

· 共识 ·

嵌合抗原受体 T 细胞治疗难治性神经系统自身免疫性疾病专家共识(2025 年版)

中国罕见病联盟神经罕见病专业委员会 中国罕见病联盟重症肌无力协作组
中华医学会神经病学分会神经肌肉病学组

通信作者: 王伟, 华中科技大学同济医学院附属同济医院神经内科, 武汉 430030, Email: wwang@tjh.tjmu.edu.cn; 焉传祝, 山东大学齐鲁医院神经内科, 济南 250012, 青岛市疑难罕见病中心, 青岛 266035, Email: czyan@sdu.edu.cn; 蒲传强, 解放军总医院神经内科, 北京 100853, Email: pucq30128@sina.cn; 崔丽英, 中国医学科学院北京协和医院神经内科, 北京 100730, Email: pumchcuily@sina.com

【摘要】 神经系统自身免疫性疾病是因免疫系统异常导致神经功能受损的自身免疫性疾病, 尽管生物靶向疗法部分改善了此类疾病患者的治疗困境, 但仍有部分难治患者对所有现有治疗策略无反应。近年来, 嵌合抗原受体(CAR)T(CAR-T)细胞治疗为神经系统自身免疫性疾病的治疗策略提供了创新且有效的选择, 并迅速在全球范围内成为研究热点。因此由我国神经内科多位专家结合目前临床实践经验对神经系统自身免疫性疾病患者探索采用 CAR-T 细胞治疗的指征、产品选择、监测、回输前后的综合管理等方面进行充分集体讨论, 最终形成本共识。

【关键词】 神经系统自身免疫性疾病; 嵌合抗原受体 T 细胞; 治疗; 专家共识

Expert consensus on chimeric antigen receptor T cell therapy for neurological autoimmune diseases in China 2025

Neurology Society of China Alliance for Rare Diseases, Chinese Myasthenia Gravis Collaboration Group of China Alliance for Rare Diseases, Chinese Society of Neuromuscular Disease

Corresponding authors: Wang Wei, Department of Neurology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China, Email: wwang@tjh.tjmu.edu.cn; Yan Chuangzhu, Department of Neurology, Qilu Hospital, Cheeloo College of Medicine, Shandong University, Jinan 250012, China, Qingdao Rare and Undiagnosed Disease Center, Qingdao 266035, China, Email: czyan@sdu.edu.cn; Pu Chuanqiang, Department of Neurology, Chinese People's Liberation Army General Hospital, Beijing 100853, China, Email: pucq30128@sina.cn; Cui Liying, Department of Neurology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China, Email: pumchcuily@sina.com

【Abstract】 Neurological autoimmune diseases (NADs) are autoimmune disorders in which neurological function is impaired due to an abnormal attack of the immune system on the central or peripheral nervous system. Although biological therapies have partially improved the treatment dilemma, they are still not significantly effective in some refractory patients. In recent years, chimeric antigen receptor (CAR) T (CAR-T) cell therapy provides an innovative and effective option for the therapeutic strategy of NADs, and has rapidly become a research hotspot worldwide. Therefore, based on the experience of current clinical trials, experts in the fields of neurology in

DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20250115-00035

收稿日期 2025-01-15 本文编辑 汪谋岳

引用本文: 中国罕见病联盟神经罕见病专业委员会, 中国罕见病联盟重症肌无力协作组, 中华医学会神经病学分会神经肌肉病学组. 嵌合抗原受体 T 细胞治疗难治性神经系统自身免疫性疾病专家共识(2025 年版)[J]. 中华神经科杂志, 2025, 58(4): 347-358. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20250115-00035.



China, have fully discussed the indications for the exploratory application of CAR-T cell therapy in patients with NADs, the selection of the cell product, the monitoring and the comprehensive management before and after the product infusion, and finally achieved this consensus.

【Key words】 Neurological autoimmune diseases; Chimeric antigen receptor T cell therapy; Treatment; Expert consensus

Conflicts of interest: None declared

神经系统自身免疫性疾病 (neurological autoimmune diseases, NADs) 是指因免疫系统错误攻击中枢神经系统、周围神经、神经肌肉接头、肌肉组织, 导致神经功能受损的自身免疫性疾病。这类疾病主要包括自身免疫性脑炎 (autoimmune encephalitis, AE)、多发性硬化 (multiple sclerosis, MS)、视神经脊髓炎谱系疾病 (neuromyelitis optica spectrum disorder, NMOSD)、慢性炎性脱髓鞘性多发性神经病 (chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, CIDP)、重症肌无力 (myasthenia gravis, MG) 以及特发性炎性肌病 (idiopathic inflammatory myopathies, IIM) 等。免疫抑制/调节药物单药或联合治疗常被推荐作为 NADs 一二线治疗, 但并不是所有患者都有良好的治疗反应, 仍存在部分难治性患者。此外, 这些药物的长期使用亦会增加 NADs 患者感染等不良反应的发生风险和病死率^[1]。因此, 未来治疗的目标可能集中在“重建 (reset)”免疫系统^[2], 以重新建立持续的免疫稳态。

近年来, 采用嵌合抗原受体 (chimeric antigen receptor, CAR) T (CAR-T) 细胞治疗 NADs 逐渐成为研究热点。CAR-T 细胞是经基因工程技术改造将特定靶细胞抗原受体 CAR (其基本结构包括细胞外抗原结合区、跨膜区和细胞内信号传导区) 嵌入 T 细胞表面, 使其成为具备识别特定抗原能力的 T 细胞。随着 2017 年美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 全球首次批准 CAR-T 细胞疗法用于复发/难治急性 B 淋巴细胞白血病的临床治疗, CAR-T 细胞不断拓展至非肿瘤领域的治疗研究, 包括多种 NADs。与其他生物靶向治疗相比, CAR-T 细胞作为可在体内增殖的“活药物”, 能发挥持续的治疗作用。

现有的临床数据表明, 自体 CAR-T 细胞治疗能有效清除患者的 B 细胞和浆细胞, 且体现出较好的安全性, 不良反应具体表现为血液毒性、2 级及以下细胞因子释放综合征 (cytokine release syndrome, CRS)、1 级及以下免疫效应细胞相关神经毒性综合征 (immune effector cell-associated neurotoxicity

syndrome, ICANS) 等, 可自行缓解或经过处理后得到控制; 且疗效可观, 使部分复发难治的 NADs 患者获得短期和长期无药临床缓解^[3-10]。但临床医师对 NADs 患者采用 CAR-T 细胞治疗的指征、产品选择、疗效及不良反应监测、回输前后的治疗处理等缺乏系统认识。为此, 我们组织专家共同编写本共识, 旨在对 NADs 的 CAR-T 细胞治疗进行规范化临床试验给出指导性建议。但鉴于 CAR-T 细胞治疗 NADs 目前仍处于早期探索阶段, 随着该领域的快速发展, 共识将不断更新。

CAR-T 细胞治疗难治性 NADs 的适应证和接受治疗患者的基本条件

一、适应证

目前靶向 CD19 或 B 细胞成熟抗原 (B cell maturation antigen, BCMA) 的 CAR-T 细胞在 NADs 的临床试验中应用最为广泛, 能深度耗竭 B 细胞或浆细胞起到治疗作用。选择由 B 细胞或浆细胞参与或驱动的疾病类型, 是靶向 B 细胞或浆细胞的 CAR-T 细胞治疗产生疗效的主要前提。但基于现有研究数据, 以及 CAR-T 细胞治疗的特殊性, 仅建议在难治性 NADs 患者中考虑 CAR-T 细胞治疗方案。

1. NMOSD^[7]: 符合 2015 年国际视神经脊髓炎诊断小组 NMOSD 诊断标准的水通道蛋白 4 (aquaporin 4, AQP4) 抗体阳性的 NMOSD 患者^[11]; 使用至少一种生物制剂 [即针对 B 细胞、白细胞介素 (interleukin, IL)-6 受体或补体 C5 的单抗] 后患者病情或疗效不稳定或无明显变化。

2. 僵人综合征^[12]: 符合僵人综合征诊断标准^[13]; 僵硬指数 (stiffness index) ≥ 2 ; 至少一种免疫调节疗法效果不佳。

3. MS^[3]: (1) 复发缓解型: 诊断参照 2024 年 McDonald 标准^[14]; 扩展残疾状态量表 (Expanded Disability Status Scale, EDSS) 评分介于 3.0~7.5 分之间; 接受高效疾病修饰治疗至少 6 个月, 仍处于活动期 [在过去 12 个月中至少有 1 次明显复发或磁



