

# CAR-T 细胞治疗的研究进展

## Advances in CAR-T Cell Therapy

王祖铭

Zuming Wang

山东省青岛第二中学  
中国·山东 青岛 266000  
Qingdao No.2 Middle School in Shandong  
Province,  
Qingdao, Shandong, 266000, China

**【摘要】**随着医疗技术的发展,各国在基因重组技术的研究上也有了一定的进展,CAR-T 细胞治疗由于其在血液肿瘤疾病治疗中的重要作用,也越来越受到相关医学家和科学家的重视。论文就 CAR-T 细胞的结构、CAR-T 细胞免疫疗法在实体瘤中的研究进展以及 CAR-T 细胞免疫疗法的毒性做了简单分析,希望对中国的 CAR-T 细胞治疗的研究进程有所启示和帮助。

**【Abstract】**With the development of medical technology, some progress has been made in gene recombination technology in various countries. Because of its important role in the treatment of hematological tumors, CAR-T cell therapy has been paid more and more attention by relevant physicians and scientists. In this paper, the structure of CAR-T cells, the research progress of CAR-T cell immunotherapy in solid tumors and the toxicity of CAR-T cell immunotherapy are briefly analyzed. It is hoped that it will be helpful and enlightening to the research progress of CAR-T cell therapy in China.

**【关键词】**CAR-T 细胞;治疗;研究进展

**【Keywords】**CAR-T cells; treatment; research progress

**【DOI】**10.36012/pmr.v1i1.103

## 1 引言

嵌合抗原受体 T 细胞(Chimeric Antigen Receptor T-cells, CAR-T) 治疗指的是经过基因工程改造使 T 淋巴细胞呈现出特定的嵌合抗原受体,构建特异性的 CAP-T 细胞,从而达到识别肿瘤细胞靶向抗原,并且最终杀死肿瘤细胞的目的。同时,医学家经过一定的研究调查发现,CAR-T 细胞治疗在杀死肿瘤细胞的同时,也不容易引起移植物抗宿主反应,使得患者的耐受性保持良好。因此,其在中国的血液恶性肿瘤中的临床应用也越来越广泛。

## 2 CAR 的结构

CAR 的组成包括抗原识别区、T 细胞刺激区和跨膜区 3 个部分。其中,抗原识别区指的是由单链可变片段连接而成的抗原结合区,主要功能是可以识别出肿瘤细胞上的抗原,并且可以与之结合,增加 CAR-T 细胞对肿瘤抗原识别具有非主要组织相容性复合物限制性和高亲和力<sup>[1]</sup>;T 细胞刺激区指的是 T 细胞受体复合物的胞内部分 CD3,其主要作用是可以实现信号

的转导;跨膜区是连接抗原识别区和 T 细胞刺激区的中间枢纽,有利于 T 细胞的活化作用。

## 3 CAR-T 细胞免疫疗法在实体瘤中的研究进展

### 3.1 在神经母细胞瘤中的研究进展

神经母细胞瘤(Neuropblastoma, NB)通常在儿童病例中最为常见。神经母细胞瘤的主要来源是肾上腺,具有发病早、恶化速度快、预后程度差的特点。中国传统的治疗方式是进行手术切除,然后再通过化疗、放疗或者是造血干细胞移植等方法。虽然在一定程度上也得到了治疗效果,提高了神经母细胞瘤患儿的生存率,但是,这样的治疗方法在患者的预后方面还是很差。因此,采用 CAR-T 细胞免疫疗法是改善神经母细胞瘤患者治疗效果的必要措施。医学专家在对 CAR-T 细胞治疗的研究过程中逐渐发现,GD2 在神经母细胞瘤组织中呈高密度表达,而在其他神经源性肿瘤低密度表达,因此,相关医学专家已经将 GD2-CAR-T 细胞免疫疗法当作是治疗神经母细

瘤患者的最佳备选方案。同时,Chrystal U.Louis 等合成了 GD2-CAR-T 细胞治疗神经母细胞瘤患者,且在 EBV 特异性细胞毒性 T 淋巴细胞(EBV-CTL)和活化 T 细胞(ATC)中也表达了 2 种可以区分形式的 CAR,并且,医学专家也已经证实:表达 GD2-CAR (CAR-CTL)的 EBVCTL 在灌注早期相较于 GD2-CAR ATC(CAR-ATC)而言在传播效果上更好<sup>[2]</sup>。为此,医学专家也报道了在 19 例高危神经母细胞瘤患者中分别输注 GD2-CAR-T 细胞的长期临床和免疫学结果:其中,输注缓解 8 例,活动性疾病 11 例,而活动性疾病中又有 3 例完全缓解。由此看见,GD2-CAR-T 细胞免疫疗法在治疗神经母细胞瘤的过程中效果显著。

