

重型地中海贫血单倍体造血干细胞移植后 细胞因子释放综合征临床特征分析

周小辉 王晓东 林启洪 王春静 杨春兰 李越 张小玲 张瑜 余阅 刘四喜

(深圳市儿童医院血液肿瘤科, 广东深圳 518000)

[摘要] **目的** 探讨重型地中海贫血(thalassemia major, TM)患儿单倍体造血干细胞移植(haploidentical hematopoietic stem cell transplantation, haplo-HSCT)后细胞因子释放综合征(cytokine release syndrome, CRS)的发生特点及预后。**方法** 回顾分析2019年1月—2021年12月在深圳市儿童医院血液肿瘤科采用haplo-HSCT的280例TM患儿,根据CRS标准分为CRS<3级组(260例)和CRS≥3级组(20例),分析TM患儿haplo-HSCT后CRS发生特点及预后。**结果** 两组患儿在中性粒细胞植入时间、CRS临床表现、移植后4 d内糖皮质激素使用率之间的差异有统计学意义(P 分别为0.012、0.040、 <0.001)。CRS<3级组移植后3个月内急性移植物抗宿主病(acute graft versus host disease, aGVHD)发生率为9.6%, CRS≥3级组移植后3个月内未发生aGVHD,但两组移植后3个月内aGVHD发生率差异无统计学意义($P=0.146$)。两组患儿haplo-HSCT后3个月内均未发生移植相关死亡。**结论** CRS≥3级组患儿haplo-HSCT后中性粒细胞植入时间早、CRS临床表现重且多样,移植后4 d内糖皮质激素使用率高。CRS≥3级患儿移植后早期使用小剂量糖皮质激素可减轻CRS反应和减少aGVHD的发生,使患儿受益。haplo-HSCT后CRS对预后无显著影响。[中国当代儿科杂志, 2024, 26(12): 1301-1307]

[关键词] 地中海贫血; 细胞因子释放综合征; 单倍体造血干细胞移植; 儿童

Clinical characteristics of cytokine release syndrome after haploidentical hematopoietic stem cell transplantation for thalassemia major

ZHOU Xiao-Hui, WANG Xiao-Dong, LIN Qi-Hong, WANG Chun-Jing, YANG Chun-Lan, LI Yue, ZHANG Xiao-Ling, ZHANG Yu, YU Yue, LIU Si-Xi. Department of Hematology and Oncology, Shenzhen Children's Hospital, Shenzhen, Guangdong 518000, China (Liu S-X, Email: tiger647@126.com)

Abstract: Objective To investigate the clinical characteristics of cytokine release syndrome (CRS) in children with thalassemia major (TM) after haploidentical hematopoietic stem cell transplantation (haplo-HSCT) and their prognosis. **Methods** A retrospective analysis was performed for the clinical data of 280 children with TM who underwent haplo-HSCT in the Department of Hematology and Oncology, Shenzhen Children's Hospital, from January 2019 to December 2021. According to the CRS criteria, they were divided into two groups: CRS grade <3 (260 children) and CRS grade ≥3 (20 children). The children with TM were analyzed in terms of clinical characteristics of CRS after haplo-HSCT and their prognosis. **Results** There were significant differences between the two groups in neutrophil engraftment time, clinical manifestations of CRS, and the rate of use of glucocorticoids within 4 days after haplo-HSCT ($P=0.012$, 0.040, and <0.001 respectively). For the CRS grade <3 group, the incidence rate of acute graft-versus-host disease (aGVHD) was 9.6% within 3 months after transplantation, while no aGVHD was observed in the CRS grade ≥3 group within 3 months after transplantation, but there was no significant difference in the incidence of aGVHD between the two groups within 3 months after transplantation ($P=0.146$). No transplantation-related death was observed in either group within 3 months after haplo-HSCT. **Conclusions** The children with CRS grade ≥3 have an early neutrophil

[收稿日期] 2024-06-07; [接受日期] 2024-10-21

[基金项目] 深圳市医疗卫生“三名工程”(SZSM202211033); 广东省高水平临床重点专科(SZGSP012); 深圳市医学重点学科建设经费资助(SZXX034)。

[作者简介] 周小辉,男,硕士,主治医师。

[通信作者] 刘四喜,男,主任医师。Email: tiger647@126.com。

engraftment time, severe and diverse clinical manifestations of CRS, and a high rate of use of glucocorticoids within 4 days after haplo-HSCT. For these children, early use of low-dose glucocorticoids after transplantation may alleviate CRS response and reduce the incidence of aGVHD, thereby bringing more benefits to the children. CRS after haplo-HSCT has no significant impact on the prognosis of the children.

