

细胞治疗在系统性红斑狼疮中的应用

吕铭悦 满孝勇

浙江大学医学院附属第二医院皮肤科, 杭州 310009

通信作者: 满孝勇, Email: manxy@zju.edu.cn

【摘要】 系统性红斑狼疮是一种累及多器官、多系统的慢性自身免疫性疾病, 目前的治疗方案仅能实现临床缓解。近年来, 细胞治疗在自身免疫病领域取得了突破性进展, 尤其是嵌合抗原受体技术展现出了治愈该类疾病的潜力。本文综述多种细胞疗法在系统性红斑狼疮中的应用与前景, 包括造血干细胞移植、间充质干细胞、嵌合抗原受体-T 细胞、自然杀伤细胞以及调节性 T 细胞等疗法, 以期未来细胞治疗的技术优化与临床推广提供参考。

【关键词】 红斑狼疮, 系统性; 细胞治疗; 造血干细胞移植; 间充质干细胞; 嵌合抗原受体-T 细胞; 自然杀伤细胞; 调节性 T 细胞

DOI: 10.35541/cjd.20240520

Application of cell therapy in systemic lupus erythematosus

Lyu Mingyue, Man Xiaoyong

Department of Dermatology, the Second Affiliated Hospital of Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310009, China

Corresponding author: Man Xiaoyong, Email: manxy@zju.edu.cn

【Abstract】 Systemic lupus erythematosus is a chronic autoimmune disease that affects multiple organs and systems, and current treatment strategies can only result in clinical remission. In recent years, cell therapies have shown promising advancements in the treatment of autoimmune diseases, particularly chimeric antigen receptor technology has demonstrated potential as a transformative therapy for these diseases. This review summarizes the application and prospects of various cell therapies in systemic lupus erythematosus, including hematopoietic stem cell transplantation, mesenchymal stem cell therapy, chimeric antigen receptor-T cell therapy, natural killer cell therapy, and regulatory T cell therapy, aiming to provide insights for optimization and clinical implementation of cell therapies.

【Key words】 Lupus erythematosus, systemic; Cell therapy; Hematopoietic stem cell transplantation; Mesenchymal stem cells; Chimeric antigen receptor-T cells; Natural killer cells; Regulatory T cells

DOI: 10.35541/cjd.20240520

系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)是一种以核抗原自身抗体产生与免疫复合物沉积为特征的慢性炎症性系统性疾病^[1]。SLE 发病机制的核心为自身反应性 B 细胞过度活化, 导致抗体异常大量生成^[1]。目前, SLE 尚无根治疗法。抗疟药、糖皮质激素、免疫抑制剂等是经典治疗药物, 但患者仍面临复发风险高、不良反应明显等问题。贝利尤单抗、泰它西普等新型生物制剂在一定程度上提升了疗效和安全性, 但 B 细胞耗竭的作用短暂且不彻底, 患者需反复使用高剂量药物。因此, 开发更有效的治愈性疗法成为 SLE 研究的重点。

细胞治疗是通过移植自体或同种异体细胞进行治疗的方法^[2]。细胞治疗在 SLE 中的应用展现出治愈该疾病的潜力, 其中, 研究最广泛的包括造血干细胞移植(hematopoietic stem cell transplantation, HSCT)、间充质干细胞(mesenchymal stem cell, MSC)疗法, 以及最新的嵌合抗原受体(chimeric antigen receptor, CAR)T 细胞疗法。此外, 自然

杀伤(natural killer, NK)细胞疗法、调节性 T 细胞(regulatory T cell, Treg)疗法等也在积极推进。

一、HSCT

HSCT 是首个用于 SLE 患者的细胞疗法, 其原理是通过广泛免疫清除, 将患者的自体免疫细胞替换为无自身免疫反应的细胞, 从而重建免疫系统^[3]。

一项包含 339 例 SLE 患者的多中心试验显示, 接受 HSCT 后, 5 年无病生存率为 50% ~ 66%^[3]。然而, HSCT 伴有较高的移植相关死亡率与复发率, 并且常见感染、继发性自身免疫病等并发症。欧洲血液与骨髓移植学会报告称, SLE 患者接受 HSCT 后中位随访 38 个月, 移植相关死亡率为 15%, 复发率为 56%^[4]。此外, 原发性自身免疫病患者接受 HSCT 后, 5 年内继发性自身免疫病的累积发病率为 9.8%^[5]。截至 2025 年 2 月, clinicaltrials.gov 上仅有 1 项已注册的 SLE

