

B细胞恶性肿瘤的嵌合抗原受体T细胞治疗

李婵，耿玉茹，栗伟娜，郝丽莎，倪蓓蓓*

石药集团中奇制药技术（石家庄）有限公司，河北 石家庄 050035

摘要：B细胞恶性肿瘤作为一类高度侵袭性和难治性的血液系统肿瘤，其治疗一直是临床上的重大挑战。近年来，嵌合抗原受体T细胞（CAR-T）疗法以其独特的靶向性和强大的抗肿瘤活性，在B细胞恶性肿瘤的治疗中展现出了巨大的潜力。本文综述了CAR-T疗法的兴起背景、基本原理、发展历程及其在B细胞恶性肿瘤中的研究进展，包括靶抗原的选择、临床研究进展、疗法的优化与改进等方面。同时，本文还探讨了CAR-T疗法在B细胞恶性肿瘤治疗中的局限性及未来发展方向，旨在为CAR-T疗法的进一步研究和临床应用提供参考。

关键词： 嵌合抗原受体T细胞（CAR-T）；B细胞恶性肿瘤；靶抗原；临床研究；优化改进；局限性；未来展望

Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy for B-Cell Malignancies

Li Chan, Geng Yuru, Li Weinan, Hao Lisha, Ni Beibei*

Shiyo Group Zhongqi Pharmaceutical Technology (Shijiazhuang) Co., LTD, Shijiazhuang, Hebei 050035

Abstract : As a class of highly aggressive and refractory hematological tumors, B cell malignancies have always been a major clinical challenge. In recent years, chimeric antigen receptor T cell (CAR-T) therapy has shown great potential in the treatment of B cell malignancies due to its unique targeting and powerful anti-tumor activity. This paper reviews the background, basic principle, development process and research progress of CAR-T therapy in B cell malignant tumors, including the selection of target antigen, clinical research progress, therapy optimization and improvement. At the same time, this paper also discusses the limitations and future development direction of CAR-T therapy in the treatment of B-cell malignant tumors, aiming to provide reference for further research and clinical application of CAR-T therapy.

Keywords : chimeric antigen receptor T cells (CAR-T); B cell malignancy; target antigen; clinical research; optimization and improvement; limitations; future outlook

引言

B细胞恶性肿瘤，包括T细胞淋巴瘤、T细胞白血病等，是一类起源于T淋巴细胞的恶性增殖性疾病。这类疾病具有高度的异质性和侵袭性，传统治疗手段如化疗、放疗及造血干细胞移植等往往难以达到根治效果，且患者预后较差。随着免疫学的快速发展和基因工程技术的日益成熟，CAR-T疗法作为一种新兴的免疫疗法，以其独特的靶向性、高效性和持久性，为B细胞恶性肿瘤的治疗带来了新的希望^[1]。本文旨 在全面梳理CAR-T疗法在B细胞恶性肿瘤中的研究进展，分析其面临的挑战与机遇，并展望其未来发展方向。

一、嵌合抗原受体T细胞（CAR-T）疗法的兴起与发展

嵌合抗原受体T细胞疗法，简称CAR-T疗法，是一种通过基因工程技术将识别肿瘤相关抗原的特异性受体（CAR）导入患者自体T细胞中，从而赋予T细胞新的靶向性和抗肿瘤活性的免

疫疗法。自20世纪90年代CAR概念首次提出以来，经过数十年的不断探索与优化，CAR-T疗法已逐渐从实验室走向临床，并在某些类型的血液系统肿瘤治疗中取得了显著疗效。特别是在急性淋巴细胞白血病（ALL）和非霍奇金淋巴瘤（NHL）的治疗中，CAR-T疗法已展现出极高的缓解率和生存率，成为这些疾病治疗领域的重要里程碑^[2]。

作者简介：

李婵（1987-），女，汉族，邢台沙河市，硕士研究生，副高，研究方向：细胞治疗研究；

耿玉茹（1988-），女，汉族，石家庄市，本科，副高，研究方向：纳米载药技术；

栗伟娜（1991-），女，汉族，石家庄市，硕士研究生，中级，纳米制剂分析；

郝丽莎（1993-），女，汉族，石家庄市，硕士研究生，中级，研究方向：纳米制剂研究；

通讯作者：倪蓓蓓（1985-），女，汉族，石家庄市，硕士研究生，副高，研究方向：纳米制剂研究。

二、CART疗法概述

(一) CART疗法的基本原理

CAR-T疗法的基本原理在于通过基因工程手段，将能够特异性识别肿瘤相关抗原的CAR基因转导入患者自体T细胞中，使这些T细胞获得新的靶向性。CAR通常由识别抗原的胞外区、跨膜区以及负责信号转导的胞内区三部分组成。当CAR-T细胞与表达相应抗原的肿瘤细胞相遇时，CAR的胞外区会与抗原结合，进而通过跨膜区将信号传递至胞内区，激活T细胞内的信号通路，促使T细胞增殖、活化并释放细胞因子，最终诱导肿瘤细胞凋亡或裂解。