共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)显示疾病活动或残疾进展]。(2)原发进展型或继进展型:诊断参照 2024 年 McDonald 标准;EDSS 评分 3.0~7.5 分;在过去的 24 个月中,有记录的残疾进展的证据。

4. 兰伯特-伊顿肌无力综合征(Lambert-Eaton myasthenic syndrome, LEMS)^[15]:符合 LEMS 诊断标准^[16];存在 P/Q 型电压门控钙通道抗体;排除肿瘤;至少 1 种免疫调节疗法效果不佳。

5. MG^[4, 8-9, 17]:确诊为全身型 MG;满足以下 4 条之一:(1)足量足疗程使用至少 2 种常规免疫治疗药物(包括激素及非激素类免疫抑制剂)后,干预后状态(post-intervention status, PIS)为无变化或加重;(2)足量足疗程使用至少 2 种常规免疫治疗药物后, PIS 为改善,但重症肌无力日常活动量表(Myasthenia Gravis Activities of Daily Living, MG-ADL)评分仍 ≥ 6 分且至少持续半年;(3)足量足疗程使用至少 2 种常规免疫治疗药物后, PIS 为缓解或改善,但在规律减量免疫治疗药物过程中,仍有每年 ≥ 2 次的疾病症状加重(MG-ADL 评分 ≥ 6 分);(4)发生危象后经静脉注射免疫球蛋白(intravenous immunoglobulin, IVIG)、血浆置换和大剂量静脉注射甲泼尼龙等多种免疫治疗且积极控制感染后,仍因 MG 所致呼吸肌无力而无法脱机拔管超过 14 d。

6. IIM^[5-6, 10, 18]:根据欧洲抗风湿病联盟和美国风湿病学会标准^[19]诊断为皮肤炎、免疫介导性坏死性肌病(immune-mediated necrotizing myopathy, IMNM)、抗合成酶抗体综合征(目前包涵体肌炎尚无 CAR-T 细胞治疗报道);MRI 或活组织检查(活检)显示有活动性肌炎,伴或不伴有间质性肺病存在;伴或不伴肌炎特异性自身抗体;对足量足疗程糖皮质激素联合至少 2 种以下治疗:IVIG、非激素类免疫抑制剂、Janus 激酶(Janus kinase, JAK)抑制剂或利妥昔单抗后症状控制不佳或不耐受。

目前还有一些 NADs 正在开展 CAR-T 细胞治疗相关临床试验,如难治性 AE、CIDP、髓鞘少突胶质细胞糖蛋白抗体相关疾病等。

二、接受治疗患者的基本条件

鉴于 CAR-T 细胞治疗有引起严重甚至危及生命的不良反应的风险,患者必须有足够的器官功能储备以应对急性不良反应^[20]。我们建议患者在接受 CAR-T 细胞治疗之前,应在包括神经内科、血液内科以及感染科等参与的多学科会议上进行讨论,

以保障患者的安全。一般要求接受 CAR-T 细胞治疗的患者满足以下几方面条件并排除禁忌证。

1. 器官功能良好:左心室射血分数 $\geq 50\%$;丙氨酸氨基转移酶、天冬氨酸氨基转移酶水平 < 3 倍正常范围上限,总胆红素 < 0.2 g/L;不吸氧条件下患者的血氧饱和度 $\geq 92\%$ ^[21]。

2. 禁忌证包括但不限于:(1)原发性免疫缺陷(先天或后天);(2)严重心脏功能受损,包括但不限于以下情况:不稳定型心绞痛、心肌梗死(入组前 6 个月内)、充血性心力衰竭(纽约心脏病协会心功能分级 \geq III 级)、严重室性心律失常;(3)脑血管意外,包括短暂性脑缺血发作或卒中病史(入组前 6 个月内);(4)入组前 2 年内被诊断为恶性肿瘤(不包括:非黑色素瘤皮肤癌、完全切除且复发风险低的 I 期癌症、局部前列腺癌治疗后、活检证实的宫颈原位癌或宫颈刮片细胞学检查的鳞状上皮病变);(5)入组前 4 周内进行过外科治疗;(6)实体器官移植病史;(7)任何全身性活动性感染、病毒血症^[22];(8)体内有外源性植入物(如动/静脉导管、各类假体、静脉滤网等)的患者,需警惕局部和全身感染的风险^[21];(9)其他包括但不限于:精神活性药物滥用且未能戒除、精神疾病病史、易过敏或有严重过敏史、孕妇或哺乳期妇女等。

3. 除此之外,肾功能异常并非 CAR-T 细胞治疗的禁忌证,对肾功能不全患者的治疗经验表明,根据肾功能调整氟达拉滨的剂量进行淋巴细胞清除预处理, CAR-T 细胞治疗是可行的^[23]。

推荐意见:(1)目前广泛应用于临床试验并具有初步疗效和安全性的 CAR-T 细胞治疗产品多靶向 CD19 和(或)BCMA 等 B 细胞靶点,建议选择由 B 细胞参与或驱动的 NADs 疾病类型,即 NMOSD、僵人综合征、MS、LEMS、MG、IIM。(2)建议 CAR-T 细胞治疗的适应证应控制为接受规范化免疫治疗无效的难治性 NADs 患者;但同时应该注意,病程时间长、对于多种治疗均无效或抵抗、有严重后遗症的 NADs 患者人群,可能已存在不可逆性器质损伤,这种情况也可能限制或抵消 CAR-T 细胞治疗带来的临床获益。(3)NADs 患者使用 CAR-T 细胞治疗前应完善上述检查,详细评估适应证、禁忌证。

适用于难治性 NADs 的 CAR-T 细胞类型及靶点

一、细胞类型

采集自体 T 细胞进行体外基因编辑而得到的

自体 CAR-T 细胞是目前临床试验中应用最广泛的 CAR-T 细胞类型(图 1)。基于 DNA 或 RNA 编辑的自体 CAR-T 细胞在 NADs 中均表现出一定的疗效和安全性。基于 DNA 编辑的 CAR-T 细胞将 CAR 基因稳定整合到患者 T 细胞的基因组中,使 CAR-T 细胞能够长期表达 CAR 并维持其功能,但其生产过程复杂、周期较长、成本较高,且制备过程可能出现失败^[24-26]。对于疾病晚期或免疫功能低下的患者,可能难以获得足够数量的优质 T 细胞^[27]。基于 RNA 编辑的 CAR-T 细胞不涉及病毒载体,降低了病毒感染和插入突变的风险,且不需要淋巴细胞清除预处理,但 mRNA 的半衰期较短,可能导致基于 RNA 编辑的 CAR-T 细胞的寿命较短,需要更高剂量或反复给药来达到治疗效果。

此外,不同细胞类型的 CAR 细胞疗法正在不断探索中(图 1),并有拓展至 NADs 领域的趋势。如异体 CAR-T 细胞(通用型 CAR-T 细胞)可批量生产降低成本,已在 1 例 IMNM 患者中表现出一定的疗效,且无 CRS 或其他严重不良事件^[28]。靶向髓鞘少突胶质细胞糖蛋白/髓鞘碱性蛋白的 CAR-调节性 T 细胞(regulatory T cells, Treg)在实验性自身免

