

CAR-T细胞治疗的毒性管理

袁新宇

山东医药大学第一临床医学院, 山东 烟台

收稿日期: 2026年7月4日; 录用日期: 2026年7月28日; 发布日期: 2026年8月6日

摘要

所称的嵌合抗原受体T淋巴细胞(CAR-T)疗法是血液肿瘤治疗中的一项重大进展,但目前因细胞因子释放综合征(CRS)或免疫效应细胞有关神经毒性(ICANS)而受到一定限制。文中对CAR-T治疗引发的各种毒性作较完整的分析,即对其发生原因、临床特征、分级方法与整体处理做归纳,亦将临床安全纳入考虑范围。

关键词

CAR-T细胞治疗, 细胞因子释放综合征, 神经毒性, 血液学毒性, 毒性综合管理

Toxicity Management in CAR-T Cell Therapy

Xinyu Yuan

First Clinical Medical College, Shandong Medical and Pharmaceutical University, Yantai Shandong

Received: July 4, 2026; accepted: July 28, 2026; published: August 6, 2026

Abstract

Chimeric antigen receptor T-cell (CAR-T) therapy represents a significant advancement in the treatment of hematological malignancies. However, its widespread clinical application remains constrained by treatment-related toxicities, notably cytokine release syndrome (CRS) and immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome (ICANS). This review provides a comprehensive analysis of the various toxicities associated with CAR-T therapy, encompassing their pathogenesis, clinical manifestations, grading systems, and integrated management strategies, with an emphasis on ensuring clinical safety.

Keywords

CAR-T Cell Therapy, Cytokine Release Syndrome, Neurotoxicity, Hematological Toxicity, Integrated Toxicity Management



1. 前言

CAR-T 淋巴细胞治疗通过基因改造重输入患者自体 T 细胞,使其表达特异性识别肿瘤抗原的嵌合抗原受体,实现对血液肿瘤(尤其是 B 细胞恶性肿瘤)的精准靶向治疗。该疗法已在复发/难治性 B 细胞急性淋巴细胞白血病(B-ALL)、B 细胞非霍奇金淋巴瘤(B-NHL)和多发性骨髓瘤中展现出显著疗效[1] [2]。

然而,随着 CAR-T 治疗适应症的不断拓展和临床应用范围的持续扩大,如何科学有效地管理 CAR-T 治疗相关毒性已成为制约该疗法安全推广的关键一环。CRS 和 ICANS 是最常见且有较大危及生命可能的并发症,此外还包括血液学毒性、感染、B 细胞发育不全和低丙种球蛋白血症等不良症状[3] [4]。2025 年发布的《CD19 CAR-T 治疗成人 B 细胞非霍奇金淋巴瘤管理实践专家共识》进一步规范了毒性管理的临床实践[5]。本文旨在综述 CAR-T 治疗相关毒性及综合管理策略,为临床医师提供参考。

2. 正文

2.1. 研究意义

2.1.1. 理论意义

文中所述内容是关于 CAR-T 治疗中各种毒性的理论背景及对应治疗方案的较完整整理,有利于分析 CRS、ICANS 和血液学毒性成因。结合国内外最新研究资料对细胞因子链式反应、内皮激活现象以及血脑屏障破坏作一归纳说明,把上述病理机制作为思考点带入到对毒性预测、对疗法改进的探索之中,提出相应理论上的参考意见。同时对 ASTCT 的分级方法、有关药物(托珠单抗、糖皮质激素)的不良反应处理做较全面归纳,以促进 CAR-T 治疗所涉毒性管理达到规范、统一的标准。

2.1.2. 实际意义

本文研究基于 CAR-T 治疗临床实践中毒性管理的现状进行分析,通过文献综述研究方法,系统总结了 CRS、ICANS 及血液学毒性的临床表现、分级标准和管理策略,指出了当前临床实践中存在的问题并提出对策。本文的研究能够提高临床应用中对 CAR-T 治疗相关毒性的识别和处置能力,促进多学科协作管理模式的建立,改善患者的预后和生活质量。本文的概述与分析能够为血液科、肿瘤科、重症医学科等相关管理及研究人员所参考,因此存在一定的实际意义。