相关临床试验处于进行状态(NCT05029336),用于评估 CD3/CD19 耗竭的自体 HSCT 疗效。

二、MSC 疗法

MSC 具备强大的免疫调节与组织再生功能,但其治疗 SLE 等自身免疫病的具体机制尚未完全探明,可能涉及 MSC 细胞因子的旁分泌等机制。此外,在治疗 SLE 时,同种异体 MSC 比自体 MSC 更安全、有效,因为 SLE 患者自体 MSC 存在结构及功能异常^[6]。

2023 年发表的 1 篇涵盖 12 项研究的荟萃分析显示,异体 MSC 治疗后 12 个月内,患者 SLE 疾病活动指数(systemic lupus erythematosus disease activity index, SLEDAI)评分显著降低,临床总缓解率为 28.1%(77/273),严重不良事件罕见^[7]。目前,异体 MSC 已被专家共识推荐用于治疗中重度难治性 SLE 患者^[6],截至 2025 年 2 月,clinicaltrials.gov 上有 6 项已注册的相关临床试验正在进行中(NCT02633163、NCT05631717、NCT04835883、NCT03673748、NCT03917797、NCT06737380)。

近年来,多项新技术显著增强了 MSC 在 SLE 中的治疗潜力。例如,基因工程改造 MSC 使其过表达抑制性细胞因子白细胞介素(interleukin, IL) 37^[8],或通过微凝胶包裹 MSC,提升其体内存活率^[9]。MSC 来源的外泌体也展现了与 MSC 类似的免疫抑制作用,提供了更安全的无细胞治疗方案^[10]。这些干预措施均成功抑制了 SLE 小鼠的疾病进展^[8-10],但尚需进一步临床试验验证。

三、CAR-T 细胞疗法

CAR-T 细胞疗法通过基因工程改造 T 细胞,使其在表面表达 CAR。CAR 能够引导 T 细胞识别并结合特定抗原,激活 T 细胞,进而发挥靶向杀伤作用。首款 CAR-T 细胞产品 Kymriah 于 2017 年在美国获批上市,用于 B 细胞源性恶性肿瘤的治疗^[2]。CAR-T 在清除致病性 B 细胞方面的卓越表现,引发了学者们对其在 SLE 等 B 细胞介导的自身免疫病中应用前景的高度关注。

1. CAR-T 细胞疗法的疗效:CD19 在 B 细胞各发育阶段持续表达,是当前研究最深入的靶点^[2]。抗 CD19 CAR-T 细胞在 SLE 小鼠体内,可以持久高效地清除 CD19⁺ B 细胞,逆转肾脏、脾脏、皮肤等靶器官的损伤,延长小鼠的寿命^[11]。并且,在 SLE 小鼠发病前,注射抗 CD19 CAR-T 细胞可显著推迟疾病发展^[12]。相比 CD19 单抗,抗 CD19 CAR-T 细胞在体内持续存在,且具有更好的组织渗透性及杀伤能力,能够实现更长效的 B 细胞耗竭。

在临床研究方面,2021 年 8 月,世界首例 CAR-T 细胞治疗 SLE 的结果发表^[13],1 例重度难治性 SLE 患者在抗 CD19 CAR-T 细胞输注后 5 周内,抗双链 DNA(double-stranded DNA, dsDNA)抗体转为阴性,C3、C4 水平也恢复正常,7 周内 SLEDAI 评分从基线的 16 分降至 0 分。2022 年 9 月,另一

项研究^[14]显示 5 例难治性 SLE 患者在抗 CD19 CAR-T 细胞治疗后,在无药物干预的状态下实现了长达 17 个月的缓解,患者外周血 B 细胞重新构建为类似初始 B 细胞的状态,记忆 B 细胞几乎完全清除;但患者体内的保护性抗体,如疫苗相关抗体,仍相对保留。2024 年 2 月的一项研究再次证实抗 CD19 CAR-T 细胞完全缓解 SLE 患者病情的作用,并扩展了其在特发性炎症肌病、系统性硬化症等其他自身免疫病中的应用^[15]。2024 年 4 月 CAR-T 成功治疗 SLE 儿童患者的案例首次报道,该患儿在治疗前已进展至终末期肾病,抗 CD19 CAR-T 治疗 1 周后肾功能改善,降压药物治疗逐渐减少,17 d 后停止透析,4 个月后患儿重返学校,恢复正常生活^[16]。截至 2025 年 2 月,clinicaltrials.gov 上有 20 余项已注册的抗 CD19 CAR-T 治疗 SLE 的临床试验正在进行中。