[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2024, 26(12): 1301-1307]

Key words: Thalassemia; Cytokine release syndrome; Haploidentical hematopoietic stem cell transplantation; Child

地中海贫血是临床上常见的一种遗传性溶血性贫血，是由于珠蛋白基因异常导致珠蛋白链合成受阻或完全抑制而引起的遗传性溶血性贫血。异基因造血干细胞移植（allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT）是目前临床治愈重型地中海贫血（thalassemia major, TM）的唯一方法^[1]。由于人类白细胞抗原（human leukocyte antigen, HLA）全相合供者的缺乏限制了allo-HSCT广泛应用，随着移植技术进步，亲缘单倍体供者（如父母、子女等）使更多患者得到根治，目前单倍体造血干细胞移植（haploidentical hematopoietic stem cell transplantation, haplo-HSCT）逐步成为allo-HSCT主要方式之一，而采用后置环磷酰胺（post transplantation cyclophosphamide, PTCy）预防移植植物抗宿主病（graft versus host disease, GVHD）的移植方案（PTCy-GVHD）使预后得到显著改善。haplo-SCT后早期高热是一种常见现象，通常在移植后+3 d、+4 d给予环磷酰胺后症状消失。目前TM采用haplo-HSCT后细胞因子释放综合征（cytokine release syndrome, CRS）相关危险因素分析报道罕见。本文总结2019年1月—2021年12月在深圳市儿童医院造血干细胞移植中心采用haplo-HSCT的280例TM患儿，对CRS的发生情况、临床特征及诊治情况进行分析，旨在探讨TM患儿采用haplo-HSCT后CRS发生的特点及CRS对预后的影响。

1 资料与方法

1.1 研究对象

收集2019年1月—2021年12月在深圳市儿童医院血液肿瘤科造血干细胞移植中心行haplo-HSCT的TM患儿为研究对象。纳入标准：（1）临床数据资料完整；（2）移植前心电图、心肌酶谱及心脏超声等检查均无异常；（3）符合TM临床诊断标准^[2]（需同时符合患儿存在输血依赖及TM基因变异）；（4）采用haplo-HSCT治疗方案。排除标准：（1）失访或移植前心脏检查异常者；（2）血培养阳性患儿或合并植入综合征患儿。

本研究通过我院医学伦理委员会批准（批件

号：2021102），并获得患儿家属知情同意。

1.2 临床资料收集

所有患儿根据CRS标准分级分成CRS<3级组和CRS≥3级组，通过电子病历系统收集两组移植前及移植后供受者的临床数据，包括受者年龄、受者性别、供者年龄、供者性别、供者来源、HLA配型、干细胞来源、单个核细胞（mononuclear cell, MNC）数量、CD34⁺细胞数量、CD3⁺T细胞数量、中性粒细胞植入时间、血红蛋白植入时间、血小板植入时间、急性GVHD（acute GVHD, aGVHD）、CRS分级等临床资料。