(二) CART疗法的发展历程

CAR-T疗法的发展历程可以追溯到20世纪80年代末至90年代初，当时科学家们开始尝试将TCR基因转导入T细胞中以增强其抗肿瘤活性。然而，由于TCR的MHC限制性限制了其应用范围，科学家们逐渐将研究重点转向CAR的开发。随着基因工程技术的不断进步和对肿瘤免疫机制的深入理解，CAR的结构不断优化和完善，从最初的第一代CAR发展到如今的第四代CAR，其靶向性、安全性和有效性均得到了显著提升。目前，CAR-T疗法已成为血液系统肿瘤治疗领域的热点之一，并在多个临床试验中取得了令人瞩目的成果^[3]。

三、CART疗法在T细胞恶性肿瘤中的研究进展

(一) CD19靶点

1. 复星凯特抗CD19 CAR-T：阿基仑赛

复星凯特生物科技有限公司生产的阿基仑赛注射液（商品名：奕凯达）是中国首个获批的CAR-T药物，于2021年6月22日获得NMPA批准上市。该药物针对CD19靶点，主要用于治疗一线免疫化疗无效或在一一线免疫化疗后12个月内复发的成人大B细胞淋巴瘤（LBCL）。大B细胞淋巴瘤作为非霍奇金淋巴瘤的主要类型，具有高度的异质性，一线治疗后仍有大量患者面临复发风险。阿基仑赛的临床数据表明，其在中国复发难治性非霍奇金淋巴瘤患者中的疗效与全球一致，显著延长了患者的总生存期，并降低了死亡风险。特别是ZUMA-7研究的生存分析数据显示，阿基仑赛注射液较二线标准治疗方案（SOC）在死亡风险上降低了27.4%，为LBCL患者提供了新的治疗希望。

2. 药明巨诺的CD19 CAR-T：瑞基奥仑赛

紧随复星凯特之后，药明巨诺的瑞基奥仑赛注射液（relma-cel，商品名：倍诺达）于2021年9月3日获得NMPA批准上市，成为国产第二款获批的CAR-T产品。该药物同样针对CD19靶点，用于治疗经过二线或以上系统性治疗后复发或难治性大B细胞淋巴瘤的成人患者。瑞基奥仑赛的上市进一步丰富了国内CAR-T治疗的选择，为更多患者提供了生存的机会。其疗效和安全性在临床试验中得到了验证，展示了CAR-T疗法在复发难治性LBCL治疗中的巨大潜力。

(二) BCMA靶点

1. 南京驯鹿的抗BCMA CAR-T：伊基奥仑赛

南京驯鹿生物医药有限公司的伊基奥仑赛注射液（商品名：

福可苏®）于2023年6月30日获得NMPA批准上市，成为国内首款获批的靶向BCMA的自体嵌合抗原受体T细胞免疫治疗产品。该药物主要用于治疗复发或难治性多发性骨髓瘤成人患者，经过至少3线治疗后进展的患者群体。伊基奥仑赛通过体外基因修饰患者的自体外周血T细胞，表达靶向BCMA的CAR，回输后能够特异性识别并杀伤多发性骨髓瘤细胞。其上市不仅为中国细胞治疗领域增添了重要里程碑，也为复发或难治性多发性骨髓瘤患者提供了新的治疗选择。

2. 奇传奇生物的抗BCMA CAR-T：西达基奥仑赛

传奇生物是全球首批以BCMA为靶点设计CAR-T疗法的公司之一，其研发的西达基奥仑赛在全球范围内取得了显著成就。该药物于2022年2月获得FDA批准上市，随后在欧盟和日本也相继获批。西达基奥仑赛的临床数据表明，其在复发或难治性多发性骨髓瘤患者中显示出良好的疗效和安全性，为这类难治性疾病患者提供了新的治疗途径。传奇生物与杨森公司的合作，进一步推动了BCMA CAR-T疗法的全球发展，为多发性骨髓瘤的治疗带来了革命性的变化。

CART疗法在CD19和BCMA两个靶点上取得了显著的研究进展，为B细胞恶性肿瘤患者提供了新的治疗选择。复星凯特的阿基仑赛和药明巨诺的瑞基奥仑赛在CD19靶点上取得了突破，为复发难治性大B细胞淋巴瘤患者带来了生存的希望。而南京驯鹿的伊基奥仑赛和传奇生物的西达基奥仑赛则在BCMA靶点上展现了卓越的疗效，为复发难治性多发性骨髓瘤患者提供了新的治疗策略。这些成果的取得，不仅丰富了国内CAR-T治疗的市场，也为全球细胞免疫治疗领域的发展做出了重要贡献。

