

CD19 CAR-T治疗多重难治自身免疫性溶血性贫血的安全性特征、危险因素及管理策略研究进展

罗嘉怡, 欧瑞明*

暨南大学附属广东省第二人民医院, 广东 广州

收稿日期: 2026年7月21日; 录用日期: 2026年8月14日; 发布日期: 2026年8月24日

摘要

目的: 探讨CD19 CAR-T细胞治疗多重难治自身免疫性溶血性贫血(AIHA)的安全特征、复发危险因素及规范化全程管理方案。方法: 检索PubMed、Embase及Web of Science等数据库, 检索时限为建库至2026年6月。采用“autoimmune hemolytic anemia”“AIHA”“CD19 CAR-T”“chimeric antigen receptor T cell”等主题词及自由词进行组合检索。同时补充检索重要综述、指南及纳入文献的参考文献, 以提高文献检索的完整性。最终结合本综述主题纳入具有代表性的前瞻性研究、病例系列、系统综述、Meta分析及相关指南进行综合分析。结论: 现有小样本提示CD19 CAR-T在治疗多重难治AIHA上具有可控的短期安全性, 但其长期安全性仍需进一步验证, 且适配血液肿瘤人群的传统CAR-T毒性评估与管理无法直接应用于AIHA患者, 亟需建立针对AIHA疾病特征的专属毒性监测、风险预警及临床干预体系。未来需依托大样本、长期随访的前瞻性临床研究完善循证证据体系, 进一步优化个体化治疗策略与全程规范化管理模式。

关键词

自身免疫性溶血性贫血, CAR-T细胞治疗, CD19, 安全性, 危险因素, 管理策略

Research Progress on the Safety Characteristics, Risk Factors, and Management Strategies of CD19 CAR-T Therapy for Multi-Refractory Autoimmune Hemolytic Anemia

*通讯作者。

文章引用: 罗嘉怡, 欧瑞明. CD19 CAR-T 治疗多重难治自身免疫性溶血性贫血的安全性特征、危险因素及管理策略研究进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(8): 2192-2201. DOI: 10.12677/acm.2026.1683009

Jiayi Luo, Ruiming Ou*

The Affiliated Guangdong Second Provincial General Hospital of Jinan University,
Guangzhou Guangdong

Received: July 21, 2026; accepted: August 14, 2026; published: August 24, 2026

Abstract

Objective: To systematically explore the safety profile, recurrence risk factors and standardized whole-course management strategies of CD19 CAR-T cell therapy in the treatment of multirefractory autoimmune hemolytic anemia (AIHA). **Methods:** A structured literature search was conducted in PubMed, Embase, and Web of Science from database inception to June 2026. Medical Subject Headings (MeSH) and free-text terms, including “autoimmune hemolytic anemia”, “AIHA”, “CD19 CAR-T”, and “chimeric antigen receptor T cell”, were used in various combinations. In addition, the reference lists of relevant review articles, clinical guidelines, and eligible studies were manually screened to identify additional pertinent publications and ensure comprehensive literature coverage. Representative evidence, including prospective clinical studies, case series, systematic reviews, meta-analyses, and international guidelines, was selected and synthesized according to the scope of this review. **Conclusion:** Current evidence from small-scale studies suggests that CD19 CAR-T cell therapy has a manageable short-term safety profile in patients with multirefractory autoimmune hemolytic anemia (AIHA). However, its long-term safety remains to be established. Moreover, the conventional CAR-T toxicity assessment and management framework developed for patients with hematologic malignancies cannot be directly applied to AIHA because of the distinct pathophysiological characteristics of this disease. Therefore, there is an urgent need to establish AIHA-specific strategies for toxicity monitoring, risk stratification, early warning, and clinical intervention. Future large-scale prospective studies with long-term follow-up are warranted to strengthen the evidence base and further optimize individualized treatment strategies and standardized whole-course management.

Keywords

Autoimmune Hemolytic Anemia, Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy, CD19, Safety Profile, Risk Factors, Management Strategies

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. 前言

自身免疫性溶血性贫血(autoimmune hemolytic anemia, AIHA)是一类由机体免疫耐受失衡引起的获得性自身免疫性血液病,其主要病理机制为自身反应性B细胞异常活化,产生针对红细胞膜抗原的自身抗体,导致红细胞过度破坏并引起慢性溶血。依据自身抗体的最适反应温度,AIHA可分为温抗体型(warm autoimmune hemolytic anemia, wAIHA)、冷抗体型(cold autoimmune hemolytic anemia, cAIHA)及混合型,其中温抗体型约占成人AIHA病例的60%~70%,是最常见的临床亚型[1] [2]。埃文斯综合征(Evans syndrome)是AIHA的重要特殊类型,以AIHA合并免疫性血小板减少症(immune thrombocytopenia, ITP)为主要特征,具有病情迁延、复发率高、治疗难度大及长期预后较差等特点[1]。对于经糖皮质激素、利妥昔

单抗、传统免疫抑制剂及(或)脾切除等多线规范治疗后仍反复复发、持续存在输血或激素依赖的患者,通常定义为多重难治性 AIHA。此类患者长期预后不佳,严重影响生活质量及生存结局,是当前自身免疫性血液病领域亟待突破的临床难题[2] [3]。

