

·ADR 系列问答·

系列问答 150——什么是细胞因子释放综合征？

历远

北京和睦家医院药剂科, 北京 100016, Email: liyuan_bju@163.com

DOI: 10.3760/cma.j.cn114015-20201116-01134

细胞因子释放综合征 (cytokine release syndrome, CRS) 也被称为细胞因子风暴 (cytokine storm), 是一种因免疫细胞被激活并释放大量的细胞因子而引发的严重全身炎症反应综合征, 临床表现以发热和多器官功能障碍为特征^[1-2]。CRS 可由感染触发。机体感染细菌或病毒等病原体后引起体液中肿瘤坏死因子 α 、白细胞介素 (interleukin, IL)、干扰素 (interferon, IFN) 等多种细胞因子迅速大量产生, 形成细胞因子风暴。例如, 目前肆虐全球的新型冠状肺炎, 20% 的患者因病毒诱发 CRS, 发展为重症病例^[3]。但实际上, CRS 更多地与免疫治疗有关, 如单克隆抗体、细胞因子、双特异性抗体和嵌合抗原受体 T 细胞疗法 (chimeric antigen receptor T-cell immunotherapy, CAR-T) 等^[1]。20 世纪 80 年代末和 90 年代初, 一种用于抗移植排斥反应的抗 T 细胞单克隆抗体——莫罗莫那 (muromonab—CD3, OKT3) 在临床应用时被发现部分患者的全身反应与免疫因子释放有关^[4-5]。近年来, 越来越多的免疫治疗药物被用于临床, 与其相关的细胞因子释放综合征也受到更多关注。免疫治疗药物在体内与靶细胞 (如肿瘤细胞) 相关抗原结合后, 释放趋化因子, 激活 T 细胞, 导致靶细胞破坏或凋亡, 靶细胞和免疫效应细胞内的细胞因子释放入血, 达到一定数量并产生相应效应时, 即可表现出一系列严重的全身炎症反应^[1]。美国移植和细胞治疗学会 (American Society for Transplantation and Cellular Therapy, ASTCT) 将 CRS 定义为: 免疫治疗导致的由内源性或输注性 T 细胞和/或其他免疫效应细胞激活或参与的一种超生理反应。其症状可呈进行性, 发病时必须包括发热, 也可能包括低血压、毛细血管渗漏、缺氧和终末器官功能障碍等^[6]。

目前, 尚无统一的 CRS 诊断标准。Davila 等^[7]提出的诊断标准如下: (1) 连续发热至少 3 d; (2) 细胞因子升高, 有 2 种细胞因子的水平至少为基线水平的 75 倍, 或 1 种细胞因子的水平至少为基线水平的 250 倍; (3) 至少有以下 1 种临床表现, 低血压 (至少需要 1 种静脉用血管活性升压药)、低氧血症 (血氧饱和度 < 0.90) 或神经系统症状 (精神状态改变、昏迷或癫痫发作)。但 ASTCT 的共识将神经毒性列为单独的一种毒性反应, 从 CRS 的诊断中去除^[6]。

ASTCT 将 CRS 分为 5 级^[6]。1 级: 发热 $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}$; 2 级: 发热 $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}$, 伴低血压 (无需使用血管升压药物) 和/或缺氧 [仅需要低流量鼻导管吸氧 ($\leq 6\text{ L/min}$)]; 3 级: 发热 $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}$, 伴低血压 (需要使用 1 种含或不加加压素的血管升压药) 和/或缺氧 [需要高流量鼻导管吸氧 ($\geq 6\text{ L/min}$)、面罩、非循环呼吸器面罩或文丘里面罩给氧]; 4 级: 发热 $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}$, 伴低血压 (需要加压素以外的多种血管升压药) 和/或需要正压通气的缺氧 (如: 持续气道正压通气、双水平气道正压通气、插管和机械通气); 5 级: 排除其他原因导致的死亡。

重症 CRS 需要积极治疗, 包括血管活性升压药、解热镇痛药物和呼吸机支持等。另外, 大剂量糖皮质激素和 IL-6 受体阻断剂托珠单抗可迅速逆转 CRS 的临床症状^[6]。

利益冲突 作者声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Shimabukuro-Vornhagen A, Gödel P, Subklewe M, et al. Cytokine release syndrome[J]. *J Immunother Cancer*, 2018, 6(1): 56. DOI: 10.1186/s40425-018-0343-9.
- [2] Fajgenbaum DC, June CH. Cytokine storm[J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(23): 2255-2273. DOI: 10.1056/NEJMr2026131.
- [3] Picchianti Diamanti A, Rosado MM, Pioli C, et al. Cytokine release syndrome in COVID-19 patients, a new scenario for an old concern: the fragile balance between infections and autoimmunity[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(9): 3330. DOI: 10.3390/ijms21093330.
- [4] Chatenoud L, Ferran C, Reuter A, et al. Systemic reaction to the anti-T-cell monoclonal antibody OKT3 in relation to serum levels of tumor necrosis factor and interferon-gamma [corrected][J]. *N Engl J Med*, 1989, 320(21): 1420-1421. DOI: 10.1056/NEJM198905253202117.
- [5] Chatenoud L, Ferran C, Legendre C, et al. In vivo cell activation following OKT3 administration. Systemic cytokine release and modulation by corticosteroids[J]. *Transplantation*, 1990, 49(4): 697-702. DOI: 10.1097/00007890-199004000-00009.
- [6] Lee DW, Santomasso 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.
- [7] Davila ML, Riviere I, Wang X, et al. Efficacy and toxicity management of 19-28z CAR T cell therapy in B cell acute lymphoblastic leukemia[J]. *Sci Transl Med*, 2014, 6(224): 224ra25. DOI: 10.1126/scitranslmed.3008226.

(收稿日期: 2020-11-16)

(本文编辑: 蔡皓东)