

CAR-T 细胞治疗恶性肿瘤研究进展

李永超

苏州市相城区科技局 江苏苏州

【摘要】从近些年的临床经验来看，基于 CAR（嵌合抗原受体）为基础的细胞免疫属于恶性肿瘤临床治疗的全新研究方向，其特征是可以借助基因修饰特征获得携带识别肿瘤抗原特异性受体 T 细胞的功能，同时还能够赋予 T 细胞靶向杀伤活性功能，达到个性化的治疗。和传统 T 细胞免疫治疗方式相比，CAR 可以借助增进共刺激分子的信号实现对 T 细胞的强烈杀伤性作用，从而有效应对肿瘤具备免疫抑制为环境以及宿主免疫耐受功能。伴随着转化医学的持续深入研究，对于 CAR-T（嵌合抗原受体 T 细胞免疫治疗法）的免疫性治疗研究也在不断深入，这也为恶性肿瘤的临床治疗提供了全新方向。对此，本文简要分析 CAR-T 细胞治疗恶性肿瘤的研究进展。

【关键词】CAR-T 细胞；恶性肿瘤；研究进展

【收稿日期】2022 年 10 月 25 日 **【出刊日期】**2022 年 12 月 20 日 **【DOI】**10.12208/j.imrf.20220228

Research progress of CAR-T cells in the treatment of malignant tumors

Yongchao Li

Unit: Science and Technology Bureau of Xiangcheng District, Suzhou, Jiangsu Province

【Abstract】From the clinical experience in recent years, cellular immunity based on CAR (chimeric antigen receptor) belongs to a new research direction in the clinical treatment of malignant tumors, which is characterized by the ability to obtain the function of carrying and recognizing tumor antigen specific receptor T cells with the help of gene modification features, and at the same time, the ability to endow T cells with targeted killing activity to achieve personalized treatment. Compared with traditional T cell immunotherapy, CAR can achieve a strong killing effect on T cells by enhancing the signal of costimulatory molecules, so as to effectively cope with tumor with immunosuppressive environment and host immune tolerance. With the continuous in-depth research of translational medicine, the immunotherapy research of CAR-T (chimeric antigen receptor T cell immunotherapy) is also deepening, which also provides a new direction for the clinical treatment of malignant tumors. In this paper, we briefly analyze the research progress of CAR-T cells in the treatment of malignant tumors.

【Keywords】CAR-T cells; Malignant tumor; Research progress

引言

CAR-T 属于近些年快速发展的一种肿瘤过继性免疫治疗方式，与其他免疫治疗方式有着较高相似性，其主要是通过患者自身免疫细胞实现对癌细胞的侵袭杀灭，和传统免疫治疗方式相比，这一种细胞治疗方式可以通过基因工程技术，基于逆转录病毒和慢病毒作为字啊提，直接将 mRNA 传导 T 细胞当中，可以为 T 细胞加入可识别肿瘤细胞的功能，并激活 T 细胞对于肿瘤细胞嵌合抗体，达到对 T 细

胞的扩增并回输至患者的体内，促使免疫细胞带有特异性的识别与肿瘤杀灭功能。对此，探讨 CAR-T 细胞治疗恶性肿瘤研究进展具备显著实践性价值。

1 CAR 结构与 CAR-T 的发展

1.1 CAR 的结构

CAR 属于人工构建融合基因编码的一种跨膜分子，其可以通过胞外区域、胞内区域以及跨膜区域构成^[1]。胞外区域主要负责抗原的识别，胞内区域则负责信号的传导，同时跨膜区域连接胞外、内区

域, 针对不同区域的设计会直接影响 CAR-T 的功能。膜外区域主要是通过单链可变片段构成抗原结合区, 其作用自安于特异性的识别并结合肿瘤细胞表面的抗原, 促使 CAR-T 对于肿瘤抗原带有非 MHC 限制性与高亲和力的识别特征。当前已经可设计多种肿瘤抗原的单链可变片段, 例如 CD19、CD20、EGFR、Her2/neu。跨膜区域的 T 细胞带有重要活化作用, 其对于跨膜区域不同设计会直接导入 CAR 基因的表达功能。近些年有研究认为, CD28 的跨膜区域表达在 CAR 中有着能力最高的表现, 当前设计常用于 CAR 跨膜区的有 H2-KB、CD4、CD7、CD28 等^[2]。膜内区域可以划分为细胞内信号传导区域, 细胞外、内区域的信号传导结构有着耦联关系, 例如 FcRy。在单链可变片段和识别抗原结合期间, 可以向着细胞内传导 TCR 信号。借助对细胞内区域的修饰改进, 能够让 CAR-T 细胞和肿瘤表面的抗原进行结合, 从而达到更加充分的激活, 从而形成强烈的免疫应答反应, 实现对肿瘤细胞的杀灭。

