

嵌合抗原受体 T 细胞治疗在虚弱恶性血液病患者中的挑战与管理策略

杨慧 贺少龙 田卫伟

山西医科大学第三医院(山西白求恩医院 山西医学科学院 同济山西医院)血液内科,山西太原 030032

摘要 嵌合抗原受体 T(CAR-T)细胞疗法已成为恶性血液病的重要治疗手段。然而,虚弱患者由于生理功能衰退、合并症多及免疫微环境的改变等,可能面临更高的治疗风险及更差的预后。本综述旨在探讨虚弱的评估工具,总结虚弱患者的临床疗效数据,分析虚弱对疗效的影响机制,并提出基于虚弱患者的管理策略,以期优化治疗结局。

关键词 虚弱;恶性血液病;嵌合抗原受体 T 细胞治疗

中图分类号 R552 **文献标识码** A **DOI** 10.11768/nkjwzzzz20250214

Challenges and management strategies of chimeric antigen receptor-T cell therapy in frail malignant haematological patients YANG Hui, HE Shao-long, TIAN Wei-wei. Department of Hematology, The Third Hospital of Shanxi Medical University, Shanxi Bethune Hospital, Shanxi Academy of Medical Sciences, Tongji Shanxi Hospital, Shanxi Taiyuan 030032, China
Corresponding author: TIAN Wei-wei, E-mail: tianweiwei@yeah.net

Abstract Chimeric antigen receptor (CAR)-T cell therapy has become an important treatment for malignant haematological diseases. However, frail patients may face higher therapeutic risks and poorer prognosis due to physiological decline, multiple comorbidities and altered immune microenvironment. The aim of this review is to explore assessment tools for frailty, summarize clinical outcome data of frail patients, analyze the mechanisms by which frailty affects outcome, and propose frailty-based management strategies with a view to optimising treatment outcomes in frailty.

Key words Frailty; Malignant hematological diseases; Chimeric antigen receptor-T cell therapy

嵌合抗原受体 T 细胞(chimeric antigen receptor-T cell, CAR-T)治疗已成为恶性血液病的重要治疗手段^[1]。然而,恶性血液病在老年群体中发病率较高,例如非霍奇金淋巴瘤、白血病和多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)的中位发病年龄分别为 67 岁、67 岁和 69 岁^[2]。老年患者常伴有身体机能衰退、合并症多等问题,导致患者处于虚弱状态,增加了 CAR-T 治疗的难度,也显著提高了不良预后的风险。因此,深入分析虚弱对疗效的影响机制并寻求有效的管理策略,对改善这一特殊群体的治疗效果和生活质量至关重要。

一、虚弱的定义与评估工具

虚弱是一种多维度的临床综合征。通常表现为体力、心理、功能和代谢的多方面衰退,影响个体的整体健康水平。尽管目前对虚弱的定义尚未达成统一标准,但两种常见的模型有助于阐明其概念和临床特征。首先是 Rockwood 虚弱指数(frailty index, FI),它基于健康缺陷累积模型计算,覆盖生理、心理和功能状态等多个维度^[3]。其次, Fried 衰弱表型(Fried frailty phenotype, FFP)主要通过不明原因体重下降、疲乏、握力下降、行走速度减慢和体力活动减少 5 个特征进行评估^[4]。除了上述两种模型外,其他常用的虚弱评估工具还包括临床虚弱量表、埃德蒙顿虚弱量表等。这些工具综合考

虑了患者的身体活动能力、日常生活自理能力、认知功能和营养状况等因素,并将患者分为不同的虚弱程度等级。

二、虚弱评估工具在恶性血液病中的应用

在恶性血液病,特别是 MM 和大 B 细胞淋巴瘤(large B-cell lymphoma, LBCL)的治疗中,多种虚弱评估工具已被报道并广泛应用,见表 1。这些工具能够有效预测患者的无进展生存期(progression-free survival, PFS)、总生存期(overall survival, OS)、药物不良事件的发生率以及停药率等。然而,不同评估工具的侧重点和纳入的参数不同,导致了评估结果的局限性。例如,不同的评分工具可能会呈现不同的“虚弱”定义。因此,尽管现有工具为虚弱评估提供了有益的参考,但在不同患者群体中的适用性和一致性仍需进一步验证。

除了上述工具外,其他虚弱评估工具如老年综合评估(comprehensive geriatric assessment, CGA)、格罗宁根虚弱指示工具、老年筛查工具-8 和老年人衰弱调查-13 等,也广泛应用于多种恶性血液病的研究中。目前,关于虚弱评估是否能够真正指导治疗的前瞻性研究仍然较少。系统地评估虚弱相关干预措施的效果,对确定哪些干预策略在改善恶性血液病患者的临床结局方面最具临床意义,具有重要的研究价值。

