

# CAR-T细胞治疗儿童复发/难治性B-ALL感染并发症及免疫重建特征分析

田孝彤, 潘显超, 张坤龙\*, 谢志伟\*

安徽医科大学第二附属医院儿科, 安徽 合肥

收稿日期: 2026年3月21日; 录用日期: 2026年4月16日; 发布日期: 2026年4月21日

## 摘要

目的: 探讨接受嵌合抗原受体T细胞(CAR-T)治疗的儿童复发/难治性B细胞急性淋巴细胞白血病(r/r B-ALL)患者感染并发症的发生率、病原体分布、危险因素及免疫重建特征。方法: 回顾性分析22例接受CAR-T治疗儿童的临床资料, 根据回输后30天内是否发生感染分为早期感染组(n=9)和非感染组(n=13)。收集患者基线特征、CAR-T治疗参数、实验室指标及临床结局。采用Mann-Whitney U检验、Fisher精确检验及单因素Logistic回归分析早期感染的危险因素。动态监测CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>T细胞计数及免疫球蛋白水平。结果: 早期感染发生率为40.9% (9/22), 晚期感染发生率为27.3% (6/22)。早期感染以呼吸道感染(67%)和细菌感染(75%)为主, 晚期感染则以病毒感染(45%)占比升高为特征。单因素分析显示, CRS分级 ≥ 2 (OR = 40.11, 95%CI: 1.89~852.96, P = 0.002)、ICANS分级 ≥ 2 (OR = 22.09, 95%CI: 1.01~483.28, P = 0.017)、托珠单抗使用(OR = 29.36, 95%CI: 1.41~613.49, P = 0.006)及糖皮质激素使用(OR = 50.14, 95%CI: 2.24~1121.42, P = 0.001)与早期感染显著相关。感染组CAR-T前淋巴细胞计数显著低于非感染组[0.05 (0.03~0.09) vs 0.14 (0.07~0.18) × 10<sup>9</sup>/L, P = 0.016], 但因完全分离无法估计OR值。CAR-T输注后CD4<sup>+</sup>T细胞及免疫球蛋白水平持续低下, 提示长期免疫缺陷, 与晚期病毒感染风险升高相吻合。结论: CAR-T治疗后早期感染风险较高, CRS/ICANS分级 ≥ 2、托珠单抗及糖皮质激素的使用、基线淋巴细胞减少与早期感染风险显著相关, 可能是潜在的预测指标; 晚期感染以病毒感染为主, 可能与持续的免疫重建延迟有关。CAR-T输注后观察到持续的CD4<sup>+</sup>T细胞减少和体液免疫缺陷, 提示需加强感染监测和预防策略。

## 关键词

CAR-T细胞治疗, 儿童, B-ALL, 感染, 危险因素, 免疫重建

## Analysis of Infectious Complications and Immune Reconstitution Characteristics in Pediatric Relapsed/Refractory B-ALL Treated with CAR-T Cell Therapy

\*通讯作者。

文章引用: 田孝彤, 潘显超, 张坤龙, 谢志伟. CAR-T细胞治疗儿童复发/难治性B-ALL感染并发症及免疫重建特征分析[J]. 临床医学进展, 2026, 16(4): 4069-4078. DOI: 10.12677/acm.2026.1641674

**Xiaotong Tian, Xianchao Pan, Kunlong Zhang\*, Zhiwei Xie\***

Department of Pediatrics, The Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei Anhui

Received: March 21, 2026; accepted: April 16, 2026; published: April 21, 2026

**Abstract**

**Objective:** To investigate the incidence, pathogen distribution, risk factors, and immune reconstitution features of infectious complications in pediatric patients with relapsed/refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia (r/r B-ALL) receiving chimeric antigen receptor T-cell (CAR-T) therapy. **Methods:** Clinical data of 22 children treated with CAR-T were retrospectively analyzed. Patients were divided into early infection group (n = 9) and non-infection group (n = 13) based on whether infection occurred within 30 days after infusion. Baseline characteristics, CAR-T treatment parameters, laboratory indicators, and clinical outcomes were collected. Mann-Whitney U test, Fisher's exact test, and univariate logistic regression were used to analyze risk factors for early infection. Dynamic monitoring of CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> T-cell counts and immunoglobulin levels was performed. **Results:** The incidence of early infection was 40.9% (9/22), and that of late infection was 27.3% (6/22). Early infections were predominantly respiratory tract infections (67%) and bacterial infections (75%), while late infections were characterized by an increased proportion of viral infections (45%). Univariate analysis showed that CRS grade  $\geq 2$  (OR = 40.11, 95%CI: 1.89~852.96, P = 0.002), ICANS grade  $\geq 2$  (OR = 22.09, 95%CI: 1.01~483.28, P = 0.017), use of tocilizumab (OR = 29.36, 95%CI: 1.41~613.49, P = 0.006), and use of corticosteroids (OR = 50.14, 95%CI: 2.24~1121.42, P = 0.001) were significantly associated with early infection. The pre-CAR-T lymphocyte count in the infection group was significantly lower than that in the non-infection group [0.05 (0.03~0.09) vs 0.14 (0.07~0.18)  $\times 10^9/L$ , P = 0.016], but the odds ratio could not be estimated due to complete separation. Persistent low levels of CD4<sup>+</sup> T cells and immunoglobulins after CAR-T infusion suggested long-term immune deficiency, consistent with the increased risk of late viral infections. **Conclusion:** The risk of early infection after CAR-T therapy appears to be elevated. CRS grade  $\geq 2$ , ICANS grade  $\geq 2$ , use of tocilizumab and corticosteroids, and baseline lymphopenia were significantly associated with early infection risk and may serve as potential predictive indicators. Late infections were predominantly viral and may be associated with delayed immune reconstitution. Persistent CD4<sup>+</sup> T-cell lymphopenia and humoral immune deficiency following CAR-T infusion suggest the need for enhanced infection surveillance and preventive strategies.