1.2 CAR-T 的发展

自从 1989 年国外研究者首次提出 CAR-T 细胞免疫治疗概念之后, 在白血病的临床治疗方面获得了突破性的发展, 在经历 20 多年不断的科研与转化, CAR-T 细胞治疗技术已经发展到了第三代。

第一代的 CAR-T 主要是将免疫球蛋白样的单链可变片段与 FcεRI 受体、CD3 复合物胞中结构域融合从而形成嵌合受体, 虽然其能够介导并实现对肿瘤细胞的杀灭, 但是无法转录增殖信号与诱导细胞因子的形成, 并且体内的持续时间相对较短^[3]。第二代主要是在 CAR-T 细胞当中加入了共刺激分子, 例如 CD27、CD28 以及 CD134 等。共刺激分子的加入能够发挥对应的效应作用, 例如增殖与细胞因子的形成。其中有关于 CD19 特异性的研究, 其结果认为第二代 CAR-T 细胞可用于晚期滤泡淋巴瘤患者的治疗, 可以有效缓解患者的疾病症状并且可以持续 32 周。第三代 CAR-T 细胞主要涉及到了耕读偶的共刺激分子结构域, 例如 OX40、4-1BB 以及可诱导共刺激分子, 这一些分子的加入能够显著提升 T 细胞的细胞毒活性、增值性和存活时间, 更有利于细胞因子的释放。有研究通过第三代的 CAR-T 细胞治疗难治性淋巴细胞白血病患者, 并基于低剂量的 CAR-T 细胞实行过继回输治疗, 发现体内的 CAR-T 细胞扩增率约为 1000 倍, 同时在血液、

骨髓当中可以保持至少 6 月的高水平状态, 骨髓当中白血病细胞可以被清除, 在治疗后患者的疾病症状缓解维持时间在 10 月左右。部分 CAR-T 细胞还带有一定的细胞记忆功能, 再次接触白血病细胞时还会出现快速相应。

2 CAR-T 的临床优势

CAR-T 可以通过基因工程技术方式为 T 细胞提供一个肿瘤细胞的识别嵌合抗体, 从而有效激发 T 细胞在体内抵抗肿瘤细胞的作用, 达到有效的癌细胞靶向杀灭作用。从目前 CAR-T 细胞的技术现状以及在肿瘤疾病治疗方面的经验来看, CAR-T 细胞治疗优势主要在于下面几个方面: 1、可以精准性的傻妹肿瘤细胞, 因为 CAR-T 细胞能够应用在基因修饰患者的自体 T 细胞, 其可以通过抗原抗体的结合, 有效应对肿瘤细胞并借助下调 MHC 的分子表达, 可以有效降低抗原递呈等类型的免疫逃逸, 可以促使肿瘤细胞无法逃逸^[4,5]; 2、多靶向的杀灭肿瘤细胞。CAR-T 能够通过中硫蛋白质抗原方式, 可以通过糖脂类非蛋白质的抗原作用, 可以有效扩展肿瘤抗原靶点范围; 3、杀伤范围更加广泛。CAR-T 可用于肿瘤细胞表达相同的肿瘤抗原, 其能够基于一种肿瘤抗原的 CAR-T 基因在建设完成后便可以被广泛应用; 4、肿瘤抑制持续时间较长。近些年新的 CAR-T 结构中因为加入了促进 T 细胞增殖和活化的基因序列, 可以确保 T 细胞能够在体内更好的进行增殖变化, CAR-T 细胞带有一定的免疫记忆功能, 并且还能够长期性在体内存活。

3 CAR-T 细胞的临床应用

3.1 血液系统肿瘤治疗中的应用

CAR-T 细胞对于血液系统疾病有着比较明显的治疗作用, 临床中认为 CD19 属于 B 细胞发育的必须成分, 所以在 B 细胞恶性肿瘤上有着较高表达, 但是在 B 细胞谱系以外则无表达。对于特异性靶向 CD19 的 CAR-T 细胞能够有效用于 B 细胞恶性肿瘤的治疗, 其主要涉及到难治性与复发性急性淋巴细胞白血病、淋巴瘤与淋巴细胞白血病等^[6,7]。目前美国 FDA 批准的产品也主要是以 CD19 靶向药物, 虽然抗 CD19 的 CAR-T 细胞治疗效果明显, 但是仍然有部分患者存在复发的风险。大多数的急性淋巴细胞白血病也存在高 CD22 表达。有研究开展了关于 CD22 的 CAR-T 细胞治疗研究, 选取了急性淋巴细胞白血病患者, 其结果显著完全缓解率达到了 73%,