表1 MM 与 LBCL 的虚弱评估工具

虚弱评估工具	指标	虚弱分组
MM		
IMWG-FI ^[5,6]	年龄、ADL、IADL、CCI	健康(评分=0)、中等健康(评分=1)、虚弱(评分≥2)
R-MCI ^[7]	年龄、KPS、肺功能、肾功能、虚弱/失能 (改良的Fried虚弱评估)	健康(评分=0~3)、中等健康(评分=4~6)、虚弱(评分=7~9)
IFM- FS ^[6]	年龄、CCI、ECOG-PS	非虚弱(评分=0~1)、虚弱(评分≥2)
Mayo-FI ^[8]	年龄、NT-proBNP、ECOG-PS	I 期(评分=0)、II 期(评分=1)、III 期(评分=2)、IV 期(评分=3)
RFI 评分 ^[9]	年龄、ADL、IADL、CCI	健康(评分=0)、中等健康(评分=1~2)、虚弱(评分≥3)
UK-MRP ^[10]	年龄、WHO-PS、ISS、CRP	低风险(<-0.256)、中等风险(-0.256~0.0283)、高风险(>-0.0283)
简化虚弱量表 ^[11]	年龄、CCI、ECOG-PS	非虚弱(评分=0~1)、虚弱(评分≥2)
TM 评分系统 ^[12]	起立行走测试、迷你营养评估简表	健康(评分=0)、中等健康(评分=1)、虚弱(评分=2~4)
sFI ^[13]	年龄、HCT-CI、ECOG-PS	非虚弱(评分=0~1)、虚弱(评分≥2)
PRFP ^[14]	EORTC QLQ- C30 问卷中 Q3、Q6、Q10、Q12、Q13	健康(评分=0)、中等健康(评分=1~2)、虚弱(评分≥3)
LBCL		
简化虚弱评分 ^[15]	年龄(≥85 岁)、ADL、CCI、GNRI	健康(评分=1)、中等健康(评分=1.5~3)、虚弱(评分>3)
sGA ^[16]	年龄(是否≥80 岁)、ADL、IADL、CIRS-G	健康、中等健康、虚弱
EPI ^[16]	IPI、血红蛋白、sGA	低风险(评分=0~1)、中等风险(评分=2~5)、高风险(评分=6~8)

注:IMWG-FI:国际骨髓瘤工作组衰弱指数;R-MCI:修订的骨髓瘤合并症指数;IFM- FS:Facon 虚弱评分;Mayo-FI:梅奥诊所虚弱评分;RFI:修订后虚弱指数;UK-MRP:英国骨髓瘤研究联盟风险预测模型;sFI:简化虚弱指数;PRFP:患者报告的虚弱类型;sGA:简化的老年评估;EPI:老年预后指数;ADL:日常生活能力;IADL:工具依赖的日常生活能力;CCI:查尔森共病指数;KPS:Karnofsky 体能状态;ECOG-PS:美国东部肿瘤协作组体力状态评分;NT-proBNP:N 末端 B 型利钠肽原;ISS:国际分期系统;CRP:C 反应蛋白;HCT-CI:造血细胞移植特异性合并症指数;GNRI:老年营养风险指数;CIRS-G:老年疾病累积等级评分;IPI:国际预后指数

三、虚弱患者接受 CAR-T 治疗的临床疗效

多数研究提示,CAR-T 治疗后虚弱患者预后较差,细胞因子释放综合征(cytokine release syndrome, CRS)、免疫效应细胞相关的神经毒性综合征(immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS)及感染等不良反应发生率较高。例如,Zhang 等^[17]的研究纳入了 31 例年龄超过 65 岁的复发难治性弥漫大 B 细胞淋巴瘤(diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL)患者,采用 CGA(年龄、CIRS-G、ADL 和 IADL 量表评分),将患者分为健康、不健康或虚弱组,结果显示,健康组的客观缓解率(objective response rate, ORR)、完全缓解(complete remission, CR)、中位 PFS、中位 OS 优于不健康/虚弱组(P 均 <0.05),但 2 组间部分缓解(partial remission, PR)无显著差异。此外,不健康/虚弱组更容易经历 CRS、血液学毒性、心血管事件、转氨酶和肌酐水平升高等不良反应。这表明对高龄 DLBCL 患者的进一步分层有助于更准确地评估治疗效果和预测预后。

在复发难治性 MM 患者中,B 细胞成熟抗原(B cell maturation antigen, BCMA) CAR-T 治疗的研究也显示出类似结

果。Davis 等^[13]采用简化虚弱指数(simplified FI, sFI)评估,发现 61%(83/136)的患者在接受 idecabtagenevicleucel(idecel)或 ciltacabtageneautoleucel(cilta-cel)输注时被判定为虚弱。在疗效方面,虚弱组 ORR、中位 PFS 和中位 OS 均低于非虚弱组。在不良反应方面,虚弱组 ICANS 发生率更高,但 2 组的 CRS 发生率、≥3 级 CRS 和 ≥3 级 ICANS 发生率无显著差异。尽管虚弱患者未经历更高级别的毒性,但其疗效较差。

此外,Akhtar 等^[18]基于国际血液和骨髓移植中心(CIBMTR)数据,通过改良的 sFI 评估虚弱,发现虚弱患者的 ICANS 发生率较高,且有临床意义的感染发生率增加。然而,与非虚弱患者相比,2 组的 CRS 发生率、ORR、6 个月 PFS 及 OS 无显著差异。