(三) CART疗法的优化与改进

1. 第二代、第三代CAR-T细胞的开发

在CAR-T疗法的持续优化与创新征途中，第二代与第三代CAR-T细胞的开发标志着这一领域的重要里程碑。相较于初代CAR-T细胞，第二代产品通过巧妙地融入共刺激信号分子（如CD28或4-1BB），实现了关键性的性能跃升^[6]。而第三代CAR-T细胞则在此基础上迈出了更为大胆的一步，它们不仅仅局限于单一或双重的共刺激信号增强，而是开启了结构创新的新篇章。通过引入“安全开关”等先进设计，研究者们赋予了CAR-T细胞前所未有的可控性^[7]。

2. 共刺激信号分子的选择与作用

在CAR-T疗法的深度优化与精进探索中，共刺激信号分子的精准选择与巧妙运用成为提升治疗效果与安全性的关键策略^[8]。这些分子不仅是CAR-T细胞活化、增殖与持久性的重要推手，更是其功能特性精细调控的“调节器”。CD28共刺激信号分子以其对CAR-T细胞初始活化和增殖能力的显著增强作用而备受瞩目。在CAR-T细胞遭遇肿瘤抗原时，CD28的及时介入如同启动了细胞内的“加速引擎”，促使CAR-T细胞迅速响应并大量增殖，从而在短时间内形成强有力的抗肿瘤攻势。这种快速而强烈的反应对于早期控制肿瘤生长至关重要^[9]。

3. 提高CAR-T细胞在体内的稳定性和持久性

在CAR-T疗法的前沿探索中，提升CAR-T细胞在体内的

稳定性和持久性成为优化治疗效果的核心议题。这一挑战促使研究者们从多个维度出发，寻求创新解决方案。基因编辑技术的引入，特别是CRISPR/Cas9等高效工具的应用，为CAR-T细胞的改造提供了前所未有的精准度^[10]。通过敲除CAR-T细胞中的TCR基因或HLA基因等关键分子，研究者们有效降低了CAR-T细胞被宿主免疫系统识别并清除的风险。这一策略不仅延长了CAR-T细胞在体内的存活时间，还增强了其抗肿瘤活性的持续性，为患者带来了更长的无进展生存期。

四、总结

综上所述，CAR-T疗法在B细胞恶性肿瘤治疗中具有广阔的应用前景和巨大的发展潜力。然而，要实现其临床应用的最大化和最优化，还需要在靶抗原选择、CAR结构优化、治疗策略创新以及安全性和伦理问题等方面进行深入研究和探索。相信随着科学技术的不断进步和临床实践的积累，CAR-T疗法将为更多B细胞恶性肿瘤患者带来福音。

参考文献

- [1] 顾天宁, 朱萌, 黄河, 等. B细胞恶性肿瘤经CAR-T细胞治疗后复发: 挑战与未来(英文) [J]. Journal of Zhejiang University-Science B(Biomedicine & Biotechnology), 2022, 23(10):793-812.
- [2] 吴晓晨, 何珊, 卢俊. T细胞恶性肿瘤的嵌合抗原受体T细胞治疗研究进展[J]. 世界临床药物, 2022, 43(08):961-966.D
- [3] 马红梅, 高洁, 王澎, 等. CAR-T细胞免疫疗法在血液系统恶性肿瘤治疗的研究进展[J]. 沈阳药科大学学报, 2021, 38(S1):144.
- [4] 代展青, 常峰, 黄严琴, 等. 嵌合抗原受体T细胞免疫疗法治疗2种血液恶性肿瘤药物经济学的系统评价[J]. 中国新药杂志, 2021, 30(04):377-384.
- [5] 李凯. 流式细胞术中检测外周血T细胞亚群对于恶性肿瘤患者的运用效果[J]. 黑龙江医学, 2018, 42(07):701-702.
- [6] 徐慧, 明静, 陈二玲, 等. CD19嵌合抗原受体T细胞治疗B细胞血液系统恶性肿瘤临床反应单组率的Meta分析[J]. 中国循证医学杂志, 2018, 18(03):314-321.
- [7] 钟贞, 张良满. 嵌合抗原受体的T细胞免疫疗法治疗B淋巴细胞血液恶性肿瘤的护理[J]. 现代临床护理, 2018, 17(02):45-49.
- [8] 喻南州. B细胞恶性肿瘤中CAR-T治疗相关高铁蛋白血症的临床特征及其预后分析[D]. 华中科技大学, 2023.
- [9] 徐丽, 万滢, 阮海涛, 等. CAR-T序贯治疗难治/复发B细胞恶性肿瘤患者不良反应的护理[J]. 护理学杂志, 2020, 35(23):25-27.
- [10] 刘亚丹, 伍玥, 韩双印. CD19与B细胞恶性肿瘤的免疫治疗[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2015, 22(01):99-103.