目前, AIHA 的一线治疗仍以糖皮质激素为基础, 二线及后线治疗主要包括利妥昔单抗、免疫抑制剂、脾切除及新型靶向药物等。虽然多数患者初始治疗可获得一定程度缓解, 但仍有相当比例患者出现疾病复发、激素依赖或治疗抵抗。长期应用糖皮质激素及免疫抑制剂还可增加感染、代谢异常及器官毒性等不良反应风险, 因此开发能够重建免疫耐受、实现长期缓解的新型免疫治疗策略已成为近年来 AIHA 研究的重要方向[2]-[4]。

CD19 嵌合抗原受体 T (chimeric antigen receptor T, CAR-T) 细胞治疗通过基因工程技术改造患者自体 T 细胞, 使其能够特异性识别并清除 CD19 阳性 B 细胞, 从源头减少致病性自身抗体的持续产生, 实现免疫系统重塑, 突破了传统非特异性免疫抑制治疗的局限, 为多重难治性 AIHA 提供了新的治疗选择[1] [5]-[7]。近年来, 多项病例系列、前瞻性临床研究及系统综述显示, CD19 CAR-T 治疗可使部分多线治疗失败的难治性 AIHA 患者获得快速且持续的疾病缓解。与此同时, 针对 CAR-T 治疗后疾病复发, 靶向 B 细胞成熟抗原(B-cell maturation antigen, BCMA)等新型免疫治疗策略逐渐受到关注, 为进一步提高长期缓解率提供了新的研究方向, 但其长期疗效及安全性仍有待更多临床证据验证[1] [5]-[7]。

尽管 CD19 CAR-T 治疗难治性 AIHA 已显示出良好的临床应用前景, 但 AIHA 患者的病理生理基础与接受 CAR-T 治疗的血液恶性肿瘤患者存在明显差异, 现有主要基于血液恶性肿瘤建立的 CAR-T 毒性评估及管理体系在 AIHA 患者中的适用性仍有待进一步验证[7] [8]。

首先, 多重难治性 AIHA 患者长期处于慢性溶血及持续免疫激活状态, 常伴胆红素、乳酸脱氢酶及炎症因子持续升高, 部分患者还可合并脾肿大、血栓倾向及器官功能受损; 慢性溶血导致的持续炎症反应及器官功能储备下降, 可能进一步影响 CAR-T 治疗后的免疫毒性表现及围治疗期管理, 因此需要加强血液学指标、器官功能及免疫状态的动态监测, 而现有 CAR-T 毒性评估体系对 AIHA 相关溶血指标及器官损伤的针对性评价仍较有限[1] [8]。

其次, 多数难治性 AIHA 患者长期依赖红细胞输注, 反复输血不仅增加同种免疫、铁过载等相关并发症风险, 还可能进一步影响机体免疫稳态及后续治疗管理。因此, 既往输血史、铁负荷及输血相关风险评估应纳入 CAR-T 治疗前后的综合管理体系, 以优化患者围治疗期监测及长期随访[1] [9]。此外, 此类患者往往接受过糖皮质激素等多线治疗, 既往免疫抑制暴露较重, CAR-T 治疗后持续性血细胞减少、感染及免疫重建延迟等不良事件风险可能进一步增加, 因此需加强血液学指标等相关指标的动态监测, 实现早期识别和规范干预[7] [10]。

近年来研究认为, 骨髓微环境中持续存留的长寿浆细胞(long-lived plasma cells, LLPCs)可能参与自身抗体持续产生及疾病复发, 其中 BCMA 是维持 LLPCs 存活的重要分子, 也是当前 AIHA 新型免疫治疗的重要潜在靶点[1] [11]。此外, 目前已有少量儿童难治性 AIHA 及埃文斯综合征患者接受 CAR-T 治疗, 但由于儿童免疫系统尚未完全成熟, 其免疫重建过程、感染风险及远期生长发育影响可能不同于成人, 现有主要依据血液恶性肿瘤患者建立的 CAR-T 毒性监测及管理策略在儿童自身免疫性疾病中的适用性仍缺乏充分证据, 相关长期随访研究仍需进一步开展[12] [13]。

综上所述, 慢性溶血相关器官损伤、长期输血及其相关并发症、既往多线免疫抑制治疗以及儿童特殊生理特点等因素, 共同构成了多重难治性 AIHA 患者复杂的疾病背景和免疫状态。这些特点可能影响 CAR-T 治疗后的安全性表现及围治疗期管理需求, 使其与血液恶性肿瘤患者在毒性风险评估和管理策略方面存在一定差异。因此, 目前主要基于血液恶性肿瘤建立的 CAR-T 毒性评估、监测及管理体系在 AIHA

患者中的适用性仍有待进一步验证, 亟需开展多中心、前瞻性临床研究, 建立更加精准的风险评估体系及规范化管理策略[1] [8] [13] [14]。

基于此, 本文采用叙述性综述的方法, 在广泛检索国内外相关文献的基础上, 总结 CD19 CAR-T 治疗多重难治性 AIHA 的安全性特征、主要危险因素及规范化管理策略, 并结合现有研究分析当前证据局限及未来发展方向, 以期对 CAR-T 治疗 AIHA 患者的临床安全管理、风险防控及后续研究提供参考。

