·专家论坛·

嵌合抗原受体T细胞疗法治疗自身免疫性疾病的研究进展

马楚韵，毛建华

【摘要】 自身免疫性疾病（AID）是全球免疫系统疾病领域面临的严峻挑战之一，我国 AID 新发患者不断增加。嵌合抗原受体T（CAR-T）细胞疗法通过基因工程改造T细胞，使其表达嵌合抗原受体（CAR），从而能够特异性识别并清除靶抗原细胞，在肿瘤免疫治疗领域取得了革命性的进展。本文旨在介绍 CAR-T 细胞疗法在 AID 中的疗效与安全性，分析其临床应用的可行性。

【关键词】 自身免疫性疾病；嵌合抗原受体细胞疗法；系统性红斑狼疮
DOI:10.3969/j.issn.1671-0800.2026.03.001
【中图分类号】 R593　【文献标志码】 C　【文章编号】 1671-0800(2026)03-0221-04

自身免疫性疾病（autoimmunedisease，AID）是一类由于免疫耐受破坏，免疫系统异常攻击自身组织而导致器官或多系统损害的疾病。多种 AID，如系统性红斑狼疮（systemic lupus erythematosus，SLE）、系统性硬化（systemic scleredema，SSc）及自身免疫性肾脏病，其核心病理机制均涉及异常自身反应性 B 细胞。B 细胞通过产生自身抗体、分泌炎症性细胞因子及作为抗原递呈细胞激活 T 细胞，在疾病发生和维持中发挥关键作用[1]；因此，靶向清除或重塑 B 细胞被认为是治疗 AID 的重要策略。嵌合抗原受体 T（chimeric antigen receptor T，CAR-T）细胞自问世以来，在肿瘤免疫治疗领域取得了革命性进展[2-3]。近年来，随着对 AID 免疫病理机制认识的不断深入，CAR-T 细胞疗法的应用逐步从肿瘤领域拓展至 AID，并取得了一系列突破性进展。本文总结 CAR-T 细胞治疗 AID 的研究进展，评估其疗效与安全性，分析其临床应用的可行性，并讨论当前面临的主要挑战及未来发展方向。

1　CAR-T 细胞疗法的概述

CAR-T 细胞疗法是一种新兴的治疗 AID 的方法，其通过基因工程改造T细胞，使其表达嵌合抗原受体（CAR），从而能够特异性识别并清除靶抗原细胞，是 B 细胞恶性肿瘤免疫治疗的重要突破[4]。基于 B 细胞在多种 AID 中的关键致病作用，CAR-T 细胞疗法近年来逐步被引入 AID 的治疗研究。与传统的糖皮质激素、免疫抑制剂及单克隆抗体相比，CAR-T 细胞疗法具有靶向性强、作用持久及潜在减少长期用药需求等优势，显示出在 AID 治疗中的广阔应用前景。

2　CAR-T 细胞疗法的发展

CAR-T 细胞自问世以来，在制备流程和应用模式上不断迭代，逐步形成了自体 CAR-T、通用型 CAR-T 及体内 CAR-T 三种代表性策略。三者在细胞来源、制备复杂度、安全性及可及性等方面各具特点，为 CAR-T 细胞在 AID 中的探索提供了多样化技术路径。

2.1　自体CAR-T细胞疗法　自体CAR-T细胞以患者自身 T 细胞为来源，经体外基因工程改造后回输体内，可实现不依赖主要组织相容性复合体（major

基金项目：国家自然科学基金区域创新发展联合基金项目（U25A2035）；重大疑难疾病中西医临床协作项目（ZDYN-2024-A-098）

作者单位：310052 杭州，浙江大学医学院附属儿童医院
通信作者：毛建华，主任医师，教授，博士研究生导师，国务院政府特殊津贴获得者。中华医学会儿科分会肾脏学组顾问，中国医师协会儿科学分会肾脏病专家委员会副主任委员，浙江省医学会肾脏病分会副主任委员，浙江省医学会儿科学分会肾脏学组组长。Email：maojh88@zju.edu.cn

histocompatibility complex，MHC）的特异性靶向杀伤。随着对 T 细胞激活及功能调控机制认识的深入，CAR-T 技术由第一代概念验证阶段，发展为在体内持久性和临床疗效上显著提升的第二代[5-7]，并进一步演进为整合多重共刺激信号和功能模块的新一代 CAR-T[8-9]。多项临床研究表明，自体 CAR-T 在 AID 中可实现深度 B 细胞清除，具有良好的疗效和安全性[10-14]，是目前临床证据最充分的 CAR-T 应用形式。

