

• 综 述 •

嵌合抗原受体T淋巴细胞治疗系统性红斑狼疮的研究进展

温书华¹, 王涛², 魏萌^{2*}¹川北医学院临床医学院, 四川南充 637000; ²解放军西部战区总医院风湿免疫科, 成都 610083

【摘要】 系统性红斑狼疮(SLE)是免疫系统异常攻击自身组织而引起的自身免疫性疾病。然而, 传统抗风湿药物和生物制剂对部分SLE患者疗效不佳, 达不到疾病持续缓解状态。嵌合抗原受体T淋巴细胞(CAR-T)是目前细胞免疫疗法研究的热点, 为SLE患者带来了新的治疗选择。CAR-T细胞疗法在SLE的临床应用中展现出更快速、更持久的疗效, 有望实现无药缓解和减少不良事件发生。本文阐述了目前CAR-T细胞疗法在SLE的临床前期和临床应用研究进展, 围绕CAR-T细胞疗法临床效果、安全性和临床应用的可行性进行综述。

【关键词】 系统性红斑狼疮; 嵌合抗原受体T淋巴细胞; 嵌合抗原受体自然杀伤细胞; 风湿免疫性疾病

【DOI】10.13431/j.cnki.immunol.j.20250085

Progress of chimeric antigen receptor T cells in the treatment of systemic lupus erythematosus

WEN Shuhua¹, WANG Tao², WEI Meng^{2*}

¹Clinical Medical College of North Sichuan Medical College, Nanchong, Sichuan 637000, China; ²Department of Rheumatology and Immunology, General Hospital of Western Theater Command, Chengdu 610083, China

*Corresponding author: WEI Meng, E-mail: drwei@163.com

【Abstract】 Systemic lupus erythematosus (SLE) is an autoimmune disease caused by the immune system's abnormal attack on its own tissues. However, traditional anti-rheumatic drugs and biological agents have poor efficacy for some SLE patients and fail to achieve a sustained remission of the disease. Chimeric antigen receptor T lymphocyte (CAR-T) immunotherapy is currently a hot topic in cellular immunotherapy research, bringing new treatment options for SLE patients. CAR-T immunotherapy has shown faster and more durable efficacy in the clinical application of SLE, and is expected to achieve drug-free remission and reduce the occurrence of adverse events. This article expounds the preclinical and clinical research of CAR-T immunotherapy in SLE at present, and reviews the clinical effect, safety and feasibility of clinical application of CAR-T immunotherapy.

【Key words】 systemic lupus erythematosus; chimeric antigen receptor T cell; chimeric antigen receptor natural killer cells; rheumatic immune disease

系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)是由免疫失衡引起的自身免疫性疾病, 自身反应性B淋巴细胞的活化失调是发病核心环节。异常激活的B淋巴细胞持续产生针对自身成分的自身抗体, 导致免疫复合物的形成, 从而引起全身性炎症反应, 对人体各种组织和器官造成损伤, 包括皮肤黏膜、肌肉骨骼、血液系统和泌尿系统。全世界约340万SLE患者, 其中90%为女性。根据2023年更新的EULAR

关于SLE的管理建议, 目前SLE主要治疗药物有5种, 包括羟氯喹、糖皮质激素、免疫抑制药物(包括甲氨蝶呤、麦考酚酯、硫唑嘌呤、环磷酰胺)、钙调磷酸酶抑制剂(包括环孢菌素、他克莫司、伏环孢素)和生物制剂(贝利尤单抗、阿尼鲁单抗、利妥昔单抗)^[1]。目前, 多种B淋巴细胞靶向治疗方法(如抗BAFF单克隆抗体、抗BAFF/APRIL抗体、抗CD20单抗)已广泛用于治疗活动性SLE。尽管这些生物制剂对部分SLE患者有效, 但大部分患者获益仍有限, 主要原因可能是致病性B淋巴细胞(主要表达CD19而非CD20的浆母细胞)未被生物制剂完全清除。因此, 临床上需要一种新的治疗方法以实现SLE的治愈或无药物缓解。嵌合抗原受体T淋巴细胞(chimeric antigen receptor T cell,

基金项目: 四川省中医药管理局面上项目(2024MS508); 四川省科技厅重点研发项目(2023YFS0052)