疫性脑脊髓炎动物模型中可观察到初步疗效^[29-30]。

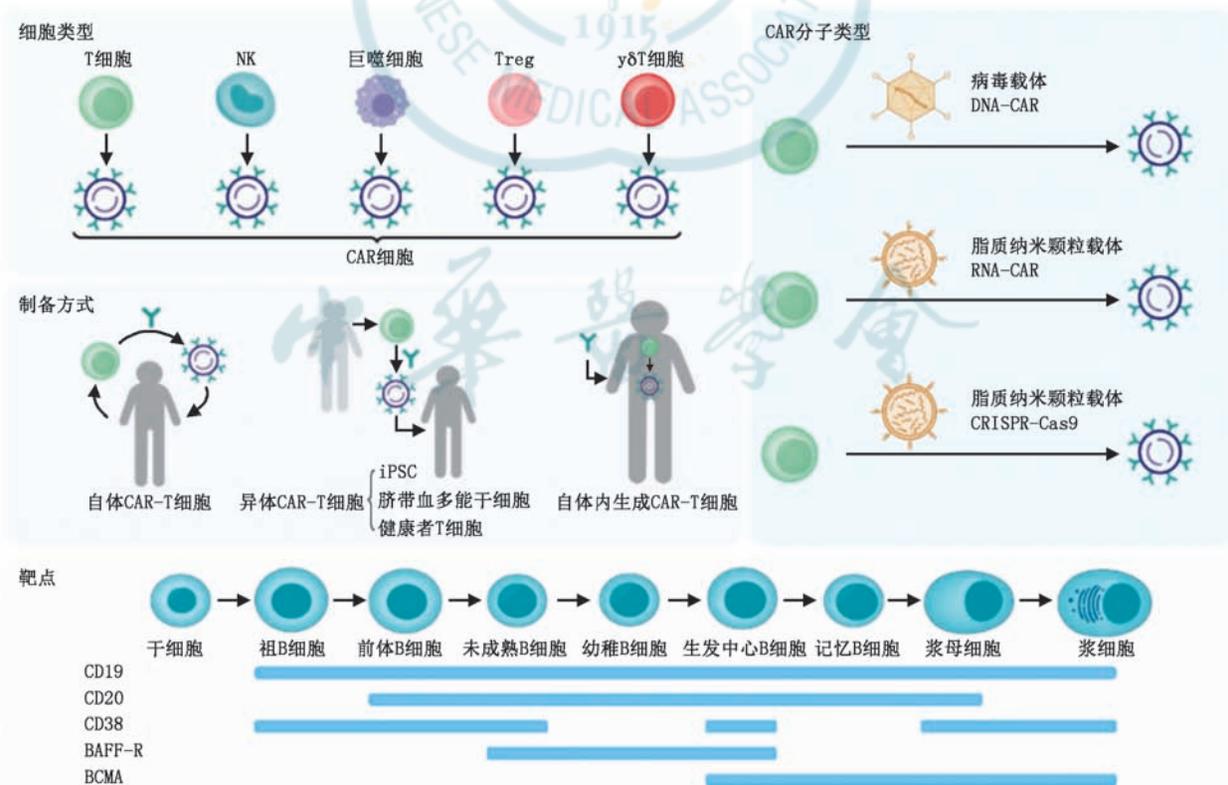
推荐意见:在选择不同类型 CAR-T 细胞疗法时,建议参考神经科既往临床试验结果,采用基于 DNA 或 RNA 编辑的自体 CAR-T 细胞。

二、CAR-T 细胞靶点

(一)单靶点 CAR-T 细胞

目前应用于 NADs 的 CAR-T 细胞主要靶向 B 细胞/浆细胞上的特异性靶点,如 CD19、BCMA(图 1),前者表达于除长寿命浆细胞以外的整个 B 细胞分化谱^[31],因此靶向 CD19 CAR-T 细胞具有杀伤幼稚、记忆 B 细胞和浆母细胞以及骨髓中的祖 B 细胞和前 B 细胞的潜力,是目前在自身免疫疾病中应用范围最广的 CAR-T 细胞靶点。BCMA 主要表达于终末分化的 B 细胞,介导浆细胞存活,维持长期体液免疫,靶向 BCMA 的 CAR-T 细胞可以清除产生自身抗体的浆细胞而发挥疗效。

对于有明确抗体介导的 NADs(如 MG),靶向 CD19 或 BCMA 的 CAR-T 细胞均展现出较好的疗效和安全性^[4-6, 17],但目前暂无“头对头”临床试验对靶向这两种靶点的 CAR-T 细胞进行比较,临床医师应在具备 CAR-T 细胞治疗经验的神经科医生指导下



BAFF-R: B 细胞活化因子受体; BCMA: B 细胞成熟抗原; CAR: 嵌合抗原受体; CRISPR: 规律间隔成簇的短回文重复序列; Cas9: CRISPR 相关蛋白 9; iPSC: 诱导多功能干细胞; NK: 自然杀伤细胞; Treg: 调节性 T 细胞

图 1 嵌合抗原受体细胞治疗类型和 B 细胞靶点选择(此图为作者原创)

Figure 1 Selection of cellular types and B cell targets of chimeric antigen receptor cell therapy (This figure is original by the authors)

进行个体化选择。对于没有明确抗体介导的 NADs (如 MS), 目前仅有少量案例报道靶向 CD19 的 CAR-T 细胞可以产生一定的临床疗效^[3], 但靶向 BCMA 的 CAR-T 细胞治疗 MS 正在开展多项临床试验 (NCT04561557、NCT06249438)。

除 CD19、BCMA 之外, 具有潜力的治疗靶点还有 CD38、B 淋巴细胞刺激因子受体等 (图 1)。

(二) 双/多靶点 CAR-T 细胞

在恶性肿瘤中为防止抗原逃逸, 还有双/多靶点 CAR-T 细胞治疗策略, 同时靶向两个/多个 B 细胞抗原。鉴于恶性 B 细胞的突变率和可塑性高于自体反应性 B 细胞, 与靶抗原丢失相关的免疫逃逸在恶性肿瘤中比在自身免疫疾病中更容易发生, 双/多靶点 CAR-T 细胞治疗是否有必要在 NADs 中开展尚不清楚^[2]。目前已有研究结果表明 BCMA/CD19 CAR-T 细胞有望消除系统性红斑狼疮患者体内产生自身抗体的 B 细胞、浆细胞, 解决导致疾病发生的“根本原因”^[32]。BCMA/CD19 CAR-T 细胞、CD20/CD19 CAR-T 细胞及 CD20/BCMA CAR-T 细胞已在多种 NADs (如 MG、IIM、MS、NMOSD 等) 中开展临床试验 (NCT06419166、NCT06371040、NCT06462144、NCT06249438、NCT03605238 等)。

推荐意见: 推荐 CD19 或 BCMA 作为 CAR-T 细胞治疗 NADs 的靶点, 双靶 CAR-T 细胞疗法有待进一步临床试验探索。

治疗评估和不良反应监测

CAR-T 细胞回输后, 患者需要接受密切的临床监测, 以评估治疗的疗效和安全性。对于无严重不良事件的患者, 理想的住院时间为 7~14 d。出院后纳入长期监测和随访, 及时发现和处理潜在的不良事件。分阶段重点监测流程如图 2。

一、淋巴细胞清除期

CAR-T 细胞回输前 1 周通常需要进行淋巴细胞清除预处理 (以下简称清淋), 为 CAR-T 细胞创造有利的免疫环境, 改善其扩增、持久性和临床活性, 同时降低抗 CAR 免疫应答。清淋潜在并发症包括全血细胞减少、免疫抑制、感染、出血性膀胱

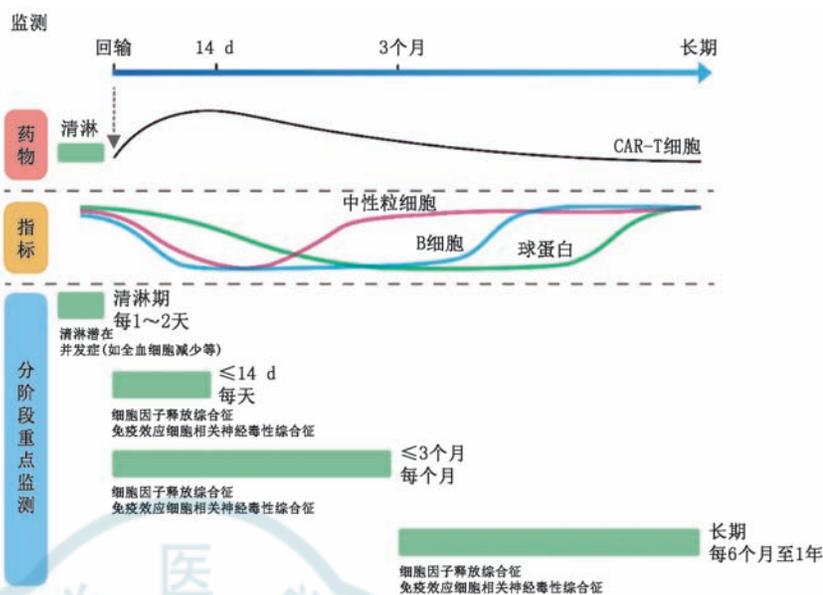


图 2 嵌合抗原受体 T (CAR-T) 细胞治疗后的分阶段重点监测 (此图为作者原创)

Figure 2 Staged focused monitoring after chimeric antigen receptor T (CAR-T) cell therapy

炎、肝肾损伤等^[33], 期间应每天监测生命体征、24 h 出入量, 每 1~2 天监测全血细胞计数、肝肾功能等。

推荐意见: CAR-T 细胞回输前通常需要进行清淋预处理, 应密切监测全血细胞计数、肝肾功能、感染相关指标。

二、回输后 2 周内

(一) CAR-T 细胞动力学

CAR-T 细胞通常在回输后 1~2 周达到扩增高峰^[6-8]。建议在 CAR-T 细胞回输后 7、10、14 d 通过流式细胞术或实时定量 PCR 等技术来评估 CAR-T 细胞在体内的扩增情况。

