

血液系统恶性肿瘤中嵌合抗原受体(CAR)-T细胞疗法相关凝血功能异常的研究进展

眭丹丹¹, 陈懿建^{2*}

¹赣南医科大学第一临床医学院, 江西 赣州

²赣南医科大学第一附属医院血液内科, 江西 赣州

收稿日期: 2025年8月26日; 录用日期: 2025年9月19日; 发布日期: 2025年9月28日

摘要

嵌合抗原受体(CAR)-T细胞疗法在血液系统恶性肿瘤治疗中显示出显著效果, 但伴随严重的毒副作用, 其相关凝血功能异常并发症发生率高, 可能进展为危及生命的情况, 严重影响患者的治疗效果和生存质量。CAR-T细胞疗法相关凝血功能异常的机制涉及炎症反应、血管内皮损伤、肝功能受损及血小板减少等, 需通过早期监测和个体化管理策略来改善患者预后。本文旨在综述CAR-T细胞疗法导致凝血异常的临床表现、潜在机制及其处理策略, 以期为临床实践提供有价值的参考, 帮助医务人员更好地应对这一挑战, 优化患者的治疗方案。

关键词

嵌合抗原受体(CAR)-T细胞疗法, 血液系统恶性肿瘤, 凝血功能异常, 病理生理机制, 治疗策略

Research Progress on Coagulation Abnormalities Associated with CAR-T Cell Therapy in Hematological Malignancies

Dandan Sui¹, Yijian Chen^{2*}

¹The First Clinical Medical College, Gannan Medical University, Ganzhou Jiangxi

²Department of Hematology, The First Affiliated Hospital of Gannan Medical University, Ganzhou Jiangxi

Received: August 26, 2025; accepted: September 19, 2025; published: September 28, 2025

*通讯作者。

文章引用: 眭丹丹, 陈懿建. 血液系统恶性肿瘤中嵌合抗原受体(CAR)-T细胞疗法相关凝血功能异常的研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(10): 228-236. DOI: 10.12677/acm.2025.15102749

Abstract

Chimeric antigen receptor T-cell (CAR-T) therapy has shown remarkable efficacy in the treatment of hematological malignancies. However, it is also associated with severe adverse events, particularly a high incidence of coagulation abnormalities, which may progress to life-threatening conditions. These complications significantly impact treatment outcomes and quality of life for patients. The mechanisms underlying CAR-T-related coagulopathy involve inflammatory responses, vascular endothelial injury, liver dysfunction, and thrombocytopenia. Early monitoring and individualized management strategies are needed to improve patient prognosis. This review aims to summarize the clinical manifestations, underlying mechanisms, and management strategies of coagulation abnormalities associated with CAR-T therapy, providing valuable references for clinical practice and helping medical staff better address this challenge and optimize patient treatment plans.

Keywords

Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy, Hematological Malignancies, Coagulation Abnormalities, Pathophysiological Mechanisms, Treatment Strategies

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

嵌合抗原受体(chimeric antigen receptor, CAR)-T 细胞疗法作为一种创新的免疫疗法,在血液系统恶性肿瘤的治疗中展现出了显著的疗效,极大地改变了血液系统恶性肿瘤的治疗和预后[1][2]。然而,尽管 CAR-T 细胞疗法带来了新的希望,但在临床应用过程中也伴随着一系列严重的副作用,细胞因子释放综合征(Cytokine Release Syndrome, CRS)和神经毒性是其主要的副作用,已经受到了大量的关注和研究,而相关的凝血功能异常则是一种仍未充分报道的并发症,也渐渐引起了越来越多的临床关注。研究表明,在接受 CAR-T 细胞治疗的患者中,高达 30%至 60%的患者会出现不同程度的凝血功能异常,在某些情况下,凝血功能异常可能进展为弥散性血管内凝血(Disseminated Intravascular Coagulation, DIC),这是一种急性且危及生命的并发症,通常伴随着严重的出血和器官功能障碍,严重影响患者的治疗效果和生存质量[3]。因此,进一步研究 CAR-T 细胞疗法相关凝血功能异常的机制,以及如何通过及时的干预措施来改善患者的预后,将对早期识别高危患者、优化治疗方案和提高临床疗效具有重要意义。

2022 年中国专家共识首次提出 CAR-T 细胞疗法相关凝血病(CAR-T-cell therapy-associated coagulopathy, CARAC)这一名词,定义为由血小板水平降低和凝血病造成的出血和/或血栓形成,主要发生在 CAR-T 细胞回输后 28 天内[4],可能与 CRS 的严重程度密切相关,二者之间存在一定的病理生理联系。严重的 CRS、异常的肝功能和较高的肿瘤负担是 CAR-T 相关凝血功能异常的重要风险因素[5][6]。CAR-T 细胞疗法相关凝血功能异常与 CRS 和神经毒性,构成了治疗中的三大主要毒性,这三者之间的关系非常复杂,往往相互影响。为此,本文将从多个维度对 CAR-T 细胞疗法相关凝血功能异常进行分析,探讨其临床表现、潜在的发病机制及管理策略,提高对该并发症的认识,为未来的研究提供新的思路,提高 CAR-T 细胞疗法的安全性和有效性。