2. 资料与方法

检索策略

本综述为叙述性综述(Narrative Review)。为全面总结 CD19 嵌合抗原受体 T (CAR-T)细胞治疗多重难治性自身免疫性溶血性贫血(autoimmune hemolytic anemia, AIHA)的研究进展, 检索 PubMed、Embase 及 Web of Science 数据库, 检索时限为建库至 2026 年 6 月。采用主题词与自由词相结合的方式进行搜索, 主要检索词包括“autoimmune hemolytic anemia”“AIHA”“CD19 CAR-T”“chimeric antigen receptor T cell”等。同时补充检索相关综述、国际指南及纳入文献的参考文献, 以提高文献检索的完整性。

根据本综述的研究主题, 对具有代表性的前瞻性临床研究、病例系列、系统综述、Meta 分析及国际指南等文献进行综合分析和归纳。

3. CD19 CAR-T 治疗多重难治 AIHA 的安全性特征

近年来, 多项病例系列、早期临床研究及系统综述对 CD19 CAR-T 治疗多重难治性 AIHA 的安全性进行了初步总结。现有研究提示, 该疗法总体安全性良好, 不良事件以轻中度毒性为主, 重度不良事件发生率较低, 但由于 AIHA 患者的疾病背景与血液恶性肿瘤患者存在差异, 其安全性特征及围治疗期管理需求仍需进一步研究[5] [7]。其中, 2026 年发表于《新英格兰医学杂志》的前瞻性研究纳入 11 例多重难治性 AIHA 患者, 中位随访 12.2 个月, 共记录 67 例治疗相关不良事件, 整体毒性谱较为温和, 未观察到新的非预期安全性信号, 为 CAR-T 治疗 AIHA 的临床安全性提供了重要证据[5]。此外, 同期国际血液学学术年会(ASH)报道的一项多中心病例系列(会议摘要)纳入 8 例难治性 AIHA 患者, 其结果亦提示 CD19 CAR-T 治疗总体耐受性良好, 未观察到治疗相关死亡等严重安全性事件[5]。

细胞因子释放综合征(cytokine release syndrome, CRS)是 CD19 CAR-T 治疗多重难治性自身免疫性溶血性贫血(AIHA)后最常见的治疗相关不良事件, 但现有研究提示, 其整体严重程度较血液恶性肿瘤患者相对较低。2026 年国际权威综合医学期刊《新英格兰医学杂志》刊发的前瞻性研究纳入 11 例多重难治性 AIHA 受试者, 9 例出现 CRS, 发生率 81.8%, 全部为 1~2 级轻症, 无 3 级及以上重度 CRS 病例。CRS 中位持续时间为 4 d, 经对症支持治疗后均完全缓解, 未出现治疗相关死亡或新的非预期安全性事件[5]。前述 2024 年国际血液学学术年会披露的研究数据与该结论相符, 8 例受试者中 7 例出现 1~2 级 CRS, 经对症干预后完全缓解, 无 3 级及以上 CRS、治疗相关死亡等重度毒性[5]。2026 年《RMD Open》刊发的系统综述整合多项 CAR-T 治疗难治性自身免疫病临床数据, 证实自身免疫病人群整体安全性可控, CRS 以 1~2 级轻症为主, 重度 CRS (≥ 3 级)罕见, 提示该人群毒性特征与血液系统恶性肿瘤患者存在区别[7]。目前, CRS 的诊断、分级及管理主要依据国际共识推荐执行。对于 1~2 级轻中度 CRS, 应以密切监测生命体征、充分液体复苏、退热及器官功能支持等对症治疗为主; 对于持续进展或伴明显炎症反应者, 可及时给予 IL-6 受体拮抗剂托珠单抗治疗; 对于 ≥ 3 级 CRS 或托珠单抗治疗效果欠佳者, 则推荐联合糖皮质激素强化干预, 并根据病情给予重症监护及器官支持治疗, 以最大程度保障治疗安全性[15]。

感染是 CD19 CAR-T 细胞治疗后重要的治疗相关并发症, 在多重难治性自身免疫性溶血性贫血患者中尤其需要重点监测和防控。2026 年发表于《新英格兰医学杂志》的前瞻性研究的 11 例多重难治性 AIHA

患者中 7 例患者共发生 15 次感染相关不良事件, 所有感染均为 3 级及以下事件, 未发生 4 级及以上重度感染或感染相关死亡, 提示 CD19 CAR-T 治疗总体具有较好的感染安全性[5]。2026 年《RMD Open》发表的一项临床研究显示感染主要发生于 CAR-T 治疗后 3 个月内, 以呼吸道感染、皮肤及软组织感染等轻中度感染为主, 重度感染发生率总体较低[5]。AIHA 患者感染风险具有多因素叠加特点。一方面, CAR-T 治疗后可导致 B 细胞耗竭及低丙种球蛋白血症, 增加感染易感性; 另一方面, 多数患者在接受 CAR-T 治疗前已长期应用糖皮质激素、利妥昔单抗及其他免疫抑制剂, 既往治疗暴露较重, 基础免疫功能受损, 增加了感染风险[7][10]。因此, CAR-T 治疗围治疗期应结合患者既往治疗史、基础免疫状态及感染危险因素开展个体化风险评估, 加强血常规、免疫球蛋白水平及病原学检查等动态监测。对于存在持续性低丙种球蛋白血症或反复感染的患者, 可根据临床情况给予静脉注射免疫球蛋白(IVIG)替代治疗; 同时结合规范的抗感染预防、病原学监测及早期抗感染治疗, 以降低感染相关并发症的发生风险, 促进免疫功能恢复, 提高 CAR-T 治疗的长期安全性[10]。

