

嵌合抗原受体 T 细胞治疗过程中真菌感染的预防与治疗

马明鑫 刘婉莹 肖毅

华中科技大学同济医学院附属同济医院血液内科,湖北武汉 430030

关键词 嵌合抗原受体 T 细胞; 细胞因子释放综合征; 真菌感染; B 细胞再生障碍

中图分类号 R392.11 **文献标识码** A **DOI** 10.11768/nkjwzzzz20240215

嵌合抗原受体 T 细胞 (chimeric antigen receptor T-cell, CAR-T) 治疗是近几年在血液恶性肿瘤治疗领域新兴的一种治疗方法, CAR-T 在体内扩增, 激活后释放大量的细胞因子从而引发全身炎症反应, 即细胞因子释放综合征 (cytokine release syndrome, CRS)。此外, 由于 B 细胞也会表达作为 CAR-T 对肿瘤细胞进行识别的 CD19 受体, 因此接受 CAR-T 治疗的患者会出现 B 细胞发育不良的情况, 导致免疫球蛋白 (主要为 IgG) 的产生减少, IgG 含量的降低, 从而增加治疗过程中患者受到微生物感染的风险。另外, 治疗过程中的 CRS 以及为减少副作用进行的免疫抑制疗法也会导致患者的感染风险增加。因此, 预防和治疗微生物感染十分必要, 本文将针对 CAR-T 治疗过程中真菌感染几率增加的原因以及真菌感染的预防和治疗进行综述。

一、CAR-T 细胞的作用原理

CAR-T 在细胞膜上有对拥有靶向分子的细胞进行识别的信号序列, 信号序列由取源于 CD3 ξ (常用序列, 含有 3 个 ITAM) 和 FcR γ (含有 2 个 ITAM) 的胞内区域组成。此外, 还有 CD-28 以及 4-1BB 共同组成的共刺激分子以维持 T 细胞的增殖和活化。在第四代 CAR-T 细胞上还添加了细胞因子基因使 CAR-T 细胞被活化后同时高表达增强 T 细胞活性的细胞因子, 从而提高 CAR-T 的抗肿瘤活性^[1]。T 细胞主要利用两种途径介导细胞溶解效应器功能: 一是通过胞吐的方式释放含有穿孔素以及颗粒酶的细胞毒性颗粒, 穿孔素诱导靶细胞膜上的孔形成, 进入靶细胞的细胞质, 然后细胞毒性颗粒固定在效应细胞的微管上。在免疫突触形成后, 颗粒向界面迁移, 并融合到 cSMAC 区域内的质膜上^[2]。同时颗粒酶进入细胞内对关键底物进行切割从而导致细胞凋亡。二是膜结合肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF) 家族配体的表达, 与受体结合诱导靶细胞凋亡^[3]。另外, 钙非依赖性 Fas 和 FasL 杀伤也是 T 细胞裂解靶细胞的主轴^[4]。此外, CAR-T 细胞分泌的细胞因子会导致肿瘤的基质细胞致敏, 有利于定位靶细胞以及诱导巨噬细胞向抗肿瘤 M1 表型分化^[5]。

二、CAR-T 治疗引发真菌感染风险的现状

真菌感染分为机会性感染和原发性感染, 机会性感染主要发生在免疫功能低下的宿主中。临床上在 CAR-T 治疗的

过程中, CRS、免疫效应细胞相关神经毒性、B 细胞发育不全和低 γ 球蛋白血症是常见的不良反应。有研究表明, 接受 CAR-T 治疗的患者 1 年累计总感染、细菌性感染、严重细菌性感染、病毒性感染和真菌感染的发生率分别为 63.3%、57.2%、29.6%、44.7% 和 4%^[6]。肺部真菌感染中常见的致病菌有光滑念珠菌、白色念珠菌、曲霉菌^[7]。既往接受过自体或异体造血干细胞移植 (allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT) 或发生危及生命的 CRS 和神经毒性的患者发生侵袭性真菌感染的风险增加。因此, 对于高危患者可考虑采取更积极的真菌预防措施^[8]。

