

科技新闻

·深度报道·

体内生成的抗癌细胞助患者摆脱顽疾

体内 CAR-T 细胞疗法更快、更便捷,早期临床结果令人鼓舞

文/Mitch Leslie

像制导弹般锁定癌细胞的工程化免疫细胞,能为患者带来生机——前提是他们能及时获得治疗。目前,T细胞需从患者体内采集,通过基因编辑添加嵌合抗原受体(CAR),这一实验室过程耗时长、费用高。直接在患者体内制造这些细胞将更快,早期临床数据表明,这一策略可行。在首批试验之一中,这种所谓体内 CAR-T 细胞在4例多发性骨髓瘤(一种血液癌)患者体内生成,并将恶性细胞从骨髓中清除。

这些初步结果于2025年12

月19日在美国血液学会(ASH)年会上公布,休斯敦卫理公会研究所癌症生物学家Bin He虽未参与这项工作。但评价道:“确实令人印象深刻”。而且,这是2025年第2项公布体内 CAR-T 细胞治疗多发性骨髓瘤积极结果的试验。前一项试验患者出现明显副作用,可能因携带所需基因的病毒所致,不过最新试验副作用较轻,尽管使用同类病毒。加州大学洛杉矶分校癌症免疫治疗研究者Yvonne Chen表示:“问题不再是能否实现,现在的问题是疗效

能否达到预期,安全性是否合格。”

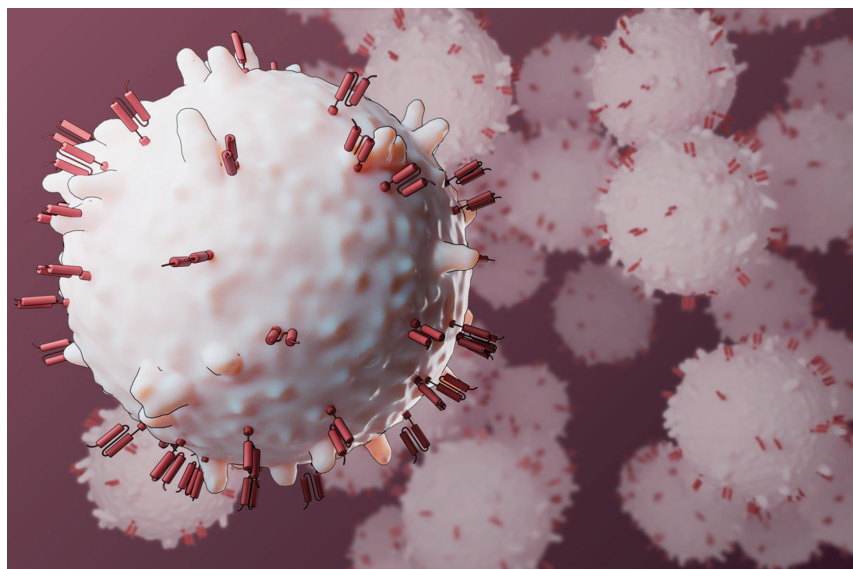
CAR-T 细胞曾入选《Science》2013年度突破技术,已于2017年获美国监管机构批准,现为多种血液癌包括多发性骨髓瘤的标准治疗。专业机构从患者T细胞中添加 CAR 基因,使其成为抗癌战士。研究者正扩展其应用,测试对实体瘤、自身免疫病及其他疾病的疗效。

在通常需一个月制造 CAR-T 细胞期间,部分患者病情恶化。高昂费用(通常数十万美元)也让许多人望而却步。患者接受升级 T 细胞前,还需高风险化疗清除原有 T 细胞。

这些缺陷解释了研究者对体内制造细胞的偏好。弗雷德·哈钦森癌症中心免疫生物工程师 Matthias Stephan 表示:“领域正逐步从体外转向体内 CAR-T 细胞。”

这2项多发性骨髓瘤试验采用相似策略:输入一种经过基因改造的病毒(称为慢病毒),它携带 CAR 的 DNA 序列,并让其在患者 T 细胞中扩散。每种病毒携带抗体,能附着 T 细胞靶点。一旦附着,病毒进入细胞释放 DNA,促使受体合成。

2025年7月19日,《The Lancet》报道了比利时 EsoBiotec 和中国深圳普瑞金生物联合开发的慢病毒在4例多发性骨髓瘤患者中的结果。华中科技大学血液学家梅恒团队报告,所有4例患者细胞和分子指标均显著改善。其中2例患者3个月后骨髓异常细胞消失,血液中癌蛋白标志物检测