2. CAR-T 细胞疗法相关凝血功能异常的临床表现

2.1. 出血倾向

CAR-T 细胞疗法在治疗血液系统恶性肿瘤方面取得了显著的成功,但也伴随着多种不良反应,其中出血倾向是一个重要的临床问题。研究表明,约有 30%~50% 的接受 CAR-T 治疗的患者会出现不同程度的凝血功能异常,主要表现为出血倾向[3] [5] [7]。出血倾向的机制主要与以下几个因素有关:首先,CRS 是 CAR-T 细胞疗法中常见的副作用,CRS 的发生会导致体内炎症反应增强,进而影响凝血机制,研究发现,IL-6 等细胞因子的升高会促进血管内皮细胞产生纤溶酶原激活抑制因子-1 (PAI-1),抑制纤溶作用,导致血液处于相对高凝状态,同时伴随纤维蛋白原的消耗[6] [8]。其次,肝功能异常也是导致出血倾向的重要因素,肝脏在合成凝血因子方面起着关键作用,肝功能受损会导致凝血因子合成减少,从而增加出血风险[5]。最后,肿瘤负担较重的患者往往伴随更严重的凝血功能障碍,这与肿瘤的生物特性及其对凝血系统的影响密切相关[9]。

2.2. 血栓形成

除了出血倾向,在 CAR-T 细胞疗法所致的高炎症状态下,血栓形成的风险可能会增加。接受 CAR-T 治疗的患者血栓事件的发生率、危险因素及时间分布已有多项研究进行探讨。系统性综述显示,在 CAR-T 细胞输注后的前 6 个月内,静脉血栓事件的累积发生率为 2.4% 每患者月,而超过 6 个月后风险显著下降至 0.1% 每患者月[10]。多中心回顾性研究进一步验证了这一时间分布特征,观察到中位血栓事件发生时间为输注后 23.5 天,其中 91% 为静脉事件,包括深静脉血栓形成(DVT)和肺栓塞(PE) [11]。危险因素分析表明,ICANS 的严重程度与血栓风险呈正相关,ICANS ≥ 3 级的患者中,血栓发生率显著升高(50% vs 16%) [12]。凝血功能紊乱指标如 D-二聚体峰值水平(>5 倍正常上限)被证实是独立危险因素,其与血管内皮损伤和全身炎症反应相关[11] [12]。此外,基线血小板计数降低($<100 \times 10^3/\mu\text{L}$)和淋巴细胞清除化疗导致的骨髓抑制可能加剧凝血失衡[12]。值得注意的是,CAR-T 相关血栓事件常伴随特定病理生理特征。约 60% 的病例在血栓发生时伴有消耗性凝血病表现,包括纤维蛋白原下降($<150 \text{ mg/dL}$)和凝血酶原时间延长(>15 秒) [12]。这些异常与细胞因子释放综合征(CRS)导致的全身高炎症状态相关,尽管 CRS 本身与血栓的直接相关性在亚组分析中未达统计学意义[10]。在 CAR-T 治疗后,临床上需要对患者进行严格的凝血监测,以便及时发现和处理血栓事件。

2.3. DIC

因患者基线特征(如肿瘤负荷、既往治疗线数)、CRS 严重程度及 DIC 诊断标准的不同,不同研究中接受 CAR-T 细胞疗法的患者 DIC 的发病率有较大的差异,从 7% 到 29% 不等[5] [7] [13]。近 50% 的早期凝血参数异常的患者会进一步发展为 DIC,症状可以是轻微的、自限性的,也可以发展为微循环障碍和微栓塞[3]。研究发现,超过一半的 DIC 患者会发展为多器官功能衰竭[7]。接受 axicabtagene ciloleucel 和 tisagenlecleucel 输注的患者发生 DIC 时,死亡率可高达 59.6% [14]。DIC 的发生率与 CRS 的严重程度相关,凝血功能障碍同时经历严重 CRS 的患者发生 DIC 的风险升高[13]。

3. CAR-T 细胞疗法相关凝血异常的潜在机制

3.1. 炎症反应驱动的凝血系统激活

炎症反应是 CAR-T 细胞疗法后常见的副作用之一,主要表现为 CRS,而后者常伴随凝血功能异常的发生,有研究发现 CAR-T 细胞疗法凝血功能异常的严重程度与 CRS 分级之间的关系呈正相关[3] [7]。

