从“天价神话”到“平民希望”：国产通用型CAR-T如何破解自免病治疗困局？

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/41469.html

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

从“天价神话”到“平民希望”：国产通用型CAR-T如何破解自免病治疗困局？。
近日，华东师范大学刘明耀教授与杜冰教授团队在Frontiers of Medicine期刊上发表了题为《靶向B细胞的CAR-T疗法治疗自身免疫性疾病》（B cell targeted CAR-T therapy for autoimmune diseases）的综述论文，系统梳理了靶向B细胞的嵌合抗原受体T细胞（CAR-T）疗法在自身免疫性疾病领域的前沿进展。

自身免疫性疾病，如系统性红斑狼疮（SLE）、多发性硬化症（MS）、类风湿性关节炎（RA）等，长期困扰着全球数亿患者。传统免疫抑制药物虽能缓解症状，却无法根治疾病，且长期使用会带来感染和恶性肿瘤等严重风险。B细胞作为产生自身抗体的罪魁祸首，在发病机制中扮演核心角色，但现有靶向B细胞的单克隆抗体药物如利妥昔单抗往往无法彻底清除组织深处或特定亚群的致病性B细胞，疗效有限且易复发。

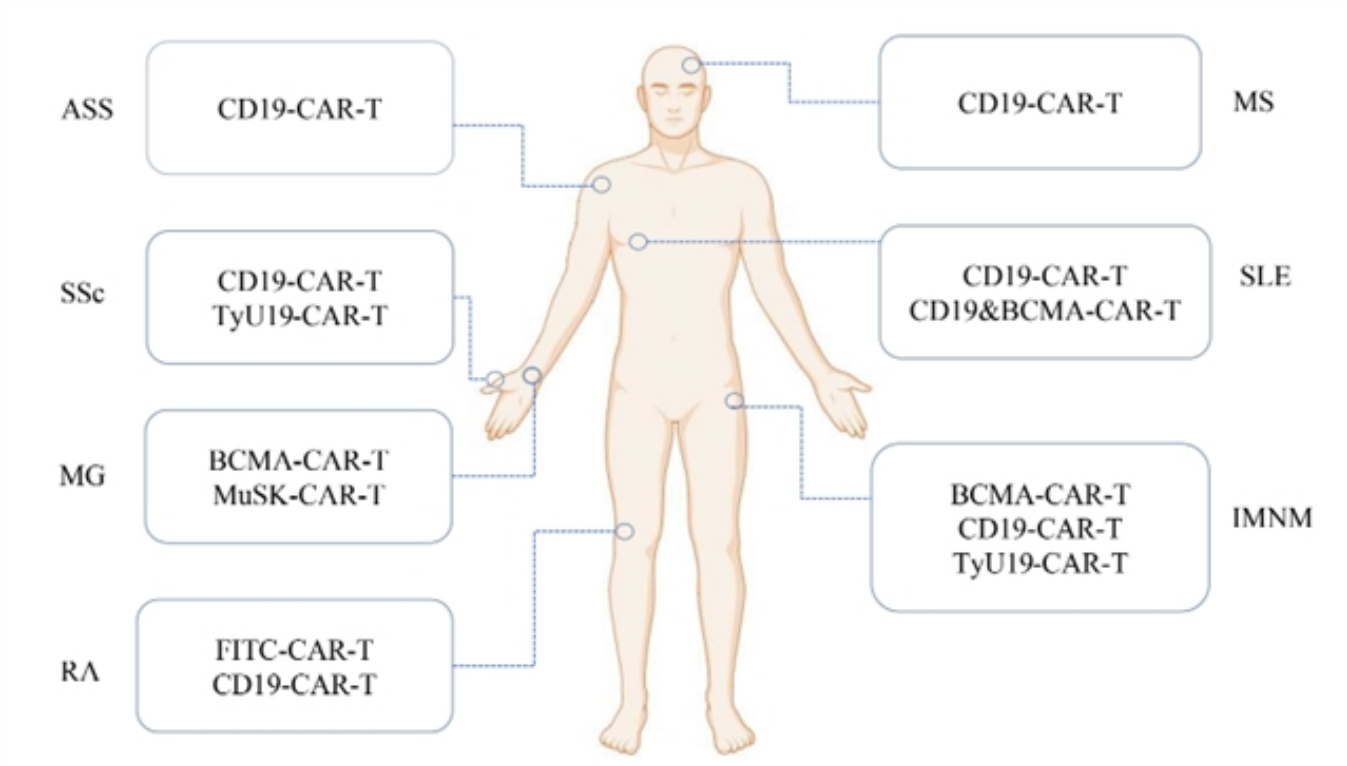


图1 CAR-T细胞疗法在自身免疫性疾病中的应用。ASS，抗合成酶综合征；SSc，系统性硬化症；MG，重症肌无力；RA，类风湿性关节炎；MS，多发性硬化症；SLE，系统性红斑狼疮；IMNM，免疫介导坏死性肌病。