作者简介: 温书华, 硕士研究生在读。主要从事风湿病免疫治疗方向研究

*通信作者: 魏萌, E-mail: drwei@163.com

CAR-T)免疫疗法最初开发用于B淋巴细胞恶性肿瘤治疗,近年已拓展至自身免疫性疾病领域,并在难治性SLE治疗中获得显著效果。

CAR-T细胞疗法是一种过继细胞疗法,即通过基因工程技术在体外制备表达嵌合抗原受体的T淋巴细胞,改造成CAR-T细胞进一步离体扩增,再重新输回患者体内,从而能够识别特定抗原并靶向杀伤细胞。其基本原理是利用患者自身的免疫细胞来清除病变细胞,且不受主要组织相容性复合体(major histocompatibility, MHC)的限制,并且许多病原体针对T淋巴细胞的免疫逃逸机制对CAR-T细胞失效。迄今为止,CAR-T细胞疗法在多种疾病的治疗中取得了突破性进展,包括血液系统恶性肿瘤、实体瘤以及人类免疫缺陷病毒感染等,其中应用最广泛的是血液系统B淋巴细胞恶性肿瘤,复发或难治性患者的完全缓解率达到65%,客观缓解率超过80%,明显高于标准二线治疗,并具有良好的安全性。CAR-T细胞疗法在血液系统恶性肿瘤中的疗效,为SLE的治疗提供了新思路。抗CD19 CAR-T细胞在系统性自身免疫性疾病和器官特异性自身免疫性疾病,特别是难治性SLE患者中,已证实可诱导持久性无药物缓解、自身抗体消失和B淋巴细胞库重建^[2]。

1 CAR-T细胞治疗SLE的作用机制

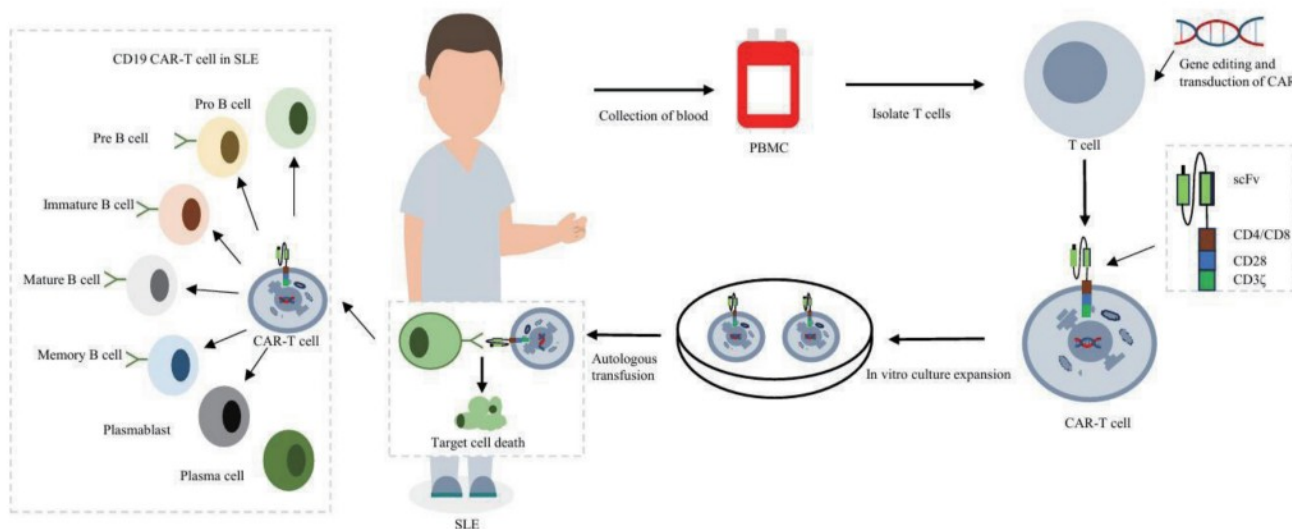
1.1 SLE的发病机制 SLE是由于自身成分的免疫耐受受损所致,主要是自身反应性B淋巴细胞的过度激活产生自身抗体,自身抗体通过细胞表面结合和攻击裂解细胞的功能结构,在细胞毒性损伤中发挥致病作用,最常见的损伤途径是补体激活和抗体依赖性细

胞介导的细胞毒性^[3]。自身反应性细胞毒T淋巴细胞通过将T淋巴细胞受体与MHC I类抗原和自身抗原起源的多肽相匹配来识别靶细胞,通过分泌穿孔素和颗粒酶直接杀伤靶细胞,释放肿瘤坏死因子- α 和干扰素- γ 等细胞因子导致组织损伤^[4]。

1.2 SLE中CAR-T细胞治疗靶点 SLE的靶抗原负担相对较低,主要源于B淋巴细胞产生的自身抗体。疾病表达的B淋巴细胞来源CD19抗原是临床使用自体CAR-T细胞进行免疫治疗的第一个靶点(图1)^[5]。与现有的传统B淋巴细胞耗竭疗法相比,CD19是所有阶段B淋巴细胞的标志物,因此靶向CD19 CAR-T细胞会驱动幼稚B淋巴细胞和浆母细胞的耗竭,从而阻止自身抗体的产生、免疫复合物的形成和靶器官的损伤。靶向CD19 CAR-T细胞在难治性SLE病例中的成功应用,提供了一种非常有前景的治疗方法。在现有的临床试验中,靶向CD19 CAR-T细胞疗法已显现出更快速、更持续的疗效,可实现无药物缓解和可控范围的不良事件。