1.3 定义

CRS是一种全身炎症反应，涉及循环系统内细胞因子水平升高和免疫细胞过度活化，根据Lee等^[3]报道的CRS标准分为4级，主要表现为发热（体温≥38℃，且不能归因于任何其他原因）和/或低氧血症和/或低血压。CRS 1级：发热，无低血压和缺氧表现。CRS 2级：发热，出现低血压，不需要血管加压药；和/或缺氧，需要低流量鼻导管吸氧（即氧流量≤6 L/min）。CRS 3级：发热，出现低血压，需要升压药或血管加压素；和/或缺氧，需要高流量鼻导管、面罩、储氧面罩或文丘里面罩吸氧。CRS 4级：发热，出现低血压，需要多种升压药（不包括血管加压素）；和/或缺氧，需要正压通气。本研究中CRS为造血干细胞输注后，移植后（+3 d、+4 d）PTCy给药前出现的发热，同时行细胞因子检测及血培养，排除感染和其他并发症。中性粒细胞植入时间定义为中性粒细胞计数连续3 d超过 $0.5 \times 10^9/L$ 的第1天。血小板植入定义为血小板计数超过 $20 \times 10^9/L$ ，连续7 d脱离输注的第1天。红细胞植入定义为血红蛋白超过80 g/L脱离输注的第1天。根据改良的Glucksberg标准诊断aGVHD^[4]，并参考aGVHD国际联盟分级标准^[5]。

1.4 预处理方案

所有患儿均采用清髓性预处理方案，包括环磷酰胺+白消安+氟达拉滨+塞替派+兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白。根据TM患儿肝脏大小、血清铁蛋

白和年龄进行危险度分层^[1]，根据血清浓度调整白消安剂量，使其稳态浓度维持在 600~800 ng/mL。

1.5 GVHD 预防

移植术后 GVHD 预防均采用 PTCy+他克莫司+吗替麦考酚酯。移植后+3 d、+4 d 分别给予 PTCy 50 mg/(kg·d)；+5 d 开始持续他克莫司 0.04 mg/(kg·d) 静脉滴注 20 h，直至患儿能改口服，目标血药浓度维持 5~15 ng/mL；+5 d 开始吗替麦考酚酯 45 mg/(kg·d) 每 8 h 静脉注射一次，直至+14 d 改为口服，后根据有无 GVHD 调整免疫抑制剂药物剂量。

1.6 统计学分析

采用 SPSS 23.0 统计学软件进行数据分析。计量资料以中位数（四分位数间距） $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示，计数资料以例数及百分率（%）表示。计量资料使用 Wilcoxon 秩和检验，计数资料使用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法，以双侧 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 临床特征

该研究共纳入 280 例 TM 患儿，其中 CRS<3 级

组 260 例（92.9%），CRS≥3 级组 20 例（7.1%），CRS 主要发生于移植后 4 d 内。主要表现为早期高热、心动过速、低氧血症、恶心、头痛、皮疹、呼吸短促、轻度或严重低血压、呼吸衰竭、凝血功能障碍等。通常在给予 PTCy 后消失。所有患儿在移植后 4 d 内均有发热，有 71 例（25.4%）因反复或持续高热使用过地塞米松，176 例（62.9%）仅表现为发热，58 例（20.7%）合并低氧血症，17 例（6.1%）伴低血压，但无需使用血管活性药物，10 例（3.6%）合并低氧血症及低血压，但无需使用血管活性药物，6 例（2.1%）有低血压，且需使用血管活性药物，13 例（4.6%）合并低氧血症及低血压，同时需使用血管活性药物。TM 患儿 haplo-SCT 后 CRS 发生与受者年龄、受者性别、供者性别、供者来源、HLA 配型、MNC、CD34⁺细胞数量、血红蛋白植入时间、血小板植入时间、aGVHD 等无关。CRS≥3 级组患儿中性粒细胞植入时间更早、CRS 临床表现重且多样，移植后 4 d 内糖皮质激素使用率高（ $P<0.05$ ），见表 1。

