

CAR-T: 一节承载着希望的车厢

文 / 首都医科大学附属首都儿童医学中心 李佳



每年5月10日, Emily都会上传自己的照片, 宣告自己又成功跨过了一年。19年前, 一位4岁的美国女孩确诊了神经母细胞瘤。随着肿瘤不断进展, 万般无奈之下, 她的父母接受了一项名为CAR-T疗法的早期临床试验。如今, 这位女孩已经长大成人, 结婚生子。多年来, 她没有接受过任何抗癌治疗, 体内也检测不到任何肿瘤迹象。她坚持公开病情的举动, 给无数癌症患者带来了希望。

一、CAR-T是什么

确切来讲, CAR-T(嵌合抗原受体T细胞)是一种细胞疗法, 而不是一种药物。治疗肿瘤的传统手段有手术、放疗、化疗, 这些方法在杀伤肿瘤细胞的同时, 也会

不可避免地伤害自身正常细胞; 而CAR-T疗法可以精准地攻击肿瘤细胞, 利用患者自身的免疫细胞靶向清除肿瘤细胞。

T细胞也叫T淋巴细胞, 是免疫系统中极其重要的一类细胞。它起源于骨髓中的造血干细胞, 而后迁移到胸腺内, 在胸腺激素作用下分化、成熟。成熟后的T淋巴细胞通过淋巴循环和血液循环分布到全身的免疫器官和组织中, 然后发挥免疫功能。

CAR-T疗法通过基因工程(肿瘤嵌合抗原受体)改造患者的T细胞, 使其能够特异性识别并杀死肿瘤细胞。就好比一辆搭载着士兵的战斗车, 精确无误地驶向敌方阵营。

二、CAR-T疗法的优势

1. 高特异性和低毒性

与传统的抗肿瘤方法相比，CAR-T疗法具有更高的特异性和更强的杀伤力。这是因为CAR-T能够通过其嵌合抗原受体（CAR）直接识别肿瘤细胞表面的特定抗原，从而实现对肿瘤细胞的精准打击。

与此同时，CAR-T疗法相较于化疗和放疗等传统癌症治疗方法，能使相关毒性显著降低。这是因为CAR-T疗法主要针对肿瘤细胞，对正常细胞的影响较小。

2. 长期疗效

CAR-T疗法不仅在短期内发挥治疗作用，还能在患者体内形成记忆T细胞。这些记忆细胞能够在肿瘤复发时迅速被激活，再次杀伤肿瘤细胞，提供长期的免疫保护。

3. 强大的治疗效果

CAR-T疗法在治疗血液系统肿瘤（如急性淋巴细胞白血病、非霍奇金淋巴瘤等）中表现出了极高的缓解率。例如，在复发或难治性急性淋巴细胞白血病儿童患者中，CAR-T疗法的完全缓解率可达80%以上。

三、CAR-T疗法的过程

CAR-T疗法的过程主要分为四步：

- 从患者体内提取T细胞。
- T细胞经过基因工程改造，表达CAR受体。
- 改造后的CAR-T在体外扩增。
- 将扩增后的CAR-T回输到患者体内。

截至2024年12月，全球已有超过10种CAR-T疗法获批上市，美国食品药品监督管理局（FDA）批准了其中6种疗法。目前，主要针对以下适应证：弥漫大B细胞淋巴瘤（DLBCL）、B细胞急性淋巴细胞性白血病（B-ALL）、多发性骨髓瘤（MM）。同时，CAR-T疗法在自身免疫性疾病、心脏疾病、感染性疾病方面也显示出了潜力。

四、CAR-T疗法的护理

1. 治疗前评估

患者在接受CAR-T治疗前需要全面评估身体状况，检查肝肾和心脏功能，确保能够承受治疗带来的潜在不良反应。同时，进行严格的病毒感染筛查，尤其是呼吸道病毒检测，以排除可能增加治疗风险的感染

因素。

2. 治疗中监测与患者防护

治疗过程中，医护人员要密切监测患者的生命体征，如体温、呼吸、心率、血压等，及时发现并处理可能出现的并发症。同时，CAR-T治疗可能导致免疫系统抑制，增加感染风险。患者需注意个人卫生，保持手卫生，佩戴口罩，避免前往人员密集场所，减少感染的概率。