**Keywords**

CAR-T Cell Therapy, Children, B-ALL, Infection, Risk Factors, Immune Reconstitution

Copyright © 2026 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 T 细胞(CAR-T)疗法已大幅度改变复发/难治性 B 细胞急性淋巴细胞白血病(r/r B-ALL)的治疗格局, 完全缓解率可达 80%~90% [1]-[3]。然而, 感染性并发症仍是 CAR-T 治疗后重要的非复发死亡原因之一[4] [5]。CAR-T 相关感染的风险源自多个方面: 疾病本身导致的免疫功能受损、预处理化疗引起的骨髓抑制、CAR-T 细胞扩增引发的 B 细胞发育不全(B 细胞再生障碍)、以及细胞因子释放综合征(CRS)和

免疫效应细胞相关神经毒性综合征(ICANS)治疗中使用的免疫抑制药物(如托珠单抗、糖皮质激素) [6]。

既往研究表明, CAR-T 治疗后感染发生率约为 23%~42%, 早期感染( $\leq 30$  天)以细菌感染为主, 而晚期感染则以病毒感染更为常见[7] [8]。但在儿童 r/r B-ALL 人群中, 关于早期感染的危险因素及免疫重建动态的数据仍相对有限。本研究回顾性分析 22 例接受 CD19/CD22 CAR-T 治疗的儿童患者的临床资料, 旨在探讨早期感染的发生率、病原体分布、危险因素, 并描述输注后 T 细胞亚群及免疫球蛋白的动态变化, 为临床感染预防和监测策略的优化提供依据。

## 2. 材料与方法

### 2.1. 研究对象

回顾性纳入 2020 年 4 月至 2023 年 4 月在安徽医科大学第二附属医院儿科医院接受 CD19/CD22 CAR-T 治疗的 r/r B-ALL 儿童患者。纳入标准: (1) 年龄  $\leq 18$  岁; (2) 确诊为 CD19 及 CD22 阳性 B-ALL, 且符合复发或难治性定义; (3) 接受 CD19/CD22 双靶点 CAR-T 细胞输注; (4) 临床资料完整。排除标准: (1) CAR-T 输注前存在活动性感染; (2) 随访时间  $< 30$  天(除死亡外)。

### 2.2. 数据收集

收集患者基线资料包括: 年龄、性别、复发类型(早期复发: 缓解期  $< 18$  个月; 晚期复发: 缓解期  $\geq 18$  个月; 难治性)、髓外复发史、CAR-T 输注剂量、是否二次输注。输注前实验室指标包括: 骨髓原始细胞比例、中性粒细胞计数、淋巴细胞计数、CD4<sup>+</sup>T 细胞计数、CD8<sup>+</sup>T 细胞计数、CD19<sup>+</sup>B 细胞计数、NK 细胞计数、调节性 T 细胞(Treg)比例、免疫球蛋白 G/A/M 水平。临床结局包括: CRS 分级、ICANS 分级、托珠单抗及糖皮质激素使用情况、早期感染( $\leq 30$  天)发生情况。

### 2.3. 感染定义

早期感染定义为 CAR-T 回输后 $\leq 30$  天发生的感染, 晚期感染定义为回输后 31~90 天发生的感染。感染部位分为: 呼吸道感染、血流感染、中枢神经系统感染、腹腔感染等。病原体分为: 细菌、病毒、真菌。感染诊断依据临床症状、影像学及微生物学检查结果综合判断。

### 2.4. 免疫重建监测

分别于 CAR-T 输注前、输注后第 30 天、60 天、90 天、180 天、360 天、540 天、720 天检测外周血 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>T 细胞计数及免疫球蛋白 G、M 水平。

### 2.5. 统计学方法

采用 SPSS 26.0 和 R 软件(4.2.1)进行统计分析。连续变量以中位数(四分位距)表示, 组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。分类变量以例数(百分比)表示, 组间比较采用 Fisher 精确检验。单因素 Logistic 回归分析早期感染的危险因素, 对于存在零单元格的变量, 采用 Haldane-Anscombe 校正(每格加 0.5)计算比值比(OR)及 95% 置信区间(CI)。采用 Spearman 相关分析评估变量间相关性。双侧  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 3. 结果