表 1 280 例 TM 患儿 CRS 临床特征因素分析

临床因素	CRS<3 级组 (n=260)	CRS≥3 级组 (n=20)	χ^2/Z 值	P值
受者年龄 $[M(P_{25}, P_{75}), \text{岁}]$	8.1(5.8, 10.5)	8.4(7.2, 10.7)	-0.482	0.630
受者性别 $[n(\%)]$				
男	158(60.8)	9(45.0)	1.919	0.166
女	102(39.2)	11(55.0)		
供者年龄 $[M(P_{25}, P_{75}), \text{岁}]$	31.0(15.0, 35.0)	32.5(28.5, 36.0)	-2.400	0.024
供者性别 $[n(\%)]$				
男	158(60.8)	9(45.0)	1.919	0.166
女	102(39.2)	11(55.0)		
供受者性别 $[n(\%)]$				
相合	143(55.0)	12(60.0)	0.188	0.665
不相合	117(45.0)	8(40.0)		
供者来源 $[n(\%)]$				
父亲	124(47.7)	15(75.0)	6.321	0.097
母亲	46(17.7)	3(15.0)		
同胞	86(33.1)	2(10.0)		
旁系	4(1.5)	0(0)		
HLA 配型 $[n(\%)]$				
5/10 相合	156(60.0)	10(50.0)	-	0.193*
6/10 相合	47(18.1)	5(25.0)		
7/10 相合	37(14.2)	2(10.0)		

表 1 (续)

临床因素	CRS<3 级组 (n=260)	CRS≥3 级组 (n=20)	χ^2/Z 值	P值
8/10 相合	10(3.8)	3(15.0)		
9/10 相合	10(3.8)	0(0)		
干细胞来源 [n(%)]				
PBSC	123(47.3)	10(50.0)	0.054	0.816
PBSC+BMT	137(52.7)	10(50.0)		
MNC 数量 [$M(P_{25}, P_{75}), \times 10^8/\text{kg}$]	20.5(20.0, 25.0)	23.0(20.0, 25.0)	-0.903	0.368
CD34 ⁺ 数量 [$M(P_{25}, P_{75}), \times 10^6/\text{kg}$]	18.2(13.0, 25.0)	17.2(13.2, 23.3)	0.178	0.859
CD3 ⁺ T 数量 [$M(P_{25}, P_{75}), \times 10^8/\text{kg}$]	3.9(2.9, 5.0)	4.1(3.2, 4.6)	0.075	0.940
NEU 植入时间 [$M(P_{25}, P_{75}), \text{d}$]	18.0(16.0, 19.0)	16.0(15.0, 17.8)	-2.508	0.012
Hb 植入时间 [$M(P_{25}, P_{75}), \text{d}$]	13.0(9.0, 16.0)	15.0(11.0, 17.8)	-0.959	0.338
PLT 植入时间 [$M(P_{25}, P_{75}), \text{d}$]	12.0(12.0, 14.0)	13.0(10.0, 14.8)	-0.144	0.886
糖皮质激素 [n(%)]				
未使用	202(77.7)	7(35.0)	17.884	<0.001
使用	58(22.3)	13(65.0)		
CRS [n(%)]				
无	175(67.3)	7(35.0)	8.521	0.040
有	85(32.7)	13(65.0)		
aGVHD [n(%)]				
无	235(90.4)	20(100)	-	0.233*
有	25(9.6)	0(0)		
aGVHD 分度 [n(%)]				
I 度	15(5.8)	0(0)	-	0.817*
II 度	4(1.5)	0(0)		
III 度	6(2.3)	0(0)		

注：*采用 Fisher 确切概率法。[TM] 重型地中海贫血；[CRS] 细胞因子释放综合征；[HLA] 人类白细胞抗原；[PBSC] 外周血造血干细胞；[BMT] 骨髓造血干细胞；[MNC] 单个核细胞数量；[CD3⁺T] CD3⁺T 淋巴细胞；[NEU] 中性粒细胞；[Hb] 血红蛋白；[PLT] 血小板；[aGVHD] 急性移植物抗宿主病。

2.2 CRS 对总体生存率的影响

280 例患儿随访至移植后 100 d，两组患儿 haplo-HSCT 后均未发生移植相关死亡。移植后发生 aGVHD 的 25 例 (9.6%)，均为 CRS<3 级组患儿 (I 度 15 例，II 度 4 例，III 度 6 例)；CRS≥3 级组患儿 aGVHD 0 例。虽然两组患儿移植后 100 d 内 aGVHD 发生率差异无统计学意义，但 CRS≥3 级组患儿在移植后早期使用小剂量糖皮质激素能减轻 CRS 反应和减少 aGVHD 的发生，最终使患儿受益。另外，CRS 对移植后早期总体生存无显著影响。

