

· 中青年学者论坛 ·



高洁 海军军医大学(第二军医大学)第一附属医院风湿免疫科主任,副教授、副主任医师、硕士生导师。兼任中华医学会风湿病专科分会青年委员,中国女医师协会风湿免疫专业委员会委员,上海市医学会风湿病专科分会委员兼秘书,上海市医师协会风湿免疫科医师分会委员。主要从事风湿免疫性疾病的临床、科研和教学工作,主持国家重点研发计划子课题、上海市卫生健康委员会卫生行业临床研究专项课题、上海市自然科学基金等科研项目 10 余项,并作为 PI(主要研究者)主持军队特需药品临床试验 1 项。被评为上海市医学会优秀青年委员,荣获首届上海市医学会“青年菁英”提名奖。

DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20240262

通用型 CAR-NK 细胞治疗系统性红斑狼疮的应用与展望

于奕奕, 胡佳琪, 靳正逸, 孔瑞娜, 高洁*

海军军医大学(第二军医大学)第一附属医院风湿免疫科, 上海 200433

[摘要] 系统性红斑狼疮(SLE)的特点是B细胞异常活化产生大量自身抗体,这些自身抗体与自身抗原形成免疫复合物诱发系统性炎症,导致全身多系统多器官受累。现有靶向B细胞治疗策略(如贝利尤单抗、泰它西普及利妥昔单抗等)的临床疗效仍然有限,近年来靶向CD19的嵌合抗原受体(CAR)-T细胞治疗SLE展现出卓越的疗效。但自体CAR-T细胞治疗存在细胞因子释放综合征、T细胞肿瘤、感染等潜在风险,且价格昂贵。CAR-自然杀伤(NK)细胞治疗是现货型细胞疗法,其安全性高,无神经毒性及肿瘤化风险,且治疗费用低。目前,CAR-NK细胞在治疗血液系统肿瘤中取得了显著的研究成果,且CAR-NK细胞治疗SLE的初步临床研究展现出良好的治疗效果、优异的安全性及可预期的持久性。本文将重点阐述新一代通用型CAR-NK细胞的特点及其用于治疗复发难治性SLE的最新临床研究结果,展望其治疗SLE及B细胞相关自身免疫病的广阔前景。

[关键词] 系统性红斑狼疮;嵌合抗原受体;自然杀伤细胞;通用型

[引用本文] 于奕奕, 胡佳琪, 靳正逸, 等. 通用型 CAR-NK 细胞治疗系统性红斑狼疮的应用与展望[J]. 海军军医大学学报, 2024, 45(10): 1199-1204. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20240262.

Application and prospect of universal CAR-NK cell therapy for systemic lupus erythematosus

YU Yiyi, HU Jiaqi, JIN Zhengyi, KONG Ruina, GAO Jie*

Department of Rheumatology and Immunology, The First Affiliated Hospital of Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200433, China

[Abstract] Systemic lupus erythematosus (SLE) is characterized by a large number of anti-autoantibodies produced by abnormally activated B cells, which form immune complexes with autoantigens to induce systemic inflammation, leading to the involvement of multiple systems and organs. Existing treatment strategies targeting B cells (such as belimumab, telitacicept, and rituximab) had limited efficacy. Recently, CD19 targeting chimeric antigen receptor (CAR)-T cell has shown excellent efficacy in the treatment of SLE. However, autologous CAR-T cell therapy has potential risks such as cytokine release syndrome (CRS), T cell tumors, and infections, and it is expensive. CAR-natural killer (NK) cell therapy, on the other hand, is an off-the-shelf cellular therapy with high safety, no neurotoxicity or tumorigenic risk, and with low treatment costs. Currently, CAR-NK cell has achieved remarkable research results in treating hematological malignancies, and preliminary

[收稿日期] 2024-04-22 **[接受日期]** 2024-07-01

[基金项目] 上海市卫生健康委员会卫生行业临床研究专项(202340061),海军军医大学(第二军医大学)第一附属医院“十四五”学科固海计划(GH145-34). Supported by Clinical Research Project of Health Industry of Shanghai Municipal Health Commission (202340061) and “14th Five-Year” Discipline Guhai Plan of The First Affiliated Hospital of Naval Medical University (Second Military Medical University) (GH145-34).