2 CAR-T细胞治疗SLE的相关研究

2.1 动物实验 2019年,KANSAL等^[6]使用靶向CD19 CAR-T细胞治疗NZB/W小鼠和MRLfas/fas(MRL-Lpr)小鼠,可快速抑制自身抗体的产生,减少SLE相关靶器官的疾病表现。2021年,JIN等^[7]在SLE小鼠模型中,应用靶向CD19 CAR-T细胞疗法可抑制自身抗体的产生,减轻了SLE症状。这2项动物实验,证实了靶向CD19 CAR-T细胞疗法持续耗竭B淋巴细胞是治疗SLE小鼠的有效措施,为后续的临床研究提供了实验基础。



注:靶向B淋巴细胞抗原CD19的CAR经改造后在T淋巴细胞中表达,CAR-T细胞将靶向并杀伤CD19阳性B淋巴细胞;PBMC为外周血单个核细胞,SLE为系统性红斑狼疮,CAR-T为嵌合抗原受体T淋巴细胞

图1 靶向CD19的CAR-T细胞治疗SLE的作用机制

Figure 1 The mechanism of targeting CD19 CAR-T cells in the treatment of SLE

2.2 临床研究 2021年, MOUGIAKAKOS等^[8]对1例难治性SLE女性患者进行了靶向CD19 CAR-T细胞治疗, 剂量为 1.1×10^6 个细胞/kg, 44 d后患者临床症状快速缓解, SLEDAI-SELENA评分从16分降至0分。同年, ZHANG等^[9]报道了1例SLE合并IV期弥漫性大B淋巴细胞淋巴瘤女性患者, 接受剂量为 5.3×10^6 个细胞/kg的靶向CD19 CAR-T细胞疗法, 23个月内患者SLE病情稳定, 淋巴瘤病情也处于缓解状态。2022年, 5例SLE患者接受剂量为 1.0×10^6 个细胞/kg的靶向CD19 CAR-T细胞疗法, 随访期间5例患者均达到无药缓解^[10]。2024年TAUBMANN等^[11]报道, SLE患者接受靶向CD19 CAR-T细胞疗法后, 在随访期间均持续达到了低疾病活动状态或缓解标准。2024年, 有3个团队均报道了SLE患者接受靶向CD19 CAR-T细胞疗法后症状得到快速缓解, 没有出现疾病活动^[12-14]。2024年底, HAGEN等^[15]对1例中枢神经系统受累的SLE男性患者给予剂量为 1.0×10^6 个细胞/kg的靶向CD19 CAR-T细胞治疗, 随访期间患者的脑和脊髓磁共振成像显示病变消退, 皮肤狼疮表现改善, 为治疗此类患者提供了新的方案。2025年3月, 西雅图儿童医院启动了一项I期临床研究, 将纳入12例年龄<18岁的难治性SLE患者接受CAR-T细胞疗法, 目前还处于招募阶段^[16]。CAR-T细胞疗法在儿童SLE中疗效值得期待。2025年5月, 浙江大学第一附属医院报道了4例接受剂量为 1.0×10^6 个细胞/kg同种异体靶向CD19 CAR-T细胞(TyU19)治疗的难治性SLE患者, 4例患者的临床症状和体征均持续改善, 同种异体靶向CD19 CAR-T细胞疗法在难治性SLE患者中的临床应用, 扩大了该疗法在自身免疫性疾病中的治疗潜力^[17]。

当前数据主要来源于随访有限的非病例对照研究, 所有接受靶向CD19 CAR-T细胞治疗的SLE患者均表现为皮肤受累和增生性肾炎, 且治疗前均接受了多种免疫抑制药物治疗。所有患者在治疗6个月时满足缓解标准, 其SLE疾病活动指数评分在6个月时为0分。一项长达29个月的随访显示, 所有患者均持续临床、生物学和免疫学缓解, 仅1例患者在第4个月时出现蛋白尿复发, 但无其他复发的临床表现与病理学迹象^[13]。此外, 尽管B淋巴细胞不是SLE中I型干扰素产生的主要来源, 靶向CD19 CAR-T细胞疗法也诱导了I型干扰素的丧失^[18]。自2021年相关病例报道以来, 靶向CD19 CAR-T细胞疗法在治疗SLE的领域取得了快速进展。从成人难治性病例, 扩展到中枢神经受累患者、合并血液系统肿瘤患者、儿童/青少年群体, 甚至使用通用型同种异体CAR-T细胞。这些临床