3 讨论

CRS 是一种全身炎症反应，随着免疫疗法的广泛应用，CRS 受到越来越多的关注。Giavridis 等^[6]报道 CRS 是由巨噬细胞释放促炎细胞因子引起的超免疫状态。有文献报道在 haplo-HSCT 后使用 PTCy-GVHD 时亦会出现 CRS^[7-8]。目前关于 haplo-

HSCT 后 CRS 危险因素的报道不尽相同，基于不同造血干细胞移植体系及病种进行分析，其结果可能存在较大差异。TM 单病种大样本 haplo-HSCT 后 CRS 相关危险因素报道罕见。

本研究中 280 例患儿均为 TM，均采用清髓预处理方案，结果显示 haplo-HSCT 后所有患儿在造血干细胞输注后 24 h 内出现发热，92.9% 的患儿 CRS 为 1~2 级，主要临床表现为早期高热和/或低氧血症和/或低血压，其他症状包括恶心、呕吐、体重增加和皮疹，通常在使用 PTCy 后消失，可能与 PTCy 明显耗竭同种异体反应 T 细胞有关^[9]。Abboud 等^[9]分析 75 例采用 PTCy-GVHD 的 haplo-HSCT 患者，3~4 级 CRS 占 12%，其中有 7 例使用托珠单抗进行治疗。Raj 等^[10]分析 66 例 haplo-HSCT 患者，3~5 级 CRS 占 10.6%，原因可能与其研究中多数患者采用减低强度预处理方案有关。我们的研究显示 CRS≥3 级的患儿比例为 7.1% (20/280)，低于上述文献报道^[9-10]，原因可能是 TM 为良性遗

传性血液病，且CRS期间部分患儿因反复或持续高热使用了小剂量糖皮质激素进行干预，导致严重CRS较低。

Solán等^[11]报道外周血干细胞移植和MNC数量是CRS的发生及严重程度的独立危险因素，CRS患者Ⅱ~Ⅳ度aGVHD发生率高于无CRS患者(59% vs 29%, $P=0.015$)，但CRS与Ⅲ~Ⅳ度aGVHD发生率、慢性GVHD发生率、复发率、非复发病死率、无事件生存率或总体生存率无明确相关性。我们的研究也显示CRS发生与受者年龄、受者性别、供者性别、供者来源、HLA配型、MNC数量、CD34⁺细胞数量、血红蛋白植入时间、血小板植入时间、aGVHD发生率等无关；目前有文献报道单倍体移植、供受者性别不相合是移植后CRS发生的危险因素^[12]。本研究显示供者年龄差异存在统计学意义可能与供者年龄分布范围大有关，并非haplo-HSCT后CRS发生的直接关联因素。另外，CRS ≥ 3 级组患儿中性粒细胞植入时间较CRS < 3 级组更早。

在我们的研究中移植后100 d内CRS < 3 级组患儿aGVHD 25例(9.6%) (其中Ⅰ度15例，Ⅱ度4例，Ⅲ度6例)。CRS ≥ 3 级组患儿aGVHD 0例，尤其无Ⅱ度及以上胃肠道相关的aGVHD，但两组患儿aGVHD发生率比较差异无统计学意义，结果与Solán等^[11]研究不同。另外，本研究中两组患儿移植后4 d内糖皮质激素使用率差异有统计学意义，其可能是CRS ≥ 3 级组患儿未发生aGVHD的原因。有文献报道CRS严重程度与血浆中白细胞介素-6水平相关，CRS分级增高与aGVHD发生风险增加相关^[13-14]。本研究提示CRS ≥ 3 级组患儿移植后早期使用小剂量糖皮质激素能减轻CRS反应和减少aGVHD的发生，最终使患儿受益。其机制可能是糖皮质激素抑制胃肠道中专职受体抗原呈递细胞的同种抗原呈递，并阻止供体T细胞启动和扩增，同时在骨髓中糖皮质激素信号诱导T细胞上CXC趋化因子受体4表达和骨髓基质中同源配体CXC趋化因子配体12表达，从而促使T细胞重新分布到骨髓，糖皮质激素似乎在空间上改变了供体T细胞的迁移和扩增，最终抑制胃肠道中的GVHD^[15]。另外，糖皮质激素可通过外周细胞中的白细胞介素-2(interleukin-2, IL-2)受体抑制IL-2的产生和信号转导，以及抑制核因子- κ B活性及调控作用，从而抑制细胞因子产生。既往文献报道在外周血干细胞

