

嵌合抗原受体 T 细胞治疗高级别 脑胶质瘤的探索性临床研究 专家共识(2026 版)

中国医师协会神经外科医师分会

通信作者:周良学,四川大学华西医院神经外科,成都 610041,Email:liangxue_zhou@wchscu.

edu.cn;徐建国,四川大学华西医院神经外科,成都 610041,Email:xujg@scu.edu.cn

基金项目:国家自然科学基金(82473334);国家重点研发计划“政府间国际科技创新合作”重点专项(2025YFE0114300)

实践指南注册:国际实践指南注册与透明化平台(PREPARE-2026CN480)

DOI: 10.3760/cma.j.cn112050-20260312-00073

胶质瘤是颅内最常见的原发性中枢神经系统肿瘤,我国脑胶质瘤年发病率为5/10万~8/10万,5年病死率居全身肿瘤第3位,仅次于胰腺癌和肺癌^[1]。在原发性脑恶性肿瘤中,胶质母细胞瘤(GBM,世界卫生组织4级)的发病率最高,约占50%,年发病率约为3.2/10万;其次是弥漫性星形细胞瘤,年发病率为0.5/10万^[2]。

目前胶质瘤的治疗仍以手术为主,并辅以放疗、化疗等综合措施^[1,3-4],但预后仍不理想,高级别胶质瘤尤其是GBM的5年相对总生存率仅约为5%^[5]。近年来,国内外学者开展了大量高级别胶质瘤新药探索性临床试验,其中嵌合抗原受体T细胞(chimeric antigen receptor T cell, CAR-T细胞)疗法因展现出潜在的临床疗效而备受关注。CAR-T细胞疗法是指通过基因修饰技术将带有特异性抗原识别结构域及T细胞激活信号的遗传物质转入T细胞,使T细胞直接识别肿瘤表面特异性抗原进而发挥靶向杀伤肿瘤细胞的作用^[6-9]。2015年Brown等^[10]首次报道靶向白细胞介素13受体 $\alpha 2$ 亚基(interleukin 13 receptor subunit alpha 2, IL13R $\alpha 2$)的第1代自体CAR-T细胞治疗复发型GBM的临床试验研究,证实其可行性与安全性。随后国内外开展了针对表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)抗原突变体^[11-15]、IL13R $\alpha 2$ ^[12,16-18]、B7同源物3(B7 homolog 3, B7-H3)^[19-20]和GD2^[21-22]等靶点为主的第2或3代CAR-T细胞治疗高级别胶质瘤的探索性临床研究,部分结果令人鼓舞,增强了研究者探索CAR-T细胞疗法治疗高级别胶质瘤的信心。截至2025年底,国内已有多款治疗复发型高级别脑胶

质瘤的CAR-T细胞产品获得国家药品审评中心新药试验许可,如单靶向B7-H3(TX103 CAR-T细胞注射液)、单靶向EGFRvIII(DCTY0801注射液)、双靶向CD44/CD133(P134细胞注射液)和双靶向IL13R $\alpha 2$ /人表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)(SNC109注射液)的CAR-T细胞制剂等。

鉴于国内已开展多项CAR-T细胞治疗高级别胶质瘤的探索性临床试验研究,但相关临床研究者和管理者对试验指征、靶点选择、细胞制备、剂量疗程、效能评估和并发症管理等缺乏共识;为此,由四川大学华西医院牵头,联合国内多家单位同行专家共同编写本共识,旨在提高CAR-T细胞治疗高级别胶质瘤的探索性临床研究水平。由于异体免疫排斥等原因,目前国内外主流CAR-T细胞产品均为自体来源^[23-24],因此本共识对异源性CAR-T细胞疗法治疗高级别胶质瘤的探索研究不做相关阐述。

一、共识制订方法

(一)共识的应用目标人群和使用者

本共识主要适用于罹患高级别脑胶质瘤(如GBM、弥漫性中线胶质瘤等)且经过手术、放化疗等治疗后再次复发的患者。其使用者为拟开展CAR-T细胞治疗高级别胶质瘤临床研究的相关专业人员,包括神经外科、神经内科医生,以及参与CAR-T细胞制备、输注前后患者管理、重症监护、护理协作等全流程的多学科团队成员,旨在为上述人员开展CAR-T细胞治疗高级别胶质瘤的早期探索性临床研究提供规范参考意见。

(二) 共识制订流程

由四川大学华西医院神经外科发起,依托中国医师协会神经外科医师分会,组织神经外科、神经内科、细胞免疫治疗领域的专家等成立共识编写委员会。共识制订初期,通过广泛收集国内外研究热点并经专家讨论,确定了关于 CAR-T 细胞治疗高级别胶质瘤探索性临床研究的多个关键问题。采用德尔菲法,依据问题的重要性等进行评分,明确核心问题并开展深入调查研讨。基于现有研究证据,以“嵌合抗原受体 T 细胞”“CAR-T”“CART”“高级别胶质瘤”“恶性胶质瘤”“胶质母细胞瘤”“弥漫中线胶质瘤”“临床研究”等作为检索词,在万方、中国知网、PubMed、Web of Science、Scopus 等数据库检索,运用循证医学思路系统评价以获取高质量证据,同时结合专家的相关经验、CAR-T 细胞治疗血液系统肿瘤的原则确定共识撰写内容^[25-26]。共识从核心科学问题提出至主要意见形成,均经专家组充分研讨与表决;通过线上与线下相结合的方式召开审稿会议,逐轮审定并完善文稿内容,最终形成本专家共识。该共识于 2025 年 8 月制订初稿,经多轮专家研讨与修订,于 2026 年 3 月最终定稿。