免疫效应细胞相关神经毒性综合征(immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS)是 CAR-T 治疗的重要免疫相关毒性之一, 但现有研究提示, 其在 CD19 CAR-T 治疗多重难治性 AIHA 患者中的发生率较低。2026 年发表于《新英格兰医学杂志》的前瞻性研究共纳入 11 例多重难治性 AIHA 患者, 仅 1 例患者发生 1 级 ICANS, 未观察到 2 级及以上神经毒性事件, 也未发生意识障碍、癫痫、脑水肿等严重神经系统并发症, 患者经对症处理后恢复良好, 未遗留神经系统后遗症[5]。2026 年《RMD Open》的一项研究显示 ICANS 总体发生率较低, 多数病例表现为 1 级轻度神经毒性, 严重 ICANS 较为罕见, 提示自身免疫病患者接受 CAR-T 治疗后神经毒性总体可控[7]。由于目前尚缺乏针对 AIHA 患者 CAR-T 治疗相关 ICANS 的专项管理指南, 其监测、分级及治疗仍主要参考国际 CAR-T 治疗相关毒性管理策略。围治疗期应加强神经系统症状及体征监测, 结合 ICE 评分动态评估神经功能, 必要时完善脑 MRI 等影像学检查, 以早期识别神经毒性。对于轻度 ICANS, 以密切观察和对症支持治疗为主; 对于中重度 ICANS, 应及时给予糖皮质激素治疗, 并根据病情采取抗癫痫、控制颅内压及重症监护等综合支持措施, 以促进神经毒性的早期控制, 降低严重神经系统并发症的发生风险[8]。

除 CRS、ICANS 及感染等常见治疗相关不良事件外, AIHA 患者接受 CAR-T 治疗后还可出现部分与基础疾病特征相关的其他不良事件。2026 年《新英格兰医学杂志》报道的前瞻性研究中, 1 例患者发生 3 级免疫效应细胞相关血液学毒性(immune effector cell-associated hematotoxicity, ICAHT), 另 1 例患者于 CAR-T 治疗后第 9 天出现短暂性脾梗死复发, 经规范对症支持治疗后均完全缓解, 未观察到其他血栓栓塞事件或新的非预期严重不良反应[5]。

2026 年发表于《Med》的一例病例报告进一步补充了合并复杂基础疾病的多重难治性 AIHA 患者接受 CD19 CAR-T 治疗的安全性资料, 为特殊人群的临床应用提供了初步证据[16]。该病例为 47 岁女性多重难治性 AIHA 患者, 同时合并免疫性血小板减少症(immune thrombocytopenia, ITP)及抗磷脂综合征(antiphospholipid syndrome, APS), 属于复发风险及并发症风险较高的复杂病例。患者接受 CD19 CAR-T 治疗后未发生细胞因子释放综合征(CRS)及免疫效应细胞相关神经毒性综合征(ICANS)等典型 CAR-T 相关毒性, 仅出现轻度转氨酶升高及持续性白细胞减少, 同时发现轻度转氨酶异常更可能与长期反复输血所致铁过载有关, 而持续性白细胞减少则可能与既往长期免疫抑制治疗相关, 未发现明确证据提示上述异常由 CAR-T 治疗直接引起[16]。

值得注意的是, 目前 AIHA 患者接受 CD19 CAR-T 治疗后的毒性谱与血液恶性肿瘤患者存在一定差异。现有研究提示, AIHA 患者 CRS 及 ICANS 总体发生率较低, 多数为轻中度, 而感染、持续性血细胞减少及 B 细胞缺失等迟发性毒性仍需长期监测[5]-[8][10][15]。然而, 由于目前 AIHA 相关研究样本量较

小, 且缺乏与血液恶性肿瘤患者的直接对照研究, 现有差异主要来源于间接比较, 其潜在生物学机制及临床意义仍有待进一步阐明。

与接受 CD19 CAR-T 治疗的血液恶性肿瘤患者相比, 多重难治性自身免疫性溶血性贫血(AIHA)患者通常具有长期慢性溶血、持续免疫激活、反复输血支持及既往多线免疫抑制治疗等复杂疾病背景。这些基础疾病特征不仅可能影响 CAR-T 细胞体内扩增、免疫重建及持续时间, 还可能改变治疗相关毒性的发生特点及临床表现。然而, 目前关于 AIHA 基线疾病特征与 CAR-T 治疗安全性之间关系的研究仍十分有限, 现有认识主要来源于机制研究、小样本临床观察及其他自身免疫病 CAR-T 研究的间接证据, 尚缺乏针对 AIHA 患者的系统研究, 因此其临床意义仍需进一步验证[1] [5]-[8]。