输注时应用皮质类固醇激素预防CRS似乎是不合理的，因为移植后常规GVHD预防基础上叠加使用糖皮质激素，意味着加强抑制供者外周血干细胞中的T细胞，增加了移植排斥风险^[16-18]，而我们的研究显示患儿均为完全单倍体供者嵌合，移植排斥风险并无明显增加。

Otoukesh等^[19]报道haplo-HSCT后CRS主要与CD3⁺T细胞数量有关，但本研究显示两组CD3⁺T细胞数量差异并无统计学意义，原因可能与本研究为独特病种TM的haplo-HSCT，因受者输注MNC数量个体间差异不显著有关，与McCurdy等^[20]和Cashen等^[21]报道相似。

我们的研究中所有患儿均发生CRS，发生率高，可能与HLA配型差异大、免疫激活水平高，导致细胞因子释放增强，以及GVHD预防从+5 d才开始使用有关，而经典造血干细胞移植免疫抑制剂使用一般在造血干细胞输注前或输注后24 h内开始。Kurita等^[22]研究表明在PTCy前给予环孢素和吗替麦考酚酯可以减少CRS发生率和严重程度，且不会增加GVHD发生率。Tang等^[23]将标准haplo-HSCT GVHD预防方案(+3 d、+4 d PTCy和+5 d开始给予他克莫司+吗替麦考酚酯)改为+3 d、+5 d PTCy，分别在-1 d和0 d给予他克莫司和吗替麦考酚酯，与标准方案相比，改良方案中CRS ≥ 1 级及CRS ≥ 2 级的发生率均较低，分别为(32% vs 82%, $P<0.001$)、(16% vs 57%, $P<0.001$)，移植后1年内Ⅲ~Ⅳ度aGVHD或广泛慢性GVHD的发生率较低(6% vs 32%, $P=0.007$)，改良方案似乎可以改善无GVHD无复发生存率。

本研究的局限性包括CRS ≥ 3 级组患儿样本量相对较小，这可能会限制发现其他危险因素及影响分析结果。本研究显示，haplo-HSCT患儿CRS发生率更高，CRS ≥ 3 级组患儿临床表现重且多样，大多数CRS在PTCy后缓解且预后良好，文献报道严重CRS情况下使用托珠单抗是有效和安全的治疗方法^[24]。在我们的研究中，我们推测CRS ≥ 3 级组患儿移植后早期aGVHD发生率低与移植后早期多数患儿使用糖皮质激素有关，且表明CRS不会增加移植后相关死亡，但有必要开展大样本前瞻性研究，以确定发生CRS的危险因素及如何影响移植患儿的预后，并探讨小剂量糖皮质激素是否会增加移植后植入功能不良以及与改良PTCy方案的差别。

作者贡献声明：周小辉、王晓东负责研究设计、论文撰写；王春静、杨春兰、张小玲、李越、林启洪负责采集、整理及数据分析；余阅负责论文修改；刘四喜负责研究指导、经费支持。

利益冲突声明：所有作者声明无利益冲突。

[参 考 文 献]

