·综 述·

嵌合抗原受体 T 细胞治疗在儿童疾病中的应用与展望

胡丹青[1]，黄 婵[2]，陆雨薇[3]，金星昊[4a]，卜梓斌[4b]，周 维[4c*]

（1. 浙江中医药大学第二临床医学院，浙江杭州 310053；2. 南京医科大学，江苏南京 211166；3. 温州医科大学研究生培养基地，浙江温州 325035；4. 浙江大学医学院附属儿童医院 a. 风湿免疫科，b. 血液科，c. 肾内科，浙江杭州 310052）

摘要：嵌合抗原受体 T 细胞治疗（chimeric antigen receptor T cell therapy，CAR-T cell therapy）是一种革命性的细胞免疫治疗技术，目前已在儿科领域开启创新探索与临床实践，为疑难重症患儿带来治疗希望。然而，CAR-T 细胞治疗可能伴随不良反应，这是当前研究和应用中需重点关注的问题。现综合国内外 CAR-T 细胞治疗最新研究进展，系统概述该疗法在儿童血液系统肿瘤、实体瘤及自身免疫性疾病等疾病中的应用现状，对其机制进行深入分析，为临床提供参考。

关键词：嵌合抗原受体 T 细胞治疗；儿童疾病；肿瘤性疾病；自身免疫性疾病

中图分类号：R733.7　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9188(2026)04-0425-010

引用：胡丹青, 黄婵, 陆雨薇, 等. 嵌合抗原受体 T 细胞治疗在儿童疾病中的应用与展望[J]. 世界临床药物, 2026, 47(4): 425-434. DOI：10.13683/j.wph.2026.04.012

The application and prospects of chimeric antigen receptor T cell therapy in pediatric diseases

HU Danqing[1], HUANG Chan[2], LU Yuwei[3], JIN Xinghao[4a], BU Zibin[4b], ZHOU Wei[4c*]

(1. The Second Affiliated School of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, Zhejiang Province, China; 2. Nanjing Medical University, Nanjing 211166, Jiangsu Province, China; 3. Graduate Training Base of Wenzhou Medical University, Wenzhou 325035, Zhejiang Province, China; 4. a. Department of Rheumatology and Immunology, b. Department of Hematology, c. Department of Nephrology, Children's Hospital of Zhejiang University, Hangzhou 310052, Zhejiang Province, China)

Abstract: Chimeric antigen receptor T cell therapy (CAR-T cell therapy) is a revolutionary cell-based immunotherapy technique that has initiated innovative exploration and clinical practice in pediatric medicine, bringing therapeutic hope to children with refractory and severe diseases. However, it may be accompanied by adverse reactions, which remains a key issue to be focused on in current research and clinical application. This paper comprehensively reviewed the latest research progress of CAR-T cell therapy at home and abroad, systematically summarized the application status of this therapy in pediatric hematological malignancies, solid tumors, and autoimmune diseases, and conducted in-depth analysis of its mechanism, providing a reference for clinical practice.

Key words: chimeric antigen receptor T cell therapy; pediatric disease; tumorous disease; autoimmune disease

嵌合抗原受体 T 细胞治疗（chimeric antigen receptor T cell therapy，CAR-T cell therapy）是一种前沿的细胞免疫治疗技术，其通过改造 T 细胞，使其能特异性识别并攻击表达特定抗原的肿瘤细胞或某些非肿瘤性异常细胞。CAR-T 细胞治疗最早被用于治疗血液系统肿瘤[1]，临床适应证逐步扩展，目前已发展至实体肿瘤和非肿瘤性疾病［如风湿性疾病、皮肌炎（dermatomyositis）、哮喘（asthma）等］[2]。鉴于儿童免疫微环境独特、发育阶段抗原表达具特

收稿日期：2025-01-11；**修回日期：**2025-05-12

作者简介：胡丹青，研究方向：儿童慢性肾脏病的免疫调控机制。

通信作者：周维，博士后，研究方向：儿童慢性肾脏病的免疫调控机制。

异性，且需重点考量远期安全性，亟需建立独立于成人的 CAR-T 细胞治疗范式。现拟对 CAR-T 细胞治疗在儿童疾病领域的应用展开系统性剖析，从作用机制、产品迭代路径、临床获益证据、现存瓶颈及未来发展趋势等方面进行深入探讨，旨在为儿童精准 CAR-T 细胞治疗构建提供参考。

1 CAR-T 细胞治疗的基本原理及制备流程

CAR-T 细胞治疗基于基因工程技术，先从患者体内提取 T 细胞，借助病毒载体将 CAR 编码基因导入 T 细胞基因组，完成对 T 细胞的精准改造。经改造的 CAR-T 细胞被转移至体外环境培养，通过特定技术手段实现大规模扩增，待细胞数量达到治疗标准后，回输至患者体内。回输后的 CAR-T 细胞可凭借表面表达的 CAR，精准识别并结合肿瘤细胞表面特异性抗原，进而快速激活自身杀伤机制，释放细胞毒素，诱导细胞凋亡，特异性清除抗原阳性的靶细胞 [3]。

CAR-T 细胞治疗的优势在于结合了抗体高度特异性和 T 细胞的天然杀伤能力的双重特性，突破传统 T 细胞受体的主要组织相容性复合体局限性，是一种精准、快速、高效的治疗手段 [4]。CAR 是 CAR-T 细胞的核心，其结构包括 4 个部分：①抗原识别结构域：由单克隆抗体的轻链、重链通过多肽连接而成，是负责 T 细胞特异性识别和结合靶细胞抗原的关键。②铰链区：亦称为间隔区，负责链接单链抗体片段（single-chain variable fragment，scFv）和跨膜结构域，其长度可调节 scFv 结合抗原的灵活性。③跨膜结构域：通常来源于分化抗原（cluster of differentiation，CD）4、CD8α，CD28 和 CD3ζ，负责链接胞外结构域和胞内信号转导结构域。④胞内信号转导结构域：由共刺激信号分子和 T 细胞激活信号分子组成 [3,5]。