三、增加感染风险的原因

(一) B 细胞发育不良及中性粒细胞减少

目前靶向 CD-19 的 CAR-T 疗法对于 B 细胞肿瘤疾病的治疗具有重大意义, 以 CD-19 受体为靶向受体的 CAR-T 细胞能够特异性的识别并杀伤表达有 CD-19 分子的 B 淋巴瘤细胞, CAR-T 杀伤肿瘤细胞的同时也会杀伤表达 CD-19 的正常 B 淋巴细胞, 导致 B 细胞的数量减少^[9], 进而导致血液中丙种球蛋白含量降低, 即低丙种球蛋白血症, 从而增加感染的风险。另外, 还会导致中性粒细胞减少, 进一步增加感染的风险^[10], 中性粒细胞减少是念珠菌病、曲霉菌病和接合菌感染的危险因素^[11]。研究证实, 中性粒细胞计数减少并持续一段时间是真菌侵入的主要因素。中性粒细胞减少合并播散性念珠菌感染的白血病患者血培养呈阳性者可达到 50%。此外, 在中性粒细胞减少且需要静脉营养支持的患者中约 60% 会发生真菌感染^[12]。

(二) 细胞因子释放综合征

CRS 是最常见的一种严重并发症, 是由于 CAR-T 细胞治疗过程中活化的免疫细胞释放过量细胞因子而引起的超常免疫反应, 表现为大量细胞因子短暂显著地升高, 严重的 CRS 可危及患者生命^[13]。CRS 的病理生理学可分为 5 个主要过程。首先是 CAR-T 细胞输注到患者体内后进行嵌合抗原受体介导的抗原表达靶细胞识别。完成受体识别的 CAR-T 细胞增殖, 激活的 CAR-T 细胞和肿瘤微环境的细胞成分产生细胞因子, 激活“旁观者”内源性免疫细胞, 直接和间接杀死肿瘤细胞, 导致 CRS 的发生。然后, 细胞因子水平增加导

致外周血中的 CAR-T 细胞群增多,多个组织和器官的内皮损伤和血管渗漏,产生缺氧、低血压或器官损伤等一系列的后续影响,引发全身炎症反应。第四个过程包括细胞因子的扩散和 CAR-T 细胞、内源性 T 细胞和外周血中被激活的单核细胞向脑脊液和中枢神经系统的迁移,破坏血脑屏障。最后,肿瘤根除后活化诱导的 T 细胞死亡导致血清细胞因子水平降低和全身炎症反应减少,CRS 炎症反应过程结束,但长期记忆性 T 细胞会在体内持续存在^[14]。而细胞因子水平的异常增高增加了严重 CRS 患者的感染风险^[15]。

(三)免疫抑制治疗

1. 糖皮质激素(GC):可直接抑制 T 细胞的活化从而减少炎症反应,GC 通过抑制核因子 $2\kappa B$ 的活性有效地抑制多种免疫活性因子的基因表达,从而抑制靶基因的激活,抑制细胞因子与炎症介质的合成与释放^[16]。由于其是直接作用于 T 细胞,因此使用后不仅可能降低 CAR-T 细胞的疗效,也会对正常 T 细胞参与的免疫反应造成抑制效应,使机体对于真菌感染的防御能力下降,导致真菌感染风险的增加。

2. 抗白介素-6(IL-6):药物托珠单抗的使用也会导致机体受到感染的风险增加。一项关于托珠单抗 III/IV 阶段临床研究结果显示,在 2 644 例接受托珠单抗治疗的患者中,中性粒细胞减少的发生率为 13.8%,而粒细胞缺乏发生率为 0.3%^[17]。另一项为期 26 周的前瞻性观察研究中,对 1 003 例类风湿性关节炎患者进行安全性分析,结果显示应用托珠单抗后不良事件发生率为 28.2%,其中最常见不良事件是感染(7.48%)^[18]。

3. 英夫利西单抗(Infliximab):引起血液系统不良反应表现为全血细胞减少、白细胞减少、中性粒细胞减少和血小板减少。严重的溶血性贫血^[19]、血小板减少症^[20]和再生障碍性贫血^[21],发病率不高但一般预后都很差。Phelan 等^[19]报道 10 例英夫利西单抗诱发的严重血液系统疾病,其中 5 例死亡。此外,英夫利西单抗在应用过程中也会导致皮肤黏膜真菌感染,上呼吸道感染以及肺结核感染的风险增高^[22]。