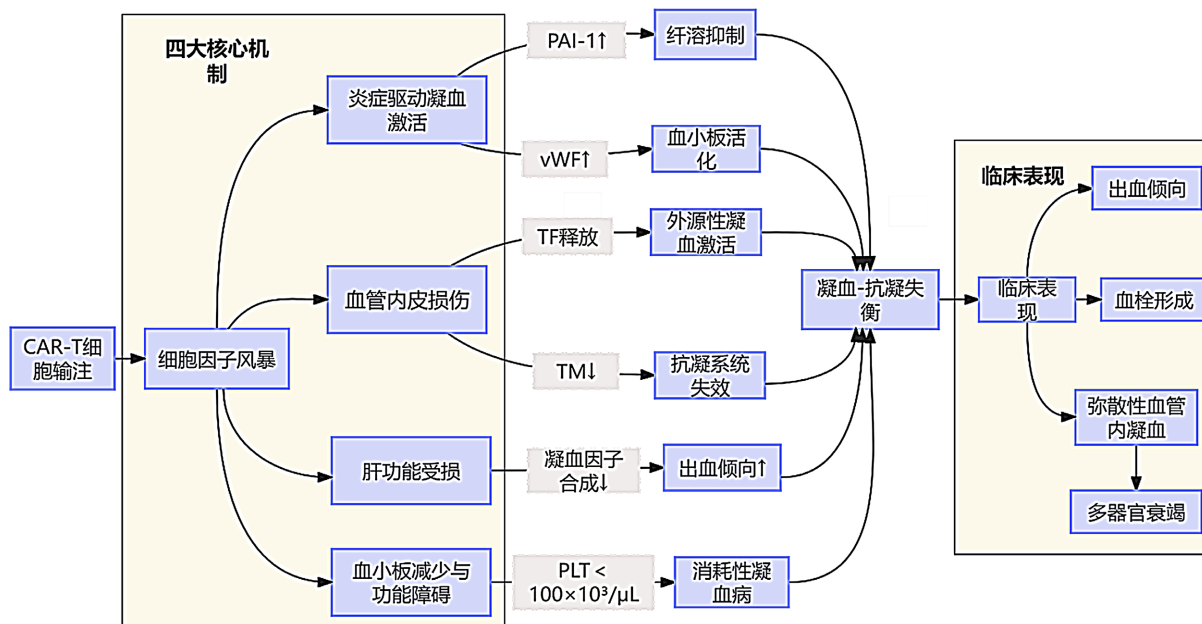


Figure 1. Schematic diagram of potential mechanisms of coagulation abnormalities related to CAR-T cell therapy

图 1. CAR-T 细胞疗法相关凝血异常潜在机制示意图

发生 CRS 时, 体内的炎症反应会导致大量细胞因子(如 IL-6、TNF- α 、IFN- γ 、IL-1 β 等)的释放, 这些细胞因子不仅促进了免疫反应, 还可能对凝血系统产生直接影响, 例如, IL-6 的升高与凝血因子(如凝血酶原和纤维蛋白原)的合成增加相关, 过度的炎症反应通过刺激单核细胞释放纤溶酶原激活物抑制剂-1 (PAI-1), 抑制纤溶系统, 从而导致血液高凝状态的形成[6] [7] [15]。此外, CRS 还可能引起内皮细胞的损伤, 导致血管通透性增加和微血管内凝血的发生[5] [16]; 此外, 研究发现, 在 CAR-T 细胞治疗后, IL-6 和 IL-1 β 等炎症因子可上调血管性血友病因子(vWF)的表达, 促进血小板活化及纤维蛋白原消耗, 并与 D-二聚体升高显著相关, 这些变化可能导致凝血功能异常的发生[5] [17] [18]。因此, 炎症反应与凝血系统激活之间的相互作用是 CAR-T 细胞疗法相关凝血异常的重要机制(见图 1)。

3.2. 血管内皮损伤在凝血异常中的关键作用

血管内皮细胞是血管最内层的结构, 直接与血液接触, 内皮细胞的损伤和激活与血栓形成密切相关, 在止血和抗凝的平衡中起到关键的作用, 因此血管内皮功能障碍是导致凝血功能异常的关键因素之一[19]。CAR-T 细胞治疗后的凝血功能异常的患者内皮细胞激活和功能障碍相关的生物标志物水平升高, 包括血管生成素 2 (Ang2)、Ang2 与 Ang1 比值、血管性血友病因子(vWF)、血浆可溶性血小板内皮细胞粘附分子-1 (sPECAM-1)和可溶性血管细胞粘附分子-1 (sVCAM-1) [3]; 另有证据表明, CRS 和 ICANS 的发生与血管内皮细胞的活化密切相关, CRS 和 ICANS 患者有显著的内皮活化表现, 包括炎症、凝血功能障碍和血管通透性增强, 而且血液疾病肿瘤患者在输注 CAR-T 细胞之前就存在内皮细胞损伤标志物的升高, 这些先前存在内皮细胞损伤的患者接受 CAR-T 治疗后并发 CRS 和 ICANS 的风险更高, 病情也更严重[20]-[22]。在 CRS 病理状态下, 大量促炎性细胞因子(如 IL-6、IFN- γ 、TNF- α), 通过下调血管内皮钙黏蛋白(VE-cadherin)破坏内皮细胞间的连接, 导致内皮屏障功能失调, 同时, 受损的内皮细胞磷脂酰丝氨酸(PS)外翻, 释放组织因子(TF)和血小板内皮细胞黏附分子-1 (PECAM-1), 激活内源性和外源性凝血途径, 增加凝血酶的生成, 并促进血小板黏附与聚集, 进一步加剧凝血异常; 损伤细胞释放的微粒(Microparticles, MPs)携带大量 TF 和磷脂, 进一步加速凝血级联反应[7] [18] [23] [24]。正

