

# 同济医院董凌莉团队发表靶向 BCMA CAR T 治疗狼疮肾炎研究 新疗法让难治狼疮肾炎患者长期无药缓解

医师报讯 (融媒体记者王丽娜) 狼疮肾炎 (LN) 作为系统性红斑狼疮 (SLE) 最严重的并发症, 约 25%~50% 患者受累。尽管现有药物 (糖皮质激素、免疫抑制剂、生物制剂) 广泛应用, 但并非所有患者均获益, 且约 35% 患者初始治疗有效患者疾病会复发, 最终可能进展至肾衰竭。近年, 随着 CAR T 治疗的兴起, 这种新型治疗方案在 SLE 患者中展现出令人激动的疗效, 但对 B 细胞成熟抗原 (BCMA) 靶向策略的潜在治疗效果的了解仍然有限。日前, 同济医院风湿免疫科董凌莉教授团队与血液科李春蕊教授团队在风湿病学著名期刊《风湿病年鉴》发表突破性临床研究。首次证实, 仅靶向 BCMA 的 CAR T 细胞疗法可安全有效治疗常规药物失效的难治性狼疮肾炎患者。7 例接受治疗的患者在中位 9 个月的随访期内, 全部实现疾病活动显著改善, 其中 5 例患者更达到无药完全缓解, 2 例患者无药缓解时间长达 1 年。(Ann Rheum Dis.7 月 17 日在线版)

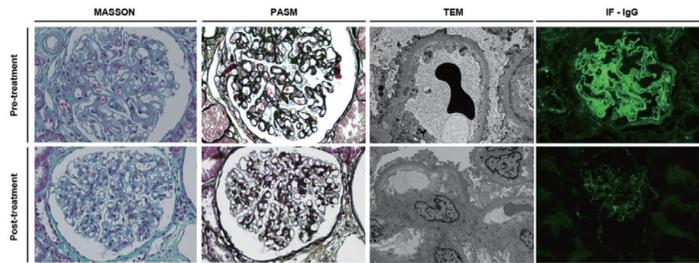


图 患者 2 输注 CAR T 细胞前后的组织病理学图像

研究采用全人源化抗 BCMA CAR T 细胞疗法, 精准靶向表达于浆细胞及部分 B 细胞的 BCMA 分子。治疗方案包含三个阶段, 患者首先使用氟达拉滨和环磷酰胺进行三天的淋巴细胞清除化疗; 随后单次输注自体 CAR T 细胞; 治疗期间所有免疫抑制剂停用, 糖皮质激素在 1 个月内逐步撤除。

结果显示, 7 例患者基线时的系统性红斑狼疮疾病活动指数 (SLEDAI-2K) 中位值高达 18 分, 末次随访时全部降至 0。5 例患者达到国际公认 (国际标准 DORIS) 的完全缓解标准并实现停药, 其中, 2 例患者无药缓解时间长达 1 年。肾脏功能同步改善, 24 h 尿蛋白定量中位数从治疗前的 8.2 g 降至末次随访的 0.9 g。

免疫学指标方面, 抗双链 DNA 抗体、抗 SSA 抗体等关键自身抗体滴度显著下降, 补体 C3、C4 水平回升至正常范围。

特别在 B 细胞动态变化中观察到, 输注 1 个月内, 外周 B 细胞完全清除, 6 例患者在 3 个月后开始重建, 其中 90% 为初始 B 细胞。患者 2 在治疗 6 个月后的重复肾活检更提供组织学证据 (上图) 显示, 肾小球免疫复合物沉积减少, 炎症细胞浸润减轻。

安全性结果同样令人鼓舞。1 例患者出现一级细胞因子释放综合征, 未发生神经毒性或严重感染。血液学毒性均与淋巴细胞清除化疗相关, 4 周内完全恢复。整个随访期共报告 3 例轻度感染, 均无需住院治疗。

研究团队通过单细胞 RNA 测序深入探索治疗机制。对患者 3 的免疫细胞分析发现, 治疗后 B 细胞和 T 细胞受体克隆多样性降低, 致病性克隆减少。基因功能分析显示, B 细胞中 JAK-STAT 通路活性显著下降, I 型干扰素应答特征同步减弱, 表明治疗重塑了自身免疫反应格局。

研究

## 单靶点 BCMA CAR T 治疗 LN 令人鼓舞



董凌莉 教授

SLE 的发病机制之一是由于源自自身反应性 B 细胞的抗体分泌细胞 (ASC) 产生的大量致病性自身抗体。BCMA 是一种在 ASC 和一些成熟 B 细胞亚群上表达的分子, 表明其有可能成为 B 细胞耗竭疗法的靶点。目前, 尚无研究评估单纯抗 BCMA 策略治疗 LN 的疗效。本研究评估了 BCMA CAR T 在难治性 LN 患者中的有效性和安全性。主要终点是安全性指标, 次要终点是 SLEDAI-2K 评分、医生整体评估评分、疲劳评分和 CAR 表达。