四、真菌感染的预防

(一)针对中性粒细胞减少的治疗

针对出现长期血液学毒性(CAR-T 治疗 + 30 d ≥ 3 级中性粒细胞减少症或血小板减少症)的患者,一般情况下可使用非格司亭(Filgrastim)治疗,使用剂量为 5 mg/(kg·d)直至中性粒细胞绝对计数经过最低值后恢复到实验室标准的正常或近似正常水平^[23];对于出现更显著和更持久血液学毒性的患者,亦可予艾曲波帕每日 50~150 mg 进行骨髓支持治疗,但需要密切关注患者转氨酶水平升高以及预防晚期血栓事件的发生^[24]。

重组人粒细胞刺激因子(recombinant human granulocyte stimulating factor, rhG-CSF)注射液可以特异性作用于粒系造血祖细胞,促进细胞的增殖、分化,加强粒系终末分化细胞的性能,有效预防中性粒细胞减少症的发生,最终实现快速提高粒细胞水平、降低合并感染的风险。白细胞计数 $> 2.0 \times 10^9/L$ 时, rhG-CSF 的给药剂量可为 50 $\mu g/d$;白细胞计数在

$2.0 \times 10^9/L \sim 0.5 \times 10^9/L$ 时, rhG-CSF 的给药剂量可为 75~150 $\mu g/d$;而当患者的白细胞计数 $< 0.5 \times 10^9/L$ 且伴有感染等情况时,应将 rhG-CSF 给药剂量提高到 250~300 $\mu g/d$ ^[25]。当中性粒细胞数回升至 $5 \times 10^9/L$ 以上时,应观察病情,同时停止给药。此外,2015 年美国临床肿瘤学会指南指出,患者应在中性粒细胞计数至少 $2 \sim 3 \times 10^9/L$ 时方可停用 rhG-CSF^[26]。不仅能减少细菌感染的风险,还可以减少治疗天数和费用。

(二)提高体内血清免疫球蛋白水平

1. 减少 CAR-T 的脱靶效应:改用抑制型 CAR-T 来代替通用型 CAR-T 以减少因脱靶效应对机体正常组织细胞造成的伤害。抑制型 CAR-T 即在进行转染时构建一个具有相应分子调控转基因表达的抑制系统和诱导系统,在相应分子不存在时,抑制型 CAR-T 细胞可以持续性的表达 CAR 来杀伤肿瘤细胞,而当加入相应分子后,则抑制 CAR 受体的表达,从而关闭其功能^[27]。降低因脱靶效应导致的 B 细胞发育不良发生风险,降低低免疫球蛋白血症的发生风险。

2. 体外补充丙种球蛋白:每月监测血清免疫球蛋白浓度,当 IgG $< 0.4 g/dL$ 时,给予免疫球蛋白替代治疗^[15],患者可每月静脉输注丙种球蛋白来维持 IgG 水平在 0.5 g/dL,从而降低 IgG 缺乏引起感染的风险^[28]。

(三)细胞因子释放综合征的治疗

1. 对症治疗:一般首先采用对症支持治疗,包括退热镇痛、升压止吐、抗癫痫、及时补液、营养支持、生命体征实时监测等^[29]。

2. 免疫抑制药物治疗:抗白介素-6 药物托珠单抗和司妥昔单抗是治疗中至重度 CRS 患者的首选用药,它们能使大多数 CRS 患者的症状迅速缓解。研究表明,托珠单抗较司妥昔单抗更常用于 CRS 治疗,且托珠单抗的使用似乎不会影响 CAR-T 治疗及其临床疗效^[30]。另有研究表明,对发生 CRS 高风险人群,早期预防使用托珠单抗,可降低严重 CRS(3~4 级)的发生率^[31]。

TNF- α 阻断剂英夫利西单抗也被用于治疗 CRS,患者发热能在 12 h 内缓解,细胞因子水平也会在 2 d 内明显下降^[32]。

另外,在动物实验中,一些免疫抑制药物也被证明能够减轻 CRS 的发生。GM-CSF^[33]、IL-1^[34] 阻断剂在动物实验中显示出良好疗效,IL-1 阻断剂阿那白滞素(Anakinra)在治疗 CRS 中还显示出比 IL-6R 阻断剂托珠单抗更好的疗效^[35]。研究还证明 iNOS 抑制剂能减轻小鼠 CRS 的发生^[35]。