### 3.2 在恶性黑色素瘤中的研究进展

恶性黑色素瘤(Malignant Melanoma)是人胚胎期神经嵴形成的一种恶性肿瘤,具有恶化程度高、预后效果差的特点。目前,最常见的就是皮肤皮肤恶性黑色素瘤。中国传统的治疗恶性黑色素瘤的方式通常是手术治疗,虽然这种方式对患者来说可以起到立竿见影的效果,但是也在很大程度上减少了患者的寿命。经过研究调查发现,就算是在恶性黑色素瘤的早期阶段,手术治疗也会使患者的生存率小于 70%,而对于晚期患者来说,生存率更是为 5%~10%。基于此,近几年来,越来越多的医学家开始将目光集中在 CAR-T 细胞免疫疗法的研究上,通过研究发现,CAR-T 细胞在恶性黑色素瘤中可以迅速识别肿瘤因为基因突变而产生的新抗原。随着研究的深入,专家将此等新抗原称之为恶性黑色素瘤的潜在靶标。同时,Efrat Merhavi-Shoham 等科学家在进行 ACT 治疗恶性黑色素瘤试验的过程中发现,在 VEGFR2-CAR-T 细胞的 ACT 的 24 名患者中,成功缓解的概率可以达到 4%。现阶段还在进行相关的 GD2-CAR-T 细胞治疗黑色素瘤的临床试验,相信很快就会有喜人的结果。

## 4 CAR-T 细胞免疫疗法的毒性

### 4.1 肿瘤靶向毒性

CAR-T 细胞免疫疗法在治疗的过程中也具有一定毒性,其最主要的体现就是肿瘤靶向毒性,其形成原因主要是 CAR-T 细胞中带有 CA 的 R 的 T 细胞的生长速度过快,使得 CAR-T 细胞内部的炎性细胞因子在短时间内大量释放,最终导致细胞因子释放综合,此时,患者会出现不同程度的寒颤、发热的症状。而且,随着 CAR 和肿瘤细胞的靶抗原的不断结合,患者肿瘤细胞中的内容物也会被释放出来,形成以高钾、高磷、高尿酸、低钙症状为主的肿瘤溶解综合征<sup>[3]</sup>。

### 4.2 非肿瘤 / 靶向毒性

CAR-T 细胞免疫疗法还具有一定的非肿瘤/靶向毒性,其形成原因主要是非肿瘤细胞并不具备肿瘤细胞的抗原,使得肿瘤细胞的抗原会攻击患者的正常细胞,这种攻击被称为 CAR-T 细胞的非肿瘤/靶向毒性。很多医学家和科学家在治疗恶性胸膜间皮瘤、转移性胰腺癌的临床试验中也证明这种毒性可以造成患者的心脏骤停、呼吸衰竭等症状,这也证明了 CAR-T 细胞的非肿瘤/靶向毒性对人体的杀伤力。

### 4.3 非肿瘤 / 靶向外毒性

CAR-T 细胞的非肿瘤/靶向外毒性指的是 CAR-T 细胞在治疗肿瘤的过程中对人体健康组织以及非靶向抗原的伤害。其形成原理是 CAR-T 细胞在发挥作用的过程中,T 细胞的活性会逐渐的下降,然后会在人体停留很长的一段时间,进而间接改变人体的内部环境,造成细胞状态的失衡,最终对人体造成一定危害。目前,Kalaitidou M 等科学家也相继以小白鼠进行了实验,研究发现,CD19 靶向的第二代 CAR-T 细胞治疗的小鼠出现了 Th1 型的细胞因子驱动的急性毒性;同时,也发现 CD4+CAR-T 细胞的慢性活性会对人体的骨髓细胞造成一定影响,导致患者的髓样细胞的特异性扩增。并且,相关专家根据死亡动物的尸检报告也得出受到 CAR-T 细胞非肿瘤/靶向外毒性影响较大的动物都具有脾肿大的特点,而且基本上体内没有 CD8+CAR-T 细胞和 B 细胞。由此可以得出,CAR-T 细胞在患者体内的长期停留将会激发自身的毒性。

## 5 结语

综上所述,随着科学技术的飞速发展,人们在对抗肿瘤疾病上也逐渐的开始引用基因重组技术。就目前情况来看,通过科学家和相关医学家的共同努力,CAR-T 细胞治疗方法在临床上的应用尤其是 CD19 的 CAR-T 在血液肿瘤中的应用也取得了一定的成就。但是,由于 CAR-T 细胞自身具有肿瘤靶向毒性、非肿瘤靶向、非肿瘤靶向毒性,在治疗的过程中会对人体造成一定伤害。因此,关于 CAR-T 细胞治疗的研究仍然任重而道远。

### 参考文献

- [1]荣斌,原野,吴纯启,等.CAR-T 细胞免疫疗法的研究进展[J].中西医结合心血管病,2018,6(30):8-10.
- [2]王竞飞,金波,曹峰林.CAR-T 细胞疗法引起细胞因子释放综合征的研究进展[J].中华实用诊断与治疗杂志,2018,32(12):1228-1231.
- [3]陈晓梅,赖沛龙,翁建宇,等.2017 年 CAR-T 治疗血液恶性肿瘤的研究进展[J].循证医学,2018,18(1):10-12.