四、虚弱患者接受 CAR-T 治疗疗效的影响因素

1. 高龄对 CAR-T 治疗疗效的影响:在恶性血液病治疗领域,老年患者占据特殊地位。在多数 LBCL 的临床研究中,不论是在任何等级的 CRS 还是 ≥3 级的 CRS 方面,老年患者与年轻患者之间并无明显差异。然而,ICANS 的发生率和严

重程度似乎随着年龄的增长而增加,见表 2。老年患者接受 CAR-T 疗法的疗效与年轻患者相当,甚至可能更好。但上述临床研究中纳入的患者多为体能状况良好的个体,这种选择偏倚可能会导致对老年患者疗效的高估。在 MM 的临床研究中,有一项研究对 14 项临床研究结果进行了荟萃分析^[19],也得出了类似的结论。因此,仅将高龄视为不良预后因素,可能并不充分。

2. 体能状态对 CAR-T 治疗疗效的影响:体能状态是评估虚弱患者治疗情况的一个重要方面。在 LBCL 及 MM 患者接受 CAR-T 治疗的相关研究中发现,美国东部肿瘤协作组体能状态 (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, ECOG-PS) 评分低与 ECOG-PS 评分高 (即体能状态差) 的患者在 ORR 上并无明显统计学差异,但体能状态差的患者预后较差。而在不良反应方面,各研究结论不一^[20,21,35,36]。例如,Du 等^[35]在 BCMA-CAR-T 治疗 MM 研究中发现, ECOG-PS 0 ~ 2 分组与 3 ~ 4 分组患者任何等级的 CRS 发生率分别为 37.93% 和 30%, 3 级 CRS 的发生率分别为 6.9% 和 5%, 均无显著差异,且 2 组均未观察到神经毒性。然而,在 CD19-CAR-T 治疗 LBCL 的研究中, Nastoupil

等^[20]及 Tun 等^[36]的研究发现, ECOG PS ≥ 2 分的患者中 ≥ 3 级的 ICANS 发生率较高 ($P < 0.05$)。对于 ≥ 3 级的 CRS, Nastoupil 等^[20]的研究表明 ECOG PS ≥ 2 分的患者发生率高,但 Tun 等^[36]及 Trando 等^[21]的研究却发现 2 组间并无明显差异。体能状态评分在很大程度上依据于医生的主观判断,这可能导致结果出现偏差。

3. 其他因素对 CAR-T 治疗疗效的影响:虚弱患者除了表现为体能状态差外,还可存在器官功能障碍及认知障碍等情况。已有研究表明,胆红素升高与高等级 CRS 的发生有关,中重度肝病、心脏病及肾脏病与较差的 OS 相关^[20,21,37]。Lin 等^[38]在 CD19-CAR-T 治疗老年 (≥ 65 岁) 淋巴瘤的研究中,评估了多种虚弱指标 (如功能、认知、行动、心理障碍等) 对 CAR-T 疗效的影响,结果发现有认知障碍的患者 OS 较差 (12 个月 OS 分别为 40% 和 79%), 且认知障碍与所有等级 CRS 的发生有关,而行动障碍与 ICANS 的进展有关。相比之下,功能障碍和心理障碍均与 CRS 或 ICANS 无关。

五、虚弱对 CAR-T 治疗的内在影响机制

虚弱患者体内存在显著的免疫失衡状态,其中白细胞介素 (interleukin, IL)-6、肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor ,

表 2 CD19-CAR-T 细胞治疗 LBCL 患者年龄相关数据汇总表

作者	高龄 (岁)	高龄人数 [例(%)]	ORR [例(%)]	中位 PFS (月)	CRS [例(%)]	≥ 3 级 CRS [例(%)]	ICANS [例(%)]
Nastoupil LJ, et al ^[20]	≥ 60	154(51.7)				11(8) ($P=0.55$)	
Trando A, et al ^[21]	> 70	14(21)		28.37 ($P=0.6$)	12(86)	0	10(71)
Ram R, et al ^[22]	≥ 70	41(50)		3.6 ($P=0.209$)	28(68.3) ($P=0.881$)	4(9.8)	12(27.5) ($P=0.475$)
Berning P, et al ^[23]	≥ 70	63(37)	47(78.3) ($P=0.63$)	11.1 ($P=0.97$)	50(79.4) ($P=0.673$)	5(7.9)	30(47.6)
Dreger P, et al ^[24]	≥ 65	140(39)	97(69) ($P=0.043$)		210(97.2)	14(10.0) ($P=0.50$)	
Lin RJ, et al ^[25]	≥ 65	24(49)			20(83) ($P=0.61$)		13(54) ($P=0.60$)
Zettler ME, et al ^[26]	≥ 65	333(41)			302(64)		
Guffroy B, et al ^[27]	≥ 75	125(8.2)	94(74.8) ($P=0.425$)	8.2 ($P=0.73$)		9(7.3)	12(9.8) ($P=0.39$)
Neelapu SS, et al ^[28]	≥ 65	27(25)	22(92)	13.2		2(7)	
Sano D, et al ^[29]	≥ 65	17(28)			14(83)	3(18) ($P=0.67$)	
Sano D, et al ^[30]	≥ 65	94(31)	79(84) ($P=0.61$)	9.2	79(92)	66(7)	
Pasquini MC, et al ^[31]	≥ 65	101(34)	76(75)		86(85)	13(12)	
Abramson JS, et al ^[32]	≥ 65	108(42)	82(76)				
Sehgal A, et al ^[33]	≥ 70	48(79)			20(42)	1(2)	
Sehgal A, et al ^[33]	≥ 75	28(46)			12(43)	1(4)	
Houot R, et al ^[34]	≥ 70	33(53)	31(93.9)		32(93.9)	1(3.0)	18(54.6)