CAR-T 细胞制备涉及多个关键步骤，主要包括细胞收集与活化、CAR 基因构建与转导、CAR-T 细胞的体外扩增、质量控制、冻存运输及最终回输至患者体内 [6]。传统 CAR-T 细胞制备流程常需 1～2 周，其中 T 细胞活化和扩增占据主要时间。国外研究团队研发出一种新型慢病毒载体基因转导技术，其无需 T 细胞预活化，所需初始细胞数量远低于传统方法，可在 T 细胞收集后 24 h 内完成基因转导，抗白血病（leukemia）效果更持久，显著提高疗效 [7]。

2 CAR-T 细胞治疗的迭代升级

1980 年，科研人员成功研发出第 1 代 CAR-T 细胞治疗，这代 CAR-T 细胞仅由 CD3ζ 链的单个结构域构成，并未整合共刺激信号分子，故 T 细胞极易发生凋亡，抗肿瘤活性较低，临床应用受限 [8-9]。第 2 代 CAR-T 细胞治疗基于前代结构，整合 CD28 或 CD137（4-1BB）共刺激信号域，强化 T 细胞增殖与细胞因子分泌功能，显著提升疗效，是目前临床主流 CAR-T 细胞治疗 [10-11]。第 3 代 CAR-T 细胞继续串联 1 个共刺激分子，进一步增强 T 细胞杀伤作用 [12]。第 4 代 CAR-T 细胞通过表面 CAR 识别到肿瘤细胞表面特异性抗原后，自主启动细胞因子释放程序，大量分泌白介素（interleukin，IL）-12，快速募集并激活肿瘤微环境中的先天性免疫细胞。这些被激活的先天性免疫细胞能辅助 CAR-T 细胞杀伤表达特异性抗原的肿瘤细胞，识别并清除缺乏 T 细胞靶向抗原的肿瘤细胞。第 4 代 CAR-T 细胞能触发范围更广、强度更高的抗肿瘤免疫反应，有效弥补传统 CAR-T 细胞对抗原阴性肿瘤细胞杀伤不足的缺陷，为攻克难治性、复发性癌症带来希望 [13-14]。第 5 代 CAR-T 细胞技术则通过改造 CAR-T 细胞胞内信号结构，额外整合与细胞增殖、功能增强及持久性相关的信号分子，如引入与 IL-2- 信号转导及转录激活因子 3/5 信号通路相关的结构，以促进 T 细胞增殖与持续活性，增强抗肿瘤效应 [15]。

3 CAR-T 细胞治疗的临床应用及疗效

3.1 儿童血液系统肿瘤

急性淋巴细胞白血病（acute lymphoblastic leukemia，ALL）是儿童最常见的肿瘤之一，占 15

岁以下儿童肿瘤的 25%，成人 ALL 患病率仅为儿童 ALL 患病率的 25%[16-18]。儿童 B 系 ALL（B-cell acute lymphoblastic leukemia，B-ALL）发病率远高于 T 系 ALL（T-cell acute lymphoblastic leukemia，T-ALL），故靶向 B 细胞的 CD19 CAR-T 细胞治疗临床试验在儿科领域率先开展 [19]。一项基于剂量递增的Ⅰ期临床试验 [20] 结果表明，CD19 CAR-T 细胞治疗在难治性 B 细胞恶性肿瘤患儿和年轻成人患者中具有显著抗白血病活性且毒性可逆，未引发长期 B 细胞再生障碍，验证了 CD19 CAR-T 细胞治疗的可行性、安全性。研究 [21]（NCT01626495、NCT01029366）显示，经自体 CD19 CAR-T 细胞治疗后，患儿诱导完全缓解率可达 90%，6 个月无事件生存率为 67%。此外，B-ALL 对 CAR-T 细胞治疗的应答敏感性，显著高于慢性淋巴细胞白血病（chronic lymphocytic leukemia）及其他多种 B 细胞起源的淋巴瘤亚型 [22-23]。

CD19 CAR-T 细胞治疗虽能实现 B-ALL 较高比例的病情缓解，但该疗法在维持长期疗效方面仍存在局限 [24]。复发主要归因于免疫逃逸机制，尤其是 CD19 抗原的丧失或表达下降 [25]，故学者拟探索其他如 CD20、CD22 等的 B 系标志物作为针对 B-ALL 细胞疗法的新靶点 [26]。研究 [27-28] 显示，CD20 CAR-T 细胞治疗在复发 / 难治性非霍奇金淋巴瘤（non-Hodgkin lymphoma）和 B-ALL 中均有效果。B-ALL 患儿和年轻成人患者接受 CD22 CAR-T 细胞治疗后的完全缓解率可达 70%，中位无复发生存期为 6 个月，较 CD19 CAR-T 细胞治疗反馈更佳 [29]。

T-ALL 是淋巴细胞白血病的一种罕见变体，约占儿童 ALL 的 15%[30]。正常 T 细胞及其发育过程中的前体细胞表面存在相同抗原表达，导致 CAR-T 在清除肿瘤细胞同时，不可避免地损伤正常免疫细胞，加大治疗难度。针对 T 细胞谱系恶性肿瘤的 CAR-T 治疗困境，学者尝试拓展靶点选择范围，先后对 CD2、CD5、CD7、CD38 及 T 细胞受体 β 链恒定结构域等进行靶向设计，这些探索在临床前模型中已初见成效，部分靶向 CAR-T 细胞能特异性识别并清除肿瘤细胞，为推动该类疗法走向临床提供依据 [31-33]。