二、CAR-T 细胞治疗高级别胶质瘤的探索性临床研究遵循的基本管理重点

研究单位和研究者除遵守基本医疗法律法规外,还应遵守《医疗卫生机构开展研究者发起的临床研究管理办法(2024 年)》《生物医学新技术临床研究和临床转化应用管理条例(2025 年)》和《体细胞临床研究工作指引(试行)(2023 年)》等相关规定。研究应坚持以人民健康为中心,秉持创新引领发展与安全可持续并重的原则。医疗卫生机构和研究者需充分尊重研究参与者的知情同意权与自主选择权,充分评估探索性研究可能存在的风险,并具备相应的风险处置能力。承担 CAR-T 细胞研究的机构一般应由三级医院或设区的市级及以上医疗卫生机构牵头,具备开展 CAR-T 细胞临床研究所需的资质、场所、设施设备、管理机构、专业技术人员和研究能力。研究负责人应当具备执业医师资格和高级职称,具有良好的职业道德和科学研究信誉,且在临床研究机构主要岗位工作,具备开展 CAR-T 细胞临床研究所需的专业知识、经验和能力。

三、CAR-T 细胞治疗高级别胶质瘤的探索性临床研究的核心环节

(一) 患者的选择

对于首诊高度怀疑为恶性胶质瘤的患者,手术仍是首选方案,不仅能最大限度切除病变,还可获取组织进行分子病理学分析,如 MGMT 启动子甲基化

水平、IDH1/2 基因突变、第 7 和 10 号染色体变异情况,EGFR 抗原和 EGFR 抗原突变体、IL13R α 2、B7-H3、CD44、CD133 和 GD2 等靶抗原表达水平评估;对于接受过多种治疗方案(如放、化疗)后肿瘤继续进展但有进一步治疗意愿的患者,可考虑参加 CAR-T 细胞治疗探索性临床试验。拒绝手术或其他常规治疗方案的患者,建议进行活组织检查以明确病理诊断和靶抗原表达情况。对于仅能或者仅愿进行一次手术的患者(如脑干、丘脑等部位高级别肿瘤),可在获得充分知情同意下,于首次手术时置入 Ommaya 囊,以便后续进行瘤内或脑室给药(经静脉途径给药则不需要置入 Ommaya 囊)。

推荐意见: CAR-T 细胞治疗前需经手术切除或者活组织检查程序明确病变性质、靶抗原表达情况等,以精准指导 CAR-T 靶标选择,减少脱靶效应,提升疗效。

(二) CAR-T 细胞治疗前的准备

1. 患者一般要求:(1)病理学诊断为恶性胶质瘤,经过标准手术、放化疗治疗后肿瘤仍出现进展;(2)再次手术切除的病灶经免疫组织化学染色证实免疫治疗靶点阳性;(3)主要脏器功能良好,如心功能(左心室射血分数 $\geq 50\%$)、肺功能(室内空气中患者的血氧饱和度 $\geq 92\%$)、肝功能(天冬氨酸氨基转移酶、丙氨酸氨基转移酶水平 ≤ 3 倍正常范围上限,总胆红素 $< 34.2 \mu\text{mol/L}$)和肾功能(血肌酐 \leq 正常范围上限的 1.5 倍);(4)预计生存期超过 3 个月,Karnofsky 功能状态评分 > 60 分;(5)无活动性感染。同时应排除:妊娠期、哺乳期或半年内有妊娠计划者;存在活动性乙型肝炎、丙型肝炎或活动性结核等传染性疾病;有精神或心理疾病不能配合治疗及疗效评估者;对 CAR-T 细胞产品中任何一种有效成分有过敏史者。

2. CAR-T 细胞的采集:目前临床治疗和临床研究主要采用患者自体淋巴细胞制备 CAR-T 细胞^[16-17,20-21]。采集前 1 d,对患者行血常规检测,建议外周血绝对淋巴细胞数 $\geq 0.5 \times 10^9/\text{L}$,通常首次采集 T 淋巴细胞总数目标为 $\geq 1 \times 10^7$ 个。若外周血绝对淋巴细胞计数不足 $0.5 \times 10^9/\text{L}$,建议进行淋巴细胞亚群分析(CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ T 细胞计数),以确认患者的绝对 CD3⁺ T 细胞数 $\geq 0.15 \times 10^9/\text{L}$ 后再进行采集。

3. CAR-T 细胞的成品制备:采用淋巴细胞分离术收集自体外周血淋巴细胞,经免疫磁珠对分选出的淋巴细胞进行 CD4⁺和 CD8⁺细胞富集。使用抗 CD3、CD28 抗体包被的磁珠激活淋巴细胞 24 ~ 48 h,然后用慢病毒感染(携带有靶向靶抗原的

CAR 结构基因)制备 CAR-T 细胞。CAR-T 细胞在细胞因子的作用下扩增培养至预期数量,同时进行质量和效能检测。达到预期细胞数量时,收集 CAR-T 细胞于无 DMSO 成份冻存液中、放入液氮中备用。使用时按标准流程复苏、解冻 CAR-T 细胞。

4. CAR-T 细胞成品测试要求:为保障患者用药安全和制剂疗效,CAR-T 细胞成品在给药前需完成系列质量检测,其中主要包括安全性、纯度、体外体内效能、批间一致性等项目^[27-28]。具体检测项目和方法见表 1。

(三)靶点选择

目前临床研究中应用的主要靶点包括 IL13R α 2、EGFR/EGFRv III、GD2、B7-H3、HER2 和 CD44/CD133 等^[29-36](表 2)。其中,EGFR/EGFRv III 是现行临床试验中治疗 GBM 使用最多的靶点,其次为 IL13R α 2;对于弥漫性中线胶质瘤,GD2 是最常用的靶点(表 2)。值得一提的是,B7-H3 是国内学者鉴定并验证的 CAR-T 细胞治疗 GBM 的理想靶点之一^[19,29],已为国内外多个团队及企业证实并开发;CD44/CD133 是北京神经外科研究所与天士力医药集团联合研发的首款国产双靶向 CAR-T 细胞产品的靶点(P134 细胞注射液),该产品早期临床试验展现出优异疗效^[30],目前已获得国家 I 类新药临床试验批准(审批号:2025LP01030),相关试验正在进行中。