数据都表明, CAR-T细胞疗法能够诱导SLE快速、深度且持久的临床缓解, 甚至实现无药缓解。与其他B淋巴细胞清除疗法相比, CAR-T细胞疗法在治疗SLE方面展现了巨大潜力。

2.3 CAR-T细胞疗法用于其他风湿免疫性疾病的研究 近年, 陆续有团队报道应用CAR-T细胞疗法治疗难治性抗合成酶综合征、系统性硬化症、干燥综合征、类风湿性关节炎、特发性炎症性肌炎以及难治性抗SRP肌病患者。在输注CAR-T细胞后, 这些患者的临床症状和血清学指标均得到明显改善^[13,19-31]。尤其值得关注的是我国上海长征医院徐沪济教授团队的研究成果。徐教授团队应用通用型靶向CD19 CAR-T细胞治疗了1例严重免疫介导的坏死性肌病和2例系统性硬化症患者, 均实现了疾病深度缓解, 且未出现严重不良反应(NCT05859997), 展示了通用型CAR-T细胞疗法治疗严重难治性风湿免疫性疾病的有效性和安全性^[26]。

这些研究显示, CAR-T细胞疗法在对B淋巴细胞的持续杀伤作用以及长期控制疾病缓解方面优于单克隆抗体。这为CAR-T细胞疗法在SLE中的应用提供了有力支持, 也为这种新型疗法在其他风湿免疫性疾病中的应用提供了依据。

3 不良反应

3.1 细胞因子释放综合征(cytokine release syndrome, CRS) CRS是CAR-T细胞疗法最常见的不良反应, 发生率30%~100%, 其中10%~30%的患者可出现严重不良反应。当CAR-T细胞被激活后, 可导致促炎细胞因子产生, 如白细胞介素-6、白细胞介素-10、单核细胞趋化蛋白-1、干扰素- γ 等^[32]。CRS通常表现为全身炎症反应, 如发热、厌食等不适, 严重病例表现类似于脓毒症, 表现为低血压、缺氧和器官功能障碍, 大多数在CAR-T细胞疗法治疗后数天至数周发生。迄今为止, 在接受CAR-T细胞疗法的SLE患者中, 共发生1级CRS 7例, 2级CRS 1例, 予以扑热息痛、托珠单抗治疗后CRS均得到缓解^[10,13-14,17]。

3.2 神经系统毒性反应(immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS) ICANS是一种神经精神综合征, 发生机制为全身炎症反应和高水平细胞因子突破血脑屏障, 促炎因子和CAR-T细胞在中枢神经系统累积。通常表现为中毒性脑病, 如言语困难、精细运动受损和意识模糊, 病情加重后可表现为癫痫发作、运动无力、脑水肿和昏迷。目前, 在使用CAR-T细胞疗法的SLE患者中, 1例出现1级ICANS, 予以甲泼尼龙和左乙拉西坦治疗后症状

消失^[13]。

3.3 继发性血液系统肿瘤 2023年11月美国食品药品监督管理局发布预警,一些接受CAR-T细胞疗法的患者出现T淋巴细胞恶性肿瘤,其中包括接受B淋巴细胞成熟抗原(B-cell maturation antigen, BCMA)或CD19定向自体CAR-T细胞治疗的患者出现CAR阳性淋巴瘤^[33]。GHILARDI等^[34]分析了在宾夕法尼亚大学接受靶向CD19 CAR-T细胞疗法的449例患者,中位随访时间为10.3个月,共观察到1例(0.22%)T淋巴细胞恶性肿瘤。

3.4 噬血细胞综合征(hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH)或巨噬细胞活化综合征(macrophage activation syndrome, MAS) HLH是一种遗传性或获得性免疫调节功能异常导致的严重炎症反应综合征,表现为发热、多系血细胞减少,严重时可出现多器官衰竭甚至死亡,多见于血液系统恶性肿瘤、感染和自身免疫性疾病。MAS是巨噬细胞过度活化和炎症反应增强引起的一种严重疾病。研究表明,CAR-T细胞疗法可诱发HLH或MAS发生。2020年SANDLER等^[35]向欧洲血液和骨髓移植学会成员中心的主要研究人员发送了一份网络调查(Eval&Go, 法国蒙彼利埃)问卷,这些中心201例接受CAR-T细胞治疗的患者中,共出现7例HLH/MAS,发生率为3.48%。