除了 CD19, B 细胞成熟抗原(B cell maturation antigen, BCMA)也是 CAR-T 治疗 SLE 的重要靶点,因为 SLE 的致病抗体部分源自长寿浆细胞,这些细胞表达 BCMA 而非 CD19^[2]。因此,双靶 CD19/BCMA CAR-T 疗法或优于单靶 CD19 CAR-T 疗法,可更全面清除致病性 B 细胞,多项研究已在 SLE 患者中实现长期无药缓解^[17-18]。此外, B 细胞表面抗原 CD20 及 B 细胞活化因子也是具备治疗潜力的靶点,多项临床试验正在探索双靶 CD20/BCMA、双靶 CD19/B 细胞活化因子 CAR-T 疗法对 SLE 的疗效。

2. CAR-T 细胞疗法的安全性及耐受性:现有研究均显示, SLE 患者接受 CAR-T 治疗后,未出现或仅有轻度细胞因子释放综合征,且通过常规治疗可控^[14]。其他常见的不良事件,如免疫效应细胞相关神经毒性综合征、中性粒细胞减少症等,在 SLE 患者中均未发生。然而,现有研究的 SLE 患者数量少且随访期短, CAR-T 细胞疗法的长期效果、潜在毒性尚需深入验证。另外,近期研究提示 CAR-T 治疗后继发性 T 细胞淋巴瘤的风险,未来仍需进一步评估^[19]。

3. CAR-T 细胞疗法的未来展望:在 T 细胞来源方面,目前最常用的是自体外周血 T 细胞,未来的趋势是开发来自健康供体的同种异体通用型 CAR-T 产品,以实现更高的批次稳定性、更低的治疗成本、更广泛的患者可及性。这一技术的核心挑战是克服移植植物抗宿主病(graft versus-host disease, GvHD)。经过基因编辑去除 T 细胞的 T 细胞受体(T cell receptor, TCR)与主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)等分子后,同种异体 CAR-T 已在系统性硬化症、免疫介导的坏死性肌病的治疗中取得了显著进展,并在 SLE 治疗的研究中也有所推进^[20]。此外,诱导性多功能干细胞也正在成为同种异体 T 细胞的新来源^[21],其衍生的抗 CD19 CAR-T 治疗 SLE 的 I 期临床试验已经启动(NCT06308978),并且已在 1 例 27 岁狼疮肾炎患者中实现长达 6 个月的临床缓解。在 T 细胞种类方面,常规使用的是 $\alpha\beta$ T 细胞,目前的新策略是构建 CAR- $\gamma\delta$ T。 $\gamma\delta$ T 细胞是介于先天性免疫与适应性免疫之间的特殊细胞类型,异体回输不会引起 GvHD^[22]。在 SLE 治疗方面,截至 2025 年 2 月,clinicaltrials.gov 上仅有 1 项已注册的抗 CD19 CAR- $\gamma\delta$ T 的临床试验正在进行中(NCT06106893)。

在CAR的转导方面,目前主要使用病毒载体,但这存在插入性突变风险;其他基因整合方法,包括mRNA递送、基因编辑技术等,正在逐步应用。mRNA工程技术改造的抗BCMA CAR-T已在重症肌无力患者中显示出持久疗效^[23],并且该产品已进入SLE临床试验。研究者通过基因编辑技术将抗CD19 CAR定点插入T细胞,生成的产品CB-010已在难治性淋巴瘤中表现出良好疗效^[24],该产品也已用于SLE的I期临床试验。

此外,现有的细胞疗法基本依赖于细胞体外培养与改造,未来的重要研发方向之一是实现体内直接生成CAR。目前的方法是通过纳米粒子或病毒载体靶向递送编码CAR的mRNA或基因编辑工具,多个相关疗法即将进入SLE等自身免疫病的临床试验阶段^[25]。CAR的全自动化制造工艺也在逐步完善,微流体生物反应器的应用提高了CAR-T生产的效率,为未来的临床推广奠定了基础^[26]。