(四)CAR-T 细胞给药方案

瘤内、经脑室和静脉给药是目前 CAR-T 治疗脑胶质瘤的 3 种主要给药途径。在尚未确定最大耐受剂量

前,推荐采用“3+3”剂量递增方案予以明确。在早期评估安全性和耐受性上,有研究采用每 1 周或每 2 周给药 1 次、药量逐周递增,剂量限制性毒性(dose-limiting toxicity,DLT)观察周期为 7~14 d 的方案;也有研究采用单次足剂量给药,延长 DLT 的观察时间至 28 d 来评估安全性和耐受性。对于早期剂量和疗程方案选择,推荐参考本共识归纳的有代表性、开展 10 例及以上的相关 I 期临床试验研究结果(表 3)。需要注意的是:(1)静脉给药前一般需先行淋巴细胞清除性化疗以提高 CAR-T 细胞疗效,此途径引起的细胞因子释放综合征(cytokine release syndrome,CRS)及免疫效应细胞急性神经毒性综合征(immune effector cell-associated neuro-toxicity syndrome, ICANS)的发生率及时长均高于另外两种途径,存在一定风险性;(2)受靶点选择、肿瘤类型、CAR-T 细胞表型和结构、血脑屏障、治疗患者例数、以及患者个体差异等因素的影响,目前尚无法确定具体哪种给药途径的治疗效果最佳,最常用的方案是瘤腔或经脑室给药;同样,也无法确定哪类胶质瘤最适合特定给药途径。据临床经验,OMMAYA 远端置入脑室较瘤腔发生堵管的概率小。(3)当前 CAR-T 细胞治疗高级别胶质瘤的临床试验多为 10~20 例参与者的 I 期试验,主要目的是评估相关细胞制剂的安全性及耐受性。因此,首次给药剂量选择、疗程方案需根据患者自身状态及对治疗反应的情况制定,一般建议首次给药剂量范围为 $2 \times 10^6 \sim 1 \times 10^7$ 个,后续给药建议单次最多不超过 5×10^8 个。

表 1 CAR-T 细胞成品测试的关键项目

测试项目	检测内容	检测方法
安全性	细菌、真菌	细菌和真菌培养、革兰染色
	内毒素	显色法
	支原体	PCR 技术或培养
	RCL/RCR	PCR 技术或培养
	载体拷贝数	PCR 技术
纯度	T 细胞含量	流式细胞技术
	CAR-T 细胞含量	流式细胞技术
	混杂细胞和碎屑	流式细胞技术和 PCR 技术
体外效力	CAR-T 细胞含量	流式细胞技术
	体外细胞毒性	体外杀伤实验
	细胞因子分泌	ELISA 技术
体内活力	CAR-T 细胞的体内存活率	流式细胞技术和 PCR 技术
	CAR-T 细胞的体内增殖	流式细胞技术和 PCR 技术
批次间一致性	不同批次产品的安全性、纯度、体外效力和体内活力	分别同上述安全性、纯度、体外效力、体内活力检测方法

注:CAR-T 细胞为嵌合抗原受体 T 细胞,RCL 为复制型慢病毒,RCR 为复制型反转录病毒,PCR 为聚合酶链反应,ELISA 为酶联免疫吸附试验

表 2 CAR-T 细胞疗法治疗高级别胶质瘤的主要靶点

靶点	肿瘤特异性	阳性率	表达模式	已开展临床试验 (治疗肿瘤类型)	开展 国家
EGFR 抗原突变体 EGFRvIII 和 EGFR806	特异性强,EGFRvIII 和 EGFR806 在正常组织 不表达	GBM 中 EGFRvIII 阳性率为 25% ~ 30%; EGFR806 为 50% ~ 60%	细胞膜	NCT02209376 ^[11] (GBM);NCT03726515 ^[15] (GBM);NCT05168423 ^[12] (GBM); NCT05660369 ^[14] (GBM);NCT01454596 ^[13] (GBM)	美国
IL13Rα2	表达部位仅限于睾丸,在其 他正常组织中不表达或 低表达	在GBM 中为 50% ~ 80%	细胞膜	NCT00730613 ^[10] (GBM); NCT02208362 ^[16,31] (HGG);NCT05168423 ^[12] (GBM); NCT01082926 ^[18] (GBM)	美国
GD2	特异性较强,高度均一表达 于 H3-K27M ⁺ 型 DMG,在 正常组织表达有限	在DMG 中达 100%	细胞膜	NCT04196413 ^[21-22] (DMG);NCT04099797 ^[32] (DMG,MB,ATRT);NCT03170141 ^[33] (GBM)	美国、 中国
B7-H3	特异性强,在正常组织中完 全缺失或低表达	在成人 GBM 及儿童 HGG 中 均为 80% ~ 90%;平均阳性 率 > 70%	细胞膜	NCT04185038 ^[20,34] (DIPG); ChiCTR1900023435 ^[19] (GBM)	美国、 中国
HER2	特异性强,在正常组织中几 乎不表达	GBM 中达 80%	细胞膜	NCT01109095 ^[35] (GBM); NCT03500991 ^[36] (室管膜瘤、HGG)	美国
CD44/CD133	特异性强,在正常组织中表 达较少	GBM 中基本均有 CD44 表达, 强度各异;近 50% GBM 中 CD133 呈高表达	细胞膜	NCT05577091 ^[30] (GBM)	中国

注:CAR-T 细胞为嵌合抗原受体 T 细胞,EGFR 为表皮生长因子受体,IL13Rα2 为白细胞介素 13 受体 α2,B7-H3 为 B7 同源物 3,HER2 为人表皮生长因子受体 2,DMG 为弥漫性中线胶质瘤,GBM 为胶质母细胞瘤,HGG 为高级别胶质瘤,MB 为髓母细胞瘤,ATRT 为非典型畸胎源性肉瘤,DIPG 为弥漫性内生性脑桥胶质瘤