3.2 儿童实体瘤

3.2.1 儿童骨肿瘤（bone tumor）

骨肉瘤（osteosarcoma，OS）是一种好发于儿童及青少年群体的原发性骨恶性肿瘤，发病率较高 [17]。在 CAR-T 细胞治疗中，OS 最常见的靶点包括人表皮生长因子受体（human epidermal growth factor receptor，HER）-2、双唾液酸神经节苷脂（disialoganglioside，GD）2、B7 同源物（B7 homologue，B7-H）3、IL-11 受体 α 亚基（interleukin-11 receptor subunit alpha，IL-11Rα）、类胰岛素生长因子 1 受体（insulin-like growth factor 1 receptor，IGF1R）及 Eph 家族 A 类受体（Ephrin receptor A，EphA）等 [34-38]。

研究 [39] 显示，17 例 OS 患者接受 HER-2 CAR-T 细胞治疗后的中位总生存期约为 10.3 个月，这些 CAR-T 细胞可持续 6 周且无明显毒性。研究 [40] 证实，第 4 代 CAR-T 细胞对 GD2 表达占比 80% 及以上的 OS 细胞具备显著靶向杀伤活性，可有效实现对该类肿瘤细胞的清除。有学者基于原位移植技术，证实靶向 B7-H3 的 CAR-T 细胞在 OS 模型小鼠原发瘤和转移瘤中疗效良好 [41]。研究 [36] 显示，IL-11Ra 在 OS 及其肺转移中表达，靶向 IL-11Ra 的 CAR-T 细胞可有效清除肿瘤细胞，并减少对正常肺组织的影响。此外，靶向 IGF1R 的 CAR-T 细胞在体内和体外对 OS 细胞均具有活性 [42]；靶向 EphA2 的 CAR-T 细胞疗法可显著减少或消除 OS 模型小鼠中局部肿瘤和弥散性转移肿瘤的肿瘤负荷 [37]。

尤文肉瘤（Ewing sarcoma，ES）是儿童群体中另一类发病率较高的恶性骨肿瘤，其临床诊疗需与其他儿童骨肿瘤进行精准鉴别。目前，在 ES 中已识别的靶点包括血管内皮生长因子受体（vascular

endothelial growth factor receptor，VEGFR）2、IGF1R、受体酪氨酸激酶样孤儿受体（receptor tyrosine kinase-like orphan receptor，ROR）1、GD2、B7-H3 及 EphA2。鉴于 ES 患者的肿瘤组织具有高度血管化特征，且其肿瘤内皮细胞表面稳定表达 VEGFR2，该靶点具备成为 CAR-T 细胞治疗潜在有效靶点的可能[43]。IGF1R 作为一类跨膜酪氨酸激酶受体，其功能并非局限于常规信号转导，更在诸多致癌基因介导的细胞恶性转化进程中扮演着不可替代的核心调控角色。研究[44]表明，ES 患者的不良预后、较短总生存期及肿瘤进展与 IGF1R 密切相关；ROR1 的过表达可能与 ES 肿瘤细胞的迁移和侵袭有关[42]。尽管靶向 IGF1R 与 ROR1 的 CAR-T 细胞在体外试验中展现出对肿瘤细胞的特异性杀伤活性，但目前尚无针对这两类靶点的 CAR-T 细胞疗法的临床研究。GD2、B7-H3 及 EphA2 不仅是 OS CAR-T 细胞治疗的核心靶点，亦为 ES 的重要作用靶点，且针对这 3 类靶点的 CAR-T 细胞疗法均已进入临床试验阶段[34,36]。

3.2.2 儿童神经系统肿瘤

神经母细胞瘤（neuroblastoma）是儿童最常见的实体肿瘤，在儿童癌症所致的死亡病例中，其致死占比约达 15%[45]。抗 GD2 治疗的成功表明靶向免疫治疗能有效治疗神经母细胞瘤，故该疾病成为首个超越其他实体瘤领域率先进入 CAR-T 临床试验的疾病[46]。

学者开发了第 1 代抗 GD2 CAR-T 细胞，并验证了其在 GD2 阳性神经母细胞瘤中的疗效[47]。然而，由于缺乏共刺激结构域，这些 CAR-T 细胞的功能随时间推进而逐渐减弱，表明仅依赖 CD3ζ 胞内结构域不足以维持效应功能。此外，有学者将第 1 代抗 GD2 CAR 插入爱泼斯坦 - 巴尔病毒特异性细胞毒性 T 淋巴细胞，证实 CAR-T 细胞疗法在复发 / 难治性神经母细胞瘤中效果佳且持续期长[48-49]。研究[50]证实，化疗诱导的淋巴清除可增强 CAR-T 细胞扩增。有学者探索了第 2 代 GD2 CAR-T 细胞治疗与化疗联合的效果，发现联合方案可增加外周血中 CAR-T 细胞植入，少数患者发生软组织和骨髓病变的部分缓解[51]。接受第 4 代 GD2 CAR-T 细胞治疗 6 个月后，大部分复发 / 难治性神经母细胞瘤患儿病情稳定[52]。

胶质瘤（glioma）、髓母细胞瘤（medulloblastoma）、室管膜瘤（ependymoma）均为儿童常见的脑实质肿瘤。IL-13α2、HER-2、EphA2、GD2 及 B7-H3 是针对儿童脑肿瘤的潜在 CAR-T 细胞治疗靶点，GD2 和 B7-H3 相较 IL-13α2、HER-2、EphA2 在儿童高级别胶质瘤中表达更高[53-54]。研究[55]证实，弥漫性中线胶质瘤患者接受 GD2 CAR-T 细胞治疗后，部分出现影像学和临床改善，鞘内注射第 2 剂后疗效增强[55]。研究[56]显示，针对复发 / 难治性中枢神经系统肿瘤和弥漫性内在脑桥胶质瘤的儿童和青少年，局部递送 B7-H3 CAR-T 细胞治疗是可行的，且脑脊液中细胞因子水平与局部促炎性免疫细胞激活存在关联。此外，EphA2、HER2 及 IL-13Rα2 在髓母细胞瘤和室管膜瘤中均有表达。动物试验[57]显示，鞘内注射这些靶点的 CAR-T 细胞，可显著改善原发性、转移性及复发性髓母细胞瘤和后颅窝 A 组室管膜瘤的模型小鼠的症状。HER2 特异性 CAR-T 细胞的局部递送对治疗复发 / 难治性弥漫性中线胶质瘤的儿童和青少年患者均安全、有效[58]。