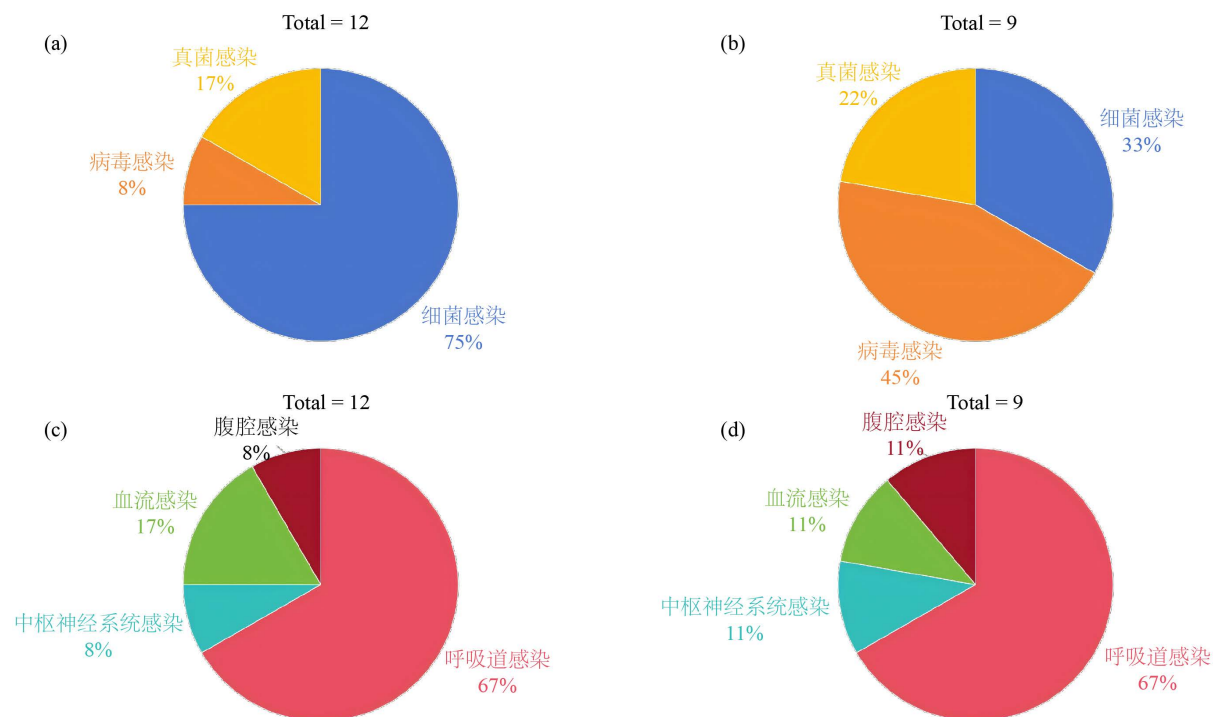
### 3.1. 患者基线特征

共纳入 22 例接受 CAR-T 治疗的 r/r B-ALL 患儿, 其中男 11 例(50.0%), 女 11 例(50.0%); 中位年龄

7.5岁(范围1.3~19.6岁)。早期复发8例(36.4%),晚期复发13例(59.1%),难治性1例(4.5%)。CAR-T输注剂量中位 $6.7 \times 10^6/\text{kg}$ (范围 $0.55 \sim 10.0 \times 10^6/\text{kg}$ )。输注前骨髓原始细胞比例中位4%(范围0~85%),CD19<sup>+</sup>B细胞计数中位64 cells/ $\mu\text{L}$ (范围0~774 cells/ $\mu\text{L}$ ),IgG水平中位8.5 g/L(范围1.8~14.6 g/L)。临床疗效方面,完全缓解及部分缓解率为86.4%(19/22),CRS $\geq 3$ 级4例(18.2%),ICANS $\geq 3$ 级3例(13.6%),死亡7例(31.8%)。9例患者(40.9%)发生12次早期感染,6例患者(27.3%)发生9次晚期感染。

### 3.2. 感染发生率及病原体分布

22例患者中,9例患者(40.9%)在CAR-T输注后30天内发生12次感染,6例患者(27.3%)在CAR-T输注后30~90天内发生9次感染。12次早期感染病原体分布为细菌感染占75%(9/12),病毒感染占8%(1/12),真菌感染占17%(2/12)(见图1(a))。9次晚期感染病原体分布为细菌感染占33%(3/9),病毒感染占45%(4/9),真菌感染占22%(2/9)(见图1(b));早期感染部位分布为呼吸道感染占67%(8/12),血流感染占17%(2/12),中枢神经系统感染占8%(1/12),腹腔感染占8%(1/12)(见图1(c))。晚期感染部位分布为呼吸道感染占67%(6/9),血流感染占11%(1/9),中枢神经系统感染占11%(1/9),腹腔感染占11%(1/9)(见图1(d))。



注: (a) 早期感染病原体分布; (b) 晚期感染病原体分布; (c) 早期感染部位分布; (d) 晚期感染部位分布。

**Figure 1.** Distribution of infection sites and pathogens

**图 1.** 感染部位及病原体分布图

### 3.3. 早期感染的危险因素分析

#### 3.3.1. 基线特征比较

本研究共纳入22例接受CAR-T治疗的患者,其中早期感染组(CAR-T回输后30天内发生感染)9例(40.9%),非感染组13例(59.1%)。感染组中位年龄为6.0岁(IQR: 5.0~7.0),非感染组中位年龄为8.0岁(IQR: 6.0~12.0),两组年龄差异无统计学意义( $P = 0.107$ )。两组在性别构成(男性: 44.4% vs 53.8%,  $P =$

1.000)、复发类型、髓外复发史等方面差异均无统计学意义。

### 3.3.2. 连续变量分组比较

连续变量采用中位数(四分位距)描述,组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。结果见表 1。感染组 CAR-T 前淋巴细胞计数显著低于非感染组[中位数 0.05 vs  $0.14 \times 10^9/L$ ,  $P = 0.016$ ]。感染组 CAR-T 输注剂量有低于非感染组的趋势( $4.20$  vs  $7.00 \times 10^6/kg$ ,  $P = 0.071$ )。感染组 CAR-T 前 CD19<sup>+</sup>B 细胞计数亦有低于非感染组的趋势( $9.00$  vs  $88.50$  cells/ $\mu L$ ,  $P = 0.069$ )。其余连续变量两组间差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。