常内皮细胞通过表达血栓调节蛋白(TM)和硫酸肝素等抗凝物质维持血液流动性, CAR-T 相关炎症可导致血管内皮细胞血栓调节蛋白(TM)表达下调, 导致蛋白 C 抗凝系统功能障碍, 组织因子途径抑制物(TFPI)分泌减少, 纤溶酶原激活物抑制剂(PAI-1)过度表达, 抑制纤维蛋白溶解, 最终导致抗凝机制失效(见图 1), 进一步加剧凝血异常[25]-[27]。

3.3. 肝功能受损与凝血因子合成不足

CAR-T 治疗后引发的 CRS 导致 IL-6、TNF- α 等炎症因子大量释放, 直接损伤肝细胞, 肝脏作为凝血因子(如纤维蛋白原、凝血酶原、因子 V、VII、IX、X)和抗凝蛋白(抗凝血酶、蛋白 C/S)的主要合成器官, 其功能受损会显著降低凝血因子合成能力[5] [28]。研究显示, 血清 ALT 水平升高与凝血异常(如 DIC)显著相关, 提示肝细胞损伤是凝血功能异常的重要病理基础[5]。在 CRS 初期, IL-6 通过激活肝细胞 JAK-STAT 通路诱导急性期反应蛋白(如纤维蛋白原)合成增加, 以代偿凝血因子消耗, 然而, 托珠单抗(tocilizumab)阻断 IL-6 信号后, 这种代偿性纤维蛋白原合成被抑制, 导致低纤维蛋白原血症, 若同时存在肝功能异常(如转氨酶升高), 肝脏的急性期反应能力进一步受限, 加剧凝血因子合成不足[28]。肝功能异常不仅影响凝血因子合成, 还会导致抗凝蛋白(如抗凝血酶)和纤溶抑制物(如 α_2 -抗纤溶酶)生成减少, 这种双重缺陷使患者更易出现高凝状态向纤溶亢进的转变, 表现为 DIC 特征(见图 1), 临床数据显示, 29%的 CAR-T 治疗患者发生 DIC, 且其发生时间与肝功能异常和 CRS 高峰期同步, 提示了多因素协同作用导致凝血失衡的机制[5]。凝血功能异常通常在 CAR-T 输注后 10~13 天达到高峰, 与 CRS 峰值及肝功能异常起始时间重叠, 这表明 CRS 相关的全身炎症和肝损伤共同构成凝血异常的“时间窗”, 而及时监测 ALT、IL-6 和纤维蛋白原水平有助于早期识别高危患者[5] [28]。

3.4. 血小板减少与功能障碍

血小板在 CAR-T 细胞疗法相关凝血异常中显示出多方面的作用, 其数量变化和功能异常直接关联出血风险和疾病进展。Meta 分析显示, CAR-T 治疗后 45.8%的患者出现血小板减少, 可能与淋巴清除化疗、CAR-T 细胞直接损伤巨核细胞或抗体介导的血小板破坏有关[29]。在 CAR-T 治疗中, 56.6%的患者会出现凝血功能异常, 其中半数进展为 DIC [7], 这种消耗性凝血病的特征性改变包括血小板计数显著下降。一项回顾性研究发现, 发生出血事件的患者基线血小板中位数仅为 $86 \times 10^3/\mu\text{L}$, 显著低于未出血组的 $178 \times 10^3/\mu\text{L}$ ($P < 0.01$) [12]。此外, 输注后第 7 天和 14 天是血小板减少的高峰期, 与凝血功能紊乱的时间点高度吻合[30]。血小板动态变化与凝血并发症的严重程度密切相关, 研究显示, 血小板最低点每降低 $10 \times 10^9/\text{L}$, 可使出血风险增加 1.4 倍(OR 1.4, 95% CI 1.1~1.7) [12]。同时, 血小板减少还与内皮损伤标志物 PECAM-1 水平升高相关, 提示血小板消耗可能通过血管内皮激活途径加剧 CRS 相关的凝血病变[7]。此外, IL-6 通过抑制血小板生成素(TPO)信号通路, 进一步加剧血小板减少[18]。

多项研究将血小板纳入凝血异常的预测模型, IL-10 联合 EASIX 模型中, EASIX 评分公式($\text{LDH} \times \text{肌酐} / \text{血小板}$)中血小板作为分母, 评分 > 7.65 时, 出血事件风险增加 7 倍(aOR 7.06) [30]; 早期血液毒性预测模型(eIPM)中预处理血小板计数被确定为预测严重免疫效应细胞相关血液毒性(eICAHT)的关键指标, 其预测权重仅次于 ANC 和 LDH 水平[31]。低血小板状态会加重其他凝血异常的表现, 例如, 在发生严重神经毒性(ICANS ≥ 3 级)的患者中, 血小板减少与 D-二聚体升高(OR 4.2)、低纤维蛋白原血症(OR 3.8)等指标共同存在, 形成多重凝血通路紊乱的恶性循环[12]。此外, 也有研究表明血小板输注需求增加与 CRS 分级呈正相关, 反映出血小板消耗程度可作为 CRS 严重程度的生物标志物[7]。而且, 研究还发现, CAR-T 细胞治疗后, 血小板功能的改变与患者的预后密切相关, 延迟的血小板恢复可能预示着更差的生存率[32]。