3. 糖皮质激素治疗:当托珠单抗无效时,亦可使用甲强龙等糖皮质激素进行治疗以缓解 CRS 造成的全身症状,急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL)患者使用低剂量地塞米松后明显降低了自体 CD-19 CAR-T 细胞回输后重度 CRS 发生率,且不会影响白血病的缓解率,也不会增加感染的发生率。使用低剂量地塞米松对 ALL 患者 CAR-T 细胞的增殖反应时间、持续时间及扩增峰值无明显影响。此外,接受 CD-19 CAR-T 治疗时使用低剂量地塞米松的 ALL

患者的 IL-6 及铁蛋白的峰值水平明显低于未使用低剂量地塞米松的 ALL 患者,这可能是低剂量地塞米松能够减轻 CRS 反应的重要原因^[36]。

五、真菌感染的治疗

(一) 抗真菌药物治疗

治疗侵袭性真菌感染的 3 类抗真菌药物包括:多烯类、唑类和棘白菌素。

2009 年美国感染病学会念珠菌病治疗临床实践指南中指出对中性粒细胞减少的患者经抗菌药治疗 4 d 后仍持续发热,疑为侵袭性念珠菌病的患者可予抗真菌经验治疗。首选两性霉素 B 含脂制剂(L-AmB)、卡泊芬净(Caspofungin)或伏立康唑(Voriconazole),备选药物为氟康唑(Fluconazole)或伊曲康唑(Itraconazole)^[12]。

临床中,棘白菌素(Echinocandins)是成年患者抗侵袭性念珠菌的首选。氟康唑仅用于无危重疾病的患者,且初始剂量需 800 mg/d。而且在棘白菌素初始治疗有效后,仍应继续口服氟康唑维持治疗。L-AmB 多用于治疗慢性播散性念珠菌病/念珠菌病、念珠菌引起的心内膜炎,且适用于儿童患者^[37]。对于念珠菌血症的治疗,L-AmB 应持续使用至血流感染消失后至少 2 周。在症状无减轻或粒细胞减少的情况下,应延长治疗时间。慢性播散性念珠菌病应使用棘白菌素或 L-AmB 治疗至少 8~12 周,可达数月,直到病变消退^[38]。

侵袭性曲霉菌感染通常使用伏立康唑(Voriconazole)或异氟康唑(Isofluconazole)治疗,两者都是烟曲霉的有效杀菌剂^[39]。在一项随机对照研究中,伏立康唑优于传统 L-AmB,伏立康唑治疗后患者的生存时间更长,且其对神经系统感染也有效^[40]。

(二) 辅助免疫治疗

1. Toll 样受体(Toll-like receptors, TLRs)的激活:中性粒细胞通过 TLR2, TLR4, Dectin-1 以及补体受体 CR3(CD11b/CD18)和 CR1 相互作用识别真菌,例如 TLR2 可识别几种真菌物种的真菌 β 葡聚糖,还能与磷脂-甘露聚糖醇(PLMs)相互作用^[41]; TLR4 在结合白色念珠菌 O 连接甘露聚糖后被激活。TLR4 的配体也存在于烟曲霉分生孢子上。TLRs 的缺乏会导致机体变得更加真菌易感,同时还会加重感染后宿主的炎症反应,使真菌感染对机体造成的损害更加严重^[42]。

2. 自身免疫系统的激活

(1) 中性粒细胞的富集与活化:粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF)促进骨髓中性粒细胞的产生,抑制中性粒细胞凋亡。此外,GM-CSF 还刺激中性粒细胞的氧化爆发,吞噬作用以及吞噬作用表面受体的上调。粒细胞集落刺激因子(granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF)影响中性粒细胞谱系内的存活、增殖和细胞分化,并增强成熟的中性粒细胞功能;此外,G-CSF 可以刺激中性粒细胞恢复和效应器功能,并激活单核细胞和巨噬细胞。重组干扰素 γ(recombinant interferon-γ, rIFN-γ)可增强嗜中性粒细胞对大多数真菌物种的抑菌和杀菌活性^[43]。