**Table 1.** Comparison of continuous variables among groups [M(P<sub>25</sub>~P<sub>75</sub>)]

**表 1.** 连续变量分组比较[M(P<sub>25</sub>~P<sub>75</sub>)]

变量	感染组(n = 9)	非感染组(n = 13)	P 值
年龄(岁)	6.00 (5.00~7.00)	8.00 (6.00~12.00)	0.107
CAR-T 输注剂量( $\times 10^6/kg$ )	4.20 (2.30~8.50)	7.00 (5.75~8.90)	0.071
CAR-T 前骨髓原始细胞(%)	0.14 (0.01~0.23)	0.04 (0.01~0.21)	0.547
CAR-T 前中性粒细胞计数( $\times 10^9/L$ )	0.82 (0.52~1.41)	1.34 (0.13~1.92)	0.947
CAR-T 前淋巴细胞计数( $\times 10^9/L$ )	0.05 (0.03~0.09)	0.14 (0.07~0.18)	<b>0.016</b>
CAR-T 前 CD4 <sup>+</sup> T 细胞计数(cells/ $\mu L$ )	185.00 (92.00~412.00)	466.00 (307.00~788.00)	0.125
CAR-T 前 CD8 <sup>+</sup> T 细胞计数(cells/ $\mu L$ )	408.00 (192.00~552.00)	298.00 (248.00~687.00)	0.738
CAR-T 前 CD19 <sup>+</sup> B 细胞计数(cells/ $\mu L$ )	9.00 (4.50~12.50)	88.50 (52.75~203.50)	0.069
CAR-T 前 NK 细胞计数(cells/ $\mu L$ )	46.00 (39.00~81.00)	89.00 (61.00~116.00)	0.109
CAR-T 前 Treg 比例(%)	4.97 (4.09~5.46)	5.14 (4.25~7.32)	0.947
CAR-T 前 IgG 水平(g/L)	7.70 (6.98~9.53)	8.87 (6.41~10.14)	0.738
CAR-T 前 IgA 水平(g/L)	0.62 (0.33~1.08)	0.78 (0.68~1.13)	0.285
CAR-T 前 IgM 水平(g/L)	0.39 (0.29~0.72)	0.47 (0.23~0.56)	1.000

注: Mann-Whitney U 检验;  $P < 0.05$  加粗表示差异有统计学意义。

### 3.3.3. 分类变量分组比较

分类变量采用 n(%)描述,组间比较采用 Fisher 精确检验。结果见表 2。感染组与非感染组在以下变量上差异具有统计学意义: CRS 分级  $\geq 2$  (100.0% vs 30.8%,  $P = 0.002$ )、ICANS 分级  $\geq 2$  (44.4% vs 0.0%,  $P = 0.017$ )、托珠单抗使用(100.0% vs 38.5%,  $P = 0.006$ )、糖皮质激素使用(66.7% vs 0.0%,  $P = 0.001$ )。其余分类变量两组间差异无统计学意义。

**Table 2.** Comparison of categorical variables among groups [n (%)]

**表 2.** 分类变量分组比较[n (%)]

变量	感染组(n = 9)	非感染组(n = 13)	P 值
性别(男)	4 (44.4%)	7 (53.8%)	1.000
复发类型(早期复发)	5 (55.6%)	3 (23.1%)	0.187
髓外复发史(有)	2 (22.2%)	4 (30.8%)	1.000
二次输注(是)	1 (11.1%)	2 (15.4%)	1.000
CRS 分级 $\geq 2$	9 (100.0%)	4 (30.8%)	<b>0.002</b>

续表

ICANS 分级 $\geq 2$	<b>4 (44.4%)</b>	<b>0 (0.0%)</b>	<b>0.017</b>
托珠单抗使用(是)	9 (100.0%)	5 (38.5%)	<b>0.006</b>
糖皮质激素使用(是)	6 (66.7%)	0 (0.0%)	<b>0.001</b>
CAR-T 前 IgG < 400mg/dL (是)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0.400

注: Fisher 精确检验; P &lt; 0.05 加粗表示差异有统计学意义。

### 3.3.4. 单因素 Logistic 回归分析

以早期感染(是 = 1, 否 = 0)为因变量, 分别纳入 22 个候选自变量进行单因素 Logistic 回归分析, 结果提示 CRS/ICANS 严重程度、免疫抑制治疗(托珠单抗及糖皮质激素)的使用以及基线淋巴细胞低下可能是 CAR-T 治疗后早期感染的重要危险因素。此外, CAR-T 输注剂量(P = 0.071)和基线 CD19<sup>+</sup>B 细胞计数(P = 0.069)虽未达到统计学显著性, 但存在边缘趋势, 值得进一步关注(详见表 3 及图 2)。

