

北京协和医院风湿免疫科、血液科合作研究在《新英格兰医学杂志》发表 中国学者跨学科研究 CAR-T 治疗“一箭双雕”

医师报讯(融媒体记者 王丽娜)嵌合抗原受体 T 细胞(CAR-T)免疫疗法在多个疾病领域都取得突破性进展,可以治疗血液肿瘤、风湿免疫病如系统性红斑狼疮(SLE)等。如果 SLE 遇上血液病——免疫性血小板减少症(ITP),CAR-T 是否能“一箭双雕”?日前,北京协和医院风湿免疫科曾小峰、李梦涛教授团队与血液科周道斌教授团队合作,首次将靶向 CD19 嵌合抗原受体自体 T 细胞(CD19 CAR-T)疗法应用于 1 例女性 SLE 相关 ITP(SLE-ITP)的治疗,并在《新英格兰医学杂志》“通讯”栏目发表。结果显示,CD19 CAR-T 疗法能够有效清除患者体内 B 细胞,显著提升其血小板计数,并降低自身抗体滴度,从而缓解 SLE-ITP 患者病情。该疗法展现出良好的疗效和安全性,为 SLE-ITP 治疗带来新的希望(N Engl J Med. 7月24日在线版)。

B 细胞“叛变”致病

在 ITP 和 SLE 疾病中,B 细胞异常和自身抗体产生是这两类疾病的病因之一。而 SLE-ITP 的发病机制中 B 细胞产生的自身抗体起关键作用,自身抗体会导致过度的血小板破坏,该疾病可伴或不伴巨核细胞的血小板生成受损。靶向 CD19 B 细胞的 CAR-T 细胞疗法可耗竭 B 细胞,此前,已有报道 CD19 CAR-T 疗法用于关键器官(包括肾脏、肺和心脏)严重损伤的难治性 SLE 患者,但尚未见于血小板减少症患者。

清除 CD19 阳性 B 细胞

该研究对象为一例 38 岁女性,2014 年被诊断为 SLE,表现为已控制的蛋白尿和关节炎以及持续性血小板减少症。既往使用大剂量糖皮质激素、羟氯喹、静脉注射免疫球蛋白、他克莫司、环孢菌素 A、西罗莫司、利妥昔单抗、达那唑、艾曲波帕和重组人血小板生成素治疗均未缓解血小板减少症。血小板计数始终为 $20 \times 10^9/L$ 以下,并出现四肢紫癜和瘀斑、口腔血泡和牙龈出血。她的骨髓

The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

SPECIALTIES TOPICS MULTIMEDIA CURRENT ISSUE LEARNING/CME AUTHOR CENTER PUBLICATIONS

Anti-CD19 CAR T Cells in Refractory Immune Thrombocytopenia of SLE

Published July 24, 2024 | N Engl J Med 2024;391:376-378 | DOI:10.1056/NEJM2403743 | VOL. 391, NO. 4

涂片显示骨髓增生活跃和巨核细胞成熟受损。

使用自体 CAR-T 治疗后,CAR-T 细胞数量在第 14 天迅速达到扩增峰值,第 28 天时,其血液中 CD19 阳性 B 细胞被清除。第三个月时,B 细胞重建。血小板计数在治疗后的六个月内也持续上升,最开始只有 $4 \times 10^9/L$,不足正常值最低限的 10%。第一个月上升为 $29 \times 10^9/L$,第三个月达到 $75 \times 10^9/L$,第四个月达到 $107 \times 10^9/L$,第五个月为 $98 \times 10^9/L$,第六个月,患者的血小板计数

已经达到 $109 \times 10^9/L$,临床完全缓解,且患者逐渐停用了糖皮质激素和所有免疫抑制剂。研究团队注意到,该患者的抗核抗体滴度从筛选时的 1:320 下降到 6 个月时的 1:80,也提示治疗有效。

治疗安全性方面,该患者输注 CAR-T 第九天出现与细胞因子释放综合征相关的短暂性 1 级发热($38.1^\circ C$),通过物理降温,体温恢复正常。未观察到与 CAR-T 细胞疗法相关的其他不良事件。

研究
者说

约 16% 的中国 SLE 患者伴有 ITP, SLE-ITP 患者的长期生存率明显低于与无 ITP 的 SLE 患者,1/3 的 SLE-ITP 患者对糖皮质激素和免疫抑制剂没有反应。这些患者经常反复接受高剂量糖皮质激素治疗,联合或不联合强效免疫抑制剂和抗 CD20 抗体,这些疗法对某些患者无效,并且与感染风险增加有关。

该病例是全球首次将 CD19 CAR-T 细胞疗法应用于 SLE-ITP 的治疗,显示了 CAR-T 细胞疗法治疗难治性 SLE 及难治性 ITP 的良好疗效和巨大应用前景,该研究也适用于原发性 ITP 的治疗,需要再设计临床研究来确认其临床益处。

协和多学科团队未来将持续探索 CAR-T 细胞疗法在难治性自身免疫性疾病中的应用,以期推动自身免疫性疾病治疗领域的进步,造福更多患者。



曾小峰教授



周道斌教授



李梦涛教授

仁济医院风湿科吕良敬团队病例登《英国医学杂志》 罕见病确诊“一波三折”中国病例亮相国际



吕良敬教授

日前,《英国医学杂志》刊登上海交通大学医学院附属仁济医院风湿科吕良敬团队的一例疑难病例报道“广泛的丘疹和皮肤紧绷”。(BMJ.7月27日在线版)

