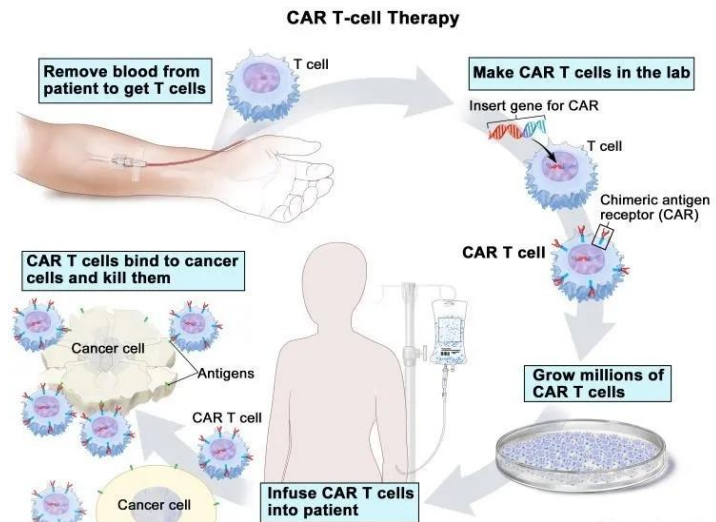


CAR-T 癌症免疫疗法

史驰也 22301050223 临床医学（八年制）

一、技术的原理

CAR-T，是 Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy（嵌合抗原受体 T 细胞疗法）的简称，是一种新式免疫疗法。它把病人自身免疫系统的 T 细胞提取出来，经过体外培养和改造，给这些 T 细胞装备上特殊分子 CAR（肿瘤嵌合抗原受体），使它们能识别特定癌细胞信号分子并攻击目标癌细胞的 CAR-T 细胞，再把改造过后的 T 细胞注射回病人身体，由这些 T 细胞针对癌细胞的免疫反应来消灭癌细胞。



二、技术应用的实例

2012 年，一名叫 Emily Whitehead 的五岁小姑娘不幸患上急性 B 淋巴细胞白血病。在经过化疗、骨髓移植以后仍然复发，生命垂危。当时费城医院刚启动 CAR-T 疗法的临床试验，Emily 幸运地成为了第一个接受这种疗法的儿童。Emily 的 T 细胞被改造之后，分三次注入她的体内，在经历了一次极其凶险的因子风暴危机后，她体内的癌细胞得到了最有效的控制。今年 5 月 10 日，这位全球首位被 CAR-T 细胞免疫疗法治愈的白血病患者迎来了她无癌生存第 11 年的纪念日。



三、技术的优缺点

优点：精准靶向，快速高效。CAR-T 疗法是一种个体化治疗方法，通过改造患者自身的 T 细胞并回输，意味着每个患者都可以获得根据其肿瘤特性定制的精准确的治疗方案；相比传统治疗方案（化疗、放疗），CAR-T 疗法通常更快、更特异性地产生治疗效果，适用于需要迅速减轻症状或控制癌症进展的患者；CAR-T 疗法可能会引发持久的免疫反应，提供长期的癌症控制，减少癌症复发的风险，在一些传统疗法难以治疗的白血病和淋巴瘤类型中表现出非常卓越的疗效。

缺点：可能导致严重的不良事件，例如细胞因子释放综合症和神经毒性；适应症有限，血液肿瘤占绝大多数，针对实体瘤的疗效仍待确认；CAR-T 疗法的制备和治疗过程非常昂贵，医疗费用高昂（一针 120 万）；最新研究发现，一些肿瘤细胞可以通过不同机制实现对 CAR-T 细胞的免疫逃逸，导致治疗失败或复发。

四、技术发展的趋势

1. 针对不足的技术改进。近年发展成果整理如下：

CAR-T 发展	原理	优缺点
第一代	设计结构相对简单，致使一代 CAR-T 细胞缺少必要的共刺激信号，无法完全激活其活性	体内扩增不良，在临床试验中的效果并不理想
第二代	引入一个共刺激结构域 CD28 或者 4-1BB	在临床试验中显著改善了 CAR-T 免疫活性激活的问题，并提高了其作用持久性。有较多的临床数据支持，稳定性高且技术工艺较为成熟，是目前的主流技术。
第三代	包含两个共刺激结构域，一个为 CD28 或 4-1BB，另一个为 OX40、CD28 或 4-1BB	在一些前临床试验数据中表现出更强更持久的作用活性。但也会造成 T 细胞刺激阈值的降低，引起信号泄露，可能诱发细胞因子过量释放
第四代	含有一个活化 T 细胞核因子 (nuclear factor of the activated T cell, NFAT) 转录相应元件，可以使 CAR-T 细胞在肿瘤区域分泌特定的细胞因子 (目前主要是 IL-12)，从而修饰肿瘤微环境，募集并活化其他免疫细胞进行免疫反应	在包括神经母细胞瘤在内的实体瘤治疗的临床试验中开展

2. 放眼未来的技术创新。例如，研发具有健康供者来源、制备成功率高、适用性范围广的特点的通用型 CAR-T (UCAR-T) 细胞（普适且可异体移植，用法类似抗毒血清），建立新型定点 CAR 插入技术的制备平台，联合干细胞定向分化技术获得各有针对的免疫细胞（iPSC 衍生的细胞免疫）等。

3. 总结：CAR-T 细胞疗法的发展，有望提高我国细胞免疫治疗的临床应用。未来，以干细胞、合成生物学和基因编辑等技术为基础的下一代 CAR-T 细胞治疗应得以迅速崛起，我们有理由期待它可以凭借更低的成本、更安全的治疗效果、更广泛的治疗范围（血液肿瘤和实体瘤、早期和晚期的癌症）成为癌症攻克路上的重要抓手。