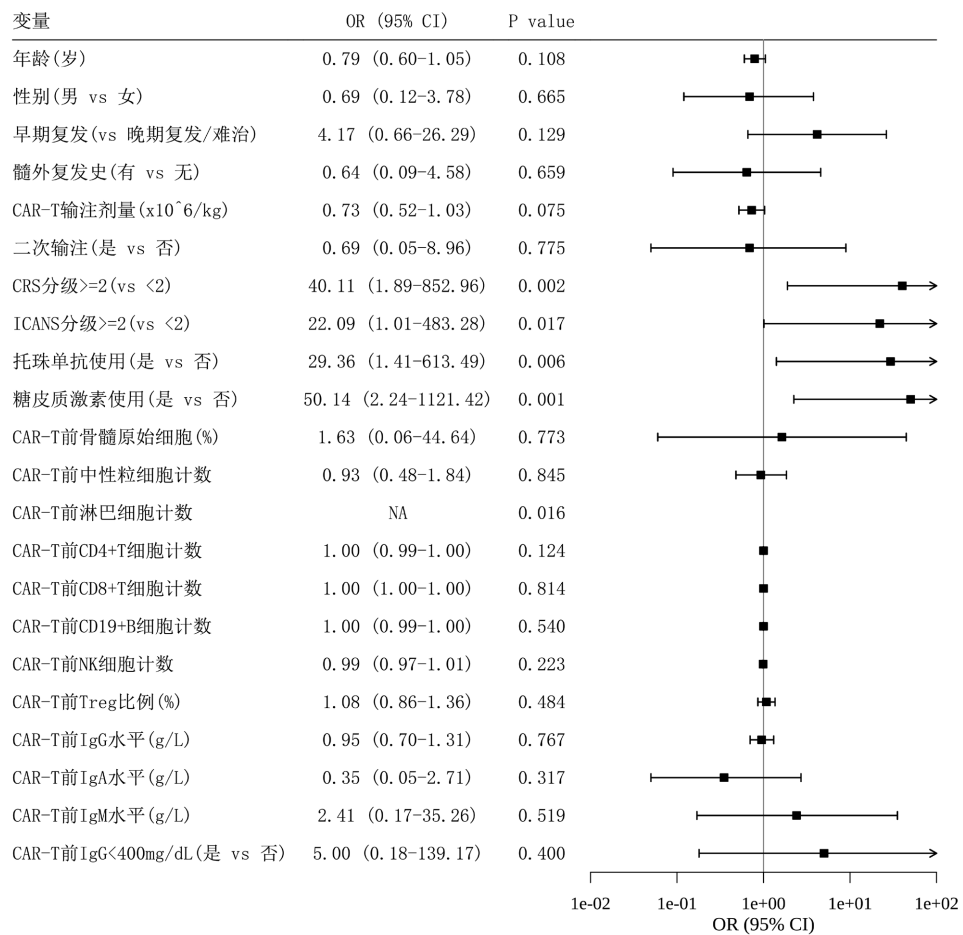
**Table 3.** Univariate Logistic regression analysis results

**表 3.** 单因素 Logistic 回归分析结果

变量	N	OR (95% CI)	P 值	备注
年龄(岁)	22	0.79 (0.60~1.05)	0.108	
性别(男 vs 女)	22	0.69 (0.12~3.78)	0.665	
早期复发(vs 晚期复发/难治)	22	4.17 (0.66~26.29)	0.129	
髓外复发史(有 vs 无)	22	0.64 (0.09~4.58)	0.659	
CAR-T 输注剂量( $\times 10^6$ /kg)	22	0.73 (0.52~1.03)	0.075	
二次输注(是 vs 否)	22	0.69 (0.05~8.96)	0.775	
CRS 分级 $\geq 2$ (vs < 2)	22	40.11 (1.89~852.96)	<b>0.002</b>	Fisher 精确检验 + Haldane 校正
ICANS 分级 $\geq 2$ (vs < 2)	22	22.09 (1.01~483.28)	<b>0.017</b>	Fisher 精确检验 + Haldane 校正
托珠单抗使用(是 vs 否)	22	29.36 (1.41~613.49)	<b>0.006</b>	Fisher 精确检验 + Haldane 校正
糖皮质激素使用(是 vs 否)	22	50.14 (2.24~1121.42)	<b>0.001</b>	Fisher 精确检验 + Haldane 校正
CAR-T 前骨髓原始细胞(%)	22	1.63 (0.06~44.64)	0.773	
CAR-T 前中性粒细胞计数	22	0.93 (0.48~1.84)	0.845	
CAR-T 前淋巴细胞计数	22	NA	<b>0.016</b>	完全分离, P 值为 Mann-Whitney U
CAR-T 前 CD4 <sup>+</sup> T 细胞计数	22	1.00 (0.99~1.00)	0.124	
CAR-T 前 CD8 <sup>+</sup> T 细胞计数	22	1.00 (1.00~1.00)	0.814	
CAR-T 前 CD19 <sup>+</sup> B 细胞计数	19	1.00 (0.99~1.00)	0.540	
CAR-T 前 NK 细胞计数	22	0.99 (0.97~1.01)	0.223	
CAR-T 前 Treg 比例(%)	22	1.08 (0.86~1.36)	0.484	
CAR-T 前 IgG 水平(g/L)	22	0.95 (0.70~1.31)	0.767	
CAR-T 前 IgA 水平(g/L)	22	0.35 (0.05~2.71)	0.317	
CAR-T 前 IgM 水平(g/L)	22	2.41 (0.17~35.26)	0.519	
CAR-T 前 IgG < 400 mg/dL (是 vs 否)	20	5.00 (0.18~139.17)	0.400	Fisher 精确检验 + Haldane 校正

注: OR 为比值比, CI 为置信区间; <sup>a</sup>Fisher 精确检验 + Haldane 校正(存在零单元格); <sup>b</sup>完全分离, OR 不可估计, P 值为 Mann-Whitney U 检验结果; P < 0.05 加粗。

