

自然医学杂志刊文称 CAR-T 细胞疗法“治愈”5 位难治性系统性红斑狼疮患者 SLE 患者将迎来治愈曙光？



医师报讯（融媒体记者 胡海燕 王丽娜 尹晗）“请借我一把手，我自己杀了。”13 岁的小诗雨躺在病床上，撕心裂肺地向妈妈哭诉。

小诗雨是一名系统性红斑狼疮（SLE）患者，确诊后，她一个月暴瘦二十斤，还并发了精神障碍。“看她难受的样子，真想替她承受这一切！”诗雨妈妈说。

SLE 是一种自身免疫性疾病，目前尚无法根治，患者往往需要终身用药控制。但这一情况似乎出现了转机。2022 年 9 月，德国埃尔朗根—纽伦堡大学（FAU）的 Georg Schett 教授团队等在《自然·医学》（Nature Medicine）发表研究称：5 名难治性 SLE 患者经 CAR-T 细胞疗法治疗后，病情都得到改善，在长达 17 个月的随访中未出现复发，并且均实现了无药物缓解。两个月后，“CAR-T 之父”Carl June 教授在《细胞》（CELL）发表评论文章表示，从原理上，CAR-T 细胞疗法可以有广泛应用，CAR-T 治疗 SLE 的早期结果非常令人鼓舞。

CAR-T 细胞疗法究竟是不是 SLE 患者的新希望？事实上，国内也有专家近年来一直从事 CAR-T 相关临床研究。针对其作用机制、疗效和发展前景，《医师报》记者采访了血液肿瘤专家以及风湿免疫科专家。

让 SLE 患者不再“穷途末路”

CAR-T 治疗血液系统肿瘤由来已久，“CAR-T 治疗白血病和骨髓瘤缓解率可达 90% 以上，治疗淋巴瘤缓解率也可达 80% 以上，是一种革命性治疗突破。”北京大学肿瘤医院淋巴瘤科应志涛教授表示，CAR-T 在血液肿瘤领域，主要治疗三大类型疾病，白血病、淋巴瘤和骨髓瘤，均有相应产品上市，其疗效可靠、安全可控。

治疗淋巴瘤、白血病最常用的是针对患者体内 B 细胞 CD19 抗原的抗 CD-19 CAR-T，它可以清除患者体内 B 细胞，那么在其他 B 细胞异常的疾病中是否可以产生相同的作用呢？研究证明是可以的。应志涛表示，CAR-T 治疗 SLE 源于偶然。医生在使用 CAR-T 疗法治疗同时患有白血病和 SLE 患者时，复查检验结果发现，白血病和 SLE 同时治“好”了，但是否会复发

尚不明确。

“B 细胞在 SLE 发病机制中有着关键作用，抑制 B 细胞激活或者清除 B 细胞都可以在一定程度上阻止 SLE 的发生发展。”湖北民族大学附属医院大医院风湿免疫科主任苏林冲说，CAR-T 可以设计成只针对 B 细胞治疗，它可以识别并清除患者正常和非正常 B 细胞，从而使疾病得到有效控制。因为骨髓不断更新造血，正常 B 细胞可以重建。

为证明 CAR-T 治疗狼疮的有效性，中山市人民医院从 2019 年至今，一直在从事 CAR-T 相关临床研究。并于 2022 年 6 月开始先后通过该疗法帮助 10 位重度 SLE 肾炎患者重获新生。

“10 位 SLE 患者传统治疗方案已‘穷途末路’，如果没有更有效的治疗方法，患者的生

存期将很短。”中山市临床医学研究所所长、中山市人民医院党委书记袁勇表示。为全力拯救患者生命，医院依靠强大的重症救治能力，努力开展新疗法，争取取得医疗技术上的新突破。“经过我们缜密的讨论和评估，并与家属充分沟通后，对 10 位患者免费采用了 CAR-T 技术的临床研究。”

中山市人民医院风湿免疫科主任何善智介绍，10 位患者采用的是 CAR-T 双靶点治疗，除了 B 细胞靶点外还增加了浆细胞靶点。“双靶点共同作用更精准，理论上疗效更好。截至目前，10 位狼疮肾炎患者病情均得到有效控制——自身抗体逐渐消失，补体回归正常水平，肾炎也出现‘逆转’。在没有任何激素、免疫抑制剂和靶向药物维持治疗前提下，未发现复发倾向。”何善智开心地说。

SLE 更宜作为 CAR-T 细胞治疗靶点

事实上，SLE 新型 B 细胞治疗药物有很多，其中包括抗 CD20 的单抗类药物、抗 B 细胞活化因子（BAFF）的贝利尤单抗、Tabalumab 等；抗 BAFF/APRIL 的泰它西普等和 BTK 抑制剂和蛋白酶体抑制剂等。人们不禁会问，同为以 B 细胞为靶点的治疗手段，CAR-T 的优势在哪里？

“与 CAR-T 技术相比，针对 B 细胞的生物制剂只能抑制 B 细胞的成熟及增殖，从而控制病情，而不能完全清除 B 细胞，更对长寿的浆细胞无效。”中山市人民医院先进诊断与先进治疗临床研究中心王伟佳博士表示，CD19 CAR-T 是针对 B 细胞的定点清除，中山市人民医院采用的 CD19/BCMA 双靶点 CAR-T 治疗可