首先, 慢性溶血及持续炎症状态可能影响 CAR-T 治疗后的炎症反应及毒性评估。多重难治性 AIHA 患者长期存在红细胞持续破坏, 可伴有乳酸脱氢酶、间接胆红素及炎症因子持续升高, 部分患者还可合并脾肿大、血栓倾向及不同程度器官功能受损[1] [3] [9]。上述基础状态可能降低患者器官功能储备, 并增加围治疗期感染及炎症反应风险。此外, CAR-T 治疗后出现的发热、炎症指标升高等表现与疾病活动或感染存在一定重叠, 增加了细胞因子释放综合征(CRS)的鉴别诊断难度。因此, 围治疗期需同步监测溶血标志物、炎症水平与脏器功能, 并参照国际移植与细胞治疗领域通用 ASTCT 毒性分级标准综合研判, 提升 CAR-T 相关毒性早期识别效率[8] [15]。

其次, 长期输血支持及铁过载可能进一步增加围治疗期管理的复杂性。多数多重难治性 AIHA 患者长期依赖红细胞输注维持血红蛋白水平, 反复输血不仅增加同种免疫和输血相关并发症风险, 还可导致铁过载及肝、心等重要器官损伤[1] [9] [14]。已有个案研究提示, CAR-T 治疗后出现的轻度转氨酶升高更可能与既往输血导致的铁过载有关, 而并非 CAR-T 细胞直接毒性[16]。因此, 在 CAR-T 治疗前应充分评估既往输血史、铁蛋白水平及重要脏器功能, 并在围治疗期加强动态监测, 以提高治疗相关不良事件的鉴别能力, 并优化支持治疗策略[14] [16]。

此外, 既往长期免疫抑制治疗可能影响 CAR-T 治疗后的免疫重建及感染风险。多重难治性 AIHA 患者通常长期接受糖皮质激素、利妥昔单抗及其他免疫抑制剂治疗, 长期免疫抑制暴露可导致基础免疫功能受损, 并可能增加持续性低丙种球蛋白血症、B 细胞恢复延迟及感染发生风险[3] [5] [7] [10]。虽然目前尚缺乏直接证据证明既往免疫抑制治疗能够影响 CAR-T 细胞扩增效率及体内持续时间, 但已有 CAR-T 长期随访研究提示, 免疫重建状态与感染风险及长期安全性密切相关, 因此既往治疗暴露程度有望成为未来风险分层的重要参考因素[8] [10] [17]。

最后, 脾功能异常及相关并发症亦可能成为影响 CAR-T 治疗安全性的潜在因素。部分 AIHA 患者存在脾功能亢进、脾肿大或既往脾切除病史, 这些因素可能进一步影响血细胞稳态及免疫功能, 并增加感染及血栓等并发症风险[2] [3] [9]。目前关于脾脏状态是否影响 CAR-T 细胞体内分布、免疫重建及长期疗效尚缺乏专门研究, 而现有 AIHA 相关临床研究亦未对此进行系统分析[5]。未来仍需结合影像学及免疫学监测进一步阐明脾脏微环境在 CAR-T 治疗中的作用, 为 AIHA 患者建立更加精准的风险评估体系提供依据。

综上所述, AIHA 患者特殊的疾病背景可能是影响 CAR-T 治疗安全性的重要因素, 但目前相关证据仍主要来源于小样本研究、机制推测及其他自身免疫病研究的间接证据[3] [5] [8]。未来应加强围治疗期连续免疫监测, 结合慢性溶血程度、输血负荷、既往免疫抑制暴露及脾脏状态等基线特征, 建立适用于 AIHA 患者的风险分层体系, 并进一步探索其与 CAR-T 细胞扩增动力学、B 细胞重建模式及长期毒性之间的关系, 为个体化毒性预测及全程管理提供循证依据[5] [8] [17]。

4. CD19 CAR-T 治疗后疾病复发的危险因素、潜在机制及挽救治疗策略

随着 CD19 嵌合抗原受体 T (CAR-T)细胞治疗多重难治性自身免疫性溶血性贫血(autoimmune

hemolytic anemia, AIHA)的临床应用不断开展, 疾病复发已成为影响患者长期疗效的重要问题。近年来, 相关研究逐渐由临床疗效评价拓展至免疫学机制及免疫重建过程的探索, 为疾病风险分层、疗效预测及个体化治疗提供了新的研究方向[5]-[7]。其中, 两项发表于《新英格兰医学杂志》的前瞻性研究不仅证实了 CD19 CAR-T 治疗多重难治性 AIHA 的临床疗效, 还结合长期随访及免疫学监测对治疗后的免疫重建过程进行了初步分析, 为复发机制研究提供了重要临床依据[5]。