单因素Logistic回归森林图 (结局: 早期感染)



注: X轴为OR值(对数刻度), 虚线为参考线(OR = 1); 淋巴细胞计数因完全分离未纳入森林图; CRS  $\geq 2$ 等变量CI超宽为零单元格Haldane校正所致。

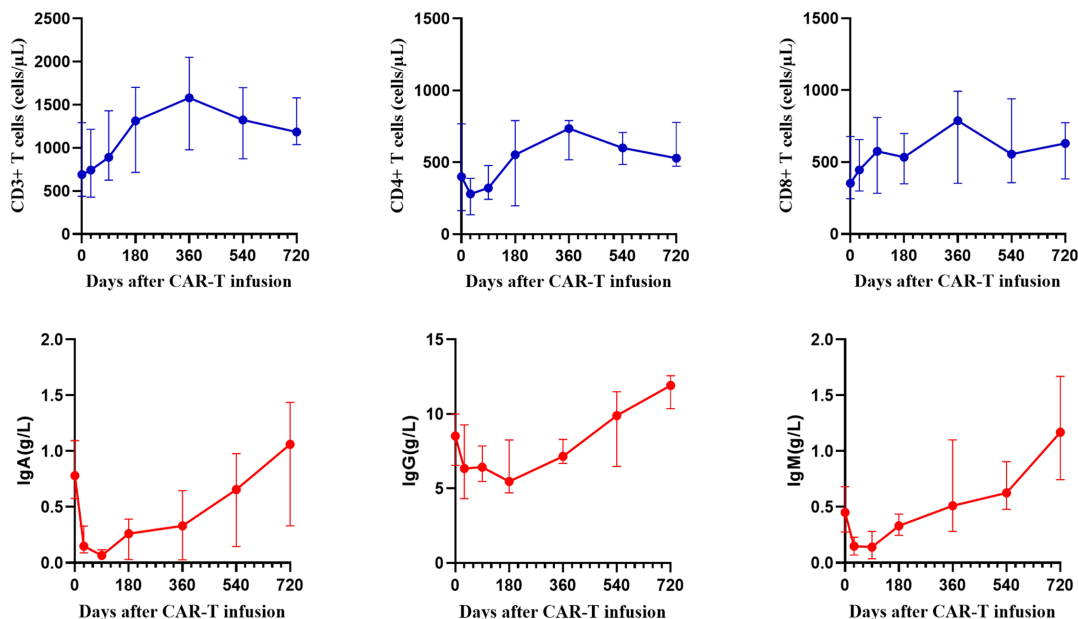
Figure 2. Forest plot of univariate Logistic regression

图2. 单因素 Logistic 回归森林图

### 3.4. CAR-T 输注后免疫重建动态

CAR-T 输注后, CD3<sup>+</sup>T 细胞计数呈现持续上升趋势, 由输注前的 690 cells/ $\mu\text{L}$  升至 360 天时的 1580.5 cells/ $\mu\text{L}$  峰值, 后略有回落但维持较高水平, 提示总 T 细胞在输注后有效扩增并长期存续。CD4<sup>+</sup>T 细胞计数在输注后 30 天由输注前的 400.5 cells/ $\mu\text{L}$  降至 280 cells/ $\mu\text{L}$ , 后缓慢回升, 至 360 天达 736 cells/ $\mu\text{L}$ , 其后回落至约 529~600 cells/ $\mu\text{L}$ , 呈现早期一过性下降、后期恢复但仍低于峰值的特征。CD8<sup>+</sup>T 细胞计数则于输注后早期即由输注前的 353 cells/ $\mu\text{L}$  升至 576 cells/ $\mu\text{L}$ , 后波动上升, 至 360 天达 788 cells/ $\mu\text{L}$ , 提示 CD8<sup>+</sup>T 细胞扩增更为迅速且持久。

与此同时, 免疫球蛋白 IgG 水平输注后 30 天由 8.52 g/L 降至 6.34 g/L, 后逐步回升, 至 720 天恢复至 11.92 g/L; IgA 与 IgM 水平在输注后均出现显著下降, IgA 由 0.78 g/L 降至 0.15 g/L, IgM 由 0.45 g/L 降至 0.14 g/L, 二者恢复速度缓慢, IgA 长期处于 0.07~1.06 g/L 的低水平波动, IgM 至 720 天方回升至 1.17 g/L (详见图 3)。



注：各时间点样本量分别为  $n = 22, 21, 18, 17, 15, 15, 14$ 。

**Figure 3.** Temporal dynamics of CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, and immunoglobulins

**图 3.** CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>、及免疫球蛋白随时间的动态变化

## 4. 讨论

本研究对 22 例接受 CD19/CD22 CAR-T 治疗的儿童 r/r B-ALL 患者进行回顾性分析，发现早期感染 ( $\leq 30$  天) 发生率为 40.9%，晚期感染 (31~90 天) 发生率为 27.3%，与既往研究报道的 23%~42% 基本一致 [7] [9]。感染部位均以呼吸道为主 (早期 67%，晚期 67%)，但病原体分布呈现明显的时间特征：早期感染以细菌为主 (75%)，这与部分研究认为早期感染以细菌为主的结论相符 [10]；而晚期感染中病毒感染比例显著升高至 45%，真菌感染亦占 22%，提示随着免疫抑制状态的持续，机会性病原体的风险逐步上升。