[作者简介] 于奕奕, 博士, 住院医师. E-mail: sujiaxiujin@126.com

*通信作者(Corresponding author). Tel: 021-31161552, E-mail: chyngaojie@163.com

clinical studies of CAR-NK cell therapy for SLE have showed good efficacy, excellent safety, and predictable durability. This article focuses on the characteristics of the new generation of universal CAR-NK cell and the latest clinical research results for the treatment of relapsed and refractory SLE, offering insights into its promising future in the treatment of SLE and B-cell-related autoimmune diseases.

[Key words] systemic lupus erythematosus; chimeric antigen receptor; natural killer cells; universal type

[Citation] YU Y, HU J, JIN Z, et al. Application and prospect of universal CAR-NK cell therapy for systemic lupus erythematosus[J]. Acad J Naval Med Univ, 2024, 45(10): 1199-1204. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20240262.

系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE) 是一种典型的 B 细胞相关的系统性自身免疫病, 高发于 16~40 岁育龄期女性, 男女患病比例为 1 : (7~9); SLE 是遗传因素、免疫紊乱、环境 (感染、药物治疗等) 等多因素相互作用的结果^[1]。SLE 患者的凋亡细胞碎片清除能力出现缺陷, 导致凋亡细胞释放的双链 DNA (double stranded DNA, dsDNA) 等自身抗原暴露增多, 先天性和适应性免疫细胞对自身抗原反应异常, 激活 B 细胞产生了包括抗 dsDNA、单链 DNA (single stranded DNA, ssDNA) 等多种自身抗体, 进而与自身抗原形成免疫复合物并沉积于不同组织中, 促进补体途径激活、中性粒细胞及自身反应性淋巴细胞增殖和炎症因子分泌, 最终造成患者多器官多系统损伤^[2-3]。目前, SLE 患者的临床治疗仍以激素、抗疟药和免疫抑制剂为主, 尽管近年来已经批准了贝利尤单抗和泰它西普 2 款生物制剂用于治疗 SLE, 但仍有相当数量的患者病情快速复发和进展, 存在较高的死亡率。随着对 SLE 发病机制认识的深入, 治疗 SLE 的创新药物不断出现, 有望为克服这一疾病带来新的希望。

1 临床常规治疗 SLE 面临的困难与挑战

目前对 SLE 的治疗包括皮质类固醇、抗疟药、非甾体抗炎药和细胞毒性免疫抑制剂。激素的使用可根据患者疾病的严重程度和受累器官的类型选择合适的剂量和给药方式, 已达到临床缓解的患者治疗应尽可能使用低剂量激素 (泼尼松 ≤ 5 mg/d 或等效剂量的其他激素)。对于无禁忌的 SLE 患者应长期给予羟氯喹治疗, 但治疗前应行眼科检查; 激素联合羟氯喹治疗效果不佳, 或激素剂量无法减至相对安全剂量以下的 SLE 患者, 应加用免疫抑制剂 (氨甲蝶呤、硫唑嘌呤、吗替麦考酚酯等); SLE 伴有脏器受累患者, 初始治疗时即加用免疫抑制剂; 经激素和/或免疫抑制剂治疗

效果不佳、不耐受或复发难治的 SLE 患者, 可联合生物制剂 (如贝利尤单抗、泰它西普等) 进行治疗^[4]。

然而, 并非所有患者对皮质类固醇都有足够的反应, 或能够耐受与该类药物相关的剂量依赖性毒性反应。细胞毒性免疫抑制剂的毒副作用较严重, 如常用的环磷酰胺会影响女性的生育能力, 其致畸性和致癌性也会产生可怕的后果。2020 年数据显示, 我国仅有 0.76% 和 2.47% 的患者能够达到无药物治疗疾病完全缓解或药物治疗临床缓解; 病程 ≤ 4 年的 SLE 患者中, 约 25% 的患者经过治疗可达临床缓解, 45% 的患者出现器官损伤; 复发是 SLE 患者常见的临床特点, SLE 患者 4 年内总复发风险为 60%^[4]。因此, SLE 急需疗效和安全性更好的治疗手段。