四、NK细胞疗法

NK细胞具备天然的识别、杀伤异常细胞的能力,因此NK细胞无需进行基因修饰,即可回输用于治疗。非转基因的NK细胞疗法AB-101联合利妥昔单抗治疗淋巴瘤患者的I/II期试验结果显示,AB-101可通过增强利妥昔单抗的活性,深度耗竭B细胞^[27]。研究者们尝试将这一疗法用于难治性SLE患者,截至2025年2月,clinicaltrials.gov上已有2项I期临床试验处于招募参与者状态(NCT06265220、NCT06581562)。

在此基础上,通过基因工程技术使NK细胞表达CAR,重新定向其杀伤特异性,可以提高临床疗效。截至2025年2月,clinicaltrials.gov上已注册的抗CD19 CAR-NK治疗SLE的临床试验共5项(NCT06010472、NCT06421701、NCT06518668、NCT06468683、NCT06255028),现有结果均展现了良好的疗效与安全性。除了CD19,研究者们也进行了其他靶点的探索。Reighard等^[28]构建了靶向程序性细胞死亡蛋白1(programmed cell death protein 1,PD-1)的CAR-NK细胞,并将其应用于类狼疮疾病的小鼠模型中,CAR-NK成功清除PD-1高表达的滤泡辅助性T细胞,显著抑制了记忆B细胞的增殖、分化以及抗体生成。研究者们还开发了嵌合自身抗体受体(chimeric autoantibody receptor, CAAR)等新结构。Meng等^[29]构建的CAAR-NK细胞在截短CAR上连接自身抗原,选择性清除了分泌抗La/干燥综合征抗原B抗体的自身免疫性B细胞,比传统CAR更具特异性。

相比CAR-T,CAR-NK疗法具备更低的过度增殖倾向、更低的细胞因子释放综合征及免疫效应细胞相关神经毒性综合征发病风险,不引发GvHD,是开发通用型治疗产品的理想选择。

五、Treg疗法

SLE患者的Treg数量减少,且Treg介导的免疫抑制功

能受损。为增强SLE患者的Treg反应,研究者们尝试从患者外周血中分离出自体Treg,经体外扩增后再回输患者体内,结果显示,患者皮损区的活化Treg增加,免疫反应从Th1向Th17转变,但患者的病情无明显变化^[30]。

由于未经改造的Treg是多克隆的,难以有效靶向疾病相关抗原,研究者们引入CAR以增强Treg免疫抑制的特异性。Doglio等^[31]构建了过表达叉头框蛋白P3(FoxP3)的抗CD19 CAR-Treg,并将其应用于SLE小鼠,实验结果显示,CAR-Treg能够抑制抗dsDNA抗体的产生,延缓B淋巴细胞减少症的发生,恢复骨髓与脾脏等淋巴器官的稳态,且未出现明显的不良反应。除了CAR-Treg,TCR工程化Treg也可增强特异性。TCR-Treg通过基因工程表达TCR,识别细胞内外抗原,但受MHC限制;CAR-Treg仅识别细胞外抗原,不受MHC影响。在狼疮肾炎研究中,Smith抗原特异性TCR-Treg显著抑制人源化狼疮肾炎小鼠模型疾病进展,降低蛋白尿水平,减轻肾损伤^[32]。然而,CAR-Treg与TCR-Treg疗法在SLE患者中的临床试验尚未启动,疗效与安全性仍待验证。

六、结语

实现长期缓解甚至治愈是SLE等自身免疫病治疗的最終目标。为逐步达成这一目的,研究者们提出了革新性的三阶段“序贯免疫疗法”^[2]。目前SLE的常规治疗仅停留在控制炎症的第一阶段,细胞治疗的出现则推动了SLE治疗策略向更高阶段的迈进。其中,HSCT、CAR-T细胞与NK细胞疗法属于重置免疫系统的第二阶段,MSC、Treg疗法则属于促进和维持免疫稳态的第三阶段。