3.2.3 儿童肾脏系统肿瘤

肾母细胞瘤（nephroblastoma）是儿童群体中发病率最高的肾脏恶性肿瘤类型，在儿童原发性肾脏肿瘤的临床诊疗中占据主导地位[59]。目前，关于磷脂酰肌醇蛋白聚糖（glypican，GPC）-3、EGFR 及 CD276 免疫靶点的 CAR-T 细胞治疗均在正在进行Ⅰ期临床试验[60]。GPC3 是一种连接于细胞表面的硫酸乙酰肝素蛋白聚糖，通过脂质分子锚定在细胞膜上[61]。EGFR 作为促进细胞增殖和分裂的重要蛋

白，通过结合表皮生长因子发挥其生物学功能[62]。一项评估 EGFR806 二代 CAR-T 细胞在复发 / 难治性儿童实体瘤中疗效的临床试验[63]正在进行中。多数儿童实体瘤样本 B7-H3 阳性表达，其中大部分表现为高强度。第二代 B7-H3 CAR-T 细胞治疗作为复发 / 难治性肾母细胞瘤及其他实体瘤患儿的潜在治疗选择，该疗法的Ⅰ期临床试验[64]正在进行中。

3.2.4 其他儿童实体瘤

视网膜母细胞瘤（retinoblastoma）是儿童群体中发病率最高的眼部恶性肿瘤，其发病机制与 *RB1* 抑癌基因的突变密切相关[65]。研究[66]表明，CD171、GD2 是视网膜母细胞瘤的有效治疗靶点，CAR-T 细胞疗法在体外和动物试验中均显示出较佳疗效。然而，单一靶向 CD171 的 CAR-T 细胞可能诱发肿瘤抗原逃逸，而序贯靶向多抗原的 CAR-T 细胞治疗可显著增强疗效[67-68]。目前有两项针对视网膜母细胞瘤的Ⅰ期临床试验[64]正在开展：一项为靶向 B7-H3 和 CD19 的 CAR-T 细胞试验，主要评估安全性、耐受性和毒性；另一项为靶向 EGFR 和 CD19 的 CAR-T 细胞试验，重点评估剂量安全性及毒性。

横纹肌肉瘤（rhabdomyosarcoma，RMS）为儿童期高发恶性软组织肿瘤，在儿童恶性肿瘤谱中占据重要位置。针对转移性 RMS 患者，现有传统化疗手段的临床获益存在显著局限性，患者远期生存质量与生存率仍亟待提升[69]。1 例接受多次手术、化疗和放疗后疾病复发的 RMS 患儿采用 CD56 靶向的第 4 代 CAR-T 细胞治疗后，实现完全缓解，并且随访 3.5 年未发现复发或转移[70]。1 例 HER-2 阳性的晚期腺泡型 RMS 患儿在接受通过淋巴清除和 HER2 CAR-T 细胞治疗后，病情缓解；首次缓解后，6 个月疾病复发，接受 CAR-T 细胞疗法联合帕博利珠单抗（pembrolizumab）后再次缓解，并维持 20 个月[71]。上述案例均提示，RMS 的抗原逃逸和复发问题仍是主要挑战，联合免疫检查点抑制剂等免疫治疗可能是提高疗效的有效策略。

3.3 CAR-T 细胞治疗在非肿瘤性疾病中的应用

系统性红斑狼疮（systemic lupus erythematosus，SLE）是一类极具侵袭性的自身免疫性疾病，发病人群以成人为主。相较成人患者，儿童 SLE 的起病往往更凶险，病情进展速度快，且更易出现严重脏器损伤[72]。由于 B 细胞对 DNA 和核抗原的反应先于临床症状出现，故通过 B 细胞阻断治疗 SLE 是一种极具潜力的治疗策略[73]。然而，目前获批的 B 细胞靶向治疗常导致 B 细胞的不完全耗竭，并且可能不针对产生 SLE 自身抗体的长寿命浆细胞[74]，故 SLE 患者常需终身治疗。CD19 CAR-T 细胞疗法可持续清除 SLE 患儿机体 B 细胞、浆细胞，是目前最热门的 SLE 治疗方式。美国食品药品监督管理局（Food and Drug Administration，FDA）已正式批准西雅图儿童医院启动一项针对儿童 SLE 的 CAR-T 细胞治疗临床试验[75]，旨在探索这一创新疗法的安全性与有效性。

幼年皮肌炎（juvenile dermatomyositis，JDM）是一种慢性且儿童期发病的自身免疫性疾病，其发病率为每年 1.9 ～ 4/100 万，患病率约为每年 2.5/100 万[76]。研究[77]显示，基于 CAR-T 细胞疗法诱导持久的自身反应性 B 细胞耗竭，该方案有希望实现 JDM 的持续缓解。在 1 例对多种治疗无效的 JDM 患者中，单次输注抗 CD19 CAR-T 细胞 8 个月后，患者实现了持续的 B 细胞耗竭，并在无需免疫抑制药物情况下，临床症状和影像学表现均得到持续改善[78]。

哮喘作为最普遍的慢性呼吸系统疾病之一，全球哮喘平均患病率维持在 5% ～ 10%，且该病具有低龄化发病特征[79]。2 型哮喘的特征是 IL-5 驱动的嗜酸性粒细胞增多，以及由 IL-4、IL-13 引起的气道炎症和重塑[80]。有学者以 IL-5 作为靶向结构域并删除 *BCOR* 和 *ZC3H12A* 基因，设计可根除嗜酸性粒细胞的长寿命 CAR-T 细胞。结果证实，在哮