文章报道了一例 47 岁女性患者,长期遭受皮肤丘疹与紧绷感的困扰,病程长达七年。起初,她被初步诊断为“系统性硬化症”,但经吕良敬团队的深入检查与评估,发现其症状远非如此简单。体格检查中可明显看到患者面部、颈部、手背、前臂、躯干和腿部出现多个 1-3 mm 无症状蜡样、皮

肤色丘疹,并伴色素沉着和关节活动度降低(图 1)。患者无雷诺现象或吞咽困难表现,进一步实验室检查排除系统性硬化症和黏液性水肿。通过皮肤活检被确诊为硬化性黏液水肿,这是一种极为罕见的皮肤黏蛋白病。

硬化性黏液水肿是黏液水肿性苔藓的一种泛发形式,以广泛丘疹和硬皮病样皮疹为特征。此病极罕见,发病率难以估算,且常伴随系统性损害,可侵袭心血管、胃肠道、肺部、肌肉骨骼、肾脏乃至神经系统,引发严重并发症乃至威胁生命。硬化性黏液水肿需与多种罕见疾病,如系统性硬化症和硬肿病等,进行仔细鉴别。其中,硬化性黏液水肿特有的坚硬、蜡样、密集分布且呈皮肤色的丘疹,成为鉴别诊断中的关键线索。



图 1 患者情况

中山市人民医院风湿免疫科何善智团队 CAR-T 治疗系统性红斑狼疮研究获国际认可 国际首次! 双靶点 CAR-T 治疗狼疮疗效喜人

目前,国际上靶向 CD19 CAR-T 治疗系统性红斑狼疮(SLE)是研究的主流,中山市人民医院风湿免疫科何善智团队在国际上首次报告使用双靶点 BCMA-CD19 复合 CAR-T(cCAR-T)治疗 SLE 和狼疮肾炎(LN)。研究受邀在 2024 EULAR 研究受邀在 2024 EULAR 年会上进行口头报告,并发表在《风湿年鉴》。在该研究中,所有接受 BCMA-CD19 cCAR-T 治疗的患者在 3 个月后,所有自身抗体(包括来自记忆性浆细胞的抗体)均呈阴性,补体恢复正常水平。这些患者在随访 46 个月时,均达到无症状和无药物缓解(MFR)。(Ann Rheum Dis. 5月30日在线版)

该研究是一项单臂、开放标签、多中心 I 期研究,研究靶向 BCMA-CD19 cCAR 在由 B 细胞和血浆/长寿浆细胞产生自身抗体的 SLE/LN

患者中的疗效和安全性。研究共入组 13 例患者,其中患者 11(P11)因淋巴细胞计数不足,作为同情使用而接受了低剂量治疗。

患者 P1 和 P2 为 SLE 合并淋巴瘤患者,他们治疗后实现无症状且 MFR,并且淋巴瘤也得到完全缓解。P3-P13(除 P11 外)接受了初始剂量 3×10^6 cCAR 细胞/kg, cCAR 治疗 3 个月后,所有患者自身抗体(包括记忆性浆细胞产生的自身抗体)呈阴性,且补体水平恢复正常。

随访 46 个月时,所有患者持续无症状且未服用任何药物。在 cCAR 治疗后的 2-6 个月内,B 细胞完全恢复。平均 SLE 疾病活动指数 2000 从 10.6(基线)降至 2.7(3 个月)。10 例 LN 患者,治疗后 90 天内肾功能显著改善。cCAR T 治疗耐受性良好,仅有轻微的细胞因子释放综合征。

研究
者说

目前尚无获批疗法可协助长期器官受损和肾移植风险较高的 SLE/LN 患者达成无药物缓解。传统使用化学类制剂和单抗类药物的浓度在体内常随时间而衰减,所以往往需要多次重复给药,终身服药,且药物不良反应不容小觑。CAR-T 治疗的优势在于,其可靶向异常免疫细胞而不作用于正常的细胞,因此能够最小化与免疫抑制相关的常见不良反应。何善智教授还透露,研究中有一例女性患者 cCAR-T 输注 6 个月后妊娠,足月顺产,并娩出一健康婴儿,至今体健。

完全清除免疫活化失调的 B 细胞和记忆性的浆细胞是治疗难治性系统性红斑狼疮和防止复发的关键。CD19 在除浆细胞外的所有 B 细胞中表达,在正常骨髓造血干细胞微弱表达或不表达。BCMA 是浆细胞的表面抗原标记,它仅表达于骨髓中记忆性“长寿”浆细胞。本研究采用 BCMA 和 CD19 同时作为目标靶点治疗难治性 SLE,同时靶向 B 细胞及浆细胞可能更全面地清除疾病;双重靶点可克服单靶点治疗由于抗原丢失导致复发的瑕疵;双重靶点可增加靶细胞的效应以及持续性,最大程度地清除 SLE 病人体内所有异常的 B 系列细胞和浆细胞,“重塑”机体正常的 B 细胞谱系,最终达到推动患者重建正常免疫,达到疾病完全治愈的结果。



何善智教授