2.2　通用型 CAR-T 细胞疗法　通用型 CAR-T 细胞以健康供体 T 细胞为来源，通过基因工程改造表达抗原特异性 CAR，并经 CRISPR-Cas9 等技术敲除 T 细胞受体或 *HLA* 等基因，以降低免疫排斥及移植物抗宿主病风险。该策略在一定程度上克服了自体 CAR-T 制备周期长、成本高及患者来源细胞质量差异等局限，有望推动 CAR-T 疗法的标准化、现货化和规模化应用[15-17]。

2.3　体内 CAR-T 细胞疗法　体内 CAR-T 技术通过病毒载体或脂质纳米颗粒等递送系统，将 CAR 编码序列直接递送至患者体内 T 细胞，在体内完成基因改造并生成 CAR-T，从而避免体外细胞采集和加工流程。相较传统 CAR-T 策略，该技术有望进一步缩短治疗周期、降低成本，并提高治疗可及性。已有研究在 SLE 患者体内成功诱导 CAR-T 细胞生成，并实现 B 细胞清除[18]，为其在 AID 中的应用提供了初步临床依据，但其长期疗效及安全性仍需进一步验证。

3　CAR-T 细胞的临床应用

3.1　CAR-T 细胞疗法在 SLE 中的应用　SLE 是一种以 B 细胞异常活化及自身抗体持续产生为核心机制的全身性 AID。基于 B 细胞在其发病机制中的核心作用，CAR-T 细胞疗法近年来逐步被引入 SLE 的临床研究和治疗探索中。2021 年，Mougiakakos 等[10]首次报道将 CD19 靶向自体 CAR-T 细胞应用于 1 例 20 岁难治性 SLE 女性患者，CAR-T 细胞回输 5 周内，患者抗双链 DNA 抗体水平下降，补体 C3、C4 水平恢复正常，临床症状改善，SLE 疾病活动指数（SLEDAI）评分降低。该研究首次在临床层面验证了 CAR-T 细胞治疗 B 细胞介导 AID 的可行性。随后，该研究扩展至 5 例难治性 SLE 患者，所有患者在治疗 3 个月后均达到 DORIS 标准定义的疾病缓解，并在较长随访期内维持无药物缓解状态，总体耐受性良好，仅观察到轻度细胞因子释放综合征。研究还发现 B 细胞深度耗竭后新生的 B 细胞多为 $CD27^-$ 幼稚 B 细胞亚群，提示 CAR-T 疗法可能通过免疫重置机制实现持久缓解[13]。在此基础上，CAR-T 细胞的应用人群逐步拓展至儿童[19]。近期研究报道，2 例难治性 SLE 患儿在接受低剂量 CD19 靶向自体 CAR-T 细胞治疗后均获得显著临床改善及血清学缓解，治疗相关不良反应轻微且可控，提示其在儿童 SLE 中亦具有良好的疗效和安全性[20]。与此同时，CAR-T 的技术路径逐渐向通用化方向发展。研究报道使用同种异体 CD19 靶向 CAR-T 细胞（TyU19）治疗 4 例难治性 SLE 女性患者，所有患者在输注 1 周内实现外周 B 细胞深度清除，并重建以初始 B 细胞为主的 B 细胞亚群，随访 3 ～ 6 个月疾病活动度及多种自身抗体水平显著下降，仅发生 1 级细胞因子释放综合征，未观察到严重不良反应[21]。此外，随着体内基因递送技术的发展，体内 CAR-T 策略亦开始进入临床探索阶段。已有研究报道利用脂质纳米颗粒将 CD19 CAR mRNA 直接递送至 SLE 患者体内 $CD8^+$ T 细胞，成功诱导 CAR-T 细胞生成，并实现 B 细胞清除及临床指标改善，为进一步简化 CAR-T 治疗流程、提升治疗可及性提供了新的临床证据[21]。