利用体内基因疗法生成带有受体(红色)的T细胞,精准锁定癌细胞
(图片来源:《Science》)

不到。另外2例改善较少,但2个月
后骨髓癌细胞也消失。

梅恒表示:“这一治疗在2例
患者中产生显著效果:消除了生
长在骨髓之外的肿瘤,而这通常
是其他疗法难以控制的。这一结
果“凸显了体内疗法在治疗难治
部位实现深度缓解的潜力”。

不过,3例患者病毒输注后血
压骤降。2例需补充氧气,1例出
现精神迟钝和混乱。经治疗均恢
复,但梅恒说,这种问题传统
CAR-T细胞通常不会出现。另一
方面,实验室制造 CAR-T细胞常
引发细胞因子释放综合征
(CRS),免疫分子激增导致发热、
寒战等症状,偶尔致命。4例体内
CAR-T 试验患者均出现 CRS,但
程度最轻。

ASH年会上,皇家阿尔弗雷
德王子医院血液学家 Joy Ho 报
告了波士顿 Kelonia Therapeutics
赞助的第2项试验类似积极结
果。接受 Kelonia 开发的载基因
慢病毒1个月后,4例既往难治多
发性骨髓瘤患者骨髓癌细胞均检
测不到。1例患者5个月后检测
仍阴性。Ho表示:“患者缓解程
度非常惊人。”副作用比另一试验
更轻,原因不明。3例患者出现
CRS,但治疗后症状消失。她表
示:“这让我们瞥见未来,体内
CAR-T 治疗多发性骨髓瘤已到
来,希望能持久。”

2项试验结果是重要进步,但
需更多证据,保罗·埃利希研究
所分子病毒学家 Christian Buch-
holz 说,他最早在携带人血细胞
的小鼠中生成体内 CAR-T 细胞。
他强调,必须长期随访这些患者,

可能数年,才能评估策略的安全
性和有效性。慢病毒带来了特定
的安全隐患,因为它们会将携带
的基因整合到宿主细胞的 DNA
中,这可能会诱发癌症。

Kelonia 试验将继续招募患
者,至少2家公司启动使用慢病
毒的体内 CAR-T 临床试验。但
梅恒说,EsoBiotec 试验已暂停,
部分因3月阿斯利康收购该公司
——2025年4大从事该技术生物
技术公司之一被大药企收购。

初创公司 Capstan Therapeu-
tics(现属 AbbVie)已启动替代非
病毒策略临床试验,使用脂质纳
米颗粒小球递送编码 CAR 的
RNA 分子至 T 细胞。这些颗粒类

似某些新冠疫苗,可能不易激怒
免疫系统。而且 RNA 不整合至 T
细胞基因组,仅短暂产生 CAR,或
可减少副作用。该策略也缓解慢
病毒癌症担忧。

其他公司计划实施纳米颗粒
CAR-T 癌症试验。2025年9月17
日,研究者报告使用纳米颗粒在
狼疮患者体内生成 CAR-T 细胞。

传统 CAR-T 细胞已让部分
多发性骨髓瘤患者癌症复发推迟
超过5年。体内策略能否提供同
样持久益处尚待观察。不过,Bin
He 说,这一领域进展迅速。“患者
应保持乐观。”

(译自《Science》,2025,
390(6778))

回补枯竭的地下水可能诱发小型地震

含水层注水项目的热潮或许会唤醒沉寂已久的断层

文/Hannah Richter

在美国大西洋沿岸,詹姆斯
河畔,10根不锈钢管道深入弗吉
尼亚东南部地下数百米,穿透淤
泥和沙层。2026年,汉普顿路卫
生区(HRSD)将开始每天通过这
些管道注入约6000万L处理后废
水,这是回填巨型但正萎缩的波
托马克含水层(potomac aquifer)
项目的一部分。该含水层储水于
压实沙层孔隙中。项目总投资28
亿美元,完工后将成为中大西洋
地区同类最大规模。

美国多地正规划或实施类似

项目,旨在为长期过度抽取含水
层的家庭、企业和农场维持供水。
但这些项目可能带来意外副作
用:地震。弗吉尼亚理工大学地
质科学家 Ryan Pollyea 领导与弗
吉尼亚注入项目相关的“明日可
持续水倡议”(sustainable water
initiative for tomorrow)研究,他
表示:“只要大规模深层注入液
体,诱发地震始终是隐患。”

含水层提供美国约1/2淡水。
过度抽取导致储量下降,上覆土
地沉降,沿海地区还出现咸水入