4. CRS 及 ICANS 严重等级对凝血功能异常的影响及其管理

4.1. CRS 分级与凝血功能异常的关系

在接受 CAR-T 细胞治疗的患者中, CRS 与凝血功能异常之间的关系日益受到关注。研究表明, CRS 期间凝血功能异常的发生率为 34%~91%, 3 级及以上 CRS 患者的发生率可超过 90%, 严重程度从单纯的凝血参数异常到严重出血或 DIC, 并伴有危及生命的多器官功能障碍[3], 而且凝血功能异常的严重程度与 CRS 分级之间的关系呈正相关[7]。在 CAR-T 细胞治疗过程中, 凝血功能异常的发生通常是在细胞输注后的 1 个月内, 尤其是在治疗后的第 10 至 13 天之间, 正好与 CRS 的高峰期重叠[7] [9]。这表明, CRS 的严重程度与凝血功能异常之间存在一定的正相关关系, 进一步强调了对这类患者进行凝血监测的重要性。

针对 CRS 引发的凝血功能异常, 目前的管理策略包括使用抗 IL-6 药物(如托珠单抗)来减轻 CRS 的症状, 从而间接改善凝血状态。研究显示, 托珠单抗的使用可以导致纤维蛋白原水平的降低, 且其对凝血功能的影响在一定程度上与 CRS 的严重程度有关[28]。此外, 日常监测凝血参数以及在必要时采取干预措施(如补充凝血因子或使用抗凝药物)也被认为是有效的管理策略[7]。

4.2. ICANS 与凝血功能异常的潜在联系

ICANS 通常在接受 CAR-T 细胞治疗后出现, 主要表现为认知功能障碍、癫痫发作和脑水肿等神经系统症状, 这些症状的出现与 CRS 密切相关。近年来的研究显示, ICANS 的发生可能与炎症反应及血脑屏障的功能障碍有关, 这种障碍可能导致凝血因子和抗凝因子在脑内的异常平衡, 从而影响凝血状态[33]。此外, ICANS 的严重程度与凝血指标的异常存在一定的关联, 提示 ICANS 可能通过影响血脑屏障和系统性炎症反应来间接影响凝血功能[9]。

不同 CAR-T 靶点表达的差异可能导致神经毒性及凝血功能异常表现不同。以 CD19 和 CD22 CAR-T 细胞为例, 研究表明, 尽管两者在治疗 B 细胞恶性肿瘤方面均显示出良好的疗效, 但它们在神经毒性和凝血异常的发生率方面却存在显著差异, CD22 CAR-T 细胞治疗后, 患者的神经毒性相对较轻, 而 CD19 CAR-T 细胞则更易引发严重的 ICANS 和相关的凝血异常[18]。这种差异可能与不同靶点在神经系统中的表达特征有关, 进一步的研究需要探讨这些机制, 以便更好地理解不同 CAR-T 细胞治疗对患者凝血状态的影响。

5. CAR-T 细胞疗法相关凝血功能异常的治疗策略

CAR-T 细胞疗法相关凝血功能异常的临床管理策略需多维度干预, 首先早期监测尤为重要, 推荐在 CAR-T 输注后第 6~20 天每日监测凝血参数(PT、APTT、纤维蛋白原、D-二聚体), 尤其在 CRS 高峰期需特别关注[7] [13], 这对于及时发现和处理凝血功能异常至关重要; 此外, 对不同严重程度的凝血功能异常实行分级治疗, 轻度异常(纤维蛋白原 $> 1.5 \text{ g/L}$)可采用纤维蛋白原替代治疗, 例如补充新鲜冷冻血浆或纤维蛋白原浓缩物, 以纠正低纤维蛋白原血症[6] [7] [13], DIC 患者建议联合低分子肝素抗凝和冷沉淀输注, 文献显示该方案可使 56% 的 DIC 患者得到控制[7]; 其次, 控制与 CRS 及神经毒性相关的炎症反应至关重要, 这通常涉及皮质类固醇和 IL-6 受体拮抗剂的使用, 糖皮质激素特别推荐用于 ≥ 2 级 CRS 患者, 特别是伴有凝血障碍的患者[4], 使用糖皮质激素和/或托珠单抗后, 凝血参数异常和出血症状有所改善[7] [34]; 再者肝保护, 对于 ALT > 3 倍正常值上限者, 需加强保肝治疗以维持凝血因子合成功能[5] [17]。