TNF)- α 和 C 反应蛋白(C reactive protein, CRP)等促炎细胞因子显著升高,而抗炎因子 IL-10 呈现下降趋势。这种促炎与抗炎因子之间的失衡,会进一步加剧炎症反应,对机体造成损伤,并可能对 CAR-T 治疗产生负面影响^[39]。例如,在炎症状态下,D-二聚体和纤维蛋白原水平升高,可能促进动脉硬化,干扰组织氧气和能量供应,从而抑制 CAR-T 细胞在肿瘤微环境中的激活、扩增和存活,并通过促进产生过量的细胞因子加剧毒性反应^[39,40]。此外,炎症反应与血脑屏障的破坏密切相关,IL-6 和 TNF- α 可通过激活大脑内皮细胞,导致脑细胞水肿,进而影响血脑屏障的完整性^[41]。

除了上述炎症相关影响外,虚弱患者在免疫细胞层面也存在异常变化。虚弱患者常伴有低单核细胞上抗人类白细胞抗原-DR 表达水平,与单核细胞样髓源抑制细胞(monocytes-myeloid derived suppressor cells, M-MDSCs)丰度增加相关^[42]。M-MDSCs 可通过抑制 T 细胞功能和促进调节性 T 细胞扩增,加剧肿瘤微环境的免疫抑制状态^[43]。此外,虚弱患者还常出现 CD8⁺ T 细胞增多、CD4⁺ T 细胞减少的情况,导致 CD4⁺/CD8⁺ 比例失调,进而影响 CAR-T 治疗效果^[44]。

六、虚弱患者接受 CAR-T 治疗的管理策略

1. CAR-T 治疗前评估与干预:美国临床肿瘤学会指南建议,所有老年癌症患者在治疗前和治疗期间接受老年评估(geriatric assessment, GA),以管理与治疗相关的毒性,避免过度治疗和治疗不足。老年评估在识别老年病脆弱性(如多合并症、功能和认知障碍)以及指导治疗强度方面有有效。Lin 等^[38]将复发难治性 LBCL 患者按是否在预处理前接受 CGA 的评估分为老年评估组与常规治疗组,发现 2 组的 OS 和 PFS 相似。但老年评估组的 CRS 和 ICANS 的发生率较低($P=0.042$)。这可能是因为 GA 可识别出患者的某些缺陷,如认知障碍和活动障碍等,这些缺陷往往与不良反应有关,老年评估组可能得到了更好的管理和调整。Yates 等^[45]探讨了 GA 指导的多学科门诊评估,发现按照建议优化后患者的毒性低、住院时间短、康复需求少、生存率高。可见,GA 可以指导患者更好地接受 CAR-T 治疗。后续应进一步完善虚弱评估体系(如纳入虚弱生物标志物),开展虚弱适应性临床研究,从而将虚弱评估纳入 CAR-T 治疗的常规临床实践中。

虚弱患者优先选择安全性较高的 CAR-T 产品,以最大程度减轻治疗对患者身体造成的不良影响。例如,使用 CD28 共刺激结构域的 CAR-T 可能释放更多的细胞因子,CRS 发生较早,而使用 4-1BB 结构域的 CAR-T 细胞发生 CRS 相对较晚,但 CRS 的严重程度类似^[46]。进一步深入研究 CAR-T 产品类型对患者疗效及预后的影响,有利于虚弱患者在接受 CAR-T 疗法中获益更大。伴有较大肿瘤负荷的虚弱患者,在 CAR-T 细胞采集和回输期间建议进行桥接治疗,以减轻肿瘤负荷、改善肿瘤微环境及对 CAR-T 治疗产生增敏作用。此外,建议虚弱患者适当减弱预处理强度,以减少预处理导致的严重骨髓抑制和感染等并发症。

2. CAR-T 治疗相关常见不良反应的治疗管理

CRS:虚弱患者接受 CAR-T 治疗后 CRS 的严重性可能更高。因此,要严密监测患者生命体征、血常规、生化指标、凝血功能、细胞因子等变化。对于 CRS 高风险患者,可考虑提前开展干预治疗或抢先治疗,如在 CAR-T 细胞输注前或输注早期给予 IL-6 拮抗剂或小剂量激素等降低严重 CRS 的发生率。托珠单抗、糖皮质激素等药物使用可能会削弱患者免疫功能,故在使用这些药物时,要密切监测药物不良反应^[47],尽量缩短高剂量类固醇使用持续时间,以控制毒性及减少免疫抑制。