并且研究中还发现抗原陶艺属于急性淋巴细胞白血病耐药发生的重要机制。但是和抗原丢失不同, CD22 的 CAR-T 细胞靶向治疗后复发率和 CD22 表达降低有直接关联。针对抗原逃逸的相关问题, 近些年也有许多研究尝试了关于靶向多种肿瘤的抗原治疗, 例如 CD19/CD22 的 CAR-T 细胞治疗^[8]。

3.2 实体瘤治疗中的应用

CAR-T 细胞对于难治性的淋巴细胞白血病以及非霍奇金淋巴瘤等恶性肿瘤有着较为明显的治疗作用, 但是对于实体瘤的整体治疗效果一般, 所以在实体瘤治疗方面的应用与推广仍然有着较大的挑战^{[9]-[10]}。因为实体瘤本身的组织较为紧密, 导致 CAR-T 细胞在实体瘤组织当中的浸润程度相对比较低。再加上实体瘤本身的免疫抑制微环境可能会导致 CAR-T 细胞发生衰竭, 以及 CAR-T 细胞治疗期间抗原逃逸问题的发生还会导致脱靶效应的形成, 所以整体治疗效果往往并不理想。

当前有部分企业开展了关于 CAR-T 细胞用于实体瘤的临床研究, 其主要的 CAR-T 细胞靶向是以表皮生长因子受体、癌胚抗原以及人表皮生长因子受体-2 等。基本研究结果认为 CAR-T 细胞可用于实体瘤治疗, 虽然疗效一般但是安全性较高^{[11]-[12]}。CAR-T 细胞对于实体瘤的治疗待解决问题之一便是强化 CAR-T 细胞对于实体瘤组织的浸润功能, 目前来看主要的研究与改进思路在于两个方面, 一方面在于借助传统肿瘤进行放疗, 先通过诱导实现对局部炎症反应的激发, 然后通过 CAR-T 细胞的介入达到对实体瘤的有效浸润。另一方面在于通过 CAR-T 细胞上导入趋化因子受体, 借助这一受体的引入促使微环境当中趋化因子受体进行结合, 从而让 CAR-T 细胞能够基于高度靶向性的实现对实体瘤部位的作用。从临床研究现状来看, 趋化因子受体的导入中 CXCR2 的 CAR-T 细胞在实体瘤杀灭方面的改善作用较为明显。CAR-T 细胞和免疫检查点的抑制剂与程序性下拨死亡受体进行治疗, 在抗肿瘤治疗效果方面与单纯 CAR-T 细胞治疗方式相比有着明显的优势, 这也是 CAR-T 细胞在实体瘤治疗方面的重要研究方向。

4 CAR-T 细胞治疗主要问题

4.1 炎症因子风暴表现

应用 CAR-T 细胞进行治疗可能会导致患者发生血清炎症因子水平快速提升的现象, 这一现象也

被称为炎症因子风暴, 其疾病症状影响主要包含体温上升、低血压、低氧血症与器官功能衰竭^[13]。炎症因子风暴的发生机制方面, 在 CAR-T 细胞的胞外和靶抗原进行结合时, 胞内信号域影响之下, CAR-T 细胞会在短时间内快速活化与增殖, 此时会大量的分泌炎症因子, 其主要包含白细胞介素-10、白细胞介素-6 以及 α 肿瘤坏死因子, 从而引发炎症因子毒性反应。从近些年的临床经验来看, 基于靶向 CD19 的 CAR-T 细胞治疗后, 有 71% 患者会发生炎症因子风暴, 症状以明显发热为主。

4.2 脱靶效应

基于靶向 B 细胞成熟抗原的 CAR-T 细胞作为案例进行分析, 对于这一类的 CAR-T 细胞其主要应用于多发性骨髓瘤, 但是在临床中仍然有部分患者存在复发风险^[14]。对这一现象进行研究后认为, 其可能是因为肿瘤细胞表面的靶向 B 细胞成熟抗原减少而导致的脱靶效应。CD139 属于细胞表面的常见糖蛋白, 其往往在多发性骨髓瘤患者中有着较高的表达。对于抗原逃逸的相关问题, 有研究人员制备了 CD139 与 B 细胞成熟抗原结合的 CAR-T 细胞, 同时发现其对于骨髓瘤的抵抗作用较为明显。为了更好的保障 CAR-T 细胞治疗精准性, 今后需要进一步研究多靶点 CAR-T 细胞。

4.3 中枢神经毒性

CAR-T 细胞治疗期间中枢神经毒性普遍和炎症因子风暴同时发生, 从临床经验来看其普遍是因为高水平炎症因子进入机体, 从而导致脑内环境遭受破坏而导致的并发症^[15]。针对 CAR-T 细胞治疗期间的中枢神经毒性问题, 目前单纯基于炎症依着你水平的测定并不能做到有效的预测, 所以也是今后的重点研究方向。