推荐意见:(1) 推荐采用“3 + 3”剂量递增方案明确 CAR-T 细胞最大耐受剂量,建议首次给药剂量在 $2 \times 10^6 \sim 1 \times 10^7$ 个范围内;(2) 推荐 OMMAYA 囊远端置入脑室,减少堵管发生概率,保证后续给药进程顺利。

(五) CAR-T 细胞给药管理

1. 给药前管理:确保患者中枢神经系统内无感染、出血及局部显著的梗阻;瘤腔或脑室给药需提前手术置入 OMMAYA 囊;有癫痫发作者可依据体质量口服抗癫痫药物进行预防。静脉给药开始前、给药过程中及给药后需常规监测生命体征。

2. 给药过程管理:局部给药一般流程:回抽 OMMAYA 囊并用 1 ml 生理盐水冲洗储液囊确认引流管通畅,以约 0.5 ml/min 的速率缓慢向储液囊注入 CAR-T 细胞,然后再次用 1 ml 生理盐水冲洗导管;静脉给药时宜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,程序一般为:5 ml 生理盐水冲洗导管,细胞回输后以 5 ml 生理盐水冲洗导管;细胞回输速度在前 15 min 一般控制在 2 ~ 3 ml/min,如无不良反应可加快至 5 ~ 10 ml/min。

3. 给药后管理:建议患者均住院密切观察。局部给药者建议住院监测 2 ~ 3 d;静脉给药者需持续监测生命体征,并定期监测脑脊液/血液中的细胞因子水平,以便早期预测和发现 CRS 等并发症并及时处理。

(六) 疗效评估

疗效评估从以下几个方面进行。临床评估上,重点监测患者接受治疗后的总生存期 (overall survival, OS) 等指标以评估总体疗效。影像学评估首选增强 MRI,参考 RANO 2.0 标准以评估病变的进展和消退情况;条件允许时,建议开展相关正电子发射断层显像 (PET) 检查以进一步获取肿瘤的生长状况^[37]。生物标志物检测可在治疗后 3 d、1 周、2 周、3 周、1 个月检测脑脊液与外周血中 CAR-T 细胞的数量、活性以及 GM-CSF、IFNγ、TNFα、IL2、IL6、IL10 等炎症反应因子水平,评估 CAR-T 细胞的体内增殖和效能情况。此外,如果有条件,可对治疗后肿瘤组织进行分子生物学及多组学分析,评估肿瘤组织内 CAR-T 细胞浸润和免疫微环境变化等,以深入探究治疗机制及疗效关联。

表 3 推荐参考有代表性、开展 10 例及以上 CAR-T 细胞疗法治疗高级别胶质瘤的 I 期临床研究

临床研究	肿瘤类型	例数	参与者年龄范围(岁)	靶点	给药途径	CAR-T 细胞起始/最大剂量(个)	给药方案	疗程方案	治疗结果
NCT05168423 ^[12,17]	GBM	18	33~71	EGFR086 和 IL13Rα2	ICV	$5 \times 10^6 / 2.5 \times 10^7$	"3+3" 剂量 递增方案	单剂量给药,密切随访 28 d,疗程共约 4 周	可行且安全;肿瘤 消退率达 56%
NCT04185038 ^[20,34]	DIPG	21	2~22	B7-H3	ICV	$2 \times 10^6 / 1 \times 10^8$	"3+3" 剂量 递增方案	1 次/2 周,逐次递增,共 给药 4 次,疗程共约 8 周	可行且能耐受;中 位生存期及疾病 进展后的生存时 长均获得改善
NCT04196413 ^[21]	DIPG、 DMG	11	4~30	GD2	IV + ICV	IV: $1 \times 10^6 \cdot \text{kg}^{-1} / 2 \times 10^6 \cdot \text{kg}^{-1}$; ICV: $1 \times 10^7 / 3 \times 10^7$	"3+3" 剂量 递增方案	IV 为单剂量给药,随访 28 d,疗程约 4 周;ICV 给药间隔不定、剂量 选择非递增(依据既 往安全剂量选择)期 间允许放射治疗	大部分肿瘤缩小、神 经功能改善,个别 病例肿瘤显著缩 小或消失
NCT04099797 ^[32]	DMG、 MB、 ATRT	11	1~21	GD2	IV	$1 \times 10^7 \cdot \text{m}^{-2} / 3 \times 10^7 \cdot \text{m}^{-2}$	"3+3" 剂量 递增方案	单剂量给药,对于耐受 性良好者至少 6 周期 限内最多额外给药 3 次	少数患者部分缓 解;出现可控的 细胞因子释放综 合征
NCT02208362 ^[16]	HGG、 GBM	65	16~71	IL13Rα2	ICT/ICV/ ICT + ICV	$2 \times 10^6 / 1 \times 10^8$	"3+3" 剂量 递增方案	每周给药 1 次,逐周递 增,共给药 3~4 次,疗 程共约 4 周	可行且能耐受性; 一个治疗周期内 50% 的肿瘤好转 或稳定
NCT01454596 ^[14]	GBM	18	43~66	EGFRvIII	IV	$1 \times 10^7 / 1 \times 10^{10}$	"3+3" 剂量 递增方案	每 2 周给药 1 次,逐次递 增,共给药 8 次,疗程 共约 4 个月	无明显疗效;2 例 患者出现严重低 氧血症,其中 1 例因治疗相关原 因死亡
NCT01109095 ^[35]	GBM	17	10~69	HER2	IV	$1 \times 10^6 \cdot \text{m}^{-2} / 1 \times 10^8 \cdot \text{m}^{-2}$	剂量递增 方案	分 5 个剂量递增治疗组, 首次给单一剂量,6 周 后评估有效者给予额 外一次等剂量输注,每 人最多 6 次额外输注	自体 HER2 CAR-T 细胞输注安全, 部分患者出现局 部反应、肿瘤得 到稳定控制
NCT02209376 ^[11]	GBM	10	45~74	EGFRvIII	IV	$1.75 \times 10^8 / 5.00 \times 10^8$	-	单剂量给药,仅 1 例给 与最低剂量,余全为 最高剂量	单剂量 IV 给药可 行且安全;患者 未见明显获益