研究取得令人鼓舞的结果, 7 例经过多种常见手段治疗的活动性增殖性 LN III~V 级的患者, 尽管之前重复治疗过口服糖皮质激素和免疫抑制

剂或生物制剂, 仍表现出高疾病活动度, 患者中位 SLEDAI-2K 评分为 18。

经过治疗, 所有患者临床症状和实验室指标均有明显改善。2 例患者的尿蛋白水平并未降至正常上限以下, 这可能与 CAR T 治疗前存在的潜在不可逆损伤有关。然而, 具体原因以及是否应该在疾病的早期阶段应用 CAR T 疗法以避免潜在的不可逆组织损伤仍有待探索。

本研究是一项单臂研究, 样本量较小, 未来需要进行更大样本量和更长随访期的研究, 此外, 由于 LN 免疫发病机制的复杂性, 仅靶向 BCMA 可能并不适合所有难治性 LN 患者, 建议进一步研究针对 LN 患者的免疫/分子表型的个体化、精准 CAR 选择策略。



关联阅读专题

## 华西医院赵毅团队发表类风湿关节炎队列研究 破解类风湿关节炎患者精准治疗难题



赵毅 教授

医师报讯 (融媒体记者王丽娜) 7 月 23 日, 四川大学华西医院风湿免疫科赵毅/戴伦治团队发表突破性研究, 首次通过大规模纵向队列分析比较了健康人群、类风湿关节炎 (RA) 高风险人群和 RA 患者的血浆蛋白谱特征, 鉴定出一批与疾病进展、疾病活动度以及 ACPA 水平密切相关的标志蛋白, 建立血浆蛋白标志物预测模型, 实现 RA 的早期风险预警及治疗前药物疗效预判。这一发

现将显著提升我国 RA 的精准诊疗水平。(Nat Comm.7 月 23 日在线版)

RA 作为致残率最高的自身免疫病之一, 我国患者超 500 万, 传统治疗药物甲氨蝶呤联合疗法 (MTX+LEF/HCQ) 30%~60% 患者应答不佳。赵毅团队将 278 例 RA 患者、60 例高风险人群及 99 例健康对照纳入研究, 通过蛋白质组学技术鉴定出 996 个关键血浆蛋白, 揭示 RA 发病前已存在免疫激活特征: 高风险人群的补体成分提前消耗, 而脂质代谢蛋白 APOE 等驱动发病后炎症暴发。

更关键的是, 团队发现疾病活动度存在三大“临界点” (DAS28-CRP 值 3.1、3.8、5.0), 分别触发补体激活、炎症增强和氧化应激, 为 RA 干预时机选择提供了明确窗口。

研究最大临床价值在于治疗预测模型的构建。针对甲氨蝶呤联合来氟米特 (MTX+LEF) 或羟氯喹 (MTX+HCQ) 方案, 团队基于 LASSO 算法筛选特征蛋白, 开发出疗效预测工具。模型在训练集和独立验证集中表现优异: MTX+LEF 方案的 AUC 达 0.96/0.90, MTX+HCQ 方案达 0.92/0.86, 远超现有预测手段。

机制研究进一步揭示, MTX+LEF 响应者依赖视黄醇代谢激活, 而 MTX+HCQ 响应者则通过抑制补体通路起效, 为个体化选药提供了生物学依据。这意味着未来医生可通过一管血预判患者对常用药物的反应, 避免无效治疗。该成果将推动 RA 诊疗从“试药模式”向“精准靶向”转型。

## 全球首例! 北大首钢医院发现狼疮诱发凝血障碍的全新机制 “隐匿性抗体”挑战血友病传统诊断框架



石连杰 教授

7 月 24 日, 北京大学首钢医院风湿免疫科石连杰教授团队在国际期刊报道全球首例由系统性红斑狼疮 (SLE) 诱发、却无经典抑制物的获得性血友病 B 病例。该发现不仅拓展了 SLE 的疾病谱, 更揭示了现有技术无法捕捉的“隐匿性抗体”致病机制, 为凝血异常研究开辟新方向。(Rheum Autoimm.7 月 24 日在线版)

患者临床表现为反复鼻出血、皮肤瘀斑及血尿, 实验室检查显示凝血因子 IX 活性显著下降, 但多次检测均未发现 IX 因子抑制物——这一结果颠覆了获得性血友病需依赖抑制物诊断的传

统认知。为排除检测误差, 团队将样本送检多家机构复核, 并动态监测凝血指标, 最终确认 SLE 直接导致非经典途径的凝血因子缺乏。经针对性免疫调节治疗后, 患者出血症状完全缓解。

针对这一特殊现象, 团队在研究讨论中提出了几种可能机制, 包括抗体滴度过低、检测方法局限等, 但更倾向于存在非经典抑制物/抗体或新型致病途径。因为目前采用的检测方法已是国际推崇的改良优化新方法, 且若仅因抗体浓度过低, 难以解释患者出现的严重 IX 因子活性下降和临床出血表现, 这提示狼疮诱导凝血因子下降可能存在全新机制。

此项全球首例报道具有双重核心价值, 它不仅极大拓展了医学界对 SLE 疾病谱的认知, 证实其可直接引发凝血因子 IX 缺乏; 更深层意义在于揭示 SLE 导致凝血异常可能存在全新机制——或由现有技术无法捕捉的“隐匿性抗体”介导, 为未来探索开辟了关键方向。