(2) 巨噬细胞以及树突状细胞的活化:巨噬细胞集落刺激因子(macrophage colony-stimulating factor, M-CSF)可以增强单核细胞和巨噬细胞功能,在抗肿瘤治疗期间给予 M-CSF 后,超过 50% 的患者有更好的结局^[44]。

(3) 针对侵袭性真菌感染期间靶向适应性细胞免疫:未免疫适应 T 细胞转移重建细胞免疫能够改善患有毛霉菌病的同种异体造血干细胞移植受者的预后,降低 T 细胞对于真菌产生的保护性免疫^[45]。另有研究表明,抗真菌药物和细胞因子的组合疗法,即运用通常由 T 细胞和 NK 细胞产生的 IFN-γ 可增加念珠菌和曲霉菌感染患者中抗原呈递细胞的细胞毒性,rIFN-γ 的处理导致促炎细胞因子(IL-1β 和 TNFα)的分泌增强和白细胞上 MHC II 类受体的上调,这反过来又诱导了更强的 T 细胞反应^[46]。

(三) 手术治疗

对于药物治疗及辅助治疗无效的患者,可以采用手术治疗^[47],手术切除真菌感染病灶部位适用于疾病进展、抗真菌治疗期间影像学稳定、需要对潜在恶性肿瘤进行进一步免疫抑制治疗、非播散性真菌病以及抗真菌药物治疗后可能有致命咯血风险的患者。手术治疗可以防止药物治疗无效的长期真菌感染患者干扰化疗的进程并且导致毗邻血管的感染。有相关文献报道了通过根除性肺叶切除术或楔形切除术治疗成功的患者。所有患者术后均恢复了白血病的正常长期随访^[48]。

六、总结

CAR-T 作为治疗血液恶性肿瘤的新兴方法,具有明显疗效,同时也伴随着许多棘手的副作用,脱靶效应导致的 B 细胞发育不良以及低免疫球蛋白血症,细胞因子异常产生和释放导致的 CRS,以及在治疗过程中为了减轻 CRS 的副作用进行的糖皮质激素的治疗,都会增加真菌机会性感染的风险。在真菌感染之前,可以通过使用非格司亭,骨髓支持药物等保持机体 B 细胞的水平,改用抑制型 CAR-T 来减少因脱靶效应对机体正常组织细胞造成的伤害。对于低球蛋白血症的患者可以予体外输注三种球蛋白。同时,在机体发生 CRS 时,也可以通过对症支持治疗、激素治疗和托珠单抗治疗来降低 CRS 对机体的损害,从而降低真菌感染的风险。另外,预防性以及治疗性真菌疫苗的使用可降低真菌感染的风险,减轻感染后机体损伤程度。在真菌感染后也可以通过抗真菌药物和新型抗真菌药物的使用以及辅助免疫治疗的方法达到治疗真菌感染的目的。

参考文献

- Benmeharek MR, Karches CH, Cadilha BL, et al. Killing mechanisms of chimeric antigen receptor (CAR) T cells[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(6): 1283.
- Stinchcombe JC, Majorovits E, Bossi G, et al. Centrosome polarization delivers secretory granules to the immunological synapse[J]. Nature, 2006, 443: 462-465.
- Meiraz A, Garber OG, Harari S, et al. Switch from perforin-expressing to perforin-deficient CD8+ T cells accounts for two distinct types of effector cytotoxic T lymphocytes in vivo[J]. Immunology, 2009, 128: 69-82.
- Martínez-Lostao L, Anel A, Pardo J. How do cytotoxic lymphocytes Kill cancer cells? [J]. Clin Cancer Res, 2015, 21: 5047-5056.