本研究的核心发现是：CRS/ICANS 的严重程度及相应的免疫抑制治疗是早期感染最强的预测因素。单因素 Logistic 回归显示，CRS 分级  $\geq 2$  (OR = 40.11)、ICANS 分级  $\geq 2$  (OR = 22.09)、托珠单抗使用 (OR = 29.36) 及糖皮质激素使用 (OR = 50.14) 均与早期感染风险显著相关。这一结果与 Hill 等 [4] 的研究结论高度吻合。机制上，CRS 本身可导致血管渗漏、组织损伤和屏障功能破坏，而托珠单抗和糖皮质激素的使用会进一步抑制免疫应答，增加机会性感染风险 [11]。相关性分析也证实，CRS/ICANS 严重程度与免疫抑制治疗的使用高度相关，提示这些变量可能存在共线性，在多因素分析中需谨慎处理。基线淋巴细胞计数低下在感染组中显著低于非感染组 ( $P = 0.016$ )，但因完全分离现象 (非感染组所有患者淋巴细胞计数均高于感染组最大值) 而无法在 Logistic 回归中估计 OR 值。从临床角度看，这强调了基线淋巴细胞减少对感染风险的强烈预警价值。淋巴细胞计数是反映患者整体免疫储备的指标，CAR-T 前淋巴细胞减少可能意味着骨髓造血功能受损、疾病负荷高或既往多线治疗后的免疫耗竭 [12]。

CAR-T 输注后免疫重建的动态监测显示，CD4<sup>+</sup>T 细胞恢复缓慢，CD8<sup>+</sup>T 细胞早期显著扩增后逐渐回落。这一模式与既往研究一致 [13] [14]。CD4<sup>+</sup>T 细胞作为免疫应答的核心调控细胞，其长期低下 (输注后 90 天仍低于 300 cells/ $\mu$ L) 意味着患者对新型病原体及机会性感染的防御能力持续受损。与此同时，IgG 水平在输注后进行性下降，至 90 天已接近低丙种球蛋白血症的诊断阈值 ( $< 4.0$  g/L)，这与 CAR-T 治疗后持续的 B 细胞再生障碍直接相关 [15]。这种持续的细胞免疫与体液免疫缺陷，为晚期病毒感染 (如 CMV、

EBV 再激活)的发生提供了重要的病理生理基础。因此, CAR-T 治疗后需常规监测 CD4<sup>+</sup>T 细胞计数及免疫球蛋白水平, 并考虑预防性使用抗生素、抗病毒药物及静脉注射免疫球蛋白(IVIG)替代治疗[16] [17], 尤其在免疫重建延迟的高危患者中, 预防策略应延伸至治疗后 3 个月以上。

本研究中 CAR-T 输注剂量在感染组有低于非感染组的趋势( $P = 0.071$ ), 可能的原因为输注剂量较低的患者可能因疾病状态差或前期治疗强度大而被选择性地降低剂量; 此外, 输注剂量与疗效及 CRS 严重程度的关系呈非线性, 需更大样本量进一步探讨[18]。

本研究存在以下局限性: 首先, 单中心回顾性设计, 样本量较小(仅 22 例), 导致部分变量(如淋巴细胞计数)出现完全分离, OR 估计不稳定, 置信区间过宽。其次, 由于事件数较少, 未进行多因素 Logistic 回归校正混杂因素。第三, 感染诊断部分依赖临床判断, 可能存在漏诊或误判。未来需开展多中心前瞻性研究, 扩大样本量, 完善多因素分析, 并延长随访时间。

## 5. 结论

儿童 r/r B-ALL 患者接受 CAR-T 治疗后早期感染发生率约为 40.9%, 以呼吸道感染和细菌感染为主; 晚期感染发生率约为 27.3%, 病毒感染占比有所升高。CRS/ICANS 分级  $\geq 2$ 、托珠单抗及糖皮质激素的使用与早期感染风险显著相关, 可能是潜在的预测指标; 基线淋巴细胞减少与早期感染风险显著相关, 提示其可能具有预警价值。CAR-T 输注后观察到持续的 CD4<sup>+</sup>T 细胞减少和体液免疫缺陷, 免疫重建缓慢, 可能与晚期病毒感染风险升高有关。基于本研究观察性结果, 建议临床实践中可考虑加强对高危患者的全程感染监测, 谨慎使用免疫抑制治疗, 并将预防性抗感染及 IVIG 支持治疗策略延伸至治疗后 3 个月以上。