面对这一挑战，此前主要用于B细胞相关血液肿瘤治疗的CAR-T疗法通过基因改造T细胞，使其精准识别并杀伤表达特定表面抗原（如分化簇19（CD19）或B细胞成熟抗原（BCMA））的B细胞，实现了对异常免疫系统的深度耗竭与重置。临床数据显示，在接受CD19 CAR-T治疗的难治性SLE患者中，抗双链DNA（dsDNA）抗体水平从>5000U/mL骤降至4U/mL，补体水平恢复正常，且29个月内症状持续缓解。同时，在重症肌无力和免疫介导坏死性肌病患者中，BCMA靶向CAR-T同样展现出快速、持久的肌肉功能恢复和自身抗体清除效果。此外，新型通用型CAR-T产品TyU19通过CRISPR基因编辑技术敲除多个免疫排斥相关基因，甚至可实现无需淋巴细胞清除的给药模式，有望大幅降低治疗前的化疗负担。

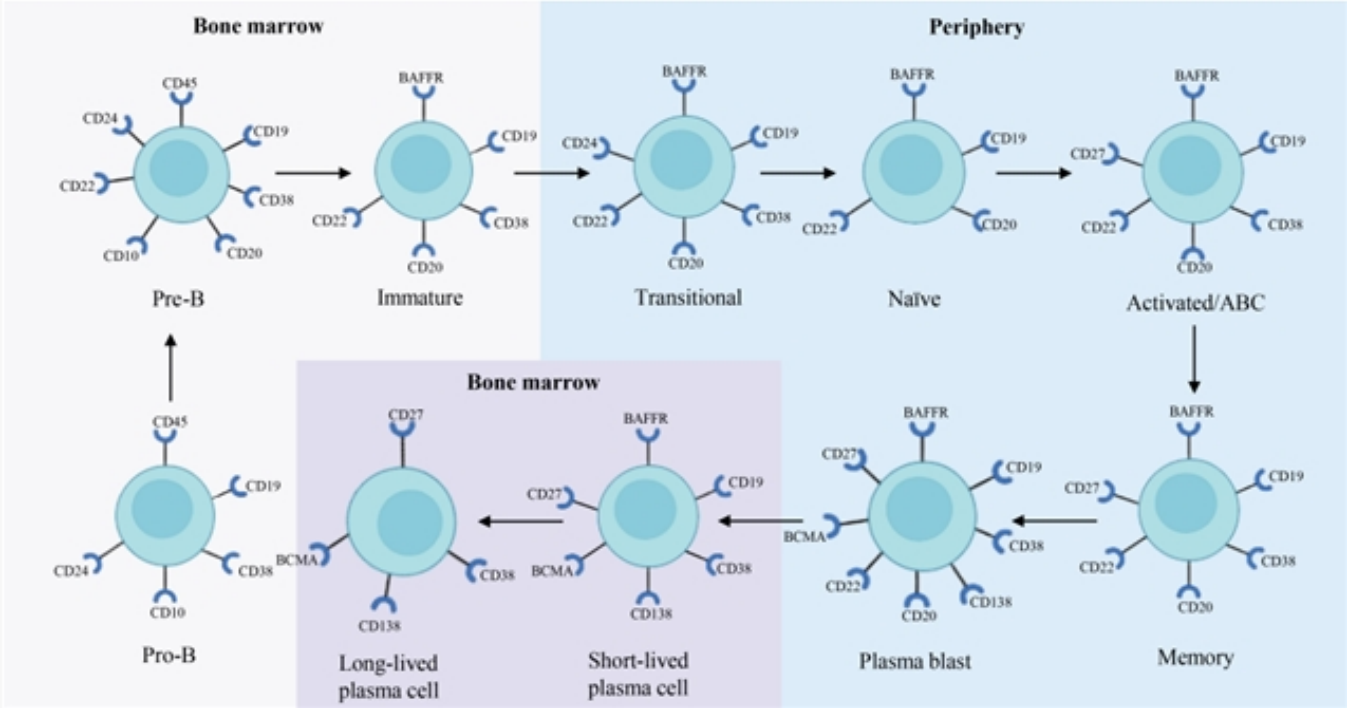


图2 B细胞发育过程中表面标志物表达的变化。

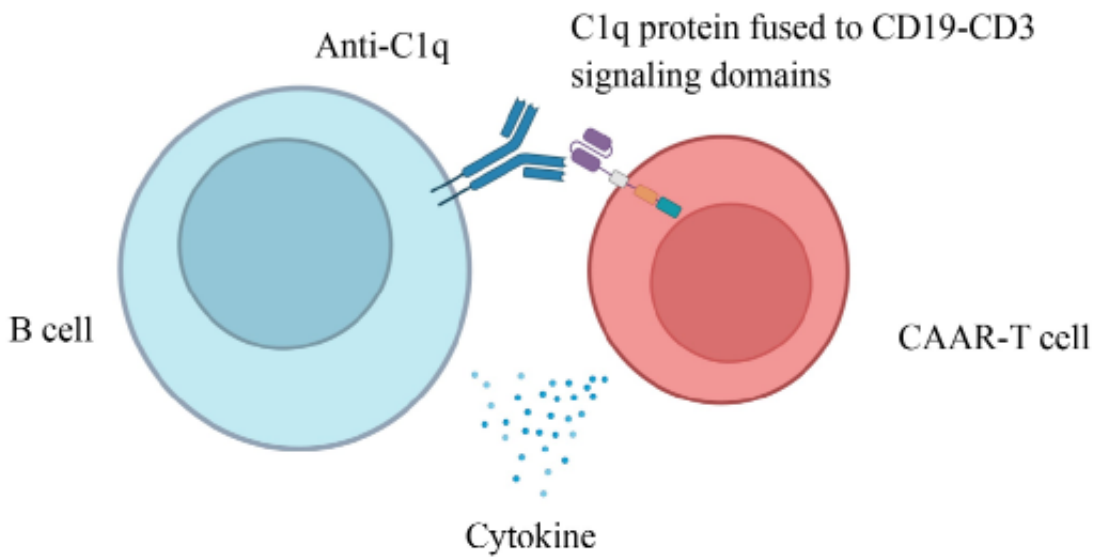


图3 用于抗原特异性B细胞清除的嵌合自身抗体受体（CAAR）T细胞策略。

然而，尽管前景广阔，CAR-T疗法在迈向广泛临床应用前仍面临三大核心瓶颈：

首先是难以逾越的经济鸿沟。受限于高度定制化的自体来源、复杂的制备工艺、漫长的生产周期以及核心物料依赖进口等因素，目前商业化CAR-T产品的单次治疗费用普遍高达数百万元人民币级别（中国约15万至46.5万美元），远超普通家庭的承受能力，导致绝大多数患者因经济原因被拒之门外，极大地限制了该疗法的可及性。

其次是不可忽视的临床安全风险。尽管在目前已报道的自身免疫性疾病临床应用中，观察到的细胞因子释放综合征（CRS）多为轻中度且可控，但参照肿瘤治疗领域的经验，CAR-T细胞在体内大量扩增时仍存在发生严重免疫相关毒性（如重度CRS、免疫效应细胞相关神经毒性综合征（ICANS））的潜在风险。此外，由于靶点识别的复杂性，脱靶效应及罕见的继发恶性肿瘤风险也需持续监测，这要求治疗必须在具备高水平监护条件的顶级医疗中心进行，进一步提高了准入门槛。