(二) B 细胞清除情况

B 细胞通常在治疗后 7 d 内从循环中完全耗尽^[6-8]。建议在 CAR-T 细胞回输后 7、10、14 d 通过流式细胞术检测外周血淋巴细胞中 B 细胞占比, 以评估 CAR-T 细胞的早期疗效。

(三) 早期不良反应的监测

1. CRS: 如果出现以下 4 种症状或体征之一, 即应考虑 CRS 可能: (1) 发热, 体温 $\geq 38^{\circ}\text{C}$; (2) 低血压, 收缩压 $< 90\text{ mmHg}$ ($1\text{ mmHg} = 0.133\text{ kPa}$); (3) 动脉血氧饱和度 $< 90\%$; (4) 出现器官毒性。具体分级参考美国移植和细胞治疗学会 CRS 分级方法^[34]。鉴于以上均为非特异性临床表现, 诊断 CRS 还需排除其他并发症, 包括感染、过敏反应等^[21]。CRS 通常在 CAR-T 细胞回输后 2 周内发生, 因此建议

CAR-T 细胞回输后前两周每天监测生命体征、24 h 出入量,回输后 7、14 d 监测血常规、凝血功能、肝肾功能、电解质、乳酸脱氢酶、C 反应蛋白、铁蛋白、细胞因子(IL-6、干扰素- γ 等)。

2. ICANS: ICANS 临床表现多样,早期症状常表现为注意力减弱、语言障碍、书写能力减退等,其中测试书写能力是评估 ICANS 进展的一种相对简单且敏感的衡量方法。大多数患者 ICANS 临床症状呈可逆性,少数患者可出现严重的临床症状,表现为癫痫发作、精神错乱、颅内压增高等。最严重可进展为急性脑水肿,患者可在数小时内从轻度的嗜睡进展为意识不清,进一步发展导致死亡。具体分级参考美国移植和细胞治疗学会 ICANS 分级方法^[34]。ICANS 的症状和体征通常在 CAR-T 细胞回输后第 3~6 天出现,第 7~8 天达到高峰,后随着时间推移而逐渐改善,持续 2~3 周症状消失^[35]。除密切监测患者血常规、血生化、凝血功能、铁蛋白、细胞因子水平等指标,排除禁忌证后还需要进行脑脊液检查、头颅计算机体层扫描(computed tomography, CT)/MRI 和脑电图检查。

3. 噬血细胞性淋巴组织细胞增多症/巨噬细胞活化综合征(hemophagocytic lymphohistiocytosis/macrophage activation syndrome, HLH/MAS): HLH/MAS 是一种由失控的免疫激活触发的严重免疫学综合征,临床表现包括:铁蛋白水平 > 10 000 $\mu\text{g/L}$ 、肝功能不全(胆红素、氨基转移酶升高)、肾功能不全(尿量减少、血肌酐升高)、呼吸功能不全(影像学有肺水肿证据)以及骨髓穿刺/组织器官活检提示组织细胞噬血现象^[36]。在 CAR-T 细胞治疗过程中,HLH/MAS 常继发于中重度 CRS。监测指标同 CRS。

4. 感染: CAR-T 细胞回输后前 2 周出现的感染以细菌感染为主^[37],因临床症状与 CRS 类似,需要详细监测相关指标并与 CRS 进行鉴别诊断,以合理使用抗感染药物。检测指标除血常规、凝血功能、肝肾功能、电解质、乳酸脱氢酶、C 反应蛋白、降钙素、淀粉样蛋白、铁蛋白、细胞因子(IL-6、干扰素- γ 等)外,还需要详细了解患者既往感染史,进行病原学筛查,并进行胸部 CT 检查评估肺部感染情况。

5. 重要脏器损伤: CRS 可能导致重要脏器功能受损,其中心脏受损和消化道出血风险最大^[21]。在 CAR-T 细胞回输后的第 10~14 天对患者进行严密监测尤为必要,包括记录生命体征,检测炎症标志物,如 C 反应蛋白、IL-6、降钙素原和铁蛋白水平,检

测心肌受损标志物,如肌红蛋白、肌钙蛋白、肌酸激酶同工酶等。

6. 免疫效应细胞相关血液毒性(immune effector cell-associated hematotoxicity, ICAHT): ICAHT 指 CAR-T 细胞治疗后出现的血细胞减少症,清淋后早期即可出现,并可能持续到输注后第 10 天,而高级别 CRS 尤其是 IL-6 和干扰素- γ 浓度升高,可能导致血细胞计数的恢复进一步延迟^[38]。具体分级参考欧洲血液学学会/欧洲血液和骨髓移植学会分级方法^[39]。建议在 CAR-T 细胞回输后 2 周内动态监测血常规等指标,以实时评估血细胞减少情况。

推荐意见: CAR-T 细胞回输后前 2 周是评估早期疗效和安全性的关键时期,应密切、动态监测 CAR-T 细胞扩增情况、B 细胞清除情况,和血常规、凝血功能、肝肾功能、电解质、乳酸脱氢酶、C 反应蛋白、铁蛋白、细胞因子,以及肌红蛋白、肌钙蛋白、肌酸激酶同工酶等相关指标,以早期发现并处理不良反应,及监测 CAR-T 细胞疗效。

三、回输后 3 个月内

(一) 疗效评估

CAR-T 细胞治疗后通常在回输后 1~2 个月开始观察到初步疗效,建议根据 NADs 的不同疾病类型对临床症状、量表评分、影像学表现等方面进行综合疗效评估。此外,NADs 患者常合并其他自身免疫疾病,建议根据相关指南对其他合并症进行监测和评估。

(二) CAR-T 细胞动力学

CAR-T 细胞的体内稳定扩增有助于良好清除靶细胞,其异常显著扩增则与重度 ICANS、CRS 等有关^[40],建议在 CAR-T 细胞回输后 3 个月内每月监测 CAR-T 细胞动力学。

(三) 免疫环境的监测

1. 免疫重建: 评估体内免疫重建的情况有助于了解疾病进展、治疗效果和后续生物学机制的探索。建议使用流式细胞术分析外周血、脑脊液或组织样本中免疫细胞的类型、数量和状态,检测不同免疫细胞亚群的比例,如 T 细胞、B 细胞、NK、髓系细胞等。

2. 疫苗滴度: BCMA 对于长寿命浆细胞的成熟和存活是必需的,后者可以存活数年到数十年,维持疫苗长久保护力^[41-42]。BCMA CAR-T 细胞治疗可能清除疫苗相关长寿命浆细胞,从而减少或消除针对特定病原体的免疫记忆。建议在

CAR-T 细胞回输后前 3 个月内每个月监测疫苗(如乙型肝炎疫苗)相关抗体水平,以便及时干预。

(四)不良反应的监测

1. B 细胞缺乏和低免疫球蛋白血症: CAR-T 细胞杀伤正常及反应性 B 细胞、浆细胞,导致 B 细胞免疫功能缺陷和低免疫球蛋白血症。B 细胞、IgM 一般于 CAR-T 细胞回输后 3 个月开始逐渐恢复,与 CAR-T 细胞从外周血中消失的时间相吻合,表明在 NADs 患者中, CAR-T 细胞的体内存续是有限的,而低 IgA 和 IgG 持续时间甚至超过 1 年^[6, 8, 43],可能增加感染机会。建议 CAR-T 细胞治疗后 3 个月内应每月监测患者 B 细胞比例、计数和各型免疫球蛋白水平。

2. CRS、ICANS、感染: CRS 可迟至 3 周后发生^[44]。基于 CAR-T 细胞治疗血液肿瘤的数据,部分患者在 CAR-T 细胞治疗后第 3~4 周出现癫痫或谵妄等延迟性神经不良反应^[35]。CAR-T 细胞回输 30 d 后感染发生率下降,以病毒感染为主。监测指标基本同前,建议在 CAR-T 细胞回输后 3 个月内每月持续监测。

3. ICAHT: 晚期 ICAHT 可在 CAR-T 细胞回输后 30 d 发生,监测指标同前,建议在 CAR-T 细胞回输后 3 个月内每月持续监测。

推荐意见: CAR-T 细胞回输后 3 个月内为评估疾病活动、转归及 CAR-T 细胞疗法安全性的重要时期,应对患者进行疗效、安全性、体内免疫环境、CAR-T 细胞动力学等方面的全面评估,并警惕晚期不良反应事件的发生。