3.2　CAR-T 细胞疗法在 SSc 中的应用　SSc 是一种以免疫异常、血管病变及进行性纤维化为特征的 AID，其中 B 细胞介导的自身免疫反应被认为在疾病发生和进展中发挥重要作用。基于 CAR-T 细胞在深度清除致病性 B 细胞方面的优势，近年来其在 SSc 中的临床应用逐步受到关注。2023 年，研究者首次报道将自体 CD19 靶向 CAR-T 细胞应用于重度难治性 SSc 患者。该研究纳入 1 例 60 岁重症弥漫型 SSc 男性患者，CAR-T 回输后第 7 天外周 B 细胞即完全耗竭，3 ～ 6 个月内自身抗体水平下降，皮肤、肺和心脏纤维化呈改善趋势，腕关节炎和雷诺现象明显缓解，且未观察到严重免疫相关不良事件[14]。该研究为 CAR-T 细胞治疗 SSc 提供了初步的临床可行性证据。随后，相关研究逐渐扩展病例数量并

延长随访时间。多项病例报告显示，接受CD19 CAR-T治疗的SSc患者在随访期间可维持较低疾病活动度，部分患者的改良 Rodnan 皮肤评分（mRSS）及炎症相关生物标志物持续改善，提示CAR-T细胞疗法不仅可抑制免疫活化，还可能对疾病相关纤维化过程产生间接影响[22]。在技术层面，通用型 CAR-T 在 SSc 的应用亦开始受到关注。2024 年，徐沪济团队首次报道健康供体来源的同种异体CD19靶向CAR-T 细胞用于 2 例弥漫型 SSc 患者的治疗。研究结果显示，异体CAR-T细胞可在患者体内有效扩增并实现持续B细胞耗竭，随访期间疾病活动指数、炎症水平及心肺等重要器官的纤维化指标均出现改善，且未观察到严重细胞因子释放综合征或移植物抗宿主病 [16]。尽管上述结果提示通用型 CAR-T 细胞疗法在有效性和安全性方面具有较大潜力，但其长期疗效及潜在迟发性不良反应仍有待进一步随访和系统研究。

3.3　CAR-T 细胞疗法在抗合成酶综合征（ASS）中的应用　ASS 是一类以抗 Jo-1 等抗体阳性、肌炎及间质性肺病为主要特征的自身免疫疾病。对于难治性 ASS 患者，传统免疫抑制治疗和抗 CD20 单克隆抗体疗效有限，迫切需要新的靶向策略，CAR-T细胞疗法为该疾病治疗提供了新思路。2023 年，研究首次报道 CD19 靶向自体 CAR-T 细胞治疗 1 例难治性 ASS 患者的案例。该患者既往对多种免疫抑制剂（包括利妥昔单抗）均无效，接受 CAR-T 输注后，患者在 6 个月内实现临床完全缓解，肌肉及肺部炎症显著改善，影像学病变消退，抗体滴度下降，免疫抑制药物停用。首次证明 CAR-T 在 ASS 中可行，并显示 B 细胞清除可有效改善肌炎及相关肺病[12]。随后又有多项临床研究显示 CAR-T 细胞治疗 ASS 有效。一项研究使用抗 CD19 CAR-T 细胞治疗 1 例重度难治性 ASS 患者，治疗后患者肌炎、肺功能和肌外病变明显改善，肌酶水平与抗 Jo-1 抗体滴度持续下降，并维持 150 余日的无药物缓解 [23]。另一项研究通过抗 CD19 CAR-T 细胞清除 B 细胞联合吗替麦考酚酯抑制 $CD8^+$T 细胞，使 1 例利妥昔单抗和硫唑嘌岭耐药患者获得持续 8 个月的临床和血清学缓解，且安全性良好，全程仅发生 1 级细胞因子释放综合征[11]。总体而言，CAR-T 细胞治疗难治性 ASS 展示出显著疗效及安全性；但也存在作用机制尚未完全明确，现有研究样本量较小、随访时间较短等问题，有待进一步扩大研究规模并延长随访时间以验证 CAR-T 细胞治疗的长期疗效及安全性。