- [1] 广东省地中海贫血防治协会,《中国实用儿科杂志》编辑委员会.造血干细胞移植治疗重型 β 地中海贫血儿科专家共识[J].中国实用儿科杂志,2018,33(12):935-939. DOI: 10.19538/j.ek2018120602.
- [2] 中华医学会儿科学分会血液学组,编辑委员会中华儿科杂志.重型 β 地中海贫血的诊断和治疗指南(2017年版)[J].中华儿科杂志,2018,56(10):724-729. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2018.10.002.
- [3] 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. PMID: 30592986. DOI: 10.1016/j.bbmt.2018.12.758.
- [4] Przepiorka D, Weisdorf D, Martin P, et al. 1994 Consensus conference on acute GVHD grading[J]. Bone Marrow Transplant, 1995, 15(6): 825-828. PMID: 7581076.
- [5] Schoemans HM, Lee SJ, Ferrara JL, et al. EBMT-NIH-CIBMTR Task Force position statement on standardized terminology & guidance for graft-versus-host disease assessment[J]. Bone Marrow Transplant, 2018, 53(11): 1401-1415. PMID: 29872128. PMID: PMC6786777. DOI: 10.1038/s41409-018-0204-7.
- [6] 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. PMID: 29808005. PMID: PMC6410714. DOI: 10.1038/s41591-018-0041-7.
- [7] Nishimoto M, Hirose A, Koh H, et al. Clinical impacts of using serum IL-6 level as an indicator of cytokine release syndrome after HLA-haploidentical transplantation with post-transplantation cyclophosphamide[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2019, 25(10): 2061-2069. PMID: 31195139. DOI: 10.1016/j.bbmt.2019.06.003.
- [8] Imus PH, Blackford AL, Bettinotti M, et al. Severe cytokine release syndrome after haploidentical peripheral blood stem cell transplantation[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2019, 25(12): 2431-2437. PMID: 31394272. PMID: PMC7402409. DOI: 10.1016/j.bbmt.2019.07.027.
- [9] Abboud R, Keller J, Slade M, et al. Severe cytokine-release syndrome after T cell-replete peripheral blood haploidentical donor transplantation is associated with poor survival and anti-IL-6 therapy is safe and well tolerated[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2016, 22(10): 1851-1860. PMID: 27318038. PMID: PMC5070661. DOI: 10.1016/j.bbmt.2016.06.010.
- [10] Raj RV, Hamadani M, Szabo A, et al. Peripheral blood grafts for T cell-replete haploidentical transplantation increase the incidence and severity of cytokine release syndrome[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2018, 24(8): 1664-1670. PMID: 29680516. DOI: 10.1016/j.bbmt.2018.04.010.
- [11] Solán L, Landete E, Bailén R, et al. Cytokine release syndrome after allogeneic stem cell transplantation with posttransplant cyclophosphamide[J]. Hematol Oncol, 2020, 38(4): 597-603. PMID: 32592410. DOI: 10.1002/hon.2772.
- [12] Abboud R, Wan F, Mariotti J, et al. Cytokine release syndrome after haploidentical hematopoietic cell transplantation: an international multicenter analysis[J]. Bone Marrow Transplant, 2021, 56(11): 2763-2770. PMID: 34262142. DOI: 10.1038/s41409-021-01403-w.
- [13] Knaus HA, Rottner T, Baumann CK, et al. Cytokine release syndrome during antithymocyte globulin/anti-T lymphocyte globulin serotherapy for graft-versus-host disease prophylaxis before allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: incidence and early clinical impact according to American Society of Transplantation and Cellular Therapy grading criteria[J]. Transplant Cell Ther, 2022, 28(5): 260. e1-260. e9. PMID: 35217212. DOI: 10.1016/j.jct.2022.02.016.
- [14] Farias MG, de Mello Vicente B, Habigzang M, et al. High plasma IL-6 levels following haploidentical allogeneic hematopoietic stem cell transplantation post-transplant cyclophosphamide as predictor of early death and worse outcome[J]. Transpl Immunol, 2022, 71: 101543. PMID: 35093504. DOI: 10.1016/j.trim.2022.101543.
- [15] Inoue T, Koyama M, Kaida K, et al. Peritransplant glucocorticoids redistribute donor T cells to the bone marrow and prevent relapse after haploidentical SCT[J]. JCI insight, 2021, 6(22): e153551. PMID: 34637399. PMID: PMC8663779. DOI: 10.1172/jci.insight.153551.
- [16] Wang S, Ai J, Cui P, et al. Diagnostic value and clinical application of next-generation sequencing for infections in immunosuppressed patients with corticosteroid therapy[J]. Ann Transl Med, 2020, 8(5): 227. PMID: 32309374. PMID: PMC7154484. DOI: 10.21037/atm.2020.01.30.
- [17] Davis TE, Kis-Toth K, Szanto A, et al. Glucocorticoids suppress T cell function by up-regulating microRNA-98[J]. Arthritis Rheum, 2013, 65(7): 1882-1890. PMID: 23575983. PMID: PMC3713788. DOI: 10.1002/art.37966.
- [18] Masouridi-Levrat S, Simonetta F, Chalandon Y. Immunological basis of bone marrow failure after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. Front Immunol, 2016, 7: 362. PMID: 27695456. PMID: PMC5025429. DOI: 10.3389/fimmu.2016.00362.
- [19] Otoukesh S, Elmariah H, Yang D, et al. Cytokine release syndrome following peripheral blood stem cell haploidentical hematopoietic cell transplantation with post-transplantation cyclophosphamide[J]. Transplant Cell Ther, 2022, 28(2): 111. e1-111. e8. PMID: 34844022. DOI: 10.1016/j.jct.2021.11.012.
- [20] McCurdy SR, Muth ST, Tsai HL, et al. Early fever after