## 声明

本研究已获安徽医科大学第二附属医院伦理委员会批准(批准号: SL-XJS2021-056), 所有患者或监护人均签署知情同意书。

## 参考文献

- [1] Maude, S.L., Laetsch, T.W., Buechner, J., Rives, S., Boyer, M., Bittencourt, H., *et al.* (2018) Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. *New England Journal of Medicine*, **378**, 439-448. <https://doi.org/10.1056/nejmoal709866>
- [2] Gardner, R.A., Finney, O., Annesley, C., Brakke, H., Summers, C., Leger, K., *et al.* (2017) Intent-to-Treat Leukemia Remission by CD19 CAR T Cells of Defined Formulation and Dose in Children and Young Adults. *Blood*, **129**, 3322-3331. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-02-769208>
- [3] Lee, D.W., Kochenderfer, J.N., Stetler-Stevenson, M., Cui, Y.K., Delbrook, C., Feldman, S.A., *et al.* (2015) T Cells Expressing CD19 Chimeric Antigen Receptors for Acute Lymphoblastic Leukaemia in Children and Young Adults: A Phase I Dose-Escalation Trial. *The Lancet*, **385**, 517-528. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(14\)61403-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(14)61403-3)
- [4] Hill, J.A., Li, D., Hay, K.A., Green, M.L., Cherian, S., Chen, X., *et al.* (2018) Infectious Complications of Cd19-Targeted Chimeric Antigen Receptor-Modified T-Cell Immunotherapy. *Blood*, **131**, 121-130. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-07-793760>
- [5] Logue, J.M., Zucchetti, E., Bachmeier, C.A., *et al.* (2021) Immune Reconstitution and Associated Infections Following Axicabtagene Ciloleucel in Relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphoma. *Haematologica*, **106**, 978-986. <https://doi.org/10.3324/haematol.2019.238634>
- [6] Hill, J.A. and Seo, S.K. (2020) How I Prevent Infections in Patients Receiving CD19-Targeted Chimeric Antigen Receptor T Cells for B-Cell Malignancies. *Blood*, **136**, 925-935. <https://doi.org/10.1182/blood.2019004000>
- [7] Wudhikarn, K., Palomba, M.L., Pennisi, M., Garcia-Recio, M., Flynn, J.R., Devlin, S.M., *et al.* (2020) Infection during the First Year in Patients Treated with CD19 CAR T Cells for Diffuse Large B Cell Lymphoma. *Blood Cancer Journal*, **10**, Article No. 79. <https://doi.org/10.1038/s41408-020-00346-7>
- [8] Baird, J.H., Epstein, D.J., Tamaresis, J.S., Ehlinger, Z., Spiegel, J.Y., Craig, J., *et al.* (2021) Immune Reconstitution and

- Infectious Complications Following Axicabtagene Ciloleucel Therapy for Large B-Cell Lymphoma. *Blood Advances*, **5**, 143-155. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020002732>
- [9] Vora, S.B., Waghmare, A., Englund, J.A., Qu, P., Gardner, R.A. and Hill, J.A. (2020) Infectious Complications Following CD19 Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy for Children, Adolescents, and Young Adults. *Open Forum Infectious Diseases*, **7**, ofaa121. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa121>
- [10] Los-Arcos, I., Jacoboni, G., Aguilar-Guisado, M., *et al.* (2021) Recommendations for Screening, Monitoring, Prevention, and Prophylaxis of Infections in Adult and Pediatric Patients Receiving CAR T-Cell Therapy: A Position Paper. *Infection*, **49**, 215-231.
- [11] Neelapu, S.S., Tummala, S., Kebriaei, P., Wierda, W., Gutierrez, C., Locke, F.L., *et al.* (2018) Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy—Assessment and Management of Toxicities. *Nature Reviews Clinical Oncology*, **15**, 47-62. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2017.148>
- [12] Fried, S., Avigdor, A., Bieleorai, B., Meir, A., Besser, M.J., Schachter, J., *et al.* (2019) Early and Late Hematologic Toxicity Following CD19 CAR-T Cells. *Bone Marrow Transplantation*, **54**, 1643-1650. <https://doi.org/10.1038/s41409-019-0487-3>
- [13] Kochenderfer, J.N., Somerville, R.P.T., Lu, T., Yang, J.C., Sherry, R.M., Feldman, S.A., *et al.* (2017) Long-Duration Complete Remissions of Diffuse Large B Cell Lymphoma after Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy. *Molecular Therapy*, **25**, 2245-2253. <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2017.07.004>
- [14] Wang, M., Munoz, J., Goy, A., Locke, F.L., Jacobson, C.A., Hill, B.T., *et al.* (2020) KTE-X19 CAR T-Cell Therapy in Relapsed or Refractory Mantle-Cell Lymphoma. *New England Journal of Medicine*, **382**, 1331-1342. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1914347>
- [15] Wat, J. and Barmettler, S. (2022) Hypogammaglobulinemia after Chimeric Antigen Receptor (CAR) T-Cell Therapy: Characteristics, Management, and Future Directions. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, **10**, 460-466. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2021.10.037>
- [16] Galli, E., Fresa, A., Bellesi, S., Metafuni, E., Maiolo, E., Pansini, I., *et al.* (2024) Hematopoiesis and Immune Reconstitution after CD19 Directed Chimeric Antigen Receptor T-Cells (CAR-T): A Comprehensive Review on Incidence, Risk Factors and Current Management. *European Journal of Haematology*, **112**, 184-196. <https://doi.org/10.1111/ejh.14052>
- [17] Sharifi Aliabadi, L., Azari, M., Taherian, M.R., Barkhordar, M., Abbas, S.A.M., Azari, M., *et al.* (2024) Immunologic Responses to the Third and Fourth Doses of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Vaccines in Cell Therapy Recipients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Virology Journal*, **21**, Article No. 103. <https://doi.org/10.1186/s12985-024-02375-1>
- [18] Ghorashian, S., Jacoby, E., De Moerloose, B., Rives, S., Bonney, D., Shenton, G., *et al.* (2022) Tisagenlecleucel Therapy for Relapsed or Refractory B-Cell Acute Lymphoblastic Leukaemia in Infants and Children Younger than 3 Years of Age at Screening: An International, Multicentre, Retrospective Cohort Study. *The Lancet Haematology*, **9**, e766-e775. [https://doi.org/10.1016/s2352-3026\(22\)00225-3](https://doi.org/10.1016/s2352-3026(22)00225-3)