近年来, 针对 CAR-T 细胞疗法相关凝血功能异常的新兴治疗方法正在不断发展, 研究表明, 利用纳

米技术可以改善 CAR-T 细胞的输送和靶向, 从而减少治疗过程中的副作用, 包括凝血功能异常, 纳米颗粒可以有效地携带抗凝药物, 直接作用于肿瘤微环境, 从而降低全身性副作用的风险[35]。此外, 针对 CAR-T 细胞的基因工程改造也在进行中, 目的是增强其抗肿瘤活性的同时, 降低对凝血系统的影响[36]。

在 CAR-T 细胞治疗中, 管理凝血功能异常需要个体化和多学科的方案, 以满足患者的特定需求。患者的个体差异使得凝血异常表现各异, 标准化治疗方案复杂[37]; 此外, 许多患者在治疗期间可能合并其他基础疾病, 如肝功能不全或肾功能障碍, 这进一步增加了凝血功能异常的风险和管理难度[9]; 其次, 临床医生需要在治疗效果与副作用之间进行权衡, 使用抗凝药物可能会增加出血风险, 而不使用则可能导致血栓形成, 因此, 制定个体化的治疗方案尤为重要, 医生需根据患者具体情况, 灵活调整治疗策略, 以达到最佳治疗效果[35]。

6. 总结与展望

CAR-T 细胞输注后凝血功能异常的发生率高, 逐渐成为影响患者安全性与预后的重要因素之一。研究显示, 凝血功能异常在 CRS 高峰期尤为显著, 其复杂的发生机制涉及多种生理和病理因素, 如炎症反应、血管内皮损伤、肝功能受损及血小板异常等(见图 1)。理解这些机制对于制定有效的预防和治疗策略至关重要。

针对当前的研究进展, 有几个关键科学问题亟待解决。首先, 开发高特异性预测生物标志物, 实现凝血异常的早期识别, 将有助于及时干预和治疗。高特异性生物标志物可以聚焦于与 CAR-T 细胞疗法相关凝血异常具有病理生理学关联性的分子或指标, 如内皮损伤相关标志物、凝血系统激活标志物、炎症因子与细胞因子等。将这些生物标志物纳入个性化治疗方案中, 能够为患者提供更为精准的治疗调整, 降低严重凝血事件的风险。

此外, CAR-T 细胞疗法引发的凝血功能异常与内皮细胞损伤密切相关, 因此, 靶向内皮保护的 CAR-T 细胞设计成为未来技术发展的一个重要方向。通过优化 CAR-T 细胞的设计, 使其在发挥抗肿瘤作用的同时能够保护内皮细胞, 可能会显著降低凝血障碍的发生率。此外, 调节内皮细胞的功能, 增强其对炎症因子的抵御能力, 有助于降低因 CRS 引发的凝血功能异常。

总之, CAR-T 细胞疗法相关的凝血功能异常问题是一个多因素交织的复杂课题。通过不断探索和解决关键科学问题, 推动研究的深入, 我们有望在未来实现更为安全、高效的 CAR-T 细胞治疗, 为血液系统恶性肿瘤患者带来新的希望和更好的生活质量。

基金项目

国家自然科学基金项目(No. 8246010388)。

参考文献

- [1] Sterner, R.C. and Sterner, R.M. (2021) CAR-T Cell Therapy: Current Limitations and Potential Strategies. *Blood Cancer Journal*, 11, Article No. 69. <https://doi.org/10.1038/s41408-021-00459-7>
- [2] Brudno, J.N. and Kochenderfer, J.N. (2024) Current Understanding and Management of CAR T Cell-Associated Toxicities. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 21, 501-521. <https://doi.org/10.1038/s41571-024-00903-0>
- [3] Peng, X., Zhang, X., Zhao, M., Chang, D., Yang, L., Mei, H., et al. (2024) Coagulation Abnormalities Associated with CAR-T-Cell Therapy in Haematological Malignancies: A Review. *British Journal of Haematology*, 205, 420-428. <https://doi.org/10.1111/bjh.19583>
- [4] Mei, H., Chen, F., Han, Y., Hou, M., Huang, H., Huang, X., et al. (2022) Chinese Expert Consensus on the Management of Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy-Associated Coagulopathy. *Chinese Medical Journal*, 135, 1639-1641. <https://doi.org/10.1097/cm9.0000000000002288>
- [5] Liu, R., Lv, Y., Hong, F., Zhao, W., Lei, B., Liu, J., et al. (2023) A Comprehensive Analysis of Coagulopathy during