2 SLE 的细胞治疗

SLE 的发病被认为与 B 淋巴细胞刺激因子 (B lymphocyte stimulator, BLyS) 升高密切相关, 目前针对 B 细胞靶向治疗是 SLE 治疗的主要方向。靶向 B 细胞表面抗原 CD20 的药物利妥昔单抗、靶向 BLyS 的贝利尤单抗及同时靶向 BLyS 和增殖诱导配体 (proliferation-inducing ligand) 的泰它西普等 B 细胞清除疗法 (B cell depletion therapy) 已在 SLE 中发挥疗效^[5-6]。贝利尤单抗是近年来被批准用于治疗 SLE 的新药, 其通过抑制 BLyS 的生物活性, 减少活化 B 细胞和浆细胞的数量, 达到抑制 B 细胞分化的效果^[7-8]。国外已开展了大量临床试验和真实世界研究, 结果显示该药物具有良好的临床疗效和安全性^[9-10]。同时, 研究发现 SLE 患者自体骨髓间充质干细胞 (mesenchymal stem cell, MSC) 存在结构及功能异常, 不适合自体 MSC 输注治疗, 而正常的异体 MSC 对难治性 SLE 患者安全、有效^[11]。尽管如此, 仍有部分复发难治性 SLE 患者未能从中获益, 且部分患者发生耐药导致疾病进一步进展,

因此急需新的治疗策略。

新近,靶向CD19的嵌合抗原受体(chimeric antigen receptor, CAR)-T细胞及CAR-自然杀伤(natural killer, NK)细胞疗法在治疗SLE中的应用受到越来越多的关注^[12]。

2.1 过继性免疫细胞治疗 CAR细胞疗法是指在体外通过病毒或非病毒载体方式进行基因修饰,使得T细胞和NK细胞等免疫细胞表达CAR分子,并体外扩增后回输到患者体内进行疾病治疗的一种疗法。目前,过继性免疫细胞治疗包括CAR-T细胞、CAR-NK细胞及CAR-巨噬细胞等^[13]。其中,CAR-T细胞已在血液肿瘤中展现出优异的治疗效果,国内已有5款靶向CD19或B细胞成熟抗原CAR-T细胞被国家药品监督管理局药品审评中心(Center for Drug Evaluation, CDE)批准用于B细胞淋巴瘤等血液病的治疗。目前,国内外自体CAR-T细胞及CAR-NK细胞用于SLE等自身免疫病的治疗正在开展临床研究,未来有望用于SLE患者的临床治疗。

2.2 SLE的CAR-T细胞治疗 CAR-T细胞免疫疗法是一种个体化治疗方法,利用基因修饰技术将CAR引入T细胞,经体外扩增后再回输至患者体内。这种治疗方法可以识别肿瘤抗原,不依赖于主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC),从而增强T细胞的靶向性、杀伤性和持久性^[14]。CAR-T细胞疗法目前已经在治疗急性淋巴细胞白血病方面取得突破性进展^[15]。

2021年Jin等^[16]在SLE小鼠模型中证实,给予靶向CD19 CAR-T细胞治疗后,小鼠体内的B细胞被耗竭,自身抗体的产生被中断,肾小球肾炎和其他器官的受损状况得以逆转。2022年9月,德国埃尔朗根-纽伦堡大学的Georg Schett教授团队在*Nature Medicine*上报了5例难治性SLE患者的CAR-T细胞治疗结果^[17]。该5例患者经CAR-T细胞治疗后体内抗dsDNA抗体消失,自身抗体全面减少;在17个月的随访中未出现复发,均实现了无药DORIS(definitions of remission in SLE)缓解,并且在治疗期间未接受任何与SLE相关的药物治疗。此外,所有患者在治疗(110 ± 32)d后出现了B细胞重建。该团队在2024年2月发布了CD19 CAR-T细胞治疗的8例SLE患者、3例特

发性炎症性肌病患者和4例系统性硬化患者的临床研究数据^[18]。结果显示,所有SLE患者在治疗后6个月都达到了DORIS缓解,特发性炎症性肌病患者的临床应答显著,系统性硬化患者的疾病活动度有所降低。然而,需要注意的是有10例患者发生了1级细胞因子释放综合征(cytokine release syndrome, CRS),1例患者患有2级CRS、1级免疫效应细胞相关神经毒性综合征及肺炎而住院治疗。