四、长期监测和随访

对于 CAR-T 细胞治疗后的所有患者,长期随访至关重要。美国 FDA 建议对所有接受细胞治疗的患者进行终身监测^[45],国家药品监督管理局药品审评中心发布的《基因治疗产品长期随访临床研究技术指导原则(试行)》(<https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/c9de887410ddcc291ce5a1c039a241c6>)也着重阐述基因编辑产品需长期随访 15 年或至数据表明不再存在任何风险。建议在 CAR-T 治疗后第 1 年内每 3 个月、1 年后每 3~6 个月、2 年后每 6~12 个月复查,复查内容包括:(1)评估患者的生活质量、功能状态,有无疾病复发;(2)进行血常规、肝肾功能、炎症标志物、细胞因子等检测,评估 CRS 或免疫相关事件的可能性;(3)监测免疫细胞的数量和表型,评估免疫重建;(4)定期检测病毒(如 EB 病毒、巨细胞病毒)和细菌感染的

标志物,对于 B 细胞持续耗尽的患者,需要密切监测免疫球蛋白水平和感染风险等。

除上述常规监测外,值得注意的是, FDA 认为所有已经获批上市的 CAR-T 细胞治疗产品均存在严重的继发 T 淋巴瘤的恶性风险。尽管研究结果表明继发肿瘤属于罕见不良反应^[46],但考虑 NADs 的年轻患者较多,仍需要进行长期监测。此外,由于在尾状核神经元和小胶质细胞上存在少量 BCMA 抗原的表达,患者可能在 BCMA CAR-T 细胞回输后的几周或几个月内,出现不典型延迟性神经系统综合征^[47],表现为运动功能障碍,如震颤、运动迟缓、肌张力增高等帕金森病样症状。由于壁细胞(mural cell,包括毛细血管周细胞和血管平滑肌细胞)表达 CD19, CD19 CAR-T 细胞治疗也可能产生脱靶神经毒性^[48],需在 CAR-T 细胞治疗后第 1 年内每 3 个月、1 年后每 3~6 个月、2 年后每 6~12 个月进行复查,检查项目除上述常规复查项目外,还应根据患者情况酌情考虑开展脑脊液检查、MRI 以及体内 CAR-T 细胞水平检测等。目前在 CAR-T 细胞治疗 NADs 的临床试验中尚未发现乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)再激活,但 CAR-T 细胞治疗带来的深度免疫抑制,可能导致 HBV DNA 在体内再次复制,随着免疫系统重建,病毒引起的免疫应答可能造成肝细胞损伤和炎症坏死^[49-50],建议根据相应指南定期监测^[51]。

推荐意见:对接受 CAR-T 细胞治疗的患者,建议进行长期随访监测,及时发现并处理可能出现的免疫相关不良反应、脱靶毒性、疾病复发迹象或其他长期影响,以确保患者健康和安

自体 CAR-T 细胞制备及回输操作规范

一、外周血单个核细胞采集(以下简称单采)

在卫生行政部门认可的采血科室,应用全自动血液成分分离机,采集外周血单个核细胞富集血,或应用合格的医疗器材通过静脉采取患者外周血。

二、CAR-T 细胞产品制备

需在具备模拟药品生产质量管理规范样细胞培养室的细胞制备机构完成,严格遵循《细胞治疗产品研究与评价技术指导原则(试行)》等规范或指导原则执行。

三、清淋预处理

NADs 领域尚无统一的清淋预处理方案,包括

不同的药物组合、剂量和时间。目前经典方案为氟达拉滨联用环磷酰胺,剂量范围为氟达拉滨/环磷酰胺 25/250 mg/m² 至 30/750 mg/m²,治疗持续时间氟达拉滨为 3~5 d、环磷酰胺为 1~3 d,在 CAR-T 细胞回输前 1~14 d 进行清淋^[52]。目前通常认为停止清淋不可取,但减少剂量可能是可行的。其他清淋预处理方案包括使用苯达莫司汀、依托泊苷或单独使用环磷酰胺^[53]。

四、CAR-T 细胞回输

回输治疗路径一般为静脉途径,应采用不带滤网的输血器,以防止有效细胞成分的丢失而降低疗效。回输程序一般为:生理盐水 100 ml 冲管→细胞回输→生理盐水 100 ml 冲管;细胞回输速度一般在前 15 min 为 2~3 ml/min,无不良反应时改为 5~10 ml/min。

推荐意见: CAR-T 细胞制备及回输必须遵守相关细胞治疗规定,保证严格的操作流程和质量控制标准。此外, CAR-T 细胞治疗 NADs 尚处于临床试验阶段,需通过伦理委员会审查,确保治疗的安全性、知情同意、公平性、科学性和患者权益保护,平衡创新与风险。

CAR-T 细胞回输前对于 NADs 的处理

一、药物减量和洗脱

NADs 患者往往长期使用糖皮质激素和免疫抑制剂等,可能会影响自体 CAR-T 细胞产品的制备质量。以下是对于激素和非激素类免疫抑制剂在单采、清淋之前减量和洗脱的具体建议^[22]。

1. 激素:可在单采前和清淋前 7 d 给予 < 20 mg/d 的泼尼松(或相当剂量的其他激素),在单采后和清淋之前,可根据需要给予更高剂量的激素以进行桥接治疗。

2. 免疫抑制剂:建议设置洗脱期,以确保采集时的 T 细胞活性,并减少对患者的潜在毒性。霉酚酸酯、硫唑嘌呤、钙调神经磷酸酶抑制剂、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin)抑制剂、JAK 抑制剂建议在单采前至少 2 周停止使用;富马酸二甲酯、芬戈莫德在单采前至少 3 周停止使用;硼替佐米/蛋白酶体抑制剂在单采前至少 3 周停止使用;克拉屈滨在单采前至少 6 个月停止使用。环磷酰胺、甲氨蝶呤在单采前至少 3 周停止使用。

3. 单克隆抗体:抗细胞因子抗体、那他珠单抗在单采前至少 1 个月、6 周停止使用,以减少对患者的毒性和对淋巴细胞的影响。对于阿仑单抗(靶向 CD52)、抗胸腺球蛋白等针对 T 细胞的抗体,应尽量避免使用。

二、桥接治疗

在从单采到 CAR-T 细胞回输的时间间隔较长的情况下,激素减量有增加疾病活动的风险,因此在单采后和 CAR-T 回输前可根据患者具体情况给予适当的桥接治疗。由于其他免疫抑制药物的作用较慢,而且单采和清淋之间的时间有限,激素可能是这种桥接干预的最佳选择^[2]。

推荐意见:单采前需对 NADs 患者进行药物减量和洗脱,包括调整激素和非激素类免疫抑制剂的使用,以保障细胞产品的质量。单采后至 CAR-T 细胞回输前,建议采用激素进行桥接治疗,以减少疾病活动的风险。

CAR-T 细胞相关并发症的处理

一、细胞因子相关不良反应

迄今为止,在 CAR-T 细胞治疗 NADs 患者的临床试验中,严重不良反应非常少见。未见 HLH/MAS 及 ≥3 级 CRS 的病例报道,可能与 NADs 患者 B 细胞抗原负荷较 B 细胞恶性肿瘤患者要低有关。尽管如此,迄今为止 CAR-T 细胞治疗 NADs 患者的临床试验和受试者有限,安全性数据需要谨慎解释,对于可能出现的不良反应处理可参考 CAR-T 细胞治疗血液系统肿瘤的相关指南,轻者考虑 IL-6 受体拮抗剂托珠单抗 8 mg/kg(单次不超过 800 mg),或合用激素(地塞米松 10 mg/12~24 h),严重者应用激素冲击,或行血浆置换。具体可参考《嵌合抗原受体 T 细胞治疗相关神经系统毒副反应管理中国专家共识(2022 年版)》^[35]、《CAR-T 细胞治疗 NHL 毒副作用临床管理专家共识》^[44]等。

推荐意见:对于细胞因子相关不良反应,建议在对症支持治疗的基础上,采用阶梯式治疗方法,轻者考虑 IL-6 受体拮抗剂托珠单抗,或合用激素,严重者应用激素冲击,或行血浆置换。

二、感染

CAR-T 细胞治疗前需全面筛查(包括但不限于人类免疫缺陷病毒、乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒、巨细胞病毒、结核分枝杆菌等)并控制活动