注: CAR-T 细胞为嵌合抗原受体 T 细胞, GBM 为胶质母细胞瘤, DIPG 为弥漫性内生性脑桥胶质瘤, DMG 为弥漫性中线胶质瘤, MB 为髓母细胞瘤, ATRT 为非典型畸胎源性肉瘤, HGG 为高级别胶质瘤, EGFR 为表皮生长因子受体, IL13Rα2 为白细胞介素 13 受体 α2, B7-H3 为 B7 同源物 3, HER2 为人表皮生长因子受体 2, ICV 为经脑室给药, ICT 为瘤内给药, IV 为静脉注射;“-”为无相关报道

推荐意见: 优先采用增强 MRI 评估病变的进展及消退情况, 条件允许时建议行 PET 检查进一步明确肿瘤生长状况; OS 为疗效监测的核心指标, 应纳入评估体系。

四、相关不良反应及管理

(一) 头痛

头痛为是 CAR-T 治疗中较为常见的不良反应,

可能由 CAR-T 细胞释放的炎性因子和继发性脑水肿引起。头痛通常为轻度至中度, 可伴有恶心、呕吐感等症状, 一般无需特殊治疗, 必要时给予镇痛或脱水治疗^[12,14,16,20,32,38-39]。需要强调的是, 头痛可能是肿瘤本身和(或)叠加 CAR-T 细胞引起的水肿所致, 此时可能伴有颅内压的增高, 因此出现头痛时应密切监测患者生命体征, 并警惕脑疝等严重并发症

的发生。

(二) CRS

CRS 是由输注的 T 细胞和体内其他免疫细胞激活、释放大细胞因子引起的机体反应,其中 IL6 是 CRS 发生发展的关键因子。主要表现为发热、低血压、低氧血症等。典型的 CRS 主要见于 CAR-T 细胞经静脉给药治疗血液系统肿瘤,具体分级可参考美国移植与细胞治疗学会 (ASBMT/ASTCT) 标准^[40];包括胶质瘤在内的实体瘤 CAR-T 治疗尚无统一的 CRS 分级标准,具体可参考血液系统肿瘤的方案执行。一般处理原则为:对于 1~2 级 CRS 患者,需密切监护患者生命体征,可给予退热、吸氧、维持血压及内环境稳定等对症处理,可考虑使用 IL6 受体拮抗剂或地塞米松抗炎治疗;对于 3~4 级 CRS 患者,需持续心电监护或送入重症监护室,实施有创性呼吸支持改善缺氧情况,除退热、血压维持及稳定内环境治疗外,需联合多种细胞因子拮抗类药物(如 IL6、IL1、TNF α 拮抗剂)与大剂量地塞米松或甲泼尼龙琥珀酸钠治疗^[41-42]。对于难治性重度 CRS 患者,可考虑静脉注射免疫球蛋白、体外细胞因子吸附联合持续肾替代疗法等进一步治疗^[43]。

(三) 神经毒性

1. ICANS: ICANS 是 CAR-T 治疗中常见的神经系统毒性之一,具体发生机制不详,常认为是炎症环境破坏血脑屏障,促进 CAR-T 细胞、炎性介质及其他内源性免疫细胞进入脑内引起神经损伤和脑水肿所致。ICANS 常继发于 CRS,也可独立出现,临床表现包括头痛、意识下降、失语失用、癫痫等。在疾病评估中,血液、脑脊液中炎性因子分析和脑电图能帮助了解病情变化,一些重型 ICANS 患者脑液体衰减反转恢复序列可看到与脑损伤的高信号征象^[38]。此外,还可对患者进行免疫效应细胞相关脑病评分,评分分级可协助进一步明确 ICANS 的危害程度^[40]。ICANS 的治疗主要依赖剂量递增式的皮质醇药物:建议 2~3 级 ICANS 患者每 6 或 12 小时给予地塞米松 10 mg;4 级 ICANS 患者,每天 1~2 次给予甲泼尼龙 1 000 mg,连续 3 d;1 级 ICANS 患者可密切观察,病情升级时再给予进一步治疗^[39-44]。同时给予抗癫痫、脱水等对症支持治疗,细胞因子拮抗类药物(如 IL6 拮抗剂)可尝试用于改善病情^[38,42,45-46]。

2. 肿瘤炎症相关的神经毒性 (tumor inflammation-associated neurotoxicity, TIAN): TIAN 通常发生在给药后几天,由 CAR-T 治疗后肿瘤局部炎症反应所致,分为 I 型和 II 型。I 型指肿瘤炎性水

肿引起的占位效应,如颅内高压、梗阻性脑积水等;II 型指局部炎性恶化神经元-炎症交互作用,加重神经症状。不同于 ICANS 以意识改变为特征的全局性脑功能障碍,TIAN 是新概念化的特定部位区域性现象。鉴于 CAR-T 细胞治疗脑恶性肿瘤仍处于起步阶段,来自试验研究的 TIAN 临床观察仍然有限,本共识不做深入探讨。需要强调的是,对于以颅内高压、梗阻性脑积水为表现的 I 型 TIAN,治疗建议以脱水、减压等为主;对于 II 型 TIAN 则以保守对症治疗为主^[38,42,45,47]。