同时清除 CD19 阳性 B 细胞和浆细胞，效果更优，使患者自身抗体全部清零，最终实现免疫重启。

“此外，临床用于治疗 SLE 的生物靶向药只能一次性与 B 细胞靶点结合，不能自我再生，需要不断地补充给药。”苏林冲表示，而抗 CD19 CAR-T 细胞是首先从患者外周血中获取 T 细胞，并在实验室进行“改造”，在 CAR-T 细胞上加上抗 CD-19 抗体，就像给 T 细胞上贴了“魔术贴”。“魔术贴”特异性结合 B 细胞表面的 CD19 蛋白，进而再由 T 细胞清除 B 细胞，达到治疗 SLE 的目的。CAR-T 细胞还具有自我复制增殖的能力，从而可长期监视体内异常 B 细胞，达到一次输注，较长

时间有效的目的。

应志涛表示，治疗淋巴瘤、白血病最常用的是针对患者体内 B 细胞 CD19 抗原的抗 CD-19 CAR-T。一方面抗 CD-19 CAR-T 可以在体内大量扩增，“强效”杀灭各阶段 B 细胞；另一方面，它可以在体内存在几个月甚至两三年的时间，防止疾病复发。

Carl June 教授在《细胞》杂志的评论中表示，SLE 可能比 B 细胞肿瘤更容易成为 CAR-T 细胞治疗的靶点。因为在 SLE 中疾病驱动的 B 细胞数量要少得多，因此，CAR-T 治疗 SLE 这一自身免疫疾病可能只需要更低的剂量，这将大大减少 CAR-T 细胞治疗的不良反应。



长期疗效有待证实

每一年，美国女孩 Emily 都会举着一个小牌子，拍一张照片给全世界人民看。2022 年，小牌子上写的是：10 years cancer free!!（无癌生存 10 年！！）这意味着世界上第一位成功接受 CAR-T 治疗的患者已经治愈癌症、健康生活 10 年了，但在 SLE 领域，临床研究刚刚开始。

CAR-T 疗法治疗 SLE 是否能够实现长期缓解，一直广受关注。最新的一项德国研究发现，经过抗 CD19 CAR-T 治疗的 5 例 SLE 患者无药缓解持续了 18 个月。王伟佳介绍，最新研究显示，经 CAR-T 治疗免疫重建后的患者，抗体表达以 IgM 为主，完全不同发病期患者的表达模式，他们认为免疫系统在此时呈现了“重新启动”的状态。

“在肿瘤患者中，随访 18 个月时间是比较短的，我们一般会随访 5 年时间来观察是否达到临床治愈。并且该项研究观察的病例数较少。”应志涛表示，但无论如何目前看来，对于难治 SLE 这种自身免疫疾病来说，CAR-T 治疗算是一个突破性方法。

另一方面，作为一种疾病治疗手段，CAR-T 治疗不良反应也备

受关注。应志涛表示，CAR-T 治疗会出现细胞因子释放综合征、神经毒性，刚开始应用于临床时出现过患者死亡的情况，但随着应用经验对其不良反应发生机制理解的增加，临床处理不良反应的用药越来越积极，CAR-T 治疗不良反应的发生风险会减小。

和应志涛一样，风湿免疫专家对 CAR-T “治愈”SLE，普遍持一种“谨慎乐观”的态度。

“CAR-T 治疗 SLE 最终是否会复发，仍需要 3 ~ 5 年进一步观察。如果复发，这种治疗也是有意义的，我们可以大致判断致病因素，如遗传等；如果不复发，就颠覆了我们对现有致病因素的认知，让我们拭目以待吧。”何善智说。

SLE 是一种极易复发的疾病，常见的感染、药物、环境、心理等因素都与复发存在紧密联系，但苏林冲认为 CAR-T 治疗可以解决 SLE 的复发。“人体免疫系统非常完美，当回输的 CAR-T 细胞清除体内大部分 B 细胞后，免疫系统就会做出调整，将抗 CD19 CAR-T 细胞的表型转移到中央记忆型 T 细胞。如果再次出现异常 B 细胞，可很快恢复其治疗作用。”

实现梦想仍需努力

“Carl June 在论文中观察到的现象提示了新的 SLE 治疗机理，对于 SLE 的治愈有积极意义。但 CAR-T 疗法是否能‘治愈’SLE，还有待进一步观察。”中国科学院一位不愿透露姓名、从事 CAR-T 研究的专家表示，CAR-T 是一种“活的药”，输注后，细胞在体内长期存在，并不像化学药一样被代谢掉，但人体免疫系统复杂多样，如果超出 CAR-T 的识别范围，那患者就可能出现复发。

“人类的科学发展，是一步一步走的。在大航海时代，人类在发现维生素 C 可以防治坏血病之前，有很多海员因此失去了生命；从 2006 年‘柏林病人’因白血病接受携带 CCR5 基因的骨髓移植并‘意外’地治愈艾滋病算起，该

技术在 17 年间已成功治愈了 5 例艾滋病患者，但至今仍距离真正做药还很远。”该专家对《医师报》记者说，任何一种治疗方式，从临床研究到治疗疾病，都要经过长时间摸索与大样本的研究，在欣喜于 CAR-T 治疗 SLE 为我们带来希望的同时，也应看到目前的研究都还是小样本摸索性试验，还需更多从事 SLE 治疗和研究者共同努力，将梦想变为现实。

此外，多位风湿免疫科医生也希望借助《医师报》提醒 SLE 患者，目前还没有一项治疗手段能完全治愈 SLE，CAR-T 治疗的应用还有很长的路要走，患者们要保持乐观的心态，在现有治疗条件下积极治疗，保持疾病稳定，才可能迎接疾病治愈的曙光。