ICANS:虚弱患者身体机能较差,神经毒性症状往往不明显或被其他症状所掩盖,对 ICANS 的监测与管理难度加大。因此,要定期询问患者症状,完善脑电图等神经影像学检查,评估血清 CRP 和铁蛋白的趋势及峰值水平等,使用风险预测工具,及时发现 ICANS 的早期迹象,为早期干预提供契机。对于 ICANS 高风险患者,应采取针对性的干预措施,如使用抗癫痫药物左乙拉西坦和苯二氮卓类药物预防或治疗 ICANS 相关的不良事件。但由于虚弱患者身体状况较差,对药物的代谢和排泄能力可能减弱,因此在药物治疗时必须谨慎。药物的剂量和疗程应根据患者的具体情况进行调整,以避免药物不良反应的发生。

感染:虚弱患者通常伴有慢性炎症和免疫功能下降,这使得他们在 CAR-T 治疗后更容易发生感染。另外,控制 CRS 时使用的药物会增加感染的发生并导致感染的扩散。因此,在 CAR-T 治疗前,充分评估患者感染风险因素如基础疾病、免疫功能状态、化疗史等,并使用抗菌药物和抗病毒药物进行预防。在治疗过程中密切监测患者的感染迹象,定期检测血清 CRP、降钙素原水平,以及病原学检查如血痰尿培养等明确感染的病原体,根据病原学检查结果,选择敏感的抗菌药物进行治疗。另外,尽量避免使用可能加重虚弱状态的药物,并在治疗过程中提供营养支持及对症治疗(如物理降温、机械通气等),从而增强患者的整体耐受性。

血液学毒性:肿瘤负荷高、既往治疗线数多、炎症环境及营养不良等因素可能延长骨髓抑制时间,导致虚弱患者更易出现持续性中性粒细胞减少、贫血和血小板减少^[48]。治疗前通过预测工具如 CAR-HEMATOTOX 评分对患者进行风险分层,识别高危患者^[49]。对于高危患者,早期使用粒细胞集落刺激因子(granulocyte-colony stimulating factor, G-CSF)和抗生素/抗真菌预防感染,并优化淋巴清除方案以减轻骨髓抑制。急性期对持续中性粒细胞数减少患者联合使用 G-CSF 和抗感染治疗,对血小板减少或明显贫血症状患者给予成分输血支持,必要时可试用促血小板生成素受体激动剂或糖皮质激素,但需权衡免疫抑制风险。迟发性血细胞减少需排除继发性骨髓抑制因素,自体干细胞回输可加速造血功能恢复,重度持续全血减少患者应评估异基因造血干细胞移植可行性。针对虚弱患者血液学毒性,需建立多维度管理框架,整合预防、监测及阶梯式干预,在保证疗效的同时,最大程度提高患者安全性,见图 1。

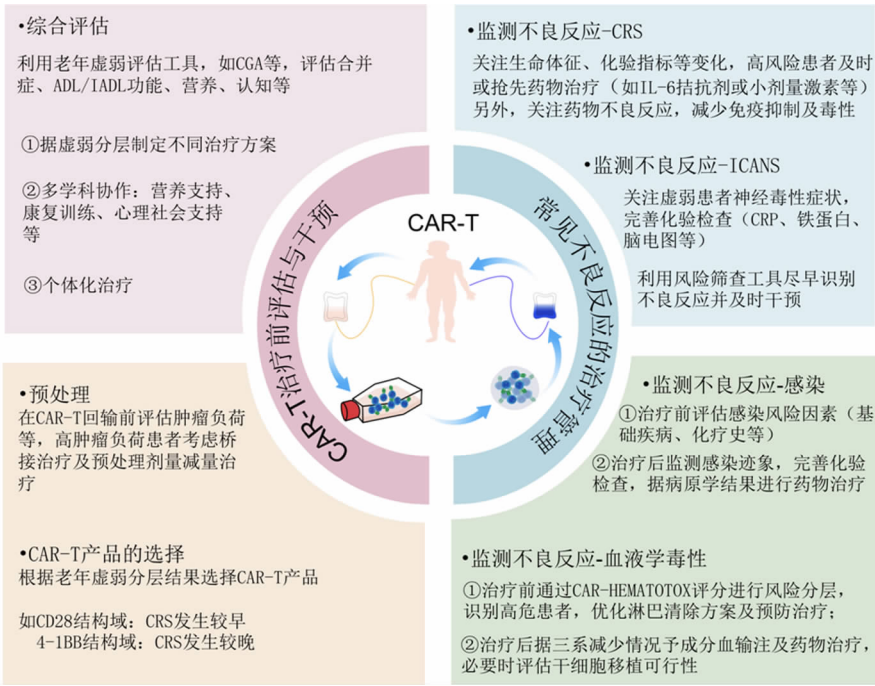


图1 虚弱患者接受 CAR-T 治疗的管理策略

六、结语

在恶性血液病治疗领域,随着 CAR-T 疗法的广泛应用,虚弱患者这一特殊群体的治疗备受关注。这类患者免疫功能受损,可能面临更高的毒性风险和较差的预后。虽然现有的虚弱评估工具在评估疗效及不良反应方面已取得一定成果,但其适用性和一致性仍有待进一步验证。未来的研究应更加重视并完善虚弱评估体系,探索更适合虚弱患者的 CAR-T 产品及治疗方案。同时,应对不良反应进行精细化管理,为虚弱患者带来更好的治疗效果和生活质量。