- Anti-B Cell Maturation Antigen Chimeric Antigen Receptor-t Therapy in Multiple Myeloma, a Retrospective Study Based on LEGEND-2. *Hematological Oncology*, **41**, 704-717. <https://doi.org/10.1002/hon.3155>
- [6] Arai, Y. (2022) Coagulopathy Related to CAR-T Cell Therapy. *Rinsho Ketsueki*, **63**, 1205-1211.
- [7] Jiang, H., Liu, L., Guo, T., Wu, Y., Ai, L., Deng, J., *et al.* (2019) Improving the Safety of CAR-T Cell Therapy by Controlling Crs-Related Coagulopathy. *Annals of Hematology*, **98**, 1721-1732. <https://doi.org/10.1007/s00277-019-03685-z>
- [8] Yamasaki-Morita, M., Arai, Y., Ishihara, T., Onishi, T., Shimo, H., Nakanishi, K., *et al.* (2022) Relative Hypercoagulation Induced by Suppressed Fibrinolysis after Tisagenlecleucel Infusion in Malignant Lymphoma. *Blood Advances*, **6**, 4216-4223. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2022007454>
- [9] Jess, J., Yates, B., Dulau-Florea, A., Parker, K., Inglefield, J., Lichtenstein, D., *et al.* (2023) CD22 CAR T-Cell Associated Hematologic Toxicities, Endothelial Activation and Relationship to Neurotoxicity. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, **11**, e005898. <https://doi.org/10.1136/jitc-2022-005898>
- [10] Bindal, P., Patell, R., Chiasakul, T., Lauw, M.N., Ko, A., Wang, T., *et al.* (2024) A Meta-Analysis to Assess the Risk of Bleeding and Thrombosis Following Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy: Communication from the ISTH SSC Subcommittee on Hemostasis and Malignancy. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, **22**, 2071-2080. <https://doi.org/10.1016/j.jth.2024.03.021>
- [11] Schorr, C., Forindez, J., Espinoza-Gutierrez, M., Mehta, R., Grover, N. and Perna, F. (2023) Thrombotic Events Are Unusual Toxicities of Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapies. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article No. 8349. <https://doi.org/10.3390/ijms24098349>
- [12] Johnsrud, A., Craig, J., Baird, J., Spiegel, J., Muffly, L., Zehnder, J., *et al.* (2021) Incidence and Risk Factors Associated with Bleeding and Thrombosis Following Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy. *Blood Advances*, **5**, 4465-4475. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2021004716>
- [13] Wang, Y., Qi, K., Cheng, H., Cao, J., Shi, M., Qiao, J., *et al.* (2020) Coagulation Disorders after Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy: Analysis of 100 Patients with Relapsed and Refractory Hematologic Malignancies. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, **26**, 865-875. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2019.11.027>
- [14] Song, Z., Tu, D., Tang, G., Liu, N., Tai, Z., Yang, J., *et al.* (2023) Hemophagocytic Lymphohistiocytosis and Disseminated Intravascular Coagulation Are Underestimated, but Fatal Adverse Events in Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy. *Haematologica*, **108**, 2067-2079. <https://doi.org/10.3324/haematol.2022.281455>
- [15] Wang, J. and Doran, J. (2021) The Many Faces of Cytokine Release Syndrome-Related Coagulopathy. *Clinical Hematology International*, **3**, 3-12. <https://doi.org/10.2991/chi.k.210117.001>
- [16] Yang, Y., Peng, H., Wang, J. and Li, F. (2024) New Insights into CAR T-Cell Hematological Toxicities: Manifestations, Mechanisms, and Effective Management Strategies. *Experimental Hematology & Oncology*, **13**, Article No. 110. <https://doi.org/10.1186/s40164-024-00573-9>
- [17] Dong, R., Wang, Y., Lin, Y., Sun, X., Xing, C., Zhang, Y., *et al.* (2022) The Correlation Factors and Prognostic Significance of Coagulation Disorders after Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy in Hematological Malignancies: A Cohort Study. *Annals of Translational Medicine*, **10**, 975-975. <https://doi.org/10.21037/atm-22-3814>
- [18] Perna, F., Parekh, S., Diorio, C., Smith, M., Subklewe, M., Mehta, R., *et al.* (2024) CAR T-Cell Toxicities: From Bedside to Bench, How Novel Toxicities Inform Laboratory Investigations. *Blood Advances*, **8**, 4348-4358. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2024013044>
- [19] Iba, T. and Levy, J.H. (2018) Inflammation and Thrombosis: Roles of Neutrophils, Platelets and Endothelial Cells and Their Interactions in Thrombus Formation during Sepsis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, **16**, 231-241. <https://doi.org/10.1111/jth.13911>
- [20] Hay, K.A., Hanafi, L., Li, D., Gust, J., Liles, W.C., Wurfel, M.M., *et al.* (2017) Kinetics and Biomarkers of Severe Cytokine Release Syndrome after CD19 Chimeric Antigen Receptor-Modified T-Cell Therapy. *Blood*, **130**, 2295-2306. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-06-793141>
- [21] Mackall, C.L. and Miklos, D.B. (2017) CNS Endothelial Cell Activation Emerges as a Driver of CAR T Cell-Associated Neurotoxicity. *Cancer Discovery*, **7**, 1371-1373. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.cd-17-1084>
- [22] Gust, J., Hay, K.A., Hanafi, L., Li, D., Myerson, D., Gonzalez-Cuyar, L.F., *et al.* (2017) Endothelial Activation and Blood-Brain Barrier Disruption in Neurotoxicity after Adoptive Immunotherapy with CD19 CAR-T Cells. *Cancer Discovery*, **7**, 1404-1419. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.cd-17-0698>
- [23] Jing, H., Zuo, N., Novakovic, V.A. and Shi, J. (2022) The Central Role of Extracellular Vesicles in the Mechanisms of Thrombosis in COVID-19 Patients with Cancer and Therapeutic Strategies. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, **9**, Article ID: 792335. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.792335>
- [24] Shafaghat, Z., Ghomi, A.K., Khorramdelazad, H. and Safari, E. (2023) Purinergic Signaling: Decoding Its Role in COVID-19 Pathogenesis and Promising Treatment Strategies. *Inflammopharmacology*, **31**, 3005-3020.