4　CAR-T 细胞疗法面对的挑战和未来发展方向

CAR-T 细胞疗法正在推动 AID 治疗从长期、非特异性免疫抑制向精准免疫重塑的转变，但其真正实现广泛应用仍面临以下挑战。首先，AID 患者预期生存期较长，CAR-T治疗的长期疗效、安全性及免疫系统重建模式仍需通过多中心、长期随访研究进行系统评估，并建立更合理的风险分层与随访策略。其次，AID在致病免疫细胞谱系、抗原表达及组织微环境方面具有显著异质性，未来CAR-T的设计理念将由单一靶点清除向多靶点协同调控转变。已有研究报道采用 BCMA-CD19、BCMA-CD70 等复合 CAR-T，实现对自身抗体产生及异常免疫激活环节的协同干预，从而提高缓解深度并降低复发风险[24]。而且在技术层面，通过优化 CAR 结构功能域，引入逻辑门设计、安全开关 CAR，不仅可增强靶向精确性和治疗持久性，还可能在维持免疫重置效应的同时最大限度降低细胞因子释放及组织损伤等毒性反应[25]。此外，治疗模式的革新将是推动 CAR-T 进入 AID 常规治疗体系的关键。通用型 CAR-T、体内 CAR-T 及 CAR-NK 等新策略，凭借更短的制备周期、更低的成本及现货化潜力，为满足 AID 患者的治疗需求提供了现实路径 [26-27]。随着研究领域的持续拓展，CAR-T 在自身免疫性肾脏病等器官特异性疾病中的应用亦显示出诱导深度更优、持久免疫重置的潜力 [28]。总体而言，未来 CAR-T 细胞疗法在 AID 中的发展将更加注重安全可控、精准调节及长期获益，其临床定位有望从最后手段逐步前移，形成以精准免疫重塑为核心的新的治疗策略。

利益冲突　所有作者声明无利益冲突

参　考　文　献

[1] Rubin S J S, Bloom M S, Robinson W H. B cell checkpoints in autoimmune rheumatic diseases[J].Nat Rev Rheumatol, 2019,15 (5):303-315.

[2] Larson R C, Maus M V. Recent advances and discoveries in the mechanisms and functions of CAR T cells[J].Nat Rev Cancer, 2021, 21(3): 145-161.

[3] Baker D J, Arany Z, Baur J A, et al. CAR T therapy beyond cancer: The evolution of a living drug[J]. Nature, 2023, 619(7971): 707-715.

[4] Abbasi S, Totmaj M A, Abbasi M, et al. Chimeric antigen receptor T (CAR-T) cells: Novel cell therapy for hematological malignancies[J]. Cancer Med, 2023, 12(7): 7844-7858.

[5] Yeku O O, Brentjens R J. Armored CAR T-cells: Utilizing cytokines and pro-inflammatory ligands to enhance CAR T-cell anti-tumour efficacy[J].Biochem Soc Trans, 2016, 44(2): 412-418.

[6] Tang X Y, SunY, Zhang A, et al. Third-generation CD28/4-1BB chimeric antigen receptor T cells for chemotherapy relapsed or refractory acute lymphoblastic leukaemia: A non-randomised, open-label phase I trial protocol[J].BMJ Open, 2016, 6(12): e013904.

[7] Lock D, Mockel-Tenbrinck N, Drechsel K, et al. Automated manufacturing of potent CD20-directed chimeric antigen receptor T cells for clinical use[J].Hum Gene Ther, 2017, 28(10): 914-925.

[8l Chmielewski M, Abken H. TRUCKs: The fourth generation of CARs[J]. Expert Opin Biol Ther, 2015, 15(8):1145-1154.

[9] Chmielewski M, Kopecky C, Hombach A A, et al. IL-12 release by engineered T cells expressing chimeric antigen receptors can effectively Muster an antigen-independent macrophage response on tumor cells that have shut down tumor antigen expression[J]. Cancer Res, 2011, 71(17):5697-5706.