现有研究提示, CAR-T 治疗后疾病复发并非由单一因素驱动, 而可能是残留自身反应性 B 细胞、长寿浆细胞(long-lived plasma cells, LLPCs)持续存活、持续免疫激活及免疫微环境重塑等多种因素共同作用的结果[1][5][7]。随着单细胞 RNA 测序(single-cell RNA sequencing, scRNA-seq)、B 细胞受体(B-cell receptor, BCR)测序等多组学技术的发展, 部分复发患者治疗后仍可检测到具有抗原呈递活性的异常 B 细胞亚群及持续活化的 T 细胞, 提示持续免疫激活可能参与疾病复发过程[1][7]。然而, 目前上述发现主要来源于机制研究及小样本临床观察, 尚缺乏连续免疫监测及大样本前瞻性研究的直接验证, 不同 AIHA 亚型是否具有相同的免疫病理机制及复发模式亦尚未明确, 因此现阶段仍难建立可靠的复发风险预测模型。

越来越多研究认为, 骨髓微环境中持续存留的 BCMA 阳性 LLPCs 可能是 CD19 CAR-T 治疗后疾病复发的重要机制之一[1][7]。由于 LLPCs 通常不表达或低表达 CD19, 而持续表达 B 细胞成熟抗原(B-cell maturation antigen, BCMA), 因此可逃避 CD19 CAR-T 细胞清除, 并持续分泌致病性自身抗体, 从而促进疾病复发[1][7]。这一机制不仅为解释部分患者治疗后复发提供了理论依据, 也为开发基于 BCMA 的精准治疗策略奠定了基础[1][18]。值得注意的是, 目前 LLPC 持续存活主要依据免疫学机制推测, 尚缺乏连续骨髓活检及单细胞测序等直接证据证实其普遍存在于所有复发患者, 因此其不同 AIHA 亚型中的作用仍需进一步研究。

基于上述机制, BCMA 靶向治疗逐渐成为 CAR-T 治疗后复发患者的重要挽救策略。Shi 等报道 2 例 CD19 CAR-T 治疗后复发的 AIHA 患者接受 BCMA/CD3 双特异性抗体 CM336 治疗后再次获得疾病缓解, 同时外周血 B 细胞及异常浆细胞明显减少, 为 BCMA 靶向治疗提供了初步临床依据[11]。此外, 相关研究认为, BCMA 靶向免疫治疗有望进一步清除 CD19 CAR-T 难以覆盖的 LLPCs, 从而减少致病性自身抗体持续产生, 延长疾病缓解时间[1][18]。除免疫学机制外, 患者基线临床特征也可能影响 CAR-T 治疗后的长期疗效。现有研究提示, 既往多线免疫抑制治疗、长期输血支持、儿童及青少年患者以及合并其他自身免疫性疾病等因素可能与疾病复发或长期疗效相关[7][8][14][16]。其中, 长期输血可能通过影响免疫状态及疾病严重程度间接影响 CAR-T 治疗后的临床结局, 但目前尚缺乏针对 AIHA 患者的直接证据[14]。此外, Korte 等报道 1 例合并 AIHA、免疫性血小板减少症及抗磷脂综合征患者接受 CD19 CAR-T 治疗后获得持续缓解, 但由于目前证据仅来源于个案报道, 尚不能据此判断合并其他自身免疫性疾病是否为独立复发危险因素[16]。

目前, CAR-T 治疗后复发患者尚缺乏统一的标准化管理策略。结合现有临床研究及专家经验, 对于复发患者可根据疾病特点、免疫重建情况及推测的复发机制综合评估后, 考虑再次 CD19 CAR-T 治疗、BCMA 靶向治疗或重新启动传统免疫抑制治疗[7][8][11]。值得关注的是, BCMA 靶向治疗在进一步清除异常浆细胞的同时, 也可能增加持续性低丙种球蛋白血症及感染风险, 因此如何在提高长期缓解率与维持免疫功能之间取得平衡, 仍是未来临床研究需要重点解决的问题[7][8][10]。

综上所述, 目前关于 CD19 CAR-T 治疗多重难治性 AIHA 复发机制的认识仍处于不断完善阶段。现有证据提示, LLPC 持续存活、异常 B 细胞亚群、持续免疫激活及免疫微环境重塑可能共同参与疾病复发, 而 BCMA 靶向治疗为基于复发机制的精准挽救治疗提供了新的方向。然而, 目前相关证据仍主要来源于机制研究、病例系列及个案报道, 长期疗效、安全性及最佳治疗策略尚缺乏高质量循证医学证据支持。未来仍需开展多中心、大样本、长期随访的前瞻性研究, 进一步阐明不同 AIHA 亚型的复发机制,