- 5 Textor A, Listopad J, Wührmann L, et al. Efficacy of CAR T-Cell therapy in large tumors relies upon stromal targeting by IFN γ [J]. *Cancer Res*, 2014, 74:6796-6805.
- 6 Wudhikarn K, Palomba ML, Pennisi M, et al. Infection during the first year in patients treated with CD19 CAR T cells for diffuse large B cell lymphoma[J]. *Blood Cancer J*, 2020, 79:10.
- 7 李英楠, 都孟仪, 李成功, 等. 血液肿瘤患者回输嵌合抗原受体 T 细胞后 28 天内感染病原学和临床特征分析[J]. *中华血液学杂志*, 2021, 42(9):739-746.
- 8 Hill JA, Li D, Hay KA, et al. Infectious complications of CD19-targeted chimeric antigen receptor-modified T-cell immunotherapy[J]. *Blood*, 2018, 131(1):121-130.
- 9 Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, et al. Tisagenlecleucel in children and young adults with B-Cell lymphoblastic leukemia[J]. *N Engl J Med*, 2018, 375(5):439-448.
- 10 Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, et al. Tisagenlecleucel in children and young adults with B-Cell lymphoblastic leukemia, tables S6 and S7 in the supplementary appendix[J]. *N Engl J Med*, 2018, 375(5):439-448.
- 11 Roybal KT, Rupp LJ, Morsut L, et al. Precision tumor recognition by T cells with combinatorial antigen-sensing circuits[J]. *Cell*, 2016, 164(4):770-779.
- 12 沈杨, 沈志祥. 中性粒细胞减少与非中性粒细胞减少疑似侵袭性念珠菌病的经验治疗[J]. *中国感染与化疗杂志*, 2011, 11(2):103-105.
- 13 黎陈斌, 刘细细, 陈碧清, 等. IL-12-CAR-T 细胞诱发细胞因子释放综合征小鼠模型的建立及观察[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2023, 30(1):28-34.
- 14 Morris EC, Neelapu SS, Giavridis T, et al. Cytokine release syndrome and associated neurotoxicity in cancer immunotherapy[J]. *Immunology*, 2021, 22:85-96.
- 15 Park JH, Romero FA, Taur Y, et al. Cytokine release syndrome grade as a predictive marker for infections in patients with relapsed or refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia treated with chimeric antigen receptor T cells[J]. *Clin Infect Dis*, 2018, 67(4):533-540.
- 16 王金泉, 刘志红. 糖皮质激素免疫抑制作用机理的新认识[J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 1997, 6(2):3.
- 17 Moots RJ, Sebba A, Rigby W, et al. Effect of tocilizumab on neutrophils in adult patients with rheumatoid arthritis: pooled analysis of data from phase 3 and 4 clinical trials[J]. *Rheumatol (Oxford)*, 2017, 56(4):541-549.
- 18 Atsumi T, Fujio K, Yamaoka K, et al. Safety and effectiveness of subcutaneous tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis in a real-world clinical setting[J]. *Mod Rheumatol*, 2018, 28(5):780-788.
- 19 Phelan C, Woollorton E. Infliximab and serious hematologic events[J]. *CMAJ*, 2004, 171(9):1045.
- 20 Mocciano F, Russo G, Di Mitri R, et al. Infliximab-induced thrombocytopenia in an elderly patient with ileocolonic Crohn's disease[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2013, 19(4):52-53.
- 21 胡杨, 王兰, 张波, 等. 英夫利西单抗诱发再生障碍性贫血[J]. *药物不良反应杂志*, 2012, 14(6):382-384.
- 22 李峰, 晋红中. 119 例英夫利西单抗不良反应的文献分析[J]. *中国药物警戒*, 2016, 13(4):229-232.
- 23 Baden LR, Swaminathan S, Angarone M, et al. Prevention and treatment of cancer-related infections, Version 2. 2016, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. *Natl Compr Canc Netw*, 2016, 14(7):882-913.
- 24 Nagle SJ, Murphree C, Raess PW, et al. Prolonged hematologic toxicity following treatment with chimeric antigen receptor T cells in patients with hematologic malignancies[J]. *Am J Hematol*, 2021, 96:455-461.
- 25 石远凯, 孙燕. 临床肿瘤内科手册(第6版)[M]. 北京:人民卫生出版社. 2015:153-156.
- 26 Smith TJ, Bohlke K, Lyman GH, et al. Recommendations for the Use of WBC Growth Factors: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update[J]. *Clin Oncol*, 2015, 33(28):3199-3212.
- 27 Fedorov VD, Themeli M, Sadelain M. Pd-1- and CTLA-4-based inhibitory chimeric antigen receptors (iCARs) divert Off-target immunotherapy responses[J]. *Sci Trans Med*, 2013, 5(215):215-172.