上述研究结果尽管证实了CD19 CAR-T细胞治疗对于SLE的显著疗效,患者有望实现无药缓解不再带病生存,但CAR-T细胞治疗中存在的CRS、神经毒性综合征和感染问题不容忽视。更重要的是,自体CAR-T细胞治疗存在T细胞肿瘤化风险,已被美国FDA^[19]和中国CDE进行黑框警告,其未来被批准用于SLE等自身免疫病的治疗将面临巨大的挑战。自体CAR-T细胞治疗费用高昂,国内已上市的自体CAR-T细胞治疗药物售价均达百万人民币以上,且未能进入医保,高昂的费用将使绝大部分的SLE患者无法从该疗法中获益。因此,开发新的更加安全、治疗费用低的其他细胞治疗手段非常必要。

3 通用型细胞治疗

通用型细胞疗法是下一代现货型(off-the-shelf)细胞疗法的重要方向,无须从患者体内分离免疫细胞,而是利用健康供者的免疫细胞如T细胞、NK细胞,通过体外基因修饰或基因编辑、扩增,获得足够数量的细胞药物进行冻存制剂。目前,通用型细胞疗法已经取得诸多突破性进展,主要包括CAR-NK、CAR- $\gamma\delta$ T及通用型CAR-T细胞疗法,其优点在于成本低、即取即用,极大地提高了普通患者的可及性。

3.1 CAR-NK细胞治疗 NK细胞作为先天免疫细胞,具有识别肿瘤细胞和感染病毒细胞的能力,能直接攻击这些细胞,并参与多种细胞免疫应答的调节。NK细胞的功能受多种激活和抑制性受体调节,分为CD56^{bright}CD16⁻和CD56^{dim}CD16⁺^[20]。NK细胞通过NK细胞家族2成员D等受体识别病毒感染细胞或肿瘤细胞表面的配体,并通过细胞毒性杀伤清除这些细胞;此外,NK细胞还可通过抗体依赖性细胞毒性(antibody dependent cytotoxicity)机制

识别靶细胞,发挥抗肿瘤和免疫监视的作用。这些生物学特性使得NK细胞成为免疫疗法中的重要组成部分,研究人员已经开发出利用外周血单个核细胞、脐带血细胞、诱导多能干细胞来源NK细胞的治疗策略。目前,CAR-NK细胞在治疗血液系统肿瘤中取得了显著的研究成果。例如,MD安德森癌症中心I/IIa临床试验(NCT03056339)结果显示,脐带血来源CD19 CAR-NK细胞治疗的11例复发或难治性B细胞淋巴瘤患者在中位随访13.8(2.8~20)个月后,客观缓解率达73%(8/11),临床缓解率达64%(7/11),无CRS、神经毒性和移植物抗宿主病(graft versus host disease, GVHD)等不良反应^[21]。

相较于CAR-T细胞治疗,CAR-NK细胞在过继细胞疗法中有其独特的优势:(1)CAR-NK细胞治疗更加安全,无CRS和神经毒性。CAR-T细胞分泌的促炎性细胞因子如TNF- α 、IL-1和IL-6是导致CRS的主要细胞因子^[22]。活跃的CAR-NK细胞通常产生干扰素 γ 和粒-巨噬细胞集落刺激因子,与T淋巴细胞产生的细胞因子种类有很大不同。(2)CAR-NK细胞无须基因编辑即可异体回输,且不会引起GVHD。NK细胞是先天免疫细胞,不依赖于MHC分子识别,异体移植的CAR-NK细胞不会诱发GVHD。(3)CAR-NK细胞治疗费用低,且实现了及时现货型治疗。NK细胞不受MHC限制,可以使用异体来源的NK细胞进行改造开发成为现货型CAR-NK细胞,可对SLE进展迅速的患者提供及时治疗,避免因等待细胞制备而导致病情进展。因此,CAR-NK细胞在SLE及其他B细胞异常引起的自身免疫病治疗领域拥有较广阔的研究前景及临床价值。

3.2 CAR-NK细胞用于SLE治疗的安全性与有效性 基于CAR-T细胞治疗SLE的有效性和CAR-NK细胞的高安全性、存活周期短等优势,本科室开展了“CD19 CAR-NK细胞注射液治疗复发/难治性自身免疫病的安全性和有效性的探索性临床试验研究(NCT06010472)”。该研究纳入的受试者需满足以下条件:(1)SLE疾病活动指数2000(systemic lupus erythematosus disease activity index 2000, SLEDAI-2K)评分 ≥ 8 分的中重度复发难治性SLE患者;(2)入组前接受过口服糖皮质激素联合免疫抑制剂或生物制剂治疗至少6个