性感染。清淋开始时给予阿昔洛韦或伐昔洛韦,用药时间根据免疫功能恢复情况确定。输注 CAR-T 细胞至粒细胞恢复前给予诺氟沙星、三唑类抗真菌药及复方磺胺甲唑片等预防感染(对于 MG 患者应避免使用喹诺酮类、磺胺类药物等,可替换为青霉素类或头孢类、大环内酯类抗生素)。具体可参考《嵌合抗原受体 T 细胞治疗相关感染预防、诊断及治疗中国专家共识(2022 年版)》^[37] 进行管理。

推荐意见:建议 CAR-T 细胞治疗前需全面筛查并控制活动性感染。清淋治疗即开始积极预防性抗感染治疗。若患者出现感染症状,排除 CRS 后给予必要的抗感染和对症支持治疗。

三、骨髓抑制和免疫抑制

1. ICAHT:具体可参考《嵌合抗原受体 T 细胞治疗相关血液学不良反应临床管理中国专家共识(2022 年版)》^[54] 进行管理,包括预防感染及出血、成分血输注、促进血细胞生成及桥接异基因造血细胞移植。

2. B 细胞缺乏:建议患者 CAR-T 细胞治疗后连续 3 个月应用甲氧苄氨嘧啶-磺胺甲唑(如果过敏可选择喷他脒)和阿昔洛韦/伐昔洛韦分别预防肺炎球菌和单纯疱疹病毒/水痘带状疱疹病毒。

由于 B 细胞耗竭可能导致疫苗接种后的免疫反应降低,目前关于 CAR-T 治疗后如何进行免疫接种尚缺乏足够证据。欧洲血液与骨髓移植协会和美国移植与细胞治疗学会联合发布的专家共识建议血液系统肿瘤患者在接受 CAR-T 细胞治疗后至少 6 个月再行预防接种^[55]。对于 NADs 患者是否在 CAR-T 细胞治疗后追加疫苗接种尚存在争议。

3. 低免疫球蛋白血症:对血清 IgG<4 g/L 者或血清 IgG 4~6 g/L 且并发感染者,应用丙种球蛋白替代治疗;对血清 IgG>6 g/L 且并发感染者,建议进一步评估各型免疫球蛋白水平和 B 细胞数量^[21]。

推荐意见:积极预防因骨髓抑制和免疫抑制可能导致的感染事件的发生,对于严重或长期的血细胞减少或低免疫球蛋白血症,建议给予相应的替代或支持治疗。

四、其他罕见不良反应

对于回输后 CAR-T 细胞异常显著扩增、继发肿瘤、延迟性神经系统综合征等罕见不良反应,应及时上报,并在包括神经内科、血液内科等专科的多学科会诊会议上讨论具体治疗方案。

CAR-T 细胞治疗后疾病复发的处理

目前 CAR-T 细胞治疗 NADs 的临床试验中复发病例有限。基于自身免疫疾病的发病机制,在急性期,对轻度复发可采用低剂量短期激素治疗;对中、重度复发则需考虑使用大剂量激素冲击治疗,或合用血浆置换或 IVIG。对于清淋期间及 CAR-T 回输后 1~3 个月内的复发,大剂量激素冲击是否会导致感染风险增加,需要慎重考虑。

此外,参考 CAR-T 细胞治疗血液肿瘤的既往临床试验和研究成果,后续预防复发有如下策略推荐:(1)对于成功控制疾病后 1 年以上的复发,可以采用最初制备的剩余 CAR-T 细胞产品再次回输;(2)采用针对其他靶点的 CAR-T 细胞,如初始抗 CD19 CAR-T 细胞治疗后自身抗体持续存在,换用靶向浆细胞的 CAR-T 细胞(如 CD38 或 BCMA CAR-T 细胞)可能可以更好地控制 NADs;(3)CAR-T 细胞治疗导致体内免疫重建,应考虑患者对先前无效的常规免疫抑制疗法更敏感的可能性。

推荐意见:(1)CAR-T 细胞回输后疾病复发急性期建议根据疾病复发的严重程度及时处理。对于清淋期间及 CAR-T 回输后 1~3 个月内的复发,激素使用需酌情。(2)预防疾病复发可考虑常规免疫抑制治疗,或再次输注原有/新的 CAR-T 细胞产品。

总 结

难治性 NADs 患者往往面临持续用药、进行性残疾、因疾病活动反复住院治疗以及免疫抑制治疗相关并发症等问题,累积经济负担较大,CAR-T 细胞单次输注在多种 NADs 中已显示出诱导长期无药健康生存的前景,或可降低难治性 NADs 患者的经济负担。由于 CAR-T 细胞领域发展极其迅速,本共识着力于提供汇总的信息和一般原则供临床医师参考,基于目前成熟的 CAR-T 细胞主要靶向 B 细胞或浆细胞,因此主要适用于由 B 细胞参与或介导的难治性 NADs。

尽管目前 CAR-T 细胞治疗 NADs 的多项临床试验结果均显示出一定的疗效和安全性,但其长期治疗疗效与安全性的探索尚存在不足,需更大样本量、更长时间随访以及更深入的前瞻性研究提供证据支撑。此外,相较于血液肿瘤,CAR-T 细胞在 NADs 患者体内存续时间较短,需要优化 CAR-T 细

胞的制备和改造工艺,以增强其体内扩增,减少耗竭,并进一步降低细胞治疗相关不良反应的风险。探索异体 CAR-T 细胞、基于 CAR 的其他细胞类型(如 NK、Treg 等)、简化细胞产品制备流程等均可能降低成本,给更多 NADs 患者带来获益。

执笔 秦川(华中科技大学同济医学院附属同济医院)、田代实(华中科技大学同济医学院附属同济医院)

共识工作组成员 秦川(华中科技大学同济医学院附属同济医院)、田代实(华中科技大学同济医学院附属同济医院)、刘雨欣(华中科技大学同济医学院附属同济医院)、刘念启(中国罕见病联盟)

专家委员会成员(按姓名拼音顺序排序) 卜碧涛(华中科技大学同济医学院附属同济医院)、崔丽英(中国医学科学院北京协和医院)、笕宇威(首都医科大学宣武医院)、段瑞生(山东第一医科大学第一附属医院)、冯娟(中国医科大学附属盛京医院)、郭红军(山西医科大学第一医院)、郝峻巍(首都医科大学宣武医院)、洪道俊(南昌大学第一附属医院)、黄仕雄(海南省人民医院)、黄旭升(解放军总医院)、刘明生(中国医学科学院北京协和医院)、刘念启(中国罕见病联盟)、蒲传强(解放军总医院)、戚晓昆(解放军总医院第六医学中心)、秦川(华中科技大学同济医学院附属同济医院)、秦新月(重庆医科大学附属第一医院)、宋学琴(河北医科大学第二医院)、田代实(华中科技大学同济医学院附属同济医院)、王朝霞(北京大学第一医院)、王佳伟(首都医科大学附属北京同仁医院)、王勤周(山东大学齐鲁医院)、王伟(华中科技大学同济医学院附属同济医院)、肖波(中南大学湘雅医院)、焉传祝(山东大学齐鲁医院)、袁云(北京大学第一医院)、张宝荣(浙江大学医学院附属第二医院)、张杰文(河南省人民医院)、张在强(首都医科大学附属北京天坛医院)、赵重波(复旦大学附属华山医院)、朱遂强(华中科技大学同济医学院附属同济医院)