3. 治疗中出现的运动与神经认知不良事件 (movement and neurocognitive treatment-emergent adverse events, MNTs): MNTs 是一种延迟性神经毒性综合征,通常出现在 CAR-T 细胞治疗后第 19~181 天(中位 27 d),通常晚于 ICANS^[48-50]。症状包括帕金森样反应如动作迟缓、偏侧性震颤、僵硬、表情减少、广泛的认知改变等,MRI 检查可正常或见基底核区高信号。MNTs 的严重程度与高级别 CRS 和 ICANS 相关,早期识别并处理此类不良反应有助于预防 MNTs,左旋多巴对帕金森症状可能有效^[38]。

(四) 重要脏器的损伤

主要包括心脏和肾脏损伤等,多见于静脉给药途径。心脏损伤发生率约为 10%~20%^[51],可表现为心律失常、心力衰竭及罕见心肌梗死事件^[52],建议常规通过心电图、超声心动图及心脏标志物监测明确病情,必要时给予适量抗心律失常、强心等相关心血管药物^[53]。肾脏损伤可出现于 CAR-T 细胞给药的较早时期,建议定期开展肾功能检查及时识别,依据既往报道,患者一般不出现需要肾脏替代治疗的严重急性肾损伤^[54-56]。需要强调的是,重要脏器损伤常为高级别 CRS 的继发事件,临床上应优先考虑处理 CRS 及其他继发事件的支持管理。

共同执笔 李高伟(四川大学华西医院)、刘晓银(四川大学华西医院)、贺教江(四川大学华西医院)、蔡林君(四川大学华西高新医院)

共识专家组成员(按姓氏汉语拼音排序) 蔡林君(四川大学华西高新医院)、程岗(解放军总医院)、程宏伟(安徽医科大学第二附属医院)、程全(中南大学湘雅医院)、程也(首都医科大学宣武医院)、付金星(中国医科大学附属盛京医院)、贺教江(四川大学华西医院)、黄国栋(深圳市第二人民医院)、黄煜伦(苏州大学附属第四医院)、姜晓兵(华中科技大学附属协和医院)、康德智(福建医科大学附属第一医院)、李飞(陆军军医大学第一附属医

院)、李高伟(四川大学华西医院)、李敏(宁夏回族自治区第五人民医院)、李三中(空军军医大学第一附属医院)、李宗平(绵阳市中心医院)、刘晓银(四川大学华西医院)、马文斌(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院)、缪亦锋(上海交通大学附属仁济医院)、倪石磊(山东大学齐鲁医院)、潘亚文(兰州大学第二医院)、史之锋(复旦大学华山医院)、孙崇然(浙江大学附属第二医院)、孙晓川(重庆医科大学附属第一医院)、全爱平(四川大学生物治疗全国重点实验室)、王占祥(厦门大学附属第一医院)、王元(空军军医大学第二附属医院)、吴海滨(南昌大学第一附属医院)、辛涛(山东第一医科大学第一附属医院)、徐建国(四川大学华西医院)、徐松柏(吉林大学第一医院)、杨学军(北京清华长庚医院)、张华楸(华中科技大学同济医学院附属同济医院)、张庆九(河北医科大学第二医院)、张振宇(郑州大学第一附属医院)、周良学(四川大学华西医院)、周鹏辉(中山大学肿瘤防治中心)