5 总结

综上所述, CAR-T 细胞属于恶性肿瘤的有效治疗方法, 自从 CAR-T 细胞治疗措施问世以来在临床中有着不断的尝试与应用。虽然 CAR-T 细胞对于部分恶性肿瘤的治疗效果显著, 但是治疗期间患者仍然存在炎症因子风暴、中枢神经毒性等较高的治疗风险, 所以在临床治疗期间仍然需要提高不良反应的管理。伴随着 T 细胞工程、基因编辑等各种先进技术的不断发展与成熟, 今后可能会涉及到更多类型的细胞, 例如诱导性多能干细胞、造血干细胞等类似的改造, 从而应用在其他疾病治疗中, 例如

传染性疾病、器官移植后排除反应等，从而展现 CAR-T 细胞的临床治疗优势与价值。

参考文献

- [1] 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.
- [2] 赵廷昱, 热扎依丁·尼亚孜, 刘凌翔. 肿瘤代谢在嵌合抗原受体 T 细胞治疗实体瘤中的应用[J]. 肿瘤代谢与营养电子杂志, 2022, 9(04):428-437.
- [3] 胡珂嘉, 黄玥, 胡永仙, 黄河. 嵌合抗原受体 T 细胞治疗血液系统恶性肿瘤研究进展[J]. 浙江大学学报(医学版), 2022, 51(02):192-203.
- [4] 张琪, 肖毅. CD19 嵌合抗原受体 T 细胞治疗 B 细胞血液肿瘤的复发机制及应对策略[J]. 白血病·淋巴瘤, 2022, 31(05):313-317.
- [5] 许卓, 唐铁军, 汤磊, 郭薇. 嵌合抗原受体 T 细胞的联合疗法在肿瘤治疗中的研究进展[J]. 现代免疫学, 2022, 42(03):243-247+272.
- [6] 李雯婕. 基于嵌合抗原受体 T 细胞的儿童实体肿瘤免疫治疗研究进展[J]. 国际儿科学杂志, 2022, 49(04):236-240.
- [7] 张棋琦, 祖成, 孟夜, 吕雨琦, 胡永仙, 黄河. BCMA 靶向的嵌合抗原受体 T 细胞治疗复发/难治多发性骨髓瘤患者发生肿瘤溶解综合征的危险因素[J]. 浙江大学学报(医学版), 2022, 51(02):144-150.
- [8] 唐露, 周芬, 梅恒. 恶性血液肿瘤嵌合抗原受体 T 细胞治疗后耐药与复发研究进展[J]. 白血病·淋巴瘤, 2022, 31(04):193-196.
- [9] 李护君, 徐开林. 嵌合抗原受体 T 细胞免疫治疗 T 细胞恶性肿瘤研究进展[J]. 中华血液学杂志, 2022, 43(04):349-352.
- [10] 张冠珣, 闾玉英, 李蓉蓉, 杨琦, 中心怡. 嵌合抗原受体 T 细胞治疗血液系统肿瘤患儿照顾者决策过程心理体验的质性研究[J]. 中国实用护理杂志, 2022, 38(11):863-867.
- [11] 明茜, 余秋霞, 张晓颖, 同茜雯, 徐金环, 王珏, 朱晓健, 王娜, 黄丽芳, 曹阳, 孟凡凯, 张东华, 张义成, 肖毅. 注射用盐酸美法仑在血液恶性肿瘤自体造血干细胞移植及其序贯嵌合抗原受体细胞治疗中的近期疗效及副作用[J]. 内科急危重症杂志, 2022, 28(01):28-31+85.
- [12] 陈芳, 宋宇航, 冯刚, 刘康. 嵌合抗原受体 T 细胞治疗非肿瘤疾病的研究进展[J]. 四川医学, 2022, 43(01):88-93.
- [13] 应志涛, 林宁晶, 吴梦, 马博, 王宏志, 曾纯, 马淑玲, 赵新玲, 谢彦, 刘卫平, 宋玉琴, 朱军. 北京大学肿瘤医院嵌合抗原受体 T 细胞治疗淋巴瘤全流程管理原则[J]. 白血病·淋巴瘤, 2021, 30(11):674-684.
- [14] 阳沐, 吴莉, 王季石. 纳米技术在嵌合抗原受体 T 细胞肿瘤免疫治疗中的应用进展[J]. 实用临床医药杂志, 2021, 25(21):128-132.
- [15] 李英楠, 都孟仪, 李成功, 张寅婧, 雒文静, 寇海明, 梅恒, 胡豫. 血液肿瘤患者回输嵌合抗原受体 T 细胞后 28 天内感染病原学和临床特征分析[J]. 中华血液学杂志, 2021, 42(09):739-746.

版权声明: ©2022 作者与开放获取期刊研究中心(OAJRC)所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。

<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



OPEN ACCESS