喘模型小鼠中，单剂量长寿命 CAR-T 细胞在小鼠体内至少维持 1 年，从而维持嗜酸性粒细胞的删除，推测 CAR-T 疗法可能对儿童哮喘具有潜在治疗作用[81]。

4 挑战与限制

CAR-T 细胞治疗最常见的危及生命的不良事件为细胞因子释放综合征（cytokine release syndrome，CRS）和免疫效应细胞相关神经毒性综合征（immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome，ICANS），CRS 的强度直接反映 CAR-T 细胞在体内扩增及其发挥细胞毒作用的效果。CRS 的主要炎症介质为 IL-6、干扰素（interferon，IFN）-γ，故 IL-6 受体的重组人源化单克隆抗体托珠单抗（tocilizumab）和阻断 IFN-γ 的单克隆抗体依马利尤单抗（emapalumab）可缓解 CRS。CRS 患者大部分症状可随病情控制而缓解，严重者需呼吸机支持；个体差异可能引发非肿瘤靶向毒性，早期识别高危患者至关重要[82]。ICANS 发生率低于 CRS，表现为头痛、谵妄等神经系统症状，严重可致脑疝或昏迷，其机制与 CRS 导致的血脑屏障破坏及脑脊液循环异常有关，多见于中枢受累患者。

CAR-T 相关噬血细胞性淋巴组织细胞增多症（haemophagocytic lymphohistiocytosis，carHLH）是 CAR-T 细胞治疗的另一种不良反应[83-84]。HLH 是一种严重的高炎症综合征，其特征为高铁蛋白血症（hyperferritinemia）、凝血病（coagulopathy）、肝功能障碍及血细胞减少等，重度 CRS 则易诱发 HLH 发展[85-86]。此外，carHLH 其他风险因素还包括高疾病负担、发作前铁蛋白水平显著升高、CRS 持续时间延长、CAR T 细胞扩增持续时间及既往感染史[84,86]。研究[87]显示，在接受 CAR-T 细胞治疗的血液系统肿瘤儿童及青少年患者中，T 细胞淋巴瘤、髓系恶性肿瘤和实体瘤等二次肿瘤的继发率较高，故对接受 CAR-T 治疗后的患儿进行长期随访十分重要。

目前，CAR-T 细胞治疗未能广泛普及，主要受限于自体 CAR-T 细胞的制造价格昂贵。2017 年，美国 FDA 批准了两种 CAR-T 免疫疗法药物，分别为 tisagenlecleucel、axicabtagene ciloleucel，定价分别为 47.5、37.3 万美元。此外，处理应用药物后的不良反应等治疗费用亦需纳入考虑，患者及其家庭的经济负担沉重[88]。

5 未来前景

CAR-T 细胞治疗作为一种新兴疗法，在儿童疾病领域应用前景广阔，给血液系统肿瘤和对传统治疗手段反馈不佳的患儿的治疗带来希望，在未来有望拓宽其适应证。然而，CAR-T 细胞治疗成本高，安全性仍需进一步提升，亦须优化治疗方案以适应不同年龄段患者。未来，可引入靶向性更强的抗原受体，改进 CAR-T 细胞设计，降低不良反应发生率；基于生产技术的成熟和规模化生产的实现，降低治疗费用，使更多患儿受益。

参考文献：

[1] NUMBENJAPON T, SERRANO LM, CHANG WC, *et al*. Antigen-independent and antigen-dependent methods to numerically expand CD19-specific $CD8^+$ cells[J]. Exp Hematol, 2007, 35(7): 1083-1090.

[2] ALBELDA SM. CAR T cell therapy for patients with solid tumours: key lessons to learn and unlearn[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2024, 21(1): 47-66.

[3] USCANGA-PALOMEQUE AC, CHAVEZ-ESCAMILLA AK, ALVIZO-BAEZ CA, *et al*. CAR-T cell therapy: from the shop to cancer therapy[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(21): 15688.

[4] GUPTA S, SIMIC M, SAGAN SA, *et al*. CAR-T cell-mediated B-cell depletion in central nervous system autoimmunity[J]. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm, 2023, 10(2): e200080.

[5] SADELAIN M, BRENTJENS R, RIVIERE I. The basic principles of chimeric antigen receptor design[J]. Cancer Discov, 2013, 3(4): 388-398.

[6] LEVINE BL, MISKIN J, WONNACOTT K, *et al*. Global

manufacturing of CAR T cell therapy[J]. Mol Ther Methods Clin Dev, 2017, 4: 92-101.

[7] GHASSEMI S, DURGIN JS, NUNEZ-CRUZ S, *et al*. Rapid manufacturing of non-activated potent CAR T cells[J]. Nat Biomed Eng, 2022, 6(2): 118-128.

[8] ESHHAR Z, WAKS T, GROSS G, *et al*. Specific activation and targeting of cytotoxic lymphocytes through chimeric single chains consisting of antibody-binding domains and the gamma or zeta subunits of the immunoglobulin and T-cell receptors[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1993, 90(2): 720-724.

[9] ROSENBERG SA, PACKARD BS, AEBERSOLD PM, *et al*. Use of tumor-infiltrating lymphocytes and interleukin-2 in the immunotherapy of patients with metastatic melanoma. A preliminary report[J]. N Engl J Med, 1988, 319(25): 1676-1680.

[10] DENLINGER N, BOND D, JAGLOWSKI S. CAR T-cell therapy for B-cell lymphoma[J]. Curr Probl Cancer, 2022, 46(1): 100826.

[11] LI S, ZHANG J, WANG M, *et al*. Treatment of acute lymphoblastic leukaemia with the second generation of CD19 CAR-T containing either CD28 or 4-1BB[J]. Br J Haematol, 2018, 181(3): 360-371.

[12] ZHONG XS, MATSUSHITA M, PLOTKIN J, *et al*. Chimeric antigen receptors combining 4-1BB and CD28 signaling domains augment PI3kinase/AKT/Bcl-XL activation and $CD8^+$ T cell-mediated tumor eradication[J]. Mol Ther, 2010, 18(2): 413-420.