- <https://doi.org/10.1007/s10787-023-01344-4>
- [25] Higuchi, Y., Kubota, T., Koyanagi, M., Maeda, T., Feldman, A.M. and Makino, N. (2012) Upregulation of Anticoagulant Proteins, Protein S and Tissue Factor Pathway Inhibitor, in the Mouse Myocardium with Cardio-Specific TNF- α Over-expression. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, **302**, H2352-H2362. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.01026.2011>
 - [26] Wojtukiewicz, M.Z., Mysliwiec, M., Matuszewska, E., Sulkowski, S., Zimnoch, L., Politynska, B., *et al.* (2021) Imbalance in Coagulation/Fibrinolysis Inhibitors Resulting in Extravascular Thrombin Generation in Gliomas of Varying Levels of Malignancy. *Biomolecules*, **11**, Article No. 663. <https://doi.org/10.3390/biom11050663>
 - [27] Wu, Z., Liu, M., Liang, M. and Fu, J. (2012) Sirt1 Protects against Thrombomodulin Down-Regulation and Lung Coagulation after Particulate Matter Exposure. *Blood*, **119**, 2422-2429. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-04-350413>
 - [28] Perl, M., Herfeld, K., Harrer, D.C., Höpting, M., Schweiger, M., Sterz, U., *et al.* (2024) Tocilizumab Administration in Cytokine Release Syndrome Is Associated with Hypofibrinogenemia after Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy for Hematologic Malignancies. *Haematologica*, **109**, 2969-2977. <https://doi.org/10.3324/haematol.2023.284564>
 - [29] Xia, Y., Tang, L. and Hu, Y. (2023) The Risk Factors for Coagulation Disorder of Chimeric Antigen Receptor-T Cell Therapy in Patients with Hematological Tumors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Technology and Health Care*, **31**, 2363-2380. <https://doi.org/10.3233/thc-220537>
 - [30] Wang, X., Li, C., Luo, W., Zhang, Y., Huang, Z., Xu, J., *et al.* (2023) IL-10 plus the EASIX Score Predict Bleeding Events after Anti-Cd19 CAR T-Cell Therapy. *Annals of Hematology*, **102**, 3575-3585. <https://doi.org/10.1007/s00277-023-05477-y>
 - [31] Liang, E.C., Huang, J.J., Portuguese, A.J., Ortiz-Maldonado, V., Albittar, A., Wuliji, N., *et al.* (2025) Development and Validation of Predictive Models of Early Immune Effector Cell-Associated Hematotoxicity. *Blood Advances*, **9**, 606-616. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2024014455>
 - [32] Li, Z., Que, Y., Wang, D., Lu, J., Li, C., Xu, M., *et al.* (2023) Recovery-Model: A Model for CAR T-Cell-Related Thrombocytopenia in Relapsed/refractory Multiple Myeloma. *Thrombosis Research*, **227**, 62-70. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2023.05.016>
 - [33] Ponnappalli, A., Arora, A.K. and Soubani, A.O. (2025) Critical Care Considerations of Chimeric Antigen Receptor (CAR) T-Cell Therapy. *Respiratory Medicine*, **238**, Article ID: 107958. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2025.107958>
 - [34] Shao, M., Yu, Q., Teng, X., Guo, X., Wei, G., Xu, H., *et al.* (2021) CRS-Related Coagulopathy in BCMA Targeted CAR-T Therapy: A Retrospective Analysis in a Phase I/II Clinical Trial. *Bone Marrow Transplantation*, **56**, 1642-1650. <https://doi.org/10.1038/s41409-021-01226-9>
 - [35] Hu, K., Huang, Y., Hu, Y. and Huang, H. (2022) Progress on CAR-T Cell Therapy for Hematological Malignancies. *Journal of Zhejiang University (Medical Sciences)*, **51**, 192-203. <https://doi.org/10.3724/zdxbyxb-2022-0055>
 - [36] Keshavarz, A., Salehi, A., Khosravi, S., Shariati, Y., Nasrabadi, N., Kahrizi, M.S., *et al.* (2022) Recent Findings on Chimeric Antigen Receptor (CAR)-Engineered Immune Cell Therapy in Solid Tumors and Hematological Malignancies. *Stem Cell Research & Therapy*, **13**, Article No. 482. <https://doi.org/10.1186/s13287-022-03163-w>
 - [37] Su, M., Zhang, Z., Jiang, P., Wang, X., Tong, X. and Wu, G. (2024) CAR-T-Cell Therapy Based on Immune Checkpoint Modulation in the Treatment of Hematologic Malignancies. *Cell Transplantation*, **33**, 1-11. <https://doi.org/10.1177/09636897241293964>