参考文献

1 李柠汶,曹阳,张义成. 复发难治弥漫大 B 细胞淋巴瘤的二线治疗:自体造血干细胞移植或嵌合抗原受体 T 细胞治疗[J]. 内科急危重症杂志,2024,30(2):97-103.

2 Caserta S,Cancemi G,Loreta S,et al. Hematological malignancies in older patients;focus on the potential role of a geriatric assessment management[J]. Diagnostics (Basel),2024,14(13):1390.

3 Fletcher J,Reid N,Hubbard RE,et al. Frailty index not age predicts treatment outcomes and adverse events for older adults with cancer [J]. J Frailty Aging ,2024,13(4):487-494.

4 Doğan Varan H,Deniz O,çö teli S,et al. Validity and reliability of fried frailty phenotype in Turkish population [J]. Turk J Med Sci, 2022,52(2):323-328.

5 Efficace F,Gaidano G,Petrucchi MT,et al. Association of IMWG frailty score with health-related quality of life profile of patients with relapsed refractory multiple myeloma in Italy and the UK: a GIMEMA, multi-centre, cross-sectional study [J]. Lancet Healthy Longev,2022,3(9):e628-e635.

6 Li Y,Zhao S,Xu J,et al. Selection determines therapeutic effects: a

retrospective analysis of the application of different frailty tools in elderly patients with multiple myeloma [J]. Discov Oncol,2024,15(1):546.

7 Schoeller K,Ihorst G,Reinhardt H,et al. Comorbidity indices for prognostic evaluation in multiple myeloma: a comprehensive evaluation of the revised myeloma comorbidity index and other comorbidity indices with pro- and retrospective applications [J]. Haematologica,2024,109(4):1279-1284.

8 Sim S,Kalfi A,Tuch G,et al. The importance of frailty assessment in multiple myeloma: a position statement from the myeloma scientific advisory group to myeloma Australia [J]. Intern Med J,2023,53(5):819-824.

9 Stege CAM,Nasserinejad K,Klein SK,et al. Improving the identification of frail elderly newly diagnosed multiple myeloma patients [J]. Leukemia,2021,35(9):2715-2719.

10 Ma K,Ye J,Wang L,et al. Evaluation of the UK myeloma research alliance risk profile in Chinese patients with newly diagnosed multiple myeloma without autologous stem cell transplantation [J]. Onco Targets Ther,2021,14:2349-2361.

11 Facon T,Dimopoulos MA,Meuleman N,et al. A simplified frailty scale predicts outcomes in transplant-ineligible patients with newly diagnosed multiple myeloma treated in the FIRST (MM-020) trial [J]. Leukemia,2020,34(1):224-233.

12 Chen Y,Gu J,Huang B,et al. Development and validation of a chemotherapy tolerance prediction model for Chinese multiple myeloma patients: The TM frailty score [J]. Front Oncol,2023,13:1103687.

13 Davis JA,Dima D,Ahmed N,et al. Impact of frailty on outcomes after chimeric antigen receptor T cell therapy for patients with relapsed/refractory multiple myeloma [J]. Transplant Cell Ther,2024,30(3):298-305.