- 28 Kauer J, Hörner S, Osburg L, et al. Tocilizumab but not dexamethasone prevents CRS without affecting antitumor activity of bispecific antibodies[J]. *Immunother Cancer*, 2020, 8(1):e000621.
- 29 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.
- 30 周莉莉, 李萍, 梁爱斌. 嵌合抗原受体 T 细胞治疗相关的细胞因子释放综合征及其治疗[J]. *上海医药*, 2018, 39(11):9-14.
- 31 Grupp SA, Maude S, Aplenc R, et al. T cells engineered with a chimeric antigen receptor (CAR) targeting CD19 (CTL019) produce complete responses and long-term persistence without GVHD in children with relapsed, refractory ALL[J]. *Cancer Res*, 2014, 74(20):6-9.
- 32 Wang Q, Wang Y. Treatment of CD33-directed chimeric antigen receptor-modified T cells in one patient with relapsed and refractory acute myeloid leukemia[J]. *Mol Ther*, 2015, 23(1):184-191.
- 33 Sterner RM, Sakemura R, Cox MJ, et al. GM-CSF inhibition reduces cytokine release syndrome and neuroinflammation but enhances CAR-T cell function in xenografts[J]. *Blood*, 2019, 133(7):697-709.
- 34 Giavridis T, van der Stegen SJC, Eyquem J, et al. CAR T cell-induced cytokine release syndrome is mediated by macrophages and abated by IL-1 blockade[J]. *Nat Med*, 2018, 24(6):731-738.
- 35 Norelli M, Camisa B, Barbiera G, et al. Monocyte-derived IL-1 and IL-6 are differentially required for cytokine-release syndrome and neurotoxicity due to CAR-T cells[J]. *Nat Med*, 2018, 24:739-748.
- 36 陈丹, 黄蓉, 姚浩, 王泉. 小剂量地塞米松预防 CD19 CAR-T 细胞治疗后严重细胞因子释放综合征的临床研究[J]. *中国输血杂志*, 2021, 34(12):1317-1320.
- 37 von Lilienfeld-Toal M, Wagener J, Einsele H, et al. Invasive fungal infection[J]. *Dtsch Arztebl Int*, 2019, 116(16):271-278.
- 38 Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, et al. Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the infectious diseases society of America[J]. *Clin Infect Dis*, 2016, 62:e1-e50.
- 39 Mousset S, Buchheidt D, Heinz W, et al. Treatment of invasive fungal infections in cancer patients: updated recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO)[J]. *Ann Hematol*, 2014, 93(1):13-32.
- 40 Schwartz S, Ruhnke M, Ribaud P, et al. Improved outcome in central nervous system aspergillus using voriconazole treatment[J]. *Blood*, 2005, 106:2641-2645.
- 41 Braem SG, Rooijackers SH, Van Kessel KP, et al. Effective neutrophil phagocytosis of aspergillus fumigatus is mediated by classical pathway complement activation[J]. *J Innate Immun*, 2015, 7:364-374.
- 42 Bourgeois C, Kuchler K. Fungal pathogens-a sweet and sour treat for toll-like receptors[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2012, 2:142.
- 43 Posch W, Heimdörfer D, Willingseder D, et al. Invasive candidiasis: future directions in non-culture based diagnosis[J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2017, 15(9):829-838.
- 44 Safdar A, Rodriguez G, Zuniga J, et al. Granulocyte macrophage colony-stimulating factor in 66 patients with myeloid or lymphoid neoplasms and recipients of hematopoietic stem cell transplantation with invasive fungal disease[J]. *Acta Haematol*, 2013, 129:26-34.
- 45 Schmidt S, Tramsen L, Perkhof S, et al. Characterization of the cellular immune responses to *Rhizopus oryzae* with potential impact on immunotherapeutic strategies in hematopoietic stem cell transplantation[J]. *Infect Dis*, 2012, 206:135-139.
- 46 Delsing CE, Gresnigt MS, Leentjens J, et al. Interferon-gamma as adjunctive immunotherapy for invasive fungal infections: a case series[J]. *BMC Infect Dis*, 2014, 14:166.
- 47 Stanzani M, Lewis RE, Fiacchini M, et al. A risk prediction score for invasive mold disease in patients with hematological malignancies[J]. *PLoS One*, 2013, 8:e75531.
- 48 Ming D, Xin L, Jinghao L, et al. Successful surgical management of invasive pulmonary fungal infection in patients with leukemia[J]. *Infect Drug Resist*, 2019, 12:1675-1681.