[13] CHMIELEWSKI M, ABKEN H. TRUCKs: the fourth generation of CARs[J]. Expert Opin Biol Ther, 2015, 15(8): 1145-1154.

[14] TANG L, PAN S, WEI X, *et al*. Arming CAR-T cells with cytokines and more: innovations in the fourth-generation CAR-T development[J]. Mol Ther, 2023, 31(11): 3146-3162.

[15] KAGOYA Y, TANAKA S, GUO T, *et al*. A novel chimeric antigen receptor containing a JAK-STAT signaling domain mediates superior antitumor effects[J]. Nat Med, 2018, 24(3): 352-359.

[16] KAKAJE A, ALHALABI MM, GHAREEB A, *et al*. Rates and trends of childhood acute lymphoblastic leukaemia: an epidemiology study[J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 6756.

[17] SIEGEL RL, MILLER KD, FUCHS HE, *et al*. Cancer statistics, 2021[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(1): 7-33.

[18] TERWILLIGER T, ABDUL-HAY M. Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review and 2017 update[J]. Blood Cancer J, 2017, 7(6): e577.

[19] BADAR T, SHAH NN. Chimeric antigen receptor T cell therapy for acute lymphoblastic leukemia[J]. Curr Treat Options Oncol, 2020, 21(2): 16.

[20] LEE DW, KOCHENDERFER JN, STETLER-STEVENSON M, *et al*. T cells expressing CD19 chimeric antigen receptors for acute lymphoblastic leukaemia in children and young adults: a phase 1 dose-escalation trial[J]. Lancet, 2015, 385(9967): 517-528.

[21] MAUDE SL, FREY N, SHAW PA, *et al*. Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia[J]. N Engl J Med, 2014, 371(16): 1507-1517.

[22] LEMAL R, TOURNILHAC O. State-of-the-art for CAR T-cell therapy for chronic lymphocytic leukemia in 2019[J]. J Immunother Cancer, 2019, 7(1): 202.

[23] SCHUSTER SJ, BISHOP MR, TAM CS, *et al*. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma[J]. N Engl J Med, 2019, 380(1): 45-56.

[24] PARK JH, RIVIERE I, GONEN M, *et al*. Long-term follow-up of CD19 CAR therapy in acute lymphoblastic leukemia[J]. N Engl J Med, 2018, 378(5): 449-459.

[25] GARDNER R, WU D, CHERIAN S, *et al*. Acquisition of a CD19-negative myeloid phenotype allows immune escape of MLL-rearranged B-ALL from CD19 CAR-T-cell therapy[J]. Blood, 2016, 127(20): 2406-2410.

[26] MARTINO M, ALATI C, CANALE FA, *et al*. A review of clinical outcomes of CAR T-cell therapies for B-acute lymphoblastic leukemia[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(4): 2150.

[27] SALVARIS R, FEDELE PL. Targeted therapy in acute lymphoblastic leukaemia[J]. J Pers Med, 2021, 11(8): 715.

[28] YUEN S, PHILLIPS TJ, BANNERJI R, *et al*. Polatuzumab vedotin, venetoclax, and an anti-CD20 monoclonal antibody in relapsed/refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma[J]. Am J Hematol, 2024, 99(7): 1281-1289.

[29] SHAH NN, HIGHFILL SL, SHALABI H, *et al*. CD4/CD8 T-cell selection affects chimeric antigen receptor(CAR) T-cell potency and toxicity: updated results from a phase I anti-CD22 CAR T-cell trial[J]. J Clin Oncol, 2020, 38(17):

1938-1950.

[30] BONGIOVANNI D, SACCOMANI V, PIOVAN E. Aberrant signaling pathways in T-cell acute lymphoblastic leukemia[J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(9): 1904.

[31] TEACHEY DT, HUNGER SP. Anti-CD7 CAR T cells for T-ALL: impressive early-stage efficacy[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2021, 18(11): 677-678.

[32] MACIOCIA PM, WAWRZYNIECKA PA, PHILIP B, *et al*. Targeting the T cell receptor beta-chain constant region for immunotherapy of T cell malignancies[J]. Nat Med, 2017, 23(12): 1416-1423.

[33] PAN J, TAN Y, WANG G, *et al*. Donor-derived CD7 chimeric antigen receptor T cells for T-cell acute lymphoblastic leukemia: first-in-human, phase Ⅰ trial[J]. J Clin Oncol, 2021, 39(30): 3340-3351.

[34] SCOTLANDI K, MANARA MC, HATTINGER CM, *et al*. Prognostic and therapeutic relevance of HER2 expression in osteosarcoma and Ewing's sarcoma[J]. Eur J Cancer, 2005, 41(9): 1349-1361.

[35] MAJZNER RG, THERUVATH JL, NELLAN A, *et al*. CAR T cells targeting B7-H3, a pan-cancer antigen, demonstrate potent preclinical activity against pediatric solid tumors and brain tumors[J]. Clin Cancer Res, 2019, 25(8): 2560-2574.

[36] HUANG G, YU L, COOPER LJ, *et al*. Genetically modified T cells targeting interleukin-11 receptor alpha-chain kill human osteosarcoma cells and induce the regression of established osteosarcoma lung metastases[J]. Cancer Res, 2012, 72(1): 271-281.

[37] HSU K, MIDDLEMISS S, SALETTA F, *et al*. Chimeric antigen receptor-modified T cells targeting EphA2 for the immunotherapy of paediatric bone tumours[J]. Cancer Gene Ther, 2021, 28(3-4): 321-334.

[38] MENSALI N, KOKSAL H, JOAQUINA S, *et al*. ALPL-1 is a target for chimeric antigen receptor therapy in osteosarcoma[J]. Nat Commun, 2023, 14(1): 3375.