3.5 其他罕见不良反应 血液学毒性包括贫血、白细胞减少、血小板减少等。早期发生的血液系统损害可能与CAR-T细胞治疗前的淋巴细胞清除有关,晚期可能与CAR-T细胞治疗后发生的CRS严重程度有关。此外,CAR-T细胞治疗患者发生感染多源于中性粒细胞和淋巴细胞减少,与环磷酰胺和氟达拉滨的淋巴细胞清除有关。关于长期安全性,接受CAR-T细胞治疗的患者多在3~12个月发生感染情况,但大多数为轻度上呼吸道感染,很少出现严重感染。对于严重病例,临床上难以区分CRS和感染。这提示在应用CAR-T细胞疗法时,需要早期和广谱的抗感染治疗。

4 其他靶向CAR细胞疗法在风湿免疫性疾病中的应用

4.1 CAR-自然杀伤(natural killer, NK)细胞疗法 NK细胞、T淋巴细胞和B淋巴细胞是主要的淋巴细胞亚群,其中NK细胞的功能不依赖抗原诱导,能够对靶细胞进行非特异性和非MHC限制性直接杀伤。目前,CAR-NK细胞研究主要集中在血液系统肿瘤和实体瘤。CAR-NK细胞半衰期较短,可以减少

CRS、脱靶毒性等不良反应的发生。研究表明,由脐带血、干细胞或细胞系制备的CAR-NK细胞具有较高的安全性,扩大了用于CAR-NK细胞疗法的细胞来源,同时CAR-NK细胞不表达人类白细胞抗原系统,这使得同种异体CAR-NK细胞的使用具有较高安全性,降低了CAR-NK细胞免疫疗法的成本^[36]。这些研究提示,CAR-NK细胞比CAR-T细胞更具临床应用潜力。在治疗SLE方面,REIGHARD等^[37]在2020年报道了对SLE小鼠模型应用靶向程序性死亡受体-配体1的CAR-NK92细胞,能减少记忆性B淋巴细胞的增殖和分化、免疫球蛋白分泌,改善脾肿大,显现出较好的疗效。目前已经开发出了靶向CD19、CD138和BCMA的CAR-NK细胞^[38],并且一项关于靶向CD19 CAR-NK细胞治疗SLE患者的临床研究正在进行中(NCT06421701)。CAR-NK细胞疗法显现出缓解SLE的有效性,为风湿免疫性疾病的新疗法提供了依据。

4.2 CAR-巨噬细胞疗法 巨噬细胞是人体吞噬细胞的一种,具有免疫防御、组织稳态和疾病调节功能。构建CAR-巨噬细胞时使用的巨噬细胞有多种来源,包括小鼠巨噬细胞系、人外周血单核细胞、人骨髓单核细胞、人白血病单核细胞系、原代造血干细胞和祖细胞^[39]。CAR-巨噬细胞疗法研究同样集中于血液系统肿瘤和实体瘤。相较于CAR-T细胞,CAR-巨噬细胞可以降低体内炎症细胞因子肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素-6水平,从而降低CRS的发生率。CAR-巨噬细胞可能出现低热、腹部不适、皮肤毒性和体质量减轻等轻微的不良反应。由于CAR-巨噬细胞能从血管快速外渗且体内扩张能力有限,因此发生移植物抗宿主病的风险较低。目前,还没有CAR-巨噬细胞免疫疗法治疗风湿免疫性疾病的动物实验或临床研究,但该方法在血液系统肿瘤和实体瘤的初步探索中证实这是一种安全、疗效持久的治疗方法^[40-42]。

4.3 其他靶向的CAR产品 为了改善传统CAR-T细胞疗法的有限性和安全性,新型CAR产品可以显著降低严重不良反应风险。如靶向BCMA CAR-T细胞疗法已经应用于视神经疾病、抗SRP坏死性肌病和SLE患者^[12,30,43]。双重靶向CD138/CD38 CAR-T细胞的设计中,CD138(高浆细胞特异性)介导T淋巴细胞受体信号,CD38(已证实多种自身免疫性疾病中有效)介导共刺激信号,可以靶向清除双抗原阳性的浆细胞^[44-45]。嵌合自身抗原T淋巴细胞受体T淋巴细胞通过融合自身抗原受体,具有选择性消耗自身免疫性B淋巴细胞作用,从而减少CAR-T细胞诱导的免疫抑制并提高安全性^[46-47]。在降植烷诱导的SLE人源化小鼠模

型中,靶向CD19 CAR-Treg细胞重塑了外周和组织B淋巴细胞亚群,有效降低了抗dsDNA滴度,并减轻了组织炎症浸润^[48]。其他研究进展包括通用CAR-T细胞、带“开关”的CAR-T细胞以及嵌合自身抗原受体T淋巴细胞等。当前有较多的优化策略可以显著提高CAR-T细胞疗效,这些方法已经在临床前模型中进行评估,但因现有模型难以完全模拟患者特征,目前正在开发整合组织复杂性的新型模型,以评估多种基因修饰免疫细胞的疗效和安全性^[49-50]。