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] 李鸿艳,王侃,俞昊君,等. 视神经脊髓炎谱系疾病的疾病修饰治疗研究进展[J]. 中华神经科杂志, 2023, 56(12): 1435-1446. DOI: 10.3760/cmaj.cn113694-20230814-00052.
Li HY, Wang K, Yu HJ, et al. Advances in disease-modifying therapy of neuromyelitis optica spectrum disorders[J]. Chin J Neurol, 2023, 56(12): 1435-1446. DOI: 10.3760/cmaj.cn113694-20230814-00052.
- [2] Schett G, Muller F, Taubmann J, et al. Advancements and challenges in CAR T cell therapy in autoimmune diseases [J]. Nat Rev Rheumatol, 2024, 20(9): 531-544. DOI: 10.1038/s41584-024-01139-z.
- [3] Fischbach F, Richter J, Pfeffer LK, et al. CD19-targeted chimeric antigen receptor T cell therapy in two patients with multiple sclerosis[J]. Med, 2024, 5(6): 550-558. e2. DOI: 10.1016/j.medj.2024.03.002.
- [4] Granit V, Benatar M, Kurtoglu M, et al. Safety and clinical activity of autologous RNA chimeric antigen receptor T-cell therapy in myasthenia gravis (MG-001): a prospective, multicentre, open-label, non-randomised phase 1b/2a study[J]. Lancet Neurol, 2023, 22(7): 578-590. DOI: 10.1016/S1474-4422(23)00194-1.
- [5] Pecher AC, Hensen L, Klein R, et al. CD19-targeting CAR T cells for myositis and interstitial lung disease associated with antisynthetase syndrome[J]. JAMA, 2023, 329(24): 2154-2162. DOI: 10.1001/jama.2023.8753.
- [6] Qin C, Dong MH, Zhou LQ, et al. Single-cell analysis of refractory anti-SRP necrotizing myopathy treated with anti-BCMA CAR-T cell therapy[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2024, 121(6): e2315990121. DOI: 10.1073/pnas.2315990121.
- [7] Qin C, Tian DS, Zhou LQ, et al. Anti-BCMA CAR T-cell therapy CT103A in relapsed or refractory AQP4-IgG seropositive neuromyelitis optica spectrum disorders: phase 1 trial interim results[J]. Signal Transduct Target Ther, 2023, 8(1): 5. DOI: 10.1038/s41392-022-01278-3.
- [8] Tian DS, Qin C, Dong MH, et al. B cell lineage reconstitution underlies CAR-T cell therapeutic efficacy in patients with refractory myasthenia gravis[J]. EMBO Mol Med, 2024, 16(4): 966-987. DOI: 10.1038/s44321-024-00043-z.
- [9] Motte J, Sgodzai M, Schneider-Gold C, et al. Treatment of concomitant myasthenia gravis and Lambert-Eaton myasthenic syndrome with autologous CD19-targeted CAR T cells[J]. Neuron, 2024, 112(11): 1757-1763. e2. DOI: 10.1016/j.neuron.2024.04.014.
- [10] Taubmann J, Knitz J, Müller F, et al. Rescue therapy of antisynthetase syndrome with CD19-targeted CAR-T cells after failure of several B-cell depleting antibodies[J]. Rheumatology (Oxford), 2024, 63(1): e12-e14. DOI: 10.1093/rheumatology/kead330.
- [11] Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders[J]. Neurology, 2015, 85(2): 177-189. DOI: 10.1212/wnl.0000000000001729.
- [12] Faissner S, Motte J, Sgodzai M, et al. Successful use of anti-CD19 CAR T cells in severe treatment-refractory stiff-person syndrome[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2024, 121(26): e2403227121. DOI: 10.1073/pnas.2403227121.
- [13] Chia NH, Mckeon A, Dalakas MC, et al. Stiff person spectrum disorder diagnosis, misdiagnosis, and suggested diagnostic criteria[J]. Ann Clin Transl Neurol, 2023, 10(7): 1083-1094. DOI: 10.1002/acn3.51791.
- [14] Montalban X. 2024 Revisions of the McDonald criteria.ECTRIMS: 40th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis[EB/OL]. 2024(2024-09-18) [2025-01-15]. <https://ectrims.eu/mcdonald-diagnostic-criteria>.
- [15] Wickel J, Schnetzke U, Sayer-Klink A, et al. Anti-CD19 CAR-T cells are effective in severe idiopathic Lambert-Eaton myasthenic syndrome[J]. Cell Rep Med, 2024, 5(11): 101794. DOI: 10.1016/j.xcr.2024.101794.
- [16] Murai H. The Japanese clinical guidelines 2022 for myasthenia gravis and Lambert-Eaton myasthenic syndrome: an overview[J]. Brain Nerve, 2024, 76(1): 7-12. DOI: 10.11477/mf.1416202551.
- [17] Haghikia A, Hegelmaier T, Wolleschak D, et al. Anti-CD19 CAR T cells for refractory myasthenia gravis[J]. Lancet Neurol, 2023, 22(12): 1104-1105. DOI: 10.1016/S1474-



- 4422(23)00375-7.
- [18] Müller F, Boeltz S, Knitz J, et al. CD19-targeted CAR T cells in refractory antisynthetase syndrome[J]. *Lancet*, 2023, 401(10379): 815-818. DOI: 10.1016/s0140-6736(23)00023-5.
- [19] Lundberg IE, Tjärnlund A, Bottai M, et al. 2017 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies and their major subgroups[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2017, 69(12): 2271-2282. DOI: 10.1002/art.40320.
- [20] Ohno R, Nakamura A. Advancing autoimmune rheumatic disease treatment: CAR-T cell therapies-evidence, safety, and future directions[J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2024, 67: 152479. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2024.152479.
- [21] 中国医师协会血液科医师分会, 中华医学会血液学分会. 嵌合抗原受体 T 细胞治疗多发性骨髓瘤中国血液临床专家共识(2022 年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2022, 43(4): 265-271. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2022.04.001. Hematology Branch of Chinese Medical Doctor Association, Chinese Society of Hematology, Chinese Medical Association. The Chinese consensus for the CAR-T cell therapy in multiple myeloma (2022 version)[J]. *Chin J Hematol*, 2022, 43(4): 265-271. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2022.04.001.
- [22] Greco R, Alexander T, Del Papa N, et al. Innovative cellular therapies for autoimmune diseases: expert-based position statement and clinical practice recommendations from the EBMT practice harmonization and guidelines committee[J]. *EclinicalMedicine*, 2024, 69: 102476. DOI: 10.1016/j.eclinm.2024.102476.
- [23] Lin Y, Qiu L, Usmani S, et al. Consensus guidelines and recommendations for the management and response assessment of chimeric antigen receptor T-cell therapy in clinical practice for relapsed and refractory multiple myeloma: a report from the International Myeloma Working Group Immunotherapy Committee[J]. *Lancet Oncol*, 2024, 25(8): e374-e387. DOI: 10.1016/S1470-2045(24)00094-9.
- [24] Köhl U, Arsenieva S, Holzinger A, et al. CAR T cells in trials: recent achievements and challenges that remain in the production of modified T cells for clinical applications[J]. *Hum Gene Ther*, 2018, 29(5): 559-568. DOI: 10.1089/hum.2017.254.
- [25] Lin JK, Muffy LS, Spinner MA, et al. Cost effectiveness of chimeric antigen receptor T-cell therapy in multiply relapsed or refractory adult large B-cell lymphoma[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(24): 2105-2119. DOI: 10.1200/JCO.18.02079.
- [26] Salmikangas P, Kinsella N, Chamberlain P. Chimeric antigen receptor T-cells (CAR T-cells) for cancer immunotherapy-moving target for industry? [J]. *Pharm Res*, 2018, 35(8): 152. DOI: 10.1007/s11095-018-2436-z.
- [27] Zheng R, Zhu X, Xiao Y. Advances in CAR-T-cell therapy in T-cell malignancies[J]. *J Hematol Oncol*, 2024, 17(1): 49. DOI: 10.1186/s13045-024-01568-z.
- [28] Wang X, Wu X, Tan B, et al. Allogeneic CD19-targeted CAR-T therapy in patients with severe myositis and systemic sclerosis[J]. *Cell*, 2024, 187(18): 4890-4904. e9. DOI: 10.1016/j.cell.2024.06.027.
- [29] Fransson M, Piras E, Burman J, et al. CAR/FoxP3-engineered T regulatory cells target the CNS and suppress EAE upon intranasal delivery[J]. *J Neuroinflammation*, 2012, 9: 112. DOI: 10.1186/1742-2094-9-112.
- [30] De Paula Pohl A, Schmidt A, Zhang AH, et al. Engineered regulatory T cells expressing myelin-specific chimeric antigen receptors suppress EAE progression[J]. *Cell Immunol*, 2020, 358: 104222. DOI: 10.1016/j.cellimm.2020.104222.
- [31] Arumugakani G, Stephenson SJ, Newton DJ, et al. Early emergence of CD19-negative human antibody-secreting cells at the plasmablast to plasma cell transition[J]. *J Immunol*, 2017, 198(12): 4618-4628. DOI: 10.4049/jimmunol.1501761.
- [32] Wang W, He S, Zhang W, et al. BCMA-CD19 compound CAR T cells for systemic lupus erythematosus: a phase 1 open-label clinical trial[J]. *Ann Rheum Dis*, 2024, 83(10): 1304-1314. DOI: 10.1136/ard-2024-225785.
- [33] 王玉洁, 王桃, 杨建民. 嵌合抗原受体 T 细胞免疫疗法预处理方案的研究进展[J]. *国际输血及血液学杂志*, 2020, 43(1): 77-81. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-419X.2020.01.014. Wang YJ, Wang T, Yang JM. Research progress of conditioning regimens in chimeric antigen receptor modified T cells immunotherapy[J]. *Int J Blood Transfus Hematol*, 2020, 43(1): 77-81. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-419X.2020.01.014.
- [34] Lee DW, Santomaso BD, Locke FL, et al. ASTCT consensus grading for cytokine release syndrome and neurologic toxicity associated with immune effector cells[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2019, 25(4): 625-638. DOI: 10.1016/j.bbmt.2018.12.758.
- [35] 中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组, 中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会造血干细胞移植与细胞免疫治疗学组. 嵌合抗原受体 T 细胞治疗相关神经系统毒副反应管理中国专家共识(2022 年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2022, 43(2): 96-101. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2022.02.002. Leukemia & Lymphoma Group, Chinese Society of Hematology, Chinese Medical Association, Group of Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapy, Hematological Oncology Committee of China Anti-Cancer Association. Consensus of Chinese experts on the clinical management of chimeric antigen receptor T-cell-associated neurotoxicity (2022)[J]. *Chin J Hematol*, 2022, 43(2): 96-101. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2022.02.002.
- [36] 中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组, 中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会造血干细胞移植与细胞治疗学组. 嵌合抗原受体 T 细胞治疗成人急性 B 淋巴细胞白血病中国专家共识(2022 年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2022, 43(2): 89-95. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2022.02.001. Leukemia & Lymphoma Group, Chinese Society of Hematology, Chinese Medical Association, Group of Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapy, Hematological Oncology Committee of China Anti-Cancer Association. Consensus of Chinese experts on chimeric antigen receptor T cell therapy for adult acute B-cell lymphoblastic leukemia (2022)[J]. *Chin J Hematol*, 2022, 43(2): 89-95. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2022.02.001.
- [37] 中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会造血干细胞移植与细胞治疗学组. 嵌合抗原受体 T 细胞治疗相关感染预防、诊断及治疗中国专家共识(2022 年版)[J]. *中华移植杂志(电*