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] 国家卫生健康委员会医政医管局, 中国抗癌协会脑胶质瘤专业委员会, 中国医师协会脑胶质瘤专业委员会. 脑胶质瘤诊疗指南(2022 版)[J]. 中华神经外科杂志, 2022, 38(8): 757-777. DOI: 10.3760/cma.j.cn112050-20220510-00239.
- [2] Price M, Ballard C, Benedetti J, et al. CBTRUS statistical report: primary brain and other Central Nervous System tumors diagnosed in the United States in 2017-2021 [J]. Neuro Oncol, 2024, 26 (Supplement_6): vi1-vi85. DOI: 10.1093/neuonc/noae145.
- [3] 中国医师协会神经外科医师分会脑胶质瘤专业委员会. 胶质瘤多学科诊治(MDT)中国专家共识[J]. 中华神经外科杂志, 2018, 34(2): 113-118. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-2346.2018.02.002.
- [4] Berger TR, Wen PY, Lang-Orsini M, et al. World Health Organization 2021 classification of Central Nervous System tumors and implications for therapy for adult-type gliomas: a review[J]. JAMA Oncol, 2022, 8(10): 1493-1501. DOI: 10.1001/jamaoncol.2022.2844.
- [5] Tan AC, Ashley DM, López GY, et al. Management of glioblastoma: state of the art and future directions[J]. CA Cancer J Clin, 2020, 70(4): 299-312. DOI: 10.3322/caac.21613.
- [6] Singh AK, McGuirk JP. CAR T cells: continuation in a revolution of immunotherapy[J]. Lancet Oncol, 2020, 21(3): e168-e178. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30823-X.
- [7] June CH, O'Connor RS, Kawalekar OU, et al. CAR T cell immunotherapy for human cancer [J]. Science, 2018, 359 (6382): 1361-1365. DOI: 10.1126/science.aar6711.
- [8] Milone MC, Xu J, Chen SJ, et al. Engineering enhanced CAR T-cells for improved cancer therapy [J]. Nat Cancer, 2021, 2 (8): 780-793. DOI: 10.1038/s43018-021-00241-5.
- [9] Hong M, Clubb JD, Chen YY. Engineering CAR-T cells for next-generation cancer therapy [J]. Cancer Cell, 2020, 38(4): 473-488. DOI: 10.1016/j.ccell.2020.07.005.
- [10] Brown CE, Badie B, Barish ME, et al. Bioactivity and safety of IL13R α 2-redirected chimeric antigen receptor CD8+ T cells in patients with recurrent glioblastoma [J]. Clin Cancer Res, 2015, 21(18): 4062-4072. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-0428.
- [11] O'Rourke DM, Nasrallah MP, Desai A, et al. A single dose of peripherally infused EGFRvIII-directed CAR T cells mediates antigen loss and induces adaptive resistance in patients with recurrent glioblastoma [J]. Sci Transl Med, 2017, 9(399): eaaa0984. DOI: 10.1126/scitranslmed.aaa0984.
- [12] Bagley SJ, Desai AS, Fraietta JA, et al. Intracerebroventricular bivalent CAR T cells targeting EGFR and IL-13R α 2 in recurrent glioblastoma: a phase I trial [J]. Nat Med, 2025, 31(8): 2778-2787. DOI: 10.1038/s41591-025-03745-0.
- [13] Goff SL, Morgan RA, Yang JC, et al. Pilot Trial of adoptive transfer of chimeric antigen receptor-transduced T cells targeting EGFRvIII in patients with glioblastoma [J]. J Immunother, 2019, 42(4): 126-135. DOI: 10.1097/CJI.0000000000000260.
- [14] Choi BD, Gerstner ER, Frigault MJ, et al. Intraventricular CARv3-TEAM-E T cells in recurrent glioblastoma [J]. N Engl J Med, 2024, 390(14): 1290-1298. DOI: 10.1056/NEJMoa2314390.
- [15] Bagley SJ, Binder ZA, Lamrani L, et al. Repeated peripheral infusions of anti-EGFRvIII CAR T cells in combination with pembrolizumab show no efficacy in glioblastoma: a phase I trial [J]. Nat Cancer, 2024, 5(3): 517-531. DOI: 10.1038/s43018-023-00709-6.
- [16] Brown CE, Hibbard JC, Alizadeh D, et al. Locoregional delivery of IL-13R α 2-targeting CAR-T cells in recurrent high-grade glioma: a phase I trial [J]. Nat Med, 2024, 30(4): 1001-1012. DOI: 10.1038/s41591-024-02875-1.
- [17] Bagley SJ, Logun M, Fraietta JA, et al. Intrathecal bivalent CAR T cells targeting EGFR and IL13R α 2 in recurrent glioblastoma: phase I trial interim results [J]. Nat Med, 2024, 30(5): 1320-1329. DOI: 10.1038/s41591-024-02893-z.
- [18] Brown CE, Rodriguez A, Palmer J, et al. Off-the-shelf, steroid-resistant, IL13R α 2-specific CAR T cells for treatment of glioblastoma [J]. Neuro Oncol, 2022, 24(8): 1318-1330. DOI: 10.1093/neuonc/noac024.
- [19] Tang X, Wang Y, Huang J, et al. Administration of B7-H3 targeted chimeric antigen receptor-T cells induce regression of glioblastoma [J]. Signal Transduct Target Ther, 2021, 6(1): 125. DOI: 10.1038/s41392-021-00505-7.
- [20] Vitanza NA, Ronsley R, Choe M, et al. Intracerebroventricular B7-H3-targeting CAR T cells for diffuse intrinsic pontine glioma: a phase I trial [J]. Nat Med, 2025, 31(3): 861-868. DOI: 10.1038/s41591-024-03451-3.
- [21] Monje M, Mahdi J, Majzner R, et al. Intravenous and intracranial GD2-CAR T cells for H3K27M + diffuse midline gliomas [J]. Nature, 2025, 637(8046): 708-715. DOI: 10.1038/s41586-024-08171-9.
- [22] Majzner RG, Ramakrishna S, Yeom KW, et al. GD2-CAR T cell therapy for H3K27M-mutated diffuse midline gliomas [J]. Nature, 2022, 603(7903): 934-941. DOI: 10.1038/s41586-022-04489-4.
- [23] Elsallab M, Maus MV. Expanding access to CAR T cell therapies through local manufacturing [J]. Nat Biotechnol, 2023, 41(12): 1698-1708. DOI: 10.1038/s41587-023-01981-8.
- [24] Li YR, Fang Y, Niu S, et al. Managing allorejection in off-the-shelf CAR-engineered cell therapies [J]. Mol Ther, 2026, 33(6): 2368-2390. DOI: 10.1016/j.ymthe.2024.11.035.
- [25] 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.
- [26] 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.
- [27] 中国食品药品检定研究院生物制品检定所. CAR-T 细胞治疗产品质量控制检测研究及非临床研究考虑要点. 中国药事 2018, 32(6):831-852.
- [28] Department of Health and Human Services (US). FDA briefing document oncologic drugs advisory committee meeting [EB/OL]. (2022-11-21) [2026-03-31]. <https://www.fda.gov/media/106081/download>.
- [29] Tang X, Zhao S, Zhang Y, et al. B7-H3 as a novel CAR-T therapeutic target for glioblastoma [J]. *Mol Ther Oncolytics*, 2019, 14: 279-287. DOI:10.1016/j.omto.2019.07.002.
- [30] Zhai Y, Li G, Zhang W, Jiang T. PLO2.1: A Locoregional B-specific CAR-T cells targeting CD44 and CD133 in recurrent glioblastoma; the interim results of the first in-human clinical trial [J]. *Neuro Oncol*, 2024, 26(Supplement_6):v1-2. DOI: 10.1093/neuonc/noae144.003.
