AB, Huang H, et al. Strategies to optimize chimeric antigen receptor T-cell therapy in hematologic malignancies: Chinese experience[J]. Haematologica, 2023, 108(8): 2011-2028.
- Murthy HS, Yassine F, Iqbal M, et al. Management of CAR T-cell related toxicities: what did the learning curve teach us so far? [J]. Hematol Oncol Stem Cell Ther, 2022, 15(3): 100-111.
- Reagan PM, Neelapu SS. How I Manage: pathophysiology and management of toxicity of chimeric antigen receptor T-cell therapies[J]. J Clin Oncol, 2021, 39(5): 456-466.
- Johnson PC, Abramson JS. Patient selection for chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy for aggressive B-cell non-Hodgkin lymphomas[J]. Leuk Lymphoma, 2020, 61(11): 2561-2567.
- Cahill KE, Leukam MJ, Riedell PA. Refining patient selection for CAR T-cell therapy in aggressive large B-cell lymphoma[J]. Leuk Lymphoma, 2020, 61(4): 799-807.
- Nastoupil LJ, Jain MD, Feng L, et al. Standard-of-Care axicabtagene ciloleucel for relapsed or refractory large B-cell lymphoma: results from the US lymphoma CAR-T consortium[J]. J Clin Oncol, 2020, 38(27): 3119-3128.
- Brudno JN, Kochenderfer JN. Recent advances in CAR T-cell toxicity: Mechanisms, manifestations and management [J]. Blood Rev, 2019, 34: 45-55.
- Hong R, Zhao H, Wang Y, et al. Clinical characterization and risk factors associated with cytokine release syndrome induced by COVID-19 and chimeric antigen receptor T-cell therapy [J]. Bone Marrow Transplant, 2021, 56(3): 570-580.
- Gudiol C, Lewis RE, Strati P, et al. Chimeric antigen receptor T-cell therapy for the treatment of lymphoid malignancies: is there an excess risk for infection? [J]. Lancet Haematol, 2021, 8(3): e216-e228.
- Yakoub-Agha I, Chabannon C, Bader P, et al. Management of adults and children undergoing chimeric antigen receptor T-cell therapy: best practice recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and the Joint Accreditation Committee of ISCT and EBMT (JACIE) [J]. Haematologica, 2020, 105(2): 297-316.
- Bachanova V, Bishop MR, Dahi P, et al. Chimeric antigen receptor T cell therapy during the COVID-19 pandemic[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2020, 26(7): 1239-1246.
- Hayden PJ, Roddie C, Bader P, et al. Management of adults and children receiving CAR T-cell therapy: 2021 best practice recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and the Joint Accreditation Committee of ISCT and EBMT (JACIE) and the European Haematology Association (EHA) [J]. Ann Oncol, 2022, 33(3): 259-275.
- Johnson PC, Jacobson C, Yi A, et al. Association of bridging therapy utilization with clinical outcomes in patients receiving chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy[J]. J Immun Ther Cancer, 2022, 10(9): e004567.

- 17 Pinnix CC, Gunther JR, Dabaja BS, et al. Bridging therapy prior to axicabtagene ciloleucel for relapsed/refractory large B-cell lymphoma [J]. *Blood Adv*, 2020, 4(13): 2871-2883.
- 18 Roddie C, Neill L, Osborne W, et al. Effective bridging therapy can improve CD19 CAR-T outcomes while maintaining safety in patients with large B-cell lymphoma [J]. *Blood Adv*, 2023, 7(12): 2872-2883.
- 19 中国临床肿瘤学会(CSCO)淋巴瘤专家委员会, 中华医学会血液学分会, 中国医师协会血液科医师分会. 瑞基奥仑赛注射液临床应用指导原则(2021 年版) [J]. *白血病·淋巴瘤*, 2022, 31(1): 1-10.
- 20 Jain MD, Jacobs MT, Nastoupil LJ, et al. Characteristics and outcomes of patients receiving bridging therapy while awaiting manufacture of standard of care axicabtagene ciloleucel CD19 chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy for relapsed/refractory large B-cell lymphoma: results from the US Lymphoma CAR-T Consortium [J]. *Blood*, 2019, 134: 245.
- 21 Sesques P, Ferrant E, Safar V, et al. Commercial anti-CD19 CAR T cell therapy for patients with relapsed/refractory aggressive B cell lymphoma in a European center [J]. *Am J Hematol*, 2020, 95(11): 1324-1333.
- 22 吴佳, 李春蕊, 郑邈, 等. 盐酸米托蒽醌脂质体用于淋巴瘤 CAR-T 治疗前桥接的安全性及疗效研究 [J]. *临床血液学杂志*, 2024, 37(9): 625-630.
- 23 Nasta SD, Hughes ME, Namoglu EC, et al. A characterization of bridging therapies leading up to commercial CAR T-cell therapy [J]. *Blood*, 2019, 134: 4108.
- 24 Amini L, Silbert SK, Maude SL, et al. Preparing for CAR T cell therapy: patient selection, bridging therapies and lymphodepletion [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2022, 19(5): 342-355.
- 25 Wright CM, LaRiviere MJ, Baron JA, et al. Bridging radiation therapy before commercial chimeric antigen receptor T-cell therapy for relapsed or refractory aggressive B-cell lymphoma [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2020, 108(1): 178-188.