- 14 Murugappan MN, King-Kallimanis BL, Bhatnagar V, et al. Measuring frailty using patient-reported outcomes (PRO) data: a feasibility study in patients with multiple myeloma [J]. *Qual Life Res*, 2023, 32(8): 2281-2292.
- 15 Isaksen KT, Mastroianni MA, Rinde M, et al. A simplified frailty score predicts survival and can aid treatment-intensity decisions in older patients with DLBCL [J]. *Blood Adv*, 2021, 5(22): 4771-4782.
- 16 Merli F, Luminari S, Tucci A, et al. Simplified geriatric assessment in older patients with diffuse large B-cell lymphoma: the prospective elderly project of the fondazione Italiana linfomi [J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(11): 1214-1222.
- 17 Zhang H, Liu M, Li Q, et al. Evaluation of the safety and efficacy of humanized anti-CD19 chimeric antigen receptor T-cell therapy in older patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma based on the comprehensive geriatric assessment system [J]. *Leuk Lymphoma*, 2022, 63(2): 353-361.
- 18 Akhtar OS, Oloyede T, Brazauskas R, et al. Outcomes of older adults and frail patients receiving idecabtagene vicleucel: a CIBMTR study [J]. *Blood Adv*, 2024. 2024014970.
- 19 Akhtar OS, Sheeba BA, Azad F, et al. Safety and efficacy of anti-BCMA CAR-T cell therapy in older adults with multiple myeloma: A systematic review and meta-analysis [J]. *J Geriatr Oncol*, 2024, 15(2): 101628.
- 20 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.
- 21 Trando A, Ter-Zakarian A, Yeung P, et al. Outcomes of chimeric antigen receptor (CAR) T-Cell therapy in patients with large B-Cell lymphoma (LBCL): A single-Institution Experience [J]. *Cancers (Basel)*, 2023, 15(18): 4671.
- 22 Ram R, Grisariu S, Shargian-Alon L, et al. Toxicity and efficacy of chimeric antigen receptor T-cell therapy in patients with diffuse large B-cell lymphoma above the age of 70 years compared to younger patients - a matched control multicenter cohort study [J]. *Haematologica*, 2022, 107(5): 1111-1118.
- 23 Berning P, Shumilov E, Maulhardt M, et al. Chimeric antigen receptor-T cell therapy shows similar efficacy and toxicity in patients with diffuse large B-cell lymphoma aged 70 and older compared to younger patients: A multicenter cohort study [J]. *Hemasphere*, 2024, 8(3): e54.
- 24 Dreger P, Holtick U, Subklewe M, et al. Impact of age on outcome of CAR-T cell therapies for large B-cell lymphoma: the GLA/DRST experience [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2023, 58(2): 229-232.
- 25 Lin RJ, Lobaugh SM, Pennisi M, et al. Impact and safety of chimeric antigen receptor T-cell therapy in older, vulnerable patients with relapsed/refractory large B-cell lymphoma [J]. *Haematologica*, 2021, 106(1): 255-258.
- 26 Zettler ME, Feinberg BA, Phillips EG, et al. Real-world adverse events associated with CAR T-cell therapy among adults age ≥ 65 years [J]. *J Geriatr Oncol*, 2021, 12(2): 239-242.
- 27 Guffroy B. Real-world assessment of anti-CD19 CAR-T cells in patients aged 75 years and older with relapsed or refractory large B cell lymphoma: a lysa study from the DESCAR-T registry [J]. *EHA Library*, 2024, S242.
- 28 Neelapu SS, Jacobson CA, Oluwole OO, et al. Outcomes of older patients in ZUMA-1, a pivotal study of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma [J]. *Blood*, 2020, 135(23): 2106-2109.
- 29 Sano D, Nastoupil LJ, Fowler NH, et al. Safety of axicabtagene ciloleucel CD19 CAR T-cell therapy in elderly patients with relapsed or refractory large B-cell lymphoma [J]. *Blood*, 2018, 132(Suppl 1): 96-96.
- 30 Sano D, Lekakis L, Feng L, et al. Safety and efficacy of axicabtagene-ciloleucel (AXI-CEL) in older patients: results from the US lymphoma CAR-T consortium [J]. *Hematol Oncol*, 2019, 37(S2): 304-305.
- 31 Pasquini MC, Locke FL, Herrera AF, et al. Post-marketing use outcomes of an anti-CD19 chimeric antigen receptor (CAR) T cell therapy axicabtagene ciloleucel (Axi-Cel), for the treatment of large B cell lymphoma (LBCL) in the United States (US) [J]. *Blood*, 2019, 134(Suppl 1): 764-764.
- 32 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.
- 33 Sehgal A, Hoda D, Riedell PA, et al. Lisocabtagene maraleucel as second-line therapy in adults with relapsed or refractory large B-cell lymphoma who were not intended for haematopoietic stem cell transplantation (PILOT): an open-label, phase 2 study [J]. *Lancet Oncol*, 2022, 23(8): 1066-1077.
- 34 Houot R, Bachy E, Cartron G, et al. Axicabtagene ciloleucel as second-line therapy in large B cell lymphoma ineligible for autologous stem cell transplantation: a phase 2 trial [J]. *Nat Med*, 2023, 29(10): 2593-2601.
- 35 Du J, Wei R, Jiang S, et al. CAR-T cell therapy targeting B cell maturation antigen is effective for relapsed/refractory multiple myeloma, including cases with poor performance status [J]. *Am J Hematol*, 2022, 97(7): 933-941.
- 36 Tun AM, Patel RD, St-Pierre F, et al. Anti-CD19 chimeric antigen receptor T-cell therapy in older patients with relapsed or refractory large B-cell lymphoma: A multicenter study [J]. *Am J Hematol*, 2024, 99(9): 1712-1720.
- 37 Locke FL, Jacobson C, Ma L, et al. Real-world outcomes of axicabtagene ciloleucel (Axi-cel) for the treatment of large B-Cell lymphoma (LBCL): impact of age and specific organ dysfunction [J]. *Blood*, 2021, 138: 530.
- 38 Lin RJ, Kim SJ, Brown S, et al. Prospective geriatric assessment and geriatric consultation in CAR T-cell therapy for older patients with lymphoma [J]. *Blood Adv*, 2023, 7(14): 3501-3505.
- 39 Zhang L, Zeng X, He F, et al. Inflammatory biomarkers of frailty: A review [J]. *Exp Gerontol*, 2023, 179: 112253.
- 40 Locke FL, Rossi JM, Neelapu SS, et al. Tumor burden inflammation and product attributes determine outcomes of axicabtagene ciloleucel in large B-cell lymphoma [J]. *Blood Adv*, 2020, 4(19): 4898-4911.