2.2. 国内外研究现状

2.2.1. 国内的研究动态

1) 关于 CAR-T 治疗毒性内涵的探究

现有临床指南缺乏 CAR-T 治疗毒性的具体内涵界定,近期研究则从多个方面进行了较为详细的说明,本文对此进行总括。全春瑜等[1]把 CAR-T 治疗相关毒性分为两大类:第一类为即刻毒性反应,包括 CRS 和 ICANS;第二类为延迟毒性反应,包括血液学毒性、感染和低丙种球蛋白血症。研究人员认为这两类毒性反应的发生机制不同,管理策略同样也存在差异,并对 CAR-T 治疗毒性进行了分类分析,提出了毒性及分类的具体定义。

李丽梅等[2]在 CAR-T 治疗疗效影响因素的界定方面比较认同上述结论,该团队认为毒性反应是影

响 CAR-T 治疗效果的关键因素之一，则毒性管理就是通过对 CRS、ICANS 等不良反应的早期识别和及时干预，最大限度地保障患者安全并维持 CAR-T 细胞的抗肿瘤活性。理想的 CAR-T 细胞应具备高效靶向性、持久功能性、可控安全性及广谱适用性，许多研究正为此而努力。

从血液学毒性的角度来看，张珈泽等[4]认为血液学毒性是 CAR-T 治疗最常见且持续时间最长的并发症。李丽梅等[2]也表述了类似的观点，同时其认为 CRS 的严重程度与肿瘤负荷密切相关。从护理学的角度看，阮海涛等[6]提出，接受 CAR-T 治疗后患者的症候群管理是毒性管理的重要组成部分，需要结合躯体、心理和认知三个维度进行综合评估和干预。

2) 关于 CAR-T 毒性管理现存问题的研究

其研究主要针对三个维度。第一，CRS 管理维度。张珈泽等[4]指出 CRS 的早期识别和分级管理是毒性管理的核心。李丽梅等[2]对 CRS 中的问题进行了发生机制、临床表现的分析，提出托珠单抗和糖皮质激素的联合应用策略。王馨悦[7]则提出 CRS 的管理需要多学科协作的临床关键指导。第二，ICANS 管理维度。李丽梅等[2]指出 ICANS 的临床表现复杂多样，需要从意识水平、癫痫发作、运动功能等进行多方面综合评估。从血液学毒性方面来看，张珈泽等[4]认为血液学毒性管理是问题的关键，同时也是长期随访的重点，需要从 G-CSF 应用、输血支持和感染预防等方面进行综合治疗。阮海涛等[6]指出 CAR-T 治疗患者的症状群管理需要关注患者的整体感受。总体来看，CRS 的早期预测、ICANS 的精准分级、血液学毒性的长期管理仍是 CAR-T 治疗毒性管理发展中的主要问题。

3) 关于 CAR-T 毒性管理对策的研究

关于这方面的研究多以临床实践和专家共识结合为主。针对 CAR-T 治疗毒性管理的临床案例，CRS 和 ICANS 是其中的主要问题(全春瑜等[1])。通过托珠单抗、糖皮质激素等措施能够有效控制 CRS，为 CAR-T 治疗的开展提供安全保障(李丽梅等[2])。2025 年发布的《CD19 CAR-T 治疗成人 B 细胞非霍奇金淋巴瘤管理实践专家共识》对这一结论也表达了认可，同样也指出了多学科团队协作在毒性管理中的重要性[5]。张珈泽等[4]则认为，血液学毒性的长期管理是 CAR-T 治疗后随访中的关键问题，针对这一困难当采取 G-CSF 支持、输血治疗、感染预防和定期监测等对策。

2.2.2. 国外的研究动态

国外关于 CAR-T 治疗毒性管理的研究起步较早，在 CRS 和 ICANS 的分级标准方面形成了较为成熟的体系。2019 年美国移植与细胞治疗学会(ASTCT)发布了 CRS 和 ICANS 的共识分级标准，见表 1，将 CRS 分为 1~5 级，ICANS 分为 1~4 级，为临床毒性管理提供了统一标准。该标准以发热、低血压和低氧血症作为 CRS 分级的核心参数，以 ICE 评分(Immune Effector Cell-Associated Encephalopathy Score)作为 ICANS 分级的评估工具，取代了此前 CTCAE、Lee 标准、Penn 标准等多种分级系统，实现了不同临床试验数据的可比性。

Table 1. ASTCT grading system

表 1. ASTCT 分级

分级	体温	低血压	低氧血症
1 级	≥38℃	无	无
2 级	≥38℃	需补液	需低流量鼻导管吸氧(≤6 L/min)
3 级	≥38℃	需单种升压药	需高流量鼻导管吸氧(>6 L/min)、面罩吸氧或无创通气
4 级	≥38℃	需合用升压药	需正压通气(有/无创)
5 级	死亡	-	-