建立更加精准的复发风险评估体系, 并优化 CAR-T 治疗后的长期管理策略[1] [5]-[8] [11] [14] [18]。

5. 总结与展望

CD19 嵌合抗原受体 T(CAR-T)细胞治疗为多重难治性自身免疫性溶血性贫血(AIHA)提供了新的治疗选择, 是近来自身免疫性血液病领域的重要进展。目前关于 CAR-T 治疗 AIHA 的临床证据主要来源于不同研究设计, 其证据强度存在明显差异。其中, 两项发表于《New England Journal of Medicine》的前瞻性临床研究为目前证据质量最高的临床研究, 为 CAR-T 治疗 AIHA 的疗效和安全性提供了较为可靠的依据[5]; 系统综述和 Meta 分析进一步整合了现有研究结果, 但其结论仍受纳入研究样本量较小及研究异质性的影响[6] [7]; 此外, 目前仍有部分证据来源于病例系列、病例报告及个案报道, 其结果更多用于提示潜在疗效和新的治疗策略, 证据等级相对有限[11] [16] [18]。因此, 现阶段关于 CAR-T 治疗 AIHA 的多数结论仍应谨慎解读, 现有证据表明 CD19 CAR-T 治疗能够使部分多重难治性 AIHA 患者获得持续缓解, 整体安全性较好, 治疗相关不良事件以 1~2 级细胞因子释放综合征(CRS)和轻中度感染为主, 重度 CRS、免疫效应细胞相关神经毒性综合征(ICANS)及治疗相关死亡较为少见, 提示该治疗具有较好的临床可行性和安全性[5]-[7]。然而, 目前相关研究总体样本量较小, 多为病例报告、小样本病例系列及单臂前瞻性研究, 尚缺乏随机对照研究及长期随访数据, 因此现有关于其疗效和安全性的结论仍属于初步临床证据, 其长期疗效及远期安全性仍需进一步验证[5]-[7] [14] [16]。

基于上述机制, 其为建立复发风险预测模型及探索新的联合治疗策略提供了理论依据[1] [11] [18]。然而, 目前关于复发机制的大部分证据仍来源于基础研究推测及有限的临床观察, 缺乏连续免疫监测及大样本临床研究的直接证据支持, 不同 AIHA 亚型是否具有不同的复发机制及治疗反应模式亦尚未明确, 因此目前尚难建立可靠的复发风险预测模型, 也无法准确筛选最可能从 CAR-T 治疗中获益的人群[1] [6] [7]。

针对 CAR-T 治疗后复发患者, 基于复发机制的精准治疗逐渐成为新的研究方向。近年来, CD19 CAR-T 联合 BCMA 靶向治疗的序贯治疗策略在个案研究中取得了积极结果, 为复发患者提供了新的挽救治疗思路[11] [18]。然而, 目前相关证据仍主要来源于病例报告, 其最佳治疗时机、适用人群及长期疗效尚缺乏高质量循证医学证据支持。此外, 随着 CAR-T 治疗应用范围不断扩大, 如何进一步降低长期感染、持续性低丙种球蛋白血症等免疫相关并发症风险, 并在提高长期缓解率与维持免疫功能之间取得平衡, 仍是未来临床研究需要重点关注的问题[8] [10] [17]。

尽管目前已有研究初步揭示了 CD19 CAR-T 治疗 AIHA 的免疫重建特点, 但仍存在多个值得进一步探索的关键科学问题。首先, AIHA 患者治疗后的 B 细胞重建动力学及功能恢复模式是否不同于系统性红斑狼疮、系统性硬化症等其他自身免疫病以及 B 细胞恶性肿瘤患者, 目前尚缺乏直接比较研究。已有 AIHA 前瞻性研究对治疗后的 B 细胞耗竭及免疫重建进行了初步观察, 而自身免疫病相关系统综述亦提示不同疾病的免疫重建过程可能存在异质性, 但其是否决定疾病持续缓解、感染风险及长期免疫耐受的建立, 仍需结合连续免疫监测及长期随访进一步阐明[5]-[7]。其次, 随着 CAR-T 治疗后长期 B 细胞缺失及低丙种球蛋白血症逐渐受到关注, AIHA 患者是否应建立区别于血液恶性肿瘤患者的静脉注射免疫球蛋白(IVIG)个体化替代治疗策略, 包括最佳启动时机、治疗持续时间及停药标准, 目前尚未形成统一共识。未来有必要结合免疫重建状态、免疫球蛋白水平及感染风险建立动态管理模式, 以在降低感染风险的同时避免过度替代治疗[8] [10] [17]。此外, 对于 CD19 CAR-T 治疗后复发患者, BCMA 靶向治疗已显示出一定的临床应用潜力。现有病例报道及机制研究提示, BCMA 靶向治疗有望进一步清除持续存活的长寿浆细胞(LLPCs), 为复发患者提供新的挽救治疗选择; 然而, 其最佳干预时机、适用人群筛选标准以及是否适合作为高危患者的早期序贯治疗策略仍缺乏前瞻性临床研究支持。未来需进一步结合免疫表型、单

细胞测序、B 细胞受体谱分析及骨髓微环境研究, 建立更加精准的复发风险预测模型和个体化治疗策略[1][11][18]。

最后, 目前 AIHA 相关研究总体仍以小样本前瞻性研究、病例系列及机制研究为主, 尚缺乏多中心长期随访数据。因此, 未来应加强不同 AIHA 亚型的连续免疫监测, 系统评估免疫重建动力学、长期感染风险及复发机制, 并建立 AIHA 特异性的风险分层和长期管理体系, 为 CAR-T 治疗的精准应用提供高质量的循证医学证据[5]-[8]。

声 明

本研究为叙述性综述, 仅对已公开发表的临床研究、荟萃分析及专家共识数据进行整合归纳与分析总结, 未开展独立临床病例收集、标本检测及人体干预试验, 不涉及患者隐私信息, 无需伦理委员会审查。