5 进行中的CAR-T/CAR-NK细胞临床研究

近年来,越来越多的研究证实了CAR-T细胞疗法在SLE患者中的疗效和安全性。在2025年5月,使用关键词“SLE”和“CAR-T/NK细胞”在ClinicalTrials.gov进行搜索,筛选到下列正在进行的临床研究(表1)。这些研究将为CAR-T细胞疗法在SLE中的应用提供更多的证据。

6 总结与展望

CAR-T细胞疗法是一种非常具有前景的免疫治疗方法。靶向CD19 CAR-T细胞疗法以及其他CAR产品在风湿免疫性疾病领域的临床研究中显现出令人惊喜的疗效,为风湿免疫性疾病患者持续无药物缓解带来了希望。CAR-T细胞疗法具有下列独特优势。首

先,CAR-T细胞进入患者体内与靶细胞结合后被激活,释放细胞因子并进行大量扩增,形成CAR-T细胞群具有强大的杀伤作用。其次,部分CAR-T细胞能分化为记忆T淋巴细胞,形成免疫记忆,对再次出现的靶细胞快速产生免疫反应,起到精准并持久的杀伤作用。这是其他B淋巴细胞清除疗法无法比拟的。然而,目前CAR-T细胞疗法应用于SLE等风湿免疫性疾病仍属于起步阶段,还存在一些问题。CAR-T细胞的制备主要采用患者淋巴细胞来源的自体细胞,制备过程复杂且成本高昂,限制CAR-T细胞的大规模应用,此外CAR-T细胞在体内的疗效也有差异。目前关于通用型CAR-T细胞疗法研究进展迅速,最新基于mRNA-LNP的体内CAR-T细胞疗法用于风湿免疫性疾病的临床试验,展现出较好的疗效以及安全性,并降低了CAR-T细胞制备成本。最后,在临床试验中仍有少量不良反应发生,可在CAR中加入Caspase-9自杀基因,或为CAR-T细胞装上“开关”装置,从而降低不良反应的发生率。对于CAR-T细胞疗法的安全性,需要进一步优化CAR-T细胞的设计,通过长期、大规模临床试验进行检验,以确保为患者提供安全、持久和有效的治疗方案。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突
作者贡献声明 温书华:负责文献的系统性检索、筛选,文章图表设计以及初稿撰写;王涛:负责文献的检索和筛选;魏萌:负责文章大纲设计以及稿件的修改,基金项目支持

表1 SLE的CAR-T/NK细胞疗法临床试验 (ClinicalTrials.gov)
Table 1 Clinical trials of CAR-T/NK cell therapy for SLE (ClinicalTrials.gov)

CAR类型	疾病	研究阶段	研究地点	研究开始时间	临床试验注册号
CD19 CAR-T	SLE	I / II	中国	2024-06-19	NCT06106906
CD19 CAR-T	SLE	I	中国	2025-04-02	NCT06892145
CD19 CAR-T	SLE	I	马来西亚	202501-03	NCT06710717
CD19 CAR-T	SLE	Early I	中国	2025-02-10	NCT06711146
CD19 CAR-T	SLE	I / II	中国	2024-10-17	NCT06585514
CD19 CAR-T	SLE、LN	I / II	美国	2023-04-28	NCT05938725
CD19 CAR-T	SLE、LN	I / II	德国	2022-12-01	NCT06342960
CD19/BCMA CAR-T	SLE	I / II	中国	2024-07-10	NCT06350110
CD19/BCMA CAR-T	SLE	I	中国	2025-02-10	NCT06349343
CD19/BCMA CAR-T	SLE	I / II	中国	2024-07-10	NCT06350110
IM19 CAR-T	SLE		中国	2024-07-30	NCT06513429
IC19 CAR-T	SLE	Early I	中国	2025-03-31	NCT06886919
BAFF CAR-T	SLE	I	美国	2025-04-01	NCT06340750
Universal CD19 CAR-γδT	SLE	I / II	中国	2024-01-12	NCT06106893
Universal CD19 CAR-T	SLE	I	中国	2024-07-24	NCT06373991
Universal CD19/BCMA CAR-T	SLE	Early I	中国	2025-04-08	NCT06920433
Universal CD19/BCMA CAR-T	SLE	III	中国	2025-05-01	NCT06904729
CD19 CAR-NK	SLE	I	中国	2024-08-01	NCT06421701
CD19/BCMA CAR-NK	SLE	Early I	中国	2025-01-30	NCT06792799