最后是严苛的患者身体条件限制。传统的自体CAR-T疗法通常要求患者在回输前接受淋巴细胞清除化疗作为预处理，部分方案强度较高，这对于本就饱受疾病折磨、体质虚弱的晚期或高龄患者而言往往难以耐受。不过，TyU19为代表的新型通用型CAR-T产品已尝试降低预处理强度的可行性，有望逐步降低这一门槛，使更多患者获得治疗机会。

成本、安全与预处理耐受性这三大挑战相互交织，构成了当前阻碍CAR-T疗法大规模临床推广的现实壁垒。

面对国内庞大的患者群体和长期依赖进口药物带来的沉重负担，CAR-T疗法的国产化不仅是响应国家生物经济发展规划中关于细胞治疗与基因编辑技术攻关的生动实践，更是解决我国自身免疫性疾病治疗痛点的必由之路。以华东师范大学与本土企业联合研发的通用型产品为例，该技术由基础研究和临床转化共同驱动创新，通过降低制备成本与提升安全性，有望打破进口垄断，填补国内难治性自身免疫病根治性疗法的空白。这将有力推动我国医药产业从仿制向原创转型，实现

医疗产业升级与民生健康的双赢。（来源：EngineeringJournals微信公众号）

相关论文信息：https://journal.hep.com.cn/fmd/EN/10.1007/s11684-025-1191-x

特别声明：本文转载仅仅是出于传播信息的需要，并不意味着代表本网站观点或证实其内容的真实性；如其他媒体、网站或个人从本网站转载使用，须保留本网站注明的“来源”，并自负版权等法律责任；作者如果不希望被转载或者联系转载稿费等事宜，请与我们接洽。
作者：刘明耀等 来源：《医学科学》

更多 科学进展 请访问 https://www.iikx.com/news/progress/

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，爱科学iikx.com转发