有关 CRS 的国外文献已指出 IL-6 受体拮抗剂(即托珠单抗)为 2 级以上 CRS 所用的一线药物,它对 CRS 各项表现有迅速的缓解作用而不会妨碍 CAR-T 抗肿瘤功能。若 CRS 对托珠单抗无反应,糖皮质激素可作二线疗法,但此时应避免过度抑制 CAR-T 的持久性。另外,IL-1 受体拮抗剂阿那白滞素用于治疗难治性 CRS 或 ICANS 是近期取得进展的方案。

ICANS 的处理思路与 CRS 有所不同。由于 ICANS 早期症状可能比较隐匿,国外研究特别强调“早发现”的重要性,很多中心会在高危患者中预防性使用左乙拉西坦来降低癫痫发作风险。一旦 ICANS 进展到重度,大剂量甲泼尼龙冲击是目前公认的标准方案,剂量一般给到 1000 mg/d,连用 3 到 5 天后再根据患者反应逐步减量。从长远来看,一些新型技术如 CAR-T 细胞的“自杀开关”设计,可能从根本上解决毒性不可控的问题,但这些技术大多还停留在实验阶段,距离临床常规应用还有距离。

有关血液学毒性的资料中,国外已有论述说明 G-CSF 应用所涉时间及剂量要按个体来定,对长期中性粒细胞缺乏者要重视感染的防护。针对低丙种球蛋白状态来说,国外指南把 IgG < 400 mg/dL 作为静脉免疫球蛋白治疗的指征。

2.3. 毒性管理的具体策略

2.3.1. CRS 的处理

基础支持治疗:这是所有级别 CRS 都需要的。发热患者首先要排除感染,确认是 CRS 相关后再对症处理;血压不稳的要及时补液,必要时上血管活性药物;呼吸受累的要根据氧合情况选择鼻导管或面罩给氧,密切监测各脏器功能变化。

托珠单抗:8 mg/kg 静脉给药,最多可用到 4 剂,间隔至少 8 小时。这个药对 CRS 的发热和低血压效果不错,但因为不能透过血脑屏障,对单纯的 ICANS 基本无效。

糖皮质激素:不是 CRS 的首选,一般是在托珠单抗用了 1 到 2 天效果不明显,或者患者同时合并 ICANS 时才考虑加用。甲泼尼龙 1~2 mg/kg/d,症状控制后尽快减量,避免长期使用。

其他选择:阿那白滞素用于上述方案都无效的难治性病例;抗 TNF- α 药物目前数据有限,属于探索性治疗。

2.3.2. ICANS 的处理

糖皮质激素:1~2 级症状较轻的可以先观察,必要时口服地塞米松;3 级以上的需要静脉用大剂量甲泼尼龙,1000 mg/d,连续 3~5 天后逐渐减量。

对症支持:有癫痫发作风险的预防性使用左乙拉西坦;出现脑水肿征象的及时用甘露醇或高渗盐水脱水降颅压;意识状态差、气道保护能力减弱的患者要考虑气管插管。

托珠单抗:只有在 ICANS 合并 CRS 时才有使用价值,单纯 ICANS 不建议用。

2.3.3. 血液学毒性的处理

参考张珈泽等[4]的综述,血液学毒性的管理主要包括:G-CSF 促进粒细胞恢复;血小板和血红蛋白低的时候及时输注;中性粒细胞减少期间做好感染预防;部分患者血象恢复慢,需要长期随访观察。

2.3.4. 感染的预防

根据患者免疫抑制程度分层预防:中性粒细胞缺乏期预防细菌和真菌感染;低丙种球蛋白的定期补充 IVIG;等 B 细胞功能恢复后再安排疫苗接种。

2.3.5. 症状管理与护理

阮海涛等[6]提到,CAR-T 治疗后的患者往往同时存在多种不适,比如身体上的疲劳、疼痛、恶心,

心理上的焦虑、抑郁，还有认知方面的注意力下降、记忆力减退等。护理工作中要建立完善的症状评估体系，做好患者和家属的健康教育，出院后也要保持随访联系，及时发现和处理问题。