注: CAR-T为嵌合抗原受体T淋巴细胞, SLE为系统性红斑狼疮, LN为狼疮性肾炎, BCMA为B淋巴细胞成熟抗原, CAR-NK为嵌合抗原受体自然杀伤细胞

参考文献

- [1] FANOURIKIS A, KOSTOPOULOU M, ANDERSEN J, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update[J]. *Ann Rheum Dis*, 2024, 83(1): 15-29.
- [2] HAGHIKIA A, SCHETT G, MOUGIAKAKOS D. B cell-targeting chimeric antigen receptor T cells as an emerging therapy in neuroimmunological diseases[J]. *Lancet Neurol*, 2024, 23(6): 615-624.
- [3] CHEN Y, SUN J, LIU H, et al. Immunotherapy deriving from CAR-T cell treatment in autoimmune diseases[J]. *J Immunol Res*, 2019, 2019: 5727516.
- [4] HUAN T, CHEN D, LIU G, et al. Activation-induced cell death in CAR-T cell therapy[J]. *Hum Cell*, 2022, 35(2): 441-447.
- [5] BLACHE U, TRETBAR S, KOEHL U, et al. CAR T cells for treating autoimmune diseases[J]. *RMD Open*, 2023, 9(4): e002907.
- [6] 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): aav1648.
- [7] 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.
- [8] 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.
- [9] ZHANG W, FENG J, CINQUINA A, et al. Treatment of systemic lupus erythematosus using BCMA-CD19 compound CAR[J]. *Stem Cell Rev Rep*, 2021, 17(6): 2120-2123.
- [10] 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.
- [11] TAUBMANN J, MÜLLER F, YALCIN MUTLU M, et al. CD19 chimeric antigen receptor T cell treatment: unraveling the role of B cells in systemic lupus erythematosus[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2024, 76(4): 497-504.
- [12] 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.
- [13] 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.
- [14] 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.
- [15] HAGEN M, MÜLLER F, WIRSCHING A, et al. Treatment of CNS systemic lupus erythematosus with CD19 CAR T cells[J]. *Lancet*, 2024, 404(10468): 2158-2160.
- [16] BURKI T. CAR T-cell therapy for SLE in children[J]. *Lancet Rheumatol*, 2024, 17: S2665-9913(24)00098-5.
- [17] YANG C, SUN C, TAN B, et al. Allogeneic anti-CD19 CAR-T cells induce remission in refractory systemic lupus erythematosus[J]. *Cell Res*, 2025, 35(8): 607-609.
- [18] WILHELM A, CHAMBERS D, MÜLLER F, et al. Selective CAR T cell-mediated B cell depletion suppresses IFN signature in SLE[J]. *JCI Insight*, 2024, 9(12): e179433.
- [19] MÜLLER F, BOELTZ S, KNITZA J, et al. CD19-targeted CAR T cells in refractory antisynthetase syndrome[J]. *Lancet*, 2023, 401(10379): 815-818.
- [20] PECHER A C, HENSEN L, KLEIN R, et al. CD19-targeting CAR T cells for myositis and interstitial lung disease associated with anti-synthetase syndrome[J]. *JAMA*, 2023, 329(24): 2154-2162.
- [21] TAUBMANN J, KNITZA 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*, 2024, 63(1): e12-e14.
- [22] LUNDBERG I E, GALINDO-FERIA A S, HORULUOGLU B. CD19-targeting CAR T-cell therapy for antisynthetase syndrome[J]. *JAMA*, 2023, 329(24): 2130-2131.
- [23] FENG J, HU Y, ZHANG M, et al. Safety and efficacy of CD19 CAR-T cells for refractory systemic sclerosis: a phase I clinical trial[J]. *Blood*, 2022, 140(Supplement 1): 10335-10336.
- [24] BERGMANN C, MÜLLER F, DISTLER J H W, et al. Treatment of a patient with severe systemic sclerosis (SSc) using CD19-targeted CAR T cells[J]. *Ann Rheum Dis*, 2023, 82(8): 1117-1120.
- [25] MERKT W, FREITAG M, CLAUS M, et al. Third-generation CD19 CAR-T cell-containing combination therapy in Scl70+ systemic sclerosis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2024, 83(4): 543-546.
- [26] 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.
- [27] ZHANG B, WANG Y, YUAN Y, et al. In vitro elimination of autoreactive B cells from rheumatoid arthritis patients by universal chimeric antigen receptor T cells[J]. *Ann Rheum Dis*, 2021, 80(2): 176-184.
- [28] WHITTINGTON K B, PRISLOVSKY A, BEATY J, et al. CD8+ T cells expressing an HLA-DR1 chimeric antigen receptor target autoimmune CD4+ T cells in an antigen-specific manner and inhibit the development of autoimmune arthritis[J]. *J Immunol*, 2022, 208(1): 16-26.
- [29] SHENG L, ZHANG Y, SONG Q, et al. Concurrent remission of lymphoma and Sjögren's disease following anti-CD19 chimeric antigen receptor-T cell therapy for diffuse large B-cell lymphoma: a case report[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1298815.
- [30] QIN C, DONG M H, ZHOU L Q, et al. Single-cell analysis of refractory anti-SRP necrotizing myopathy treated with anti-BCMA CAR-T cell therapy[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2024, 121(6): e2315990121.

