

CAR-T疗法：自身免疫性疾病的“细胞重启”革命

◎中国人民解放军陆军军医大学第二附属医院 安清/李元朝

当免疫系统倒戈，将身体正常的组织器官视为敌人并发起无休止的攻击时，自身免疫性疾病便发生了。自身免疫性疾病是一大类疾病，包括系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎、系统性硬化病（硬皮病）等。这些传统上需要终身服药控制的顽疾，如今迎来了一项颠覆性的治疗曙光——CAR-T疗法。

昔日，CAR-T疗法因治疗白血病、淋巴瘤等疗效显著而成为“明星疗法”。如今，其在治疗自身免疫性疾病方面也展现出令人振奋的潜力：它不仅能迅速平息“免疫内战”，更能为患者带来长期甚至永久的“无药缓解”。

华丽转身：从抗癌“导弹”到免疫“调解员”

CAR-T全称为“嵌合抗原受体T细胞免疫疗法”，是通过基因改造患者自身的T细胞，使其能精准识别并攻击癌细胞的一种个性化癌症治疗手段。

用于癌症治疗的过程中，科学家产生一个大胆设想：如果CAR-T能精准清除癌细胞，那它是不是也能清除那些错误攻击自身的免疫细胞？于是，科学家将目光投向了自身免疫性疾病的“肇事者”——那些产生错误攻击自身的抗体的B细胞。在给CAR-T细胞装备上能识别B细胞表面标志（如CD19）的“导航头”后，它们便能精准地追踪并清除免疫细胞中的“叛军”，从根源上切断自身抗体的产生。与需要长期服用且可能带来全身性副作用的激素或免疫抑制

剂不同，CAR-T疗法追求的是根源性的干预。

疗效初显：从“终身服药”到“无药缓解”的突破

CAR-T治疗过程分为四个关键步骤：采集患者T细胞、基因改造装备CAR“导航头”、体外扩增CAR-T细胞、回输患者体内执行清除任务。这些改造后的细胞进入人体后，会特异性识别并清除表达CD19的B细胞。

近年来，多项早期临床研究的结果震惊了学界，为无数难治性患者带来了希望。最为典型的自身免疫性疾病是系统性红斑狼疮，被称为“不死的癌症”，不少人喜爱的演员周海媚就是因长期受累于系统性红斑狼疮而故去。一项发表在国际权威期刊的针对传统治疗无效的重症系统性红斑狼疮患者研究中，在采用靶向CD19的CAR-T细胞治疗后，全部入组患者均在3个月内达到了无需任何药物的完全临床缓解——临床表现消失，血液中的特异性自身抗体检测转为阴性。治疗后，患者体内被清除的B淋巴细胞谱系在数月后开始自然重建，然而，这些新生的B细胞并没有重蹈

覆辙，不再攻击自身组织，从而使患者在超过一年的随访期内持续保持无复发状态。这一现象超越了单纯的“细胞清除”，强烈提示该疗法可以为患者重新建立全新的、更为健康的免疫稳态。

类似的成功案例已在其他多个自身免疫性疾病中复现，如，系统性硬化病（硬皮病）、类风湿性关节炎及抗合成酶综合征等疾病中，CAR-T疗法也取得了令人瞩目的初步成功，其临床症状可以得到明显缓解，且多数能实现长期无药缓解。

优势与挑战并存：一场需要精密调控的“重启”

虽然CAR-T疗法在自身免疫性疾病的治疗中展现出独特优势，但在“重建”免疫系统的过程中也伴随着必须严肃对待的挑战。

安全性风险：主要副作用是细胞因子释放综合征和可能的免疫效应细胞相关神经毒性综合征。所幸，在自身免疫性疾病的治疗中，由于靶细胞负荷较低，这些反应的严重程度普遍低于在癌症治疗中。

感染风险：清除B细胞会暂时削弱体液免疫，可能增加感染风险，需要通过免疫球蛋白替代等措施进行预防和管理。

长期不确定性：免疫系统被“重建”后，其长期的稳定性、是否会带来未知影响等，仍需要数十年的随访验证。

可及性与成本：目前制备过程复杂，价格极为昂贵，是普及的主要障碍。

总的来说，从抗癌战场到免疫调解，CAR-T疗法的这一跨界应用，不仅为自身免疫性疾病患者带来了新希望，更深刻地改变了我们对免疫系统可塑性的理解。☺