[39] AHMED N, BRAWLEY VS, HEGDE M, *et al*. Human epidermal growth factor receptor 2(HER2) -specific chimeric antigen receptor-modified T cells for the immunotherapy of HER2-positive sarcoma[J]. J Clin Oncol, 2015, 33(15): 1688-1696.

[40] CHULANETRA M, MORCHANG A, SAYOUR E, *et al*. GD2 chimeric antigen receptor modified T cells in synergy with sub-toxic level of doxorubicin targeting osteosarcomas[J]. Am J Cancer Res, 2020, 10(2): 674-687.

[41] TALBOT LJ, CHABOT A, ROSS AB, *et al*. Redirecting B7-H3. CAR T cells to chemokines expressed in osteosarcoma enhances homing and antitumor activity in preclinical models[J]. Clin Cancer Res, 2024, 30(19): 4434-4449.

[42] HUANG X, PARK H, GREENE J, *et al*. IGF1R- and ROR1-specific CAR T cells as a potential therapy for high risk sarcomas[J]. PLoS One, 2015, 10(7): e133152.

[43] ENGLISCH A, ALTVATER B, KAILAYANGIRI S, *et al*. VEGFR2 as a target for CAR T cell therapy of Ewing sarcoma[J]. Pediatr Blood Cancer, 2020, 67(10): e28313.

[44] GONZALEZ E, BUI M, AHMED AA. IGF1R immunohistochemistry in Ewing's sarcoma as predictor of response to targeted therapy[J]. Int J Health Sci(Qassim), 2020, 14(4): 17-21.

[45] ZAFAR A, WANG W, LIU G, *et al*. Molecular targeting therapies for neuroblastoma: progress and challenges[J]. Med Res Rev, 2021, 41(2): 961-1021.

[46] RICHARDS RM, SOTILLO E, MAJZNER RG. CAR T cell therapy for neuroblastoma[J]. Front Immunol, 2018, 9: 2380.

[47] ROSSIG C, BOLLARD CM, NUCHTERN JG, *et al*. Targeting of G(D2)-positive tumor cells by human T lymphocytes engineered to express chimeric T-cell receptor genes[J]. Int J Cancer, 2001, 94(2): 228-236.

[48] PULE MA, SAVOLDO B, MYERS GD, *et al*. Virus-specific T cells engineered to coexpress tumor-specific receptors: persistence and antitumor activity in individuals with neuroblastoma[J]. Nat Med, 2008, 14(11): 1264-1270.

[49] LOUIS CU, SAVOLDO B, DOTTI G, *et al*. Antitumor activity and long-term fate of chimeric antigen receptor-positive T cells in patients with neuroblastoma[J]. Blood, 2011, 118(23): 6050-6056.

[50] HECZEY A, LOUIS CU, SAVOLDO B, *et al*. CAR T cells administered in combination with lymphodepletion and PD-1 inhibition to patients with neuroblastoma[J]. Mol Ther, 2017, 25(9): 2214-2224.

[51] STRAATHOF K, FLUTTER B, WALLACE R, *et al*. Antitumor activity without on-target off-tumor toxicity of GD2-chimeric antigen receptor T cells in patients with neuroblastoma[J]. Sci Transl Med, 2020, 12(571): eabd6169.

[52] YU L, HUANG L, LIN D, *et al*. GD2-specific chimeric antigen receptor-modified T cells for the treatment of refractory and/or recurrent neuroblastoma in pediatric patients[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2022, 148(10): 2643-2652.

[53] ANTONUCCI L, CANCIANI G, MASTRONUZZI A, *et al*. CAR-T therapy for pediatric high-grade gliomas: peculiarities, current investigations and future strategies[J]. Front Immunol, 2022, 13: 867154.

[54] HAYDAR D, HOUKE H, CHIANG J, *et al*. Cell-surface antigen profiling of pediatric brain tumors: B7-H3 is consistently expressed and can be targeted via local or systemic CAR T-cell delivery[J]. Neuro Oncol, 2021, 23(6): 999-1011.

[55] MAJZNER RG, RAMAKRISHNA S, YEOM KW, *et al*. GD2-CAR T cell therapy for H3K27M-mutated diffuse midline gliomas[J]. Nature, 2022, 603(7903): 934-941.

[56] VITANZA NA, WILSON AL, HUANG W, *et al*. Intraventricular B7-H3 CAR T cells for diffuse intrinsic pontine glioma: preliminary first-in-human bioactivity and safety[J]. Cancer Discov, 2023, 13(1): 114-131.

[57] DONOVAN LK, DELAIDELLI A, JOSEPH SK, *et al*. Locoregional delivery of CAR T cells to the cerebrospinal fluid for treatment of metastatic medulloblastoma and ependymoma[J]. Nat Med, 2020, 26(5): 720-731.

[58] VITANZA NA, JOHNSON AJ, WILSON AL, *et al*. Locoregional infusion of HER2-specific CAR T cells in children and young adults with recurrent or refractory CNS tumors: an interim analysis[J]. Nat Med, 2021, 27(9): 1544-1552.

[59] LIBES J, HOL J, NETO J, *et al*. Pediatric renal tumor epidemiology: global perspectives, progress, and challenges[J]. Pediatr Blood Cancer, 2023, 70(Suppl 2): e30343.

[60] KULCZYCKA M, DERLATKA K, TASIOR J, *et al*. CAR T-cell therapy in children with solid tumors[J]. J Clin Med, 2023, 12(6): 2326.

[61] FU Y, URBAN DJ, NANI RR, *et al*. Glypican-3-specific antibody drug conjugates targeting hepatocellular carcinoma[J]. Hepatology, 2019, 70(2): 563-576.

[62] STEFFIN D, GHATWAI N, MONTALBANO A, *et al*. Interleukin-15-armored GPC3-CAR T cells for patients with solid cancers[J]. Nature, 2025, 637(8047): 940-946.

[63] ANNESLEY C. EGFR806 CAR T cell immunotherapy for recurrent/refractory solid tumors in children and young adults[EB/OL]. Seattle: Seattle Children's Hospital, 2024(2025-11-20) [2025-01-11]. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03618381.