- [31] Brown CE, Alizadeh D, Starr R, et al. Regression of glioblastoma after chimeric antigen receptor T-cell therapy[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375 (26): 2561-2569. DOI: 10.1056/NEJMoa1610497.
- [32] Lin FY, Stuckert A, Tat C, et al. Phase I trial of GD2. CART cells augmented with constitutive interleukin-7 receptor for treatment of high-grade pediatric CNS tumors[J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42(23):2769-2779. DOI: 10.1200/JCO.23.02019.
- [33] Liu Z, Zhou J, Yang X, et al. Safety and antitumor activity of GD2-Specific 4SCAR-T cells in patients with glioblastoma[J]. *Mol Cancer*, 2023, 22(1):3. DOI: 10.1186/s12943-022-01711-9.
- [34] Vitanza NA, Wilson AL, Huang W, et al. Intraventricular B7-H3 CAR T cells for diffuse intrinsic pontine glioma: preliminary first-in-human bioactivity and safety [J]. *Cancer Discov*, 2023, 13(1):114-131. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-22-0750.
- [35] Ahmed N, Brawley V, Hegde M, et al. HER2-specific chimeric antigen receptor-modified virus-specific T cells for progressive glioblastoma: a phase I dose-escalation trial [J]. *JAMA Oncol*, 2017, 3(8):1094-1101. DOI: 10.1001/jamaoncol.2017.0184.
- [36] Vitanza NA, Johnson AJ, Wilson AL, et al. Locoregional infusion of HER2-specific CAR T cells in children and young adults with recurrent or refractory CNS tumors: an interim analysis [J]. *Nat Med*, 2021, 27(9):1544-1552. DOI: 10.1038/s41591-021-01404-8.
- [37] Wen PY, van den Bent M, Youssef G, et al. RANO 2.0: update to the response assessment in neuro-oncology criteria for high- and low-grade gliomas in adults [J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(33):5187-5199. DOI: 10.1200/JCO.23.01059.
- [38] Vonberg FW, Malik I, O'Reilly M, et al. Neurotoxic complications of chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2025, 96(7):665-678. DOI: 10.1136/jnnp-2024-333924.
- [39] Santomaso BD, Nastoupil LJ, Adkins S, et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with chimeric antigen receptor T-cell therapy: ASCO guideline [J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(35):3978-3992. DOI: 10.1200/JCO.21.01992.
- [40] 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.
- [41] Mulvey A, Trueb L, Coukos G, et al. Novel strategies to manage CAR-T cell toxicity [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2025, 24(5): 379-397. DOI: 10.1038/s41573-024-01100-5.
- [42] Mahdi J, Dietrich J, Straathof K, et al. Tumor inflammation-associated neurotoxicity [J]. *Nat Med*, 2023, 29(4):803-810. DOI: 10.1038/s41591-023-02276-w.
- [43] Thompson JA, Schneider BJ, Brahmer J, et al. NCCN Guidelines® insights: management of immunotherapy-related toxicities, version 2.2024 [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2024, 22(9):582-592. DOI: 10.6004/jnccn.2024.0057.
- [44] Hayden PJ, Roddie C, Bader P, et al. Management of adults and children receiving CAR T-cell therapy: 2021 best practice recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and the Joint Accreditation Committee of ISCT and EBMT (JACIE) and the European Haematology Association (EHA) [J]. *Ann Oncol*, 2022, 33(3):259-275. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.12.003.
- [45] Karschnia P, Dietrich J. Neurological complications of CAR T cell therapy for cancers [J]. *Nat Rev Neurol*, 2025, 21(8): 422-431. DOI: 10.1038/s41582-025-01112-8.
- [46] Neelapu SS, Tummala S, Kebriaei P, et al. Chimeric antigen receptor T-cell therapy - assessment and management of toxicities [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2018, 15(1):47-62. DOI: 10.1038/nrclinonc.2017.148.
- [47] He J, Connors J, Meador A, et al. Immunotherapy-related neurotoxicity in the central nervous system of children with cancer [J]. *Neuro Oncol*, 2025, 27(3):625-643. DOI: 10.1093/neuonc/noae243.
- [48] Van Oekelen O, Aleman A, Upadhyaya B, et al. Neurocognitive and hypokinetic movement disorder with features of parkinsonism after BCMA-targeting CAR-T cell therapy [J]. *Nat Med*, 2021, 27(12):2099-2103. DOI: 10.1038/s41591-021-01564-7.
- [49] Graham CE, Lee WH, Wiggin HR, et al. Chemotherapy-induced reversal of ciltacabtagene autoleucl-associated movement and neurocognitive toxicity [J]. *Blood*, 2023, 142(14):1248-1252. DOI: 10.1182/blood.2023021429.
- [50] Berdeja JG, Madduri D, Usmani SZ, et al. Ciltacabtagene autoleucl, a B-cell maturation antigen-directed chimeric antigen receptor T-cell therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CARTITUDE-1): a phase 1b/2 open-label study [J]. *Lancet*, 2021, 398(10297):314-324. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00933-8.
- [51] Totzeck M, Michel L, Lin Y, et al. Cardiotoxicity from chimeric antigen receptor-T cell therapy for advanced malignancies [J]. *Eur Heart J*, 2022, 43(20):1928-1940. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac106.
- [52] Koeckerling D, Reddy RK, Barker J, et al. Cardiovascular events after chimeric antigen receptor T-cell therapy for advanced hematologic malignant neoplasms: a meta-analysis [J]. *JAMA Netw Open*, 2024, 7(10):e2437222. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2024.37222.
- [53] Palaskas NL, Ali HJ, Koutroumpakis E, et al. Cardiovascular toxicity of immune therapies for cancer [J]. *BMJ*, 2024, 385: e075859. DOI: 10.1136/bmj-2023-075859.
- [54] Gutgarts V, Jain T, Zheng J, et al. Acute kidney injury after CAR-T cell therapy: low incidence and rapid recovery [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2020, 26(6):1071-1076. DOI: 10.1016/j.bbmt.2020.02.012.
- [55] Lee MD, Strohhenn IA, Seethapathy HS, et al. Acute kidney injury after the CAR-T therapy tisagenlecleucel [J]. *Am J Kidney Dis*, 2021, 77: 990-992.
- [56] Petgrave YP, Selukar S, Epperly R, et al. Acute kidney injury following treatment with CD19-specific CAR T-cell therapy in children, adolescent and young adult patients with B-cell acute lymphoblastic leukemia [J]. *Res Sq*, 2023. DOI: 10.21203/rs.3.rs-3396661/v1.

(收稿日期:2026 - 03 - 12)

(本文编辑:米蕊芳)