

# CAR-T 疗法，是如何打败血液肿瘤君的？

上海交通大学医学院附属瑞金医院血液内科 卿 恺 闫子勋 薛 恺

血液肿瘤是一种原发于造血系统的疾病，我们临床上最常见的主要包括白血病、多发性骨髓瘤、恶性淋巴瘤这三大类。近年来随着血液肿瘤发病率在我国逐年上升，对广大患者朋友的生命健康造成极大的危害，并且其临床表现多种多样，传统的化疗和放疗等治疗手段已经无法满足临床治疗的需求，这也给血液科医疗工作者提出了更高的要求。

21 世纪是肿瘤生物治疗的时代，细胞免疫治疗是继手术、放疗、化疗以及靶向治疗之后的第五大癌症治疗方法，其中代表技术为 CAR-T 疗法。近年来，CAR-T 一词开始频繁出现在公众的视野。那么打一针，癌细胞真的可以清零吗？CAR-T 疗法到底是什么？它真的有这么神奇吗？接下来，让我们为大家一点一点地揭开 CAR-T 疗法的神秘面纱。



## 一、什么是 CAR-T 疗法？

CAR-T 疗法，又名嵌合抗原受体 T 细胞免疫疗法，英文全称 Chimeric Antigen Receptor T-Cell Immunotherapy。这是一种非常有前景的，能够精准、快速、高效，且有可能治愈癌症的新型肿瘤免疫治疗方法。把 CAR-T 拆开来看，分别是“定位导航装置”的 CAR 和“免疫细胞”T，合在一起可以理解为装了 GPS 的 T 细胞。我们知道 T 细胞来源于骨髓造血干细胞，具备免疫功能，其作用相当于人体内的“安全卫士”，能够抵御和消灭“敌人”，如感染、肿瘤、外来异物等。那么癌细胞在人体内猖獗，

起因就是 T 细胞对病原体和肿瘤细胞越来越不敏感，无法快速识别出它们。所以，CAR-T 细胞免疫疗法的基本思路就是，让 T 细胞恢复战斗力，甚至远胜从前。虽然原理简单，过程却相当复杂。

首先，要在患者体内抽出一些血液进行分离，把血液中的 T 细胞分离出来，此时 T 细胞是不认识癌细胞的。科学家们要让这些“老眼昏花”的 T 细胞，重新获得“火眼金睛”的能力。根据以往的经验 and 数据，科学家们在这些 T 细胞的表面镶嵌上可以与肿瘤细胞

结合的受体。患者朋友们可以理解为，这种受体可以帮助 T 细胞“茫茫细胞海”中快速识别出癌细胞，T 细胞犹如在杀灭癌细胞的前行路上装上了 GPS，再也不会迷路了。在经过一段时间的培育，一个带有受体的 T 细胞，

变成很多个，形成一支训练有素的“特种兵团”。这时候，就可以把 T 细胞回输患者体内，这种经过培养的 T 细胞还可以在人体内继续分裂出更多的“同伴”，最大程度杀光肿瘤细胞。



## 二、CAR-T 疗法的技术成熟吗？疗效如何？

作为一种新兴的肿瘤治疗手段，CAR-T 疗法已经相对成熟。自 Rosenberg 在 1986 年首次提出基因工程改造 T 细胞技术以来，CAR-T 细胞疗法已经走过了 30 多个年头。但让其从多种免疫细胞疗法中脱颖而出，成为免疫细胞治疗领域的研发大热门的关键节点，却与一个小女孩有关。2010 年，美国 5 岁的小女孩艾米丽 - 怀特黑德 (Emily-Whitehead) 被诊断为急性淋巴细胞白血病 (ALL)。一般来说，这种类型的白血病患者治疗效果较好，但艾米丽的情况却并不典型。在尝试了各种治疗都无效的

情况下，艾米丽于 2012 年 4 月接受了 CAR-T 细胞治疗，成为全球第一个接受 CAR-T 细胞治疗的儿童。最终艾米丽体内的癌细胞完全消失，2012 年 6 月痊愈出院，随后在每年的复查中均未发现癌细胞复发的迹象。

与传统疗法相比，CAR-T 疗法具有以下优势：① 治疗更精准；② 治疗次数少，周期短；③ 时效长，杀瘤效果更持久。目前国内外大量研究均显示 CAR-T 疗法在复发 / 难治性的恶性血液肿瘤 (如白血病、淋巴瘤、多发性骨髓瘤等) 治疗中取得了显著进展。



## 三、一般 CAR-T 治疗流程是怎么样的？

一般的 CAR-T 治疗流程主要分为以下几个步骤进行。

1. 会诊评估：主诊医生及其多学科联合诊疗团队 (MDT) 会诊评估，全面评估患者是否符合 CAR-T 治疗的适应证，并根据病情和一般情况等综合因素选择相应 CAR-T 产品治疗。

2. T 细胞采集：整个过程和我们体检中的采成分血类似，主要是采集血样，经过特殊的仪器将血液中的淋巴细胞采集出来，剩余的血

液仍然会回输到患者体内。

3. CAR-T 细胞制备：包括分离纯化 T 细胞、验证合格、基因改造、扩增。① 从肿瘤患者血液中分离出单个核细胞，进一步纯化 T 细胞。② 验证合格。③ 利用基因工程技术，把一个含有能识别肿瘤细胞且激活 T 细胞的嵌合抗原受体的病毒载体转入 T 细胞，即把 T 细胞改造成 CAR-T 细胞。④ 体外培养，大量扩增 CAR-T 细胞，一般一个患者需要几十亿乃至上

百亿个 CAR-T 细胞（体型越大，需要细胞也越多）。

4. 清淋化疗：在 T 细胞送去改造和扩增的这段时间，患者还需要接受“清淋化疗”。所谓“清淋化疗”就是要用化疗药物清除患者自身的淋巴细胞。通常肿瘤患者体内的 T 细胞可能在先前的化疗中被损伤，缺乏识别和杀伤肿瘤细胞的能力，把它们清除后，就能为回输后

的 CAR-T 细胞发挥作用减少障碍、提供场所。

5. 回输：把扩增好的 CAR-T 细胞输回患者体内，在此期间需严密监护患者身体反应，观察是否出现呼吸困难、皮疹、发热等过敏症状，如出现不适医生会及时处理。

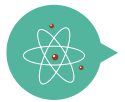
6. 评估治疗效果及随访：在回输 CAR-T 细胞后对原发病的治疗效果定期进行评估和随访。



#### 四、CAR-T 疗法有什么不良反应吗？

CAR-T 疗法确实在癌症领域实现了重大突破，给患者带来了希望，但它并不是万能神药，并且目前仍存在一定的应用局限性和不良反应。输注 CAR-T 细胞后，患者可能会出现诸如发热、炎症、呼吸困难、思维混乱、

头晕、严重恶心、呕吐和腹泻等不良反应。其中 CRS 又称“细胞因子风暴”，是 CAR-T 疗法中最常见的不良反应。以上不良反应如果能够及时给予适当的管理，大部分患者的预后将相对良好。



#### 五、展望

相信随着医疗技术的不断发展，CAR-T 疗法未来必将在防癌抗癌等领域得到更广泛的应

用，并有望给更多患者带来新的选择，让越来越多的患者获益。