2.3.6. 专家共识的临床指导

2025 年发布的专家共识[5]对临床实践有几个重要提示：一是 CRS 和 ICANS 的分级管理要规范，不能凭经验随意处理；二是托珠单抗和激素的使用要有明确指征和剂量标准；三是强调多学科协作，血液科、重症医学科、神经内科等要共同参与；四是从治疗前评估到治疗后长期随访要形成闭环管理，不能“治完就完”。

3. 评述

我国已有学者就 CAR-T 细胞治疗所涉毒性作较全面的讨论。全春瑜等[1]及李丽梅等[2]、张珈泽[4]等都从不同侧面分析 CRS、ICANS 以及血液学毒性产生原因和应对方法，把有关思考组织为较完整的体系。现在国内对 CAR-T 治疗的临床运用正趋于普遍，医生开始更认真地对待毒性问题，所以关于毒性管理的研究也在不断向前推进。

对于现在所称的 CAR-T 毒性管理研究来说，促成其持续发展的因素有三个。第一是治疗适应症的逐步扩展：原为 B-ALL 的应用对象现已包括 NHL、多发性骨髓瘤及某些实体瘤，各种情况中毒性表现不一，因而要开展更细致的研究；第二是新型 CAR-T 类药物不断出现，按靶点分的各类产品毒性有别，应作专门的、甚至个别的处理方法设计；第三是患者本身对生活品质要求的上升，有关长期毒性(血液类或免疫类)的管理开始得到较多关注。

从我国学者的论述看，有关 CAR-T 治疗毒性管理的问题有如下几点：CRS 所需的早期预测方法尚未成熟，不能很好地区分个体风险；ICANS 症状可有多种组合，有些病例并不典型，诊断上易出错或漏掉；血液学毒性若长期发生缺少统一处理规范，血细胞减少可能反复出现；糖皮质激素用法(时间和剂量)尚无定论。它对 CAR-T 持久性的作用应由更充分的资料加以说明。目前护理学所涉症状群分析还比较少，对病人整体状况、生活品质的改善仍有待促进。

有关学者已对将来的 CAR-T 治疗毒性管理作过分析，提出发展方向应是：利用生物标志物来预测 CRS 或 ICANS,按个体需要做监测、及早采取措施；设计特异性的细胞因子抑制方法，在抑制毒性时不要损害 CAR-T 的抗癌效果；把通用型 CAR-T 用于较多病例，使个体化制备所伴的毒性有较一致表现；以实现理想化 CAR-T 建模，达到疗效最大化，靶向特异性，低免疫原性与安全性等；同样以多学科合作方式对待治疗全过程，即从治疗前的准备到治疗后的长期观察都加以系统安排。

致 谢

感谢我的家人在我求学期间予以的默默支持与无私挂念，他们的理解是我不断前行的动力。感谢山东科技大学图书馆在文献检索方面提供的便利条件。最后，向百忙之中评阅审批的各位审稿专家，教授致以诚挚的谢意！

参考文献

- [1] 全春瑜, 郭建, 周郁斌. T 细胞衔接器的特点及其在肿瘤免疫治疗中的研究进展[J]. 广东医科大学学报, 2026, 44(3): 377-384.
- [2] 李丽梅, 赖洵, 尹红静. CAR-T 细胞疗法在血液肿瘤治疗中的疗效影响因素研究进展[J]. 中国实验血液学杂志, 2026, 34(3): 910-916.
- [3] 李楠, 王鹏远, 陈善稳. 消化道肿瘤 CAR-T 细胞治疗研究进展[J]. 中国现代普通外科进展, 2026, 29(5): 365-371.
- [4] 张珈泽, 陆滢, 裴仁治, 等. 血液肿瘤中 CAR-T 治疗后的血液学毒性的研究进展[J]. 现代免疫学, 2026, 46(2):

262-268.

- [5] 本刊编辑部.《肿瘤预防与治疗》文章荐读:《CD19 CAR-T 治疗成人 B 细胞非霍奇金淋巴瘤管理实践专家共识(2025 版)》解读[J]. 肿瘤预防与治疗, 2026, 39(3): 189.
- [6] 阮海涛, 张姿怡. 血液恶性肿瘤 CAR-T 治疗病人症状群的研究进展[J]. 循证护理, 2026, 12(9): 1903-1908.
- [7] 王馨悦. CAR-T 细胞治疗: 攻克血液肿瘤的“定制化”免疫武器[C]//广东省肿瘤康复学会. 2026 年《健康大湾区》·“因科普, 更健康”论坛暨第二期健康科普作品征集优秀作品集. 广州: 南粤图书编辑部, 2026: 445-447.