- [31] LI Y, LI S, ZHAO X, et al. Fourth-generation chimeric antigen receptor T-cell therapy is tolerable and efficacious in treatment-resistant rheumatoid arthritis[J]. *Cell Res*, 2025, 35(3): 220-223.
- [32] YAKOUB-AGHA I, MOREAU A S, AHMAD I, et al. Management of cytokine release syndrome in adult and pediatric patients undergoing CAR-T cell therapy for hematological malignancies: recommendation of the French Society of Bone Marrow and cellular Therapy (SFGM-TC)[J]. *Bull Cancer*, 2019, 106(1S): S102-S109.
- [33] FDA Investigating CAR-Related T-cell Malignancies[J]. *Cancer Discov*, 2024, 14(1): 9-10.
- [34] GHILARDI G, FRAIETTA J A, GERSON J N, et al. T cell lymphoma and secondary primary malignancy risk after commercial CAR T cell therapy[J]. *Nat Med*, 2024, 30(4): 984-989.
- [35] SANDLER R D, TATTERSALL R S, SCHOEMANS H, et al. Diagnosis and management of secondary HLH/MAS following HSCT and CAR-T cell therapy in adults; areview of the literature and a survey of practice within EBMT centres on behalf of the autoimmune diseases working party (ADWP) and transplant complications working party (TCWP)[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 524.
- [36] LIU E, MARIN D, BANERJEE P, et al. Use of CAR-transduced natural killer cells in CD19-positive lymphoid tumors[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(6): 545-553.
- [37] REIGHARD S D, CRANERT S A, RANGEL K M, et al. Therapeutic targeting of follicular T cells with chimeric antigen receptor-expressing natural killer cells[J]. *Cell Rep Med*, 2020, 1(1): 100003.
- [38] HASSAN S H, ALSHAHRANI M Y, SALEH R O, et al. A new vision of the efficacy of both CAR-NK and CAR-T cells in treating cancers and autoimmune diseases[J]. *Med Oncol*, 2024, 41(6): 127.
- [39] 郑如冰, 肖毅. CAR-巨噬细胞在恶性血液病中的研究进展[J]. *中华血液学杂志*, 2024, 45(4): 413-416.
- [40] HADILOO K, TAREMI S, HEIDARI M, et al. The CAR macrophage cells, a novel generation of chimeric antigen-based approach against solid tumors[J]. *Biomark Res*, 2023, 11(1): 103.
- [41] KANG M, LEE S H, KWON M, et al. Nano complex-mediated in vivoprogramming to chimeric antigen receptor-M1 macrophages for cancer therapy[J]. *Adv Mater*, 2021, 33(43): e2103258.
- [42] DAI H, ZHU C, HUAI Q, et al. Chimeric antigen receptor-modified macrophages ameliorate liver fibrosis in preclinical models[J]. *J Hepatol*, 2024, 80(6): 913-927.
- [43] QIN C, TIAN D S, ZHOU L Q, 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.
- [44] ROCCATELLO D, FENOGLIO R, CANIGGIA I, et al. Daratumumab monotherapy for refractory lupus nephritis[J]. *Nat Med*, 2023, 29(8): 2041-2047.
- [45] NOCTURNE G, MARMONTEL O, DI FILIPPO M, et al. Efficacy of daratumumab in refractory primary Sjögren disease[J]. *RMD Open*, 2023, 9(3): e003464.
- [46] OH S, MAO X, MANFREDO-VIEIRA S, et al. Precision targeting of autoantigen-specific B cells in muscle-specific tyrosine kinase myasthenia gravis with chimeric autoantibody receptor T cells[J]. *Nat Biotechnol*, 2023, 41(9): 1229-1238.
- [47] ELLEBRECHT C T, BHOJ V G, NACE A, et al. Reengineering chimeric antigen receptor T cells for targeted therapy of autoimmune disease[J]. *Science*, 2016, 353(6295): 179-184.
- [48] 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.
- [49] GUEDAN S, LUU M, AMMAR D, et al. Time 2EVOLVE: predicting efficacy of engineered T-cells - how far is the bench from the bedside?[J]. *J Immunother Cancer*, 2022, 10(5): e003487.
- [50] DONNADIEU E, LUU M, ALB M, et al. Time to evolve: predicting engineered T cell-associated toxicity with next-generation models[J]. *J Immunother Cancer*, 2022, 10(5): e003486.

(收稿日期: 2025-06-05)

(本文编辑: 王金立)