- haploidentical bone marrow transplantation correlates with class II HLA-mismatching and myeloablation but not outcomes[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2018, 24(10): 2056-2064. PMID: 29909152. PMCID: PMC6385878. DOI: 10.1016/j.bbmt.2018.06.004.
- [21] Cashen AF, Lazarus HM, Devine SM. Mobilizing stem cells from normal donors: is it possible to improve upon G-CSF?[J]. Bone Marrow Transplant, 2007, 39(10): 577-588. PMID: 17369869. DOI: 10.1038/sj.bmt.1705616.
- [22] Kurita N, Sakamoto T, Kato T, et al. Early administration of cyclosporine may reduce the incidence of cytokine release syndrome after HLA-haploidentical hematopoietic stem-cell transplantation with post-transplant cyclophosphamide[J]. Ann Hematol, 2021, 100(5): 1295-1301. PMID: 33580280. DOI: 10.1007/s00277-021-04439-6.
- [23] Tang J, Jensen RR, Bryan B, et al. Reduced cytokine release syndrome and improved outcomes with earlier immunosuppressive therapy in haploidentical stem cell transplantation[J]. Transplant Cell Ther, 2024, 30(4): 438.e1-438.e11. PMID: 38281591. DOI: 10.1016/j.jtct.2024.01.076.
- [24] Yao JM, Otoukesh S, Kim H, et al. Tocilizumab for cytokine release syndrome management after haploidentical hematopoietic cell transplantation with post-transplantation cyclophosphamide-based graft-versus-host disease prophylaxis[J]. Transplant Cell Ther, 2023, 29(8): 515.e1-515.e7. PMID: 37182736. PMCID: PMC10527340. DOI: 10.1016/j.jtct.2023.05.008.
- (本文编辑: 张辉)
- (版权所有©2024中国当代儿科杂志)

•消息•

本刊 14 篇论文入选 2024 年度“F5000”中国精品科技期刊顶尖学术论文

近日,中国科学技术信息研究所发布了 2024 年度“领跑者 5000——中国精品科技期刊顶尖学术论文”(简称 F5000)入选名单。F5000 论文是经定量分析遴选和专家评议,从中国精品科技期刊中遴选的优秀学术论文。遴选出的论文将通过 F5000 平台,集中在国际上进行展示和交流,以进一步促进我国科技成果的国际传播与推广。

《中国当代儿科杂志》共有 14 篇论文入选。祝贺入选的郑雪香、代继宏、张慧芳、周浩泉、李倩倩、余章斌、霍梦月、梅花、戴莎莎、周凯、李东明、何升、李芮、董晓艳、张苡菲、陈素清、杨旻、汪吉梅、黄欣欣、从恩朝、焦富勇、王虹、柳智、祁伯祥、王彦梅、杨月霞、郑奎、张英谦等作者及其团队!中国科学技术信息研究所将给入选作者颁发入选证书。

《中国当代儿科杂志》编辑部
2024 年 12 月 9 日