HSCT实现了广泛的免疫重建,但因不良反应问题不能常规开展;MSC的免疫调节机制复杂,作用位点广泛;CAR-T细胞通过特异性耗竭致病细胞,实现了更高效、更安全的免疫重建,但未来仍需更大规模的临床试验加以验证,并且一系列新技术的引入为CAR-T疗法提供了更广阔的发展前景;NK细胞、Treg细胞疗法也在CAR等基因工程技术的改造下,展现出较大的临床转化潜力。未来,细胞治疗技术还将不断优化,同时,细胞治疗也将逐步拓展至其他自身免疫病,有望进一步开启新的治疗格局。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Hoi A, Igel T, Mok CC, et al. Systemic lupus erythematosus[J]. Lancet, 2024,403(10441):2326-2338. doi: 10.1016/S0140-6736(24)00398-2.
- [2] Ramírez-Valle F, Marañón JC, Roy S, et al. Sequential immunotherapy: towards cures for autoimmunity[J]. Nat Rev Drug Discov, 2024,23(7):501-524. doi: 10.1038/s41573-024-00959-8.
- [3] Alexander T, Greco R. Hematopoietic stem cell transplantation and cellular therapies for autoimmune diseases: overview and future considerations from the Autoimmune Diseases Working

- Party (ADWP) of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) [J]. Bone Marrow Transplant, 2022, 57 (7):1055-1062. doi: 10.1038/s41409-022-01702-w.
- [4] Alchi B, Jayne D, Labopin M, et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation for systemic lupus erythematosus: data from the European Group for Blood and Marrow Transplantation registry [J]. Lupus, 2013, 22(3):245-253. doi: 10.1177/0961203312470729.
- [5] Daikeler T, Labopin M, Di Gioia M, et al. Secondary autoimmune diseases occurring after HSCT for an autoimmune disease: a retrospective study of the EBMT Autoimmune Disease Working Party [J]. Blood, 2011, 118(6):1693-1698. doi: 10.1182/blood-2011-02-336156.
- [6] 中华医学会风湿病学分会, 中国医院协会临床新技术应用专业委员会. 异体间充质干细胞治疗系统性红斑狼疮专家共识 [J]. 中华风湿病学杂志, 2022, 26(1):1-8. doi: 10.3760/cma.j.cn141217-20210923-00381.
- [7] Xia Y, Ye H, Li K, et al. Efficacy of mesenchymal stem cell therapy on lupus nephritis and renal function in systemic lupus erythematosus: a meta-analysis [J]. Clin Invest Med, 2023, 46(1): E24-35. doi: 10.25011/cim.v46i1.39561.
- [8] Xu J, Chen J, Li W, et al. Additive therapeutic effects of mesenchymal stem cells and IL - 37 for systemic lupus erythematosus [J]. J Am Soc Nephrol, 2020, 31(1):54-65. doi: 10.1681/ASN.2019050545.
- [9] Zhu HF, Kong B, Nie M, et al. ECM-inspired peptide dendrimer microgels with human MSCs encapsulation for systemic lupus erythematosus treatment [J]. Nano Today, 2022, 43: 101454. doi: 10.1016/j.nantod.2022.101454.
- [10] Zhang M, Johnson-Stephenson TK, Wang W, et al. Mesenchymal stem cell - derived exosome - educated macrophages alleviate systemic lupus erythematosus by promoting efferocytosis and recruitment of IL-17⁺ regulatory T cell [J]. Stem Cell Res Ther, 2022, 13(1):484. doi: 10.1186/s13287-022-03174-7.
- [11] Kansal R, Richardson N, Neeli I, et al. Sustained B cell depletion by CD19 - targeted CAR T cells is a highly effective treatment for murine lupus [J]. Sci Transl Med, 2019, 11(482): eaav1648. doi: 10.1126/scitranslmed.aav1648.
- [12] Jin X, Xu Q, Pu C, et al. Therapeutic efficacy of anti-CD19 CAR-T cells in a mouse model of systemic lupus erythematosus [J]. Cell Mol Immunol, 2021, 18(8):1896-1903. doi: 10.1038/s41423-020-0472-1.
- [13] Mougiakakos D, Krönke G, Völkl S, et al. CD19-targeted CAR T cells in refractory systemic lupus erythematosus [J]. N Engl J Med, 2021, 385(6):567-569. doi: 10.1056/NEJMc2107725.
- [14] Mackensen A, Müller 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.
- [15] Müller F, Taubmann J, Bucci L, et al. CD19 CAR T-cell therapy in autoimmune disease - a case series with follow-up [J]. N Engl J Med, 2024, 390(8):687-700. doi: 10.1056/NEJMoa2308917.