五、CAR-T疗法的局限性

CAR-T疗法是一种新兴的、潜力无限的精准细胞免疫治疗技术，为癌症患者带来了一道曙光。在临床试验中，它展现了靶向性、杀伤性和持久性。然而，它也有一定的局限性。

1. 价格昂贵

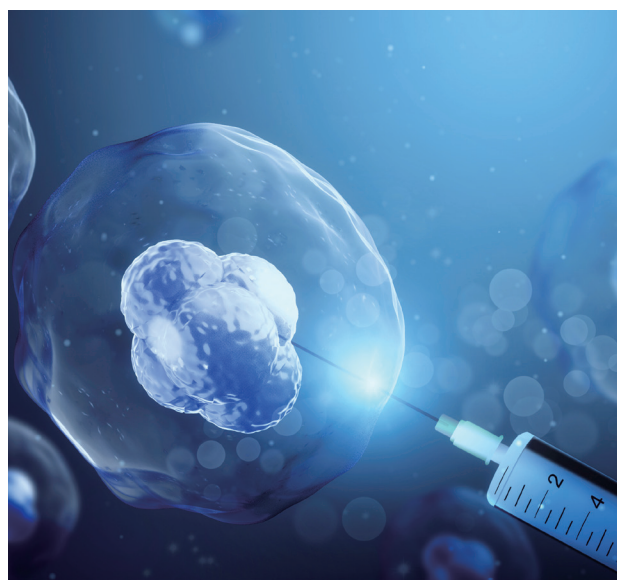
我国目前已有6款CAR-T产品上市，价格几乎均在百万以上，且多数需自费或参与临床试验。

2. 制备时间长

自体CAR-T疗法需要现取、现制备，对于病情危急的患者，一个月的时间太过漫长。而且，对于经过化疗的患者，他们体内往往难以产生足够数量和高品质的可扩增T细胞，增加了治疗失败的风险。

3. 对实体肿瘤效果不佳

肿瘤异质性、T细胞浸润能力、肿瘤微环境的复杂





性是影响CAR-T疗效的主要因素。实体肿瘤的抗原鉴别困难,扩散性有限,以及肿瘤微环境的免疫抑制,这些都会导致治疗效果不佳。

4. 不良反应不容忽视

神经系统毒性反应、细胞因子释放综合征、巨噬细胞活化综合征、噬血细胞性淋巴组织细胞增生症等CAR-T输注相关的直接不良反应,以及靶抗原丢失或下调导致的疾病复发,在一定程度上限制了CAR-T疗法的应用。

5. 治疗限制

尽管CAR-T疗法在治疗血液肿瘤方面取得了显著效果,但长期随访研究表明,只有50%的患者能在三年后保持完全缓解。

六、前景与展望

虽然CAR-T疗法面临着诸多挑战,但是,随着肿瘤免疫学研究的深入和基因工程技术的发展,研究者正在尝试新方法来提升CAR-T疗法的疗效和普适性。

CAR-T产品制造工艺复杂,难以及时应用且治疗成本高昂。针对以上这些挑战,探索通用型CAR-T或现货型细胞疗法已成为免疫治疗领域的焦点。它的优势在于:T细胞不是取自患者,而是从健康志愿者的外周血提

取,或者由干细胞诱导分化出功能性T细胞。这些T细胞经过基因编辑或非基因编辑改造后,能扩增用于多位患者,实现了批量生产。同时,大幅缩短了制备时间,患者就诊后能及时输注“现货”。此项技术的难点是免疫排斥相关问题。基因编辑技术能对靶基因进行定点改造,比如敲除、敲入特定DNA片段,改变基因表达。2024年,上海长征医院风湿免疫科主任医师徐沪济团队完成了世界首个用供体CAR-T疗法成功治疗重症自身免疫病的临床试验,成果发表在*Cell*杂志上。

除此之外,研究人员还在探索多种策略,包括:用纳米技术输送靶向药物,提高CAR-T的靶向性和杀伤能力;与化疗药物联合治疗,协同增强抗肿瘤效果,通过不同机制全面靶向肿瘤,提高患者生存率;研制双靶点CAR-T(同时攻击两个癌蛋白),防止肿瘤“抗原逃逸”,适合治疗具有高度异质性的实体肿瘤;直接将CAR-T注射到肿瘤部位,减少全身不良反应;体内编辑CAR-T疗法,即利用递送载体技术精确地将编码CAR的基因片段输送到T细胞中,实现患者体内直接将T细胞转化为CAR-T。

CAR-T疗法代表了癌症治疗领域的一次重大突破,尽管存在许多挑战,但其在提高患者生存率和生活质量方面的潜力巨大。**药物与人**