[10] Mougiakakos D, Kronke G, Volkl S, et al. CD19-targeted CAR T cells in refractory systemic lupus erythematosus[J].N Engl J Med, 2021, 385(6): 567-569.

[11] Pecher A C, Hensen l, Klein R, et al. CD19-targeting CAR T cells for myositis and interstitial lung disease associated with antisynthetase syndrome[J]. JAMA, 2023,329(24):2154-2162.

[12] Müller F, Boeltz S, Knitza J, et al. CD19-targeted CAR T cells in refractory antisynthetase syndrome[J].Lancet,2023, 401(10379): 815-818.

[13] Mackensen A, Müller F, Mougiakakos D, et al. Anti-CD19 CAR T cell therapy for refractory systemic lupus erythematosus[J].Nat Med, 2022, 28(10): 2124-2132.

[14] Bergmann C, Müller F, Distler J H W, et al. Treatment of a patient with severe systemic sclerosis (SSc) using CD19-targeted CAR T cells[J].Ann Rheum Dis, 2023, 82(8):1117-1120

[15] Depil S, Duchateau P, Grupp S A, et al. ‘Off-the-shelf’ allogeneic CAR T cells: Development and challenges[J].Nat Rev Drug Discoyy, 2020, 19(3):185-199.

[16] Wang KB, Wu X, Tan B H, et al. Allogeneic CD19-targeted CAR-T therapy in patients with severe myositis and systemic sclerosis[J]. Cell, 2024, 187(18):4890-4904.

[17] Wang D D, Wang X B, Tan B H, et al. Allogeneic CD19-targeted CAR-T therapy in refractory systemic lupus erythematosus achieved durable remission[J]. Med, 2025,6(10):100749.

[18] Wang Q, Xiao Z X, Zheng X, et al. *In vivo* CD19 CAR T-cell therapy for refractory systemic lupus erythematosus[J].N Engl Med,2025, 393(15): 1542-1544.

[19] He X, Liu F, Lu M P, et al. Chimeric antigen receptor T-cell therapy in pediatric refractory systemic lupus erythematosus[J].Innov Med, 2025, 3(1):100119.

[20] He X, Hu B, Zhang Y Z, et al. Treatment of two pediatric patients with refractory systemic lupus erythematosus using CD19-targeted CAR T-cells[J].Autoimmun Rev,2025, 24(1):103692.

[21] Yang C M, Sun C Y, Tan B H, et al. Allogeneic anti-CD19 CAR-T cells induce remission in refractory systemic lupus erythematosus[J]. Cell Res,2025, 35(8):607-609.

[22] Auth J, Müller F, Volkl S, et al. CD19-targeting CAR T-cell therapy in patients with diffuse systemic sclerosis: A case series[J]. Lancet Rheumatol, 2025, 7(2): e83-e93.

[23] Taubmann J, Knitza J, Müller F, et al. Rescue therapy of antisynthetase syndrome with CD19-targeted CAR-T cells after failure of several B-cell depleting antibodies[J]. Rheumatology (Oxford), 2024, 63 (1):e12-e14.

[24] Zhang W L, Feng J, Cinquina A, et al. Treatment of systemic lupus erythematosus using BCMA-CD19 compound CAR[J]. Stem Cell Rev Rep, 2021, 17(6): 2120-2123.

[25] Wang Y H, Shao W X, Mao J H, et al. Overcoming resistance and relapse in CAR-T and CAR-NK cell therapies: From bench to bedside[J]. Research (Wash D C), 2026, 9:1068.

[26] Ye Q, Li W X, Lai M Y, et al. A new era in CAR-NK cell therapy: From technological innovations to clinical applications[J]. World J Pediatr, 2026, 22(1):12-59.

[27] Lai M Y, Shao W X, Mao J H, et al. Revolution in cell therapy:*in vivo* chimeric-antigen-receptor-T-cell therapy breakthroughs and promises for the future[J]. Research (Wash D C), 2025, 8:917.

[28] Gu R, Shen J Y, Zhang J Y, et al. Revolutionizing autoimmune kidney disease treatment with chimeric antigen receptor-T cell therapy[J]. Research (Wash D C), 2025, 8:712.

收稿日期：2026-03-04

（本文编辑：孙海儿）