- [16] Krickau T, Naumann-Bartsch N, Aigner M, et al. CAR T-cell therapy rescues adolescent with rapidly progressive lupus nephritis from haemodialysis [J]. Lancet, 2024, 403(10437): 1627-1630. doi: 10.1016/S0140-6736(24)00424-0.
- [17] 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.
- [18] Feng JJ, Hu YX, Chang AH, et al. CD19/BCMA CAR - T cell therapy for refractory systemic lupus erythematosus - safety and preliminary efficacy data from a phase I clinical study [J]. Blood, 2023, 142 (Suppl 1): 4835. doi: 10.1182/blood-2023-186669.
- [19] Verdun N, Marks P. Secondary cancers after chimeric antigen receptor T-cell therapy [J]. N Engl J Med, 2024, 390(7):584-586. doi: 10.1056/NEJMp2400209.
- [20] 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. doi: 10.1016/j.cell. 2024. 06.027.
- [21] Mehta A, Farooq U, Chen A, et al. Interim phase I clinical data of FT819-101, a study of the first - ever, off - the - shelf, iPSC - derived TCR - less CD19 CAR T - cell therapy for patients with relapsed/refractory B - cell malignancies [J]. Blood, 2022, 140 (Suppl 1):4577-4578. doi: 10.1182/blood-2022-167194.
- [22] Rozenbaum M, Meir A, Aharony Y, et al. Gamma-delta CAR-T cells show CAR - directed and independent activity against leukemia [J]. Front Immunol, 2020, 11: 1347. doi: 10.3389/fimmu.2020.01347.
- [23] 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.
- [24] O'Brien S, Nastoupil LJ, Essell J, et al. A first-in-human phase 1, multicenter, open-label study of CB-010, a next-generation CRISPR-edited allogeneic anti-CD19 CAR-T cell therapy with a PD-1 knockout, in patients with relapsed/refractory B cell non-Hodgkin lymphoma (ANTLER study) [J]. Blood, 2022, 140 (Suppl 1):9457-9458. doi: 10.1182/blood-2022-168128.
- [25] Mullard A. *In vivo* CAR T cells move into clinical trials [J]. Nat Rev Drug Discov, 2024, 23(10):727-730. doi: 10.1038/d41573-024-00150-z.
- [26] Sin WX, Jagannathan NS, Teo D, et al. A high - density microfluidic bioreactor for the automated manufacturing of CAR T cells [J]. Nat Biomed Eng, 2024, 8(12):1571-1591. doi: 10.1038/s41551-024-01219-1.
- [27] Khanal R, Saultz JN, Farooq U, et al. Trial in progress: AB-101, an allogeneic, non-engineered, cord blood-derived natural killer (NK) cell therapy, as monotherapy or in combination with rituximab in patients with relapsed or refractory non - Hodgkin lymphoma [J]. Blood, 2022, 140(Suppl 1):12742-12743. doi: 10.1182/blood-2022-159282.
- [28] Reighard SD, Cranert SA, Rangel KM, et al. Therapeutic targeting of follicular T cells with chimeric antigen receptor - expressing natural killer cells [J]. Cell Rep Med, 2020, 1(1): 100003 [pii]. doi: 10.1016/j.xcrm.2020.100003.
- [29] Meng H, Sun X, Song Y, et al. La/SSB chimeric autoantibody receptor modified NK92MI cells for targeted therapy of autoimmune disease [J]. Clin Immunol, 2018, 192:40-49. doi: 10.1016/j.clim.2018.04.006.
- [30] Dall'Era M, Pauli ML, Remedios K, et al. Adoptive Treg cell therapy in a patient with systemic lupus erythematosus [J]. Arthritis Rheumatol, 2019, 71(3):431-440. doi: 10.1002/art.40737.
- [31] Doglio M, Ugolini A, Bercher-Brayer C, et al. Regulatory T cells expressing CD19 - targeted chimeric antigen receptor restore homeostasis in systemic lupus erythematosus [J]. Nat Commun, 2024, 15(1):2542. doi: 10.1038/s41467-024-46448-9.
- [32] Eggenhuizen PJ, Cheong R, Lo C, et al. Smith-specific regulatory T cells halt the progression of lupus nephritis [J]. Nat Commun, 2024, 15(1):899. doi: 10.1038/s41467-024-45056-x.

(收稿日期:2024-09-30)

(本文编辑:周良佳)