[64] ANNESLEY O. B7H3 CAR T cell immunotherapy for recurrent/refractory solid tumors in children and young adults[EB/OL]. Seattle: Seattle Children's Hospital, (2024-12-27) [2025-01-11]. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04483778.

[65] MANRIQUE M, AKINBOLUE D, MADIGAN WP, *et al*. Update on the treatment of retinoblastoma[J]. Neoreviews, 2021, 22(7): e423-e437.

[66] ANDERSCH L, RADKE J, KLAUS A, *et al*. CD171- and GD2-specific CAR-T cells potently target retinoblastoma cells in preclinical in vitro testing[J]. Bio Med Central Cancer, 2019, 19(1): 895.

[67] SUJJITJOON J, SAYOUR E, TSAO ST, *et al*. GD2-specific chimeric antigen receptor-modified T cells targeting retinoblastoma - assessing tumor and T cell interaction[J]. Transl Oncol, 2021, 14(2): 100971.

[68] WANG K, CHEN Y, AHN S, *et al*. GD2-specific CAR T cells encapsulated in an injectable hydrogel control retinoblastoma and preserve vision[J]. Nat Cancer, 2020, 1(10): 990-997.

[69] LINCH M, MIAH AB, THWAY K, *et al*. Systemic treatment of soft-tissue sarcoma-gold standard and novel therapies[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2014, 11(4): 187-202.

[70] JIANG C, ZHAO W, QIN M, *et al*. CD56-chimeric antigen receptor T-cell therapy for refractory/recurrent rhabdomyosarcoma: a 3.5-year follow-up case report[J]. Medicine (Baltimore), 2019, 98(43): e17572.

[71] HEGDE M, JOSEPH SK, PASHANKAR F, *et al*. Tumor response and endogenous immune reactivity after administration of HER2 CAR T cells in a child with metastatic rhabdomyosarcoma[J]. Nat Commun, 2020, 11(1): 3549.

[72] AHAMADA MM, JIA Y, WU X. Macrophage polarization and plasticity in systemic lupus erythematosus[J]. Front Immunol, 2021,12: 734008.

[73] MACKENSEN A, MULLER F, MOUGIAKAKOS D, *et al*. Anti-CD19 CAR T cell therapy for refractory systemic lupus

erythematosus[J]. Nat Med, 2022, 28(10): 2124-2132.

[74] STOJKIC I, HARPER L, COSS S, *et al*. CAR T cell therapy for refractory pediatric systemic lupus erythematosus: a new era of hope?[J]. Pediatr Rheumatol Online J, 2024, 22(1): 72.

[75] Burki T. CAR T-cell therapy for SLE in children[J]. Lancet Rheumatol, 2024, doi: 10.1016/S2665-9913(24)00098-5.

[76] WU JQ, LU MP, REED AM. Juvenile dermatomyositis: advances in clinical presentation, myositis-specific antibodies and treatment[J]. World J Pediatr, 2020, 16(1): 31-43.

[77] CASTILLO RL, HASHEMI K, RAINONE E, *et al*. From traditional to targeted: the changing trajectory of therapies in dermatomyositis[J]. Curr Opin Rheumatol, 2024, 36(6): 438-444.

[78] NICOLAI R, MERLI P, MORAN AP, *et al*. Autologous CD19-targeting CAR T cells in a patient with refractory juvenile dermatomyositis[J]. Arthritis Rheumatol, 2024, 76(10): 1560-1565.

[79] ARMEFTIS C, GRATZIOU C, SIAFAKAS N, *et al*. An update on asthma diagnosis[J]. J Asthma, 2023, 60(12): 2104-2110.

[80] VULTAGGIO A, ACCINNO M, VIVARELLI E, *et al*. Blood CD62L(low) inflammatory eosinophils are related to the severity of asthma and reduced by mepolizumab[J]. Allergy, 2023,78(12): 3154-3165.

[81] JIN G, LIU Y, WANG L, *et al*. A single infusion of engineered long-lived and multifunctional T cells confers durable remission of asthma in mice[J]. Nat Immunol, 2024, 25(6): 1059-1072.

[82] 李本尚, 杨柳. 儿童CAR-T细胞治疗的挑战与展望[J]. 临床儿科杂志, 2024, 42(7): 573-577.

[83] le CACHEUX C, COUTURIER A, SORTAIS C, *et al*. Features and outcomes of patients admitted to the ICU for chimeric antigen receptor T cell-related toxicity: a French multicentre cohort[J]. Ann Intensive Care, 2024, 14(1): 20.

[84] HINES MR, KEENAN C, MARON AG, *et al*. Hemophagocytic lymphohistiocytosis-like toxicity(carHLH) after CD19-specific CAR T-cell therapy[J]. Br J Haematol, 2021, 194(4): 701-707.

[85] SONG Z, TU D, TANG G, *et al*. Hemophagocytic lymphohistiocytosis and disseminated intravascular coagulation are underestimated, but fatal adverse events in chimeric antigen receptor T-cell therapy[J]. Haematologica, 2023, 108(8): 2067-2079.

[86] KADAUKE S, MYERS RM, LI Y, *et al*. Risk-adapted preemptive tocilizumab to prevent severe cytokine release syndrome after CTL019 for pediatric B-cell acute lymphoblastic leukemia: a prospective clinical trial[J]. J Clin Oncol, 2021, 39(8): 920-930.

[87] SHEN J, HU R, LIN A, *et al*. Characterization of second primary malignancies post CAR T-cell therapy: real-world insights from the two global pharmacovigilance databases of FAERS and VigiBase[J]. EClinicalMedicine, 2024, 73: 102684.

[88] HERNANDEZ I, PRASAD V, GELLAD WF. Total costs of chimeric antigen receptor T-cell immunotherapy[J]. J Am Med Assoc Oncol, 2018, 4(7): 994-996.

（编辑：虞　瑛）