参考文献

- [1] Costa, A., Mulas, O., Mereu, A.M., Schintu, M., Greco, M. and Caocci, G. (2025) Beneath the Surface in Autoimmune Hemolytic anemia: Pathogenetic Networks, Therapeutic Advancements and Open Questions. *Frontiers in Immunology*, **16**, Article ID: 1624667. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1624667>
- [2] Hill, Q.A., Stamps, R., Massey, E., Grainger, J.D., Provan, D. and Hill, A. (2017) The Diagnosis and Management of Primary Autoimmune Haemolytic anaemia. *British Journal of Haematology*, **176**, 395-411. <https://doi.org/10.1111/bjh.14478>
- [3] Jäger, U., Barcellini, W., Broome, C.M., Gertz, M.A., Hill, A., Hill, Q.A., et al. (2020) Diagnosis and Treatment of Autoimmune Hemolytic anemia in Adults: Recommendations from the First International Consensus Meeting. *Blood Reviews*, **41**, Article 100648. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2019.100648>
- [4] Barcellini, W. and Fattizzo, B. (2025) Management of Autoimmune Hemolytic anemia. *Hematology*, **2025**, 305-311. <https://doi.org/10.1182/hematology.2025000719>
- [5] Li, R., Pan, H., Zhang, L., Ma, J., Li, W., Gao, Z., et al. (2026) CD19 CAR T-Cell Therapy for Autoimmune Hemolytic Anemia. *New England Journal of Medicine*, **394**, 253-267. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2509820>
- [6] Wong, H.J., Lee, A.R.Y.B., Yap, Q.V., Chan, E., Schett, G. and Tay, S.H. (2026) Chimeric Antigen Receptor-Based Cellular Therapy in Autoimmune Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical, Serological and Safety Outcomes. *Autoimmunity Reviews*, **25**, Article 104090. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2026.104090>
- [7] Santosa, A. and Tan, T.C. (2026) CAR-T Cell Therapy for Treatment-Refractory Rheumatic Autoimmune Diseases: A Systematic Review of Clinical Outcomes and Safety Profiles. *RMD Open*, **12**, e006417. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2025-006417>
- [8] 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>
- [9] Berentsen, S. and Barcellini, W. (2021) Autoimmune Hemolytic anemias. *New England Journal of Medicine*, **385**, 1407-1419. <https://doi.org/10.1056/nejmra2033982>
- [10] 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>
- [11] Kuipers, M.T. and Kersten, M.J. (2025) CD19-Directed Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy: What Can We Learn from the Haematologist? *Lupus Science & Medicine*, **12**, e001157. <https://doi.org/10.1136/lupus-2024-001157>
- [12] Mahadeo, K.M., Khazal, S.J., Abdel-Azim, H., Fitzgerald, J.C., Taraseviciute, A., Bollard, C.M., et al. (2019) Management Guidelines for Paediatric Patients Receiving Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy. *Nature Reviews Clinical Oncology*, **16**, 45-63. <https://doi.org/10.1038/s41571-018-0075-2>
- [13] Shalabi, H., Gust, J., Taraseviciute, A., Wolters, P.L., Leahy, A.B., Sandi, C., et al. (2021) Beyond the Storm—Subacute Toxicities and Late Effects in Children Receiving CAR T Cells. *Nature Reviews Clinical Oncology*, **18**, 363-378. <https://doi.org/10.1038/s41571-020-00456-y>
- [14] Alhomoud, M. and Rejeski, K. (2024) Navigating the Prognostic Role of Transfusions after CAR-T. *Blood Advances*, **8**, 1570-1572. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2024012583>
- [15] Lee, D.W., Santomasso, B.D., Locke, F.L., Ghobadi, A., Turtle, C.J., Brudno, J.N., et al. (2019) ASTCT Consensus

-
- Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurologic Toxicity Associated with Immune Effector Cells. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, **25**, 625-638. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2018.12.758>
- [16] Korte, I.K., Kharboutli, S., Völkl, S., Heberling, L., Scholz, J.K., Pfeiffer, H., *et al.* (2026) CD19 CAR-T Therapy Induces Remission in Refractory Autoimmune *Hemolytic anemia* with ITP and Antiphospholipid Syndrome. *Med*, **7**, Article 101075. <https://doi.org/10.1016/j.medj.2026.101075>
- [17] Hayden, P., Gagelmann, N. and Snowden, J. (2022) Long-Term Follow-Up and Late Effects. In: Kröger, N., Gribben, J., Chabannon, C., *et al.*, Eds., *The EBMT/EHA CAR-T Cell Handbook*, Springer International Publishing, 183-187. https://doi.org/10.1007/978-3-030-94353-0_36
- [18] Zhang, L., Gao, Z., Pan, H., Li, R., Fang, L., Li, W., *et al.* (2025) BCMA-Targeted T-Cell Engager for Autoimmune *Hemolytic anemia* after CD19 CAR T-Cell Therapy. *New England Journal of Medicine*, **392**, 2282-2284. <https://doi.org/10.1056/nejmc2502297>