- 子版),2022,16(1): 20-26. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-3903.2022.01.003.
- Group of Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapy, Hematological Oncology Committee of China Anti-Cancer Association. Chinese expert consensus on the prevention, diagnosis and treatment of chimeric antigen receptor T cell therapy associated infections (2022 edition)[J]. Chin J Transplant (Electr Ed), 2022, 16(1): 20-26. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-3903.2022.01.003.
- [38] Rejeski K, Jain MD, Shah NN, et al. Immune effector cell-associated haematotoxicity after CAR T-cell therapy: from mechanism to management[J]. Lancet Haematol, 2024, 11(6): e459-e470. DOI: 10.1016/S2352-3026(24)00077-2.
- [39] Rejeski K, Subklewe M, Aljurf M, et al. Immune effector cell-associated hematotoxicity: EHA/EBMT consensus grading and best practice recommendations[J]. Blood, 2023, 142(10): 865-877. DOI: 10.1182/blood.2023020578.
- [40] Lionel AC, Neelapu SS. CAR T-cell expansion: harmful or helpful? [J]. Blood Adv, 2024, 8(12): 3311-3313. DOI: 10.1182/bloodadvances.2024013146.
- [41] O'connor BP, Raman VS, Erickson LD, et al. BCMA is essential for the survival of long-lived bone marrow plasma cells[J]. J Exp Med, 2004, 199(1): 91-98. DOI: 10.1084/jem.20031330.
- [42] Robinson M, Webster RH, Tarlinton DM. How intrinsic and extrinsic regulators of plasma cell survival might intersect for durable humoral immunity[J]. Immunol Rev, 2020, 296(1): 87-103. DOI: 10.1111/imr.12895.
- [43] Mackensen A, Muller F, Mougiakakos D, et al. Anti-CD19 CAR T cell therapy for refractory systemic lupus erythematosus[J]. Nat Med, 2022, 28(10): 2124-2132. DOI: 10.1038/s41591-022-02017-5.
- [44] 中国研究型医院学会生物治疗学专委会. CAR T细胞治疗 NHL 毒副作用临床管理专家共识[J]. 转化医学杂志, 2021, 10(1): 1-11. DOI: 10.3969/j.issn.2095-3097.2021.01.001. Specialty Committee of Biotherapy, the Chinese Research Hospital Association. Experts consensus on clinical management of toxicity associated with CAR T cell therapy in non-Hodgkin's lymphoma(NHL) [J]. Transl Med J, 2021, 10(1): 1-11. DOI: 10.3969/j.issn.2095-3097.2021.01.001.
- [45] U. S. Food & Drug Administration. FDA requires boxed warning for T cell malignancies following treatment with BCMA-directed or CD19-directed autologous chimeric antigen receptor (CAR) T cell immunotherapies[EB/OL]. (2024-04-18) [2025-01-04]. <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/safety-availability-biologics/fda-requires-boxed-warning-t-cell-malignancies-following-treatment-bcma-directed-or-cd19-directed>.
- [46] Hamilton MP, Sugio T, Noordenbos T, et al. Risk of second tumors and T-cell lymphoma after CAR T-cell therapy[J]. N Engl J Med, 2024, 390(22): 2047-2060. DOI: 10.1056/NEJMoa2401361.
- [47] Perna F, Parekh S, Diorio C, et al. CAR T-cell toxicities: from bedside to bench, how novel toxicities inform laboratory investigations[J]. Blood Adv, 2024, 8(16): 4348-4358. DOI: 10.1182/bloodadvances.2024013044.
- [48] Parker KR, Migliorini D, Perkey E, et al. Single-cell analyses identify brain mural cells expressing CD19 as potential off-tumor targets for CAR-T immunotherapies [J]. Cell, 2020, 183(1): 126-142. e17. DOI: 10.1016/j.cell.2020.08.022.
- [49] Papatheodoridis GV, Lekakis V, Voulgaris T, et al. Hepatitis B virus reactivation associated with new classes of immunosuppressants and immunomodulators: a systematic review, meta-analysis, and expert opinion[J]. J Hepatol, 2022, 77(6): 1670-1689. DOI: 10.1016/j.jhep.2022.07.003.
- [50] 中华医学会血液学分会造血干细胞应用学组. 异基因造血干细胞移植后防治乙型肝炎病毒再激活中国专家共识(2023年版)[J]. 中华血液学杂志, 2023, 44(6): 441-448. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2023.06.001. Stem Cell Application Group, Chinese Society of Hematology, Chinese Medical Association. Chinese expert consensus on prevention of hepatitis B virus reactivation after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (2023) [J]. Chin J Hematol, 2023, 44(6): 441-448. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2023.06.001.
- [51] 中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会, 中华医学会血液学分会. 靶向B细胞和浆细胞的CAR-T细胞治疗中防治乙型肝炎病毒再激活的中国专家共识(2021年版)[J]. 中华血液学杂志, 2021, 42(6): 441-446. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2021.06.001. Chinese Society of Lymphoma, Chinese Anti-cancer Association, Chinese Society of Hematology, Chinese Medical Association. The consensus on the prophylaxis and treatment of HBV reactivation in B or plasma cell-directed CAR-T cell therapy(2021) [J]. Chin J Hematol, 2021, 42(6): 441-446. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2021.06.001.
- [52] Lickefett B, Chu L, Ortiz-Maldonado V, et al. Lymphodepletion-an essential but undervalued part of the chimeric antigen receptor T-cell therapy cycle[J]. Front Immunol, 2023, 14: 1303935. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1303935.
- [53] Brittain G, Roldan E, Alexander T, et al. The role of chimeric antigen receptor T-cell therapy in immune-mediated neurological diseases[J]. Ann Neurol, 2024, 96(3): 441-452. DOI: 10.1002/ana.27029.
- [54] 中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会造血干细胞移植与细胞治疗学组. 嵌合抗原受体T细胞治疗相关血液学不良反应临床管理中国专家共识(2022年版)[J]. 中华移植杂志(电子版), 2022, 16(1): 13-19. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-3903.2022.01.002. Group of Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapy, Hematological Oncology Committee of China Anti-Cancer Association. Chinese expert consensus on the clinical management of hematological adverse events associated with chimeric antigen receptor T cell therapy (2022 edition)[J]. Chin J Transplant (Electr Ed), 2022, 16(1): 13-19. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-3903.2022.01.002.
- [55] Kansagra AJ, Frey NV, Bar M, et al. Clinical utilization of chimeric antigen receptor T-cells (CAR-T) in B-cell acute lymphoblastic leukemia (ALL)-an expert opinion from the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and the American Society for Blood and Marrow Transplantation (ASBMT)[J]. Bone Marrow Transplant, 2019, 54(11): 1868-1880. DOI: 10.1038/s41409-019-0451-2.