- 26 Yu Q, Zhang X, Wang N, et al. Radiation prior to chimeric antigen receptor T-cell therapy is an optimizing bridging strategy in relapsed/refractory aggressive B-cell lymphoma [J]. *Radiother Oncol*, 2022, 177: 53-60.
- 27 Hill JA, Li D, Hay KA, et al. Infectious complications of CD19-targeted chimeric antigen receptor-modified T-cell immunotherapy [J]. *Blood*, 2018, 131(1): 121-130.
- 28 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.
- 29 Fried S, Avigdor A, Bielora B, et al. Early and late hematologic toxicity following CD19 CAR-T cells [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2019, 54(10): 1643-1650.
- 30 Rejeski K, Subklewe M, Aljurf M, et al. Immune effector cell-associated hematotoxicity: EHA/EBMT consensus grading and best practice recommendations [J]. *Blood*, 2023, 142(10): 865-877.
- 31 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.
- 32 Galli E, Allain V, Di Blasi R, et al. G-CSF does not worsen toxicities and efficacy of CAR-T cells in refractory/relapsed B-cell lymphoma [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2020, 55(12): 2347-2349.
- 33 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.
- 34 Schroeder T, Martens T, Fransecky L, et al. Management of chimeric antigen receptor T (CAR-T) cell-associated toxicities [J]. *Intensive Care Med*, 2024, 50(9): 1459-1469.
- 35 Nie J, Yang L, Huang L, et al. Infection complications in febrile chimeric antigen receptor (CAR)-T recipients during the peri-CAR-T cell treatment period examined using metagenomic next-generation sequencing (mNGS) [J]. *Cancer Commun*, 2022, 42(5): 476-480.
- 36 Luo H, Wang N, Huang L, et al. Inflammatory signatures for quick diagnosis of life-threatening infection during the CAR T-cell therapy [J]. *J Immunother Cancer*, 2019, 7(1): 271.
- 37 徐佳, 梅恒. 嵌合抗原受体 T 细胞治疗并发感染的诊疗策略 [J]. *内科急危重症杂志*, 2023, 29(2): 96-100.
- 38 中国临床肿瘤学会(CSCO)淋巴瘤专家委员会, 中华医学会血液学分会, 中国医师协会血液科医师分会. 新型冠状病毒感染背景下的 CAR-T 治疗管理中国专家共识(2024 年版) [J]. *白血病·淋巴瘤*, 2024, 33(2): 65-73.
- 39 潘玲, 郭文璟, 郑以州, 等. 成人恶性血液病患者感染 omicron 突变株的防治策略 [J]. *内科急危重症杂志*, 2023, 29(2): 89-95.
- 40 Hines MR, Knight TE, McNeerney KO, et al. Immune effector cell-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis-like syndrome [J]. *Transplant Cell Ther*, 2023, 29(7): 438. e1-438. e16.
- 41 Khurana A, Rosenthal AC, Mohty R, et al. Chimeric antigen receptor T-cell therapy associated hemophagocytic lymphohistiocytosis syndrome: clinical presentation, outcomes, and management [J]. *Blood Cancer J*, 2024, 14(1): 136.
- 42 Nenna A, Carpenito M, Chello C, et al. Cardiotoxicity of chimeric antigen receptor T-cell (CAR-T) therapy: pathophysiology, clinical implications, and echocardiographic assessment [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(15): 8242.
- 43 Itzhaki Ben Zadok O, Simitsis P, Jacobson C, et al. Cardiovascular complications and their association with short-and long-term outcomes in patients with multiple myeloma and lymphoma undergoing chimeric antigen receptor T-Cell therapy [J]. *Circulation*, 2024, 150(22): 1815-1817.
- 44 Hamilton MP, Sugio T, Noordenbos T, et al. Risk of second tumors and T-cell lymphoma after CAR T-cell therapy [J]. *N Engl J Med*, 2024, 390(22): 2047-2060.
- 45 Grégoire C, Melenhorst JJ. Navigating CAR-T cell therapy long-term complications [J]. *Nat Cancer*, 2024: 1-3.
- 46 Cao W, Wei J, Wang N, et al. Entecavir prophylaxis for hepatitis B virus reactivation in patients with CAR T-cell therapy [J]. *Blood*, 2020, 136(4): 516-519.
- 47 Qian H, Yang X, Zhang T, et al. Improving the safety of CAR-T-cell therapy: The risk and prevention of viral infection for patients with relapsed or refractory B-cell lymphoma undergoing CAR-T-cell therapy [J]. *Am J Hematol*, 2024, 99(4): 662-678.
- 48 Jie Zhao, Hui Yang, Junnan Ge, et al. Pomalidomide improves the effectiveness of CAR-T treatment in the relapsed and refractory multiple myeloma or B-cell leukemia/lymphoma with extramedullary disease [J]. *Blood Sci*, 2024, 6(2): e00184.
- 49 Xin X, Zhu X, Yang Y, et al. Efficacy of programmed cell death 1 inhibitor maintenance after chimeric antigen receptor T cells in patients with relapsed/refractory B-cell non-Hodgkin-lymphoma [J]. *Cell Oncol*, 2024: 1-16.