Res Clin Endocrinol Metab,2020,34(2):101416.

9 Latif F,Tory K,Gnarr J,et al. Identification of the von hippel-lindau disease tumor suppressor gene[J]. Science,1993,260(5112):1317-1320.

10 Peng S,Zhang J,Tan X,et al. The VHL/HIF Axis in the development and treatment of pheochromocytoma/paraganglioma[J]. Front Endocrinol (Lausanne),2020,11:586857.

11 Arjumand W,Sultana S. Role of VHL gene mutation in human renal cell carcinoma[J]. Tumour Biol,2012,33(1):9-16.

12 Semenza GL. Hypoxia-inducible factors: mediators of cancer progression and targets for cancer therapy[J]. Trends Pharmacol Sci,2012,33(4):207-214.

13 Hoffman MA,Ohh M, Yang H, et al. von Hippel-Lindau protein mutants linked to type 2C VHL disease preserve the ability to downregulate HIF[J]. Hum Mol Genet,2001,10(10):1019-1027.

14 Rednam SP,Erez A,Druker Ht, et al. Von hippel-lindau and hereditary pheochromocytoma/paraganglioma syndromes: clinical features genetics and surveillance recommendations in childhood[J]. Clin Cancer Res,2017,23(12):e68-e75.

15 Chen F,Kishida T,Yao M,Hustad T,et al. Germline mutations in the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene: correlations with phenotype[J]. Hum Mutat,1995;5(1):66-75.

16 Nordstrom-O'Brien M,van der Luijt RB,van Rooijen E, et al. Genetic analysis of von Hippel-Lindau disease[J]. Hum Mutat,2010,31(5):521-537.

17 Tong AL,Zeng ZP,Li HZ,et al. von Hippel-Lindau gene mutation in non-syndromic familial pheochromocytomas[J]. Ann N Y Acad Sci,2006,1073:203-207.

18 Qi XP,Liu WT,Li JY, et al. p. N78S and p. R161Q germline mutations of the VHL gene are present in von hippel-lindau syndrome in two pedigrees[J]. Mol Med Rep,2013,8(3):799-805.

19 何丽,余学锋. 以少见表现为首发症状的 9 例嗜铬细胞瘤临床分析[J]. 内科急危重症杂志,2013,19(6):350-352.

20 Farrugia FA, Charalampopoulos A. Pheochromocytoma [J]. Endocr Regul,2019,53(3):191-212.

21 Li SR,Nicholson KJ,Mccoy KL, et al. Clinical and biochemical features of pheochromocytoma characteristic of von hippel-lindau syndrome[J]. World J Surg,2020,44(2):570-577.

22 Maher Eamonn R. Von Hippel-Lindau disease[J]. Curr Mol Med,2004,4(8):833-842.

(2022-11-05 收稿 2024-02-18 修回)

(上接第 170 页)

41 Huang X,Hussain B,Chang J. Peripheral inflammation and blood-brain barrier disruption: effects and mechanisms[J]. CNS Neurosci Ther,2021,27(1):36-47.

42 Bourbon E,Sesques P,Gossez M, et al. HLA-DR expression on monocytes and outcome of anti-CD19 CAR T-cell therapy for large B-cell lymphoma[J]. Blood Adv,2023,7(5):744-755.

43 苏琳,朱杨壮壮,焦肖宁,等. 肿瘤微环境中单核细胞样髓源抑制细胞 M-MDSCs 的免疫抑制作用及其相关治疗的研究进展[J]. 中国免疫学杂志,2021,37(20):2023-2530.

44 Marcos-Pérez D,Sánchez-Flores M,Maseda A,et al. Frailty in older adults is associated with plasma concentrations of inflammatory mediators but not with lymphocyte subpopulations[J]. Front Immunol,2018,9:1056.

45 Yates SJ,Cursio JF, Artz A, et al. Optimization of older adults by a geriatric assessment-guided multidisciplinary clinic before CAR T-cell therapy[J]. Blood Adv,2024,8(14):3785-3797.

46 Cappell KM,Kochenderfer JN. A comparison of chimeric antigen receptors containing CD28 versus 4-1BB costimulatory domains[J]. Nat Rev Clin Oncol,2021,18(11):715-727.

47 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.

48 Brudno JN,Kochenderfer JN. Current understanding and management of CAR T cell-associated toxicities[J]. Nat Rev Clin Oncol,2024,21(7):501-521.

49 Rejeski K,Perez A,Iacoboni G, et al. The CAR-HEMATOTOX risk-stratifies patients for severe infections and disease progression after CD19 CAR-T in R/R LBCL[J]. J Immunother Cancer,2022,10(5):e004475.

(2025-01-27 收稿 2025-02-25 修回)