月且疗效不佳;(3)有 ≥ 1 个器官系统为大不列颠群岛狼疮评估组指数2004(British Isles Lupus Assessment Group index 2004, BILAG-2004)A类活动度评分或 ≥ 2 个器官系统为BILAG-2004 B类活动度评分;(4)抗体水平需免疫荧光法测定抗核抗体 $\geq 1:80$,或高于正常水平的抗dsDNA抗体,或抗Smith抗体阳性。试验期间患者在接受CD19 CAR-NK细胞治疗前需接受FC方案(氟达拉滨+环磷酰胺)的淋巴细胞预处理治疗,然后接受3针剂CD19 CAR-NK细胞治疗(静脉滴注)。当前已完成近20例患者的治疗,除1例患者接受高剂量CAR-NK细胞治疗后出现1级CRS外,其余患者均未观察到CAR-NK细胞治疗引起的CRS、神经毒性或其他毒副反应;并且未观察到有患者出现CAR-NK细胞治疗引起的感染。在超过3个月的随访期间,SLEDAI-2K评分均下降超过6分,第1例患者治疗后3个月实现DORIS带药缓解。CAR-NK细胞治疗在SLE患者中展现出显著的治疗效果、优异的安全性及可预期的持久性。

4 CAR-NK细胞在临床应用中的挑战

尽管CAR-NK细胞疗法在治疗血液系统恶性肿瘤和实体瘤方面展现出显著的优势,但在临床应用中仍存在一些挑战^[23]。首先,CAR-NK细胞在体内存活时间相对较短,这一特性在提高安全性的同时也限制了其有效性;其次,NK细胞对冻融过程非常敏感,冻融后NK细胞的存活率和细胞毒性明显降低,尽管添加细胞因子IL-2可以部分恢复其活性^[24-25];目前的转染方式主要包括病毒转染和非病毒转染,病毒转染效率较高但存在诱发随机插入突变的风险,而慢病毒转染虽然克服了这一问题但转染效率较低,仍需要改进^[26];此外,异体NK细胞可能受到T细胞污染,导致GVHD和淋巴增生性疾病的发生,同时调节性T细胞和骨髓源性抑制细胞也可能受到影响,这都会影响CAR-NK细胞治疗的效果^[27-29]。

5 CAR-NK细胞应用于SLE临床治疗的展望

目前SLE等自身免疫病仍是采用“激素+免疫抑制剂+生物制剂”的治疗策略,患者需长期反复用药,不能完全控制疾病进展,30%以上的患者

会出现复发、进展、病情加重,易引起长期免疫抑制、感染、血小板减少、白细胞减少、股骨头坏死、致瘤毒性、生殖毒性等毒副反应^[4]。在 SLE 中晚期,临床缺乏有效的治疗药物,存在巨大的临床需求。CAR-NK 细胞作为通用型现货型细胞治疗药物,目前的临床研究数据显示,其疗效优于现有的“激素+免疫抑制剂+生物制剂”方案,且无毒副作用,与生物制剂成本相当,未来 CAR-NK 细胞将有望彻底取代生物制剂、免疫抑制剂和大剂量激素,实现 SLE 等自身免疫病的单药治疗模式,且可缩短治疗周期,使患者快速实现低激素或无激素缓解。更重要的是,由于 CAR-NK 细胞代谢周期清晰,不在体内长期滞留,所以无自体 CAR-T 细胞诱发的肿瘤化风险;较之于动辄百万以上的自体 CAR-T 细胞,未来 CAR-NK 细胞治疗有望满足广大 SLE 患者的临床需求。

[参考文献]

- [1] SIEGEL C H, SAMMARITANO L R. Systemic lupus erythematosus: a review[J]. JAMA, 2024, 331(17): 1480-1491. DOI: 10.1001/jama.2024.2315.
- [2] TSOKOS G C. Systemic lupus erythematosus[J]. N Engl J Med, 2011, 365(22): 2110-2121. DOI: 10.1056/NEJMr1100359.
- [3] DÖRNER T, FURIE R. Novel paradigms in systemic lupus erythematosus[J]. Lancet, 2019, 393(10188): 2344-2358. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)30546-X.
- [4] 中华医学会风湿病学分会, 国家皮肤与免疫疾病临床医学研究中心, 中国系统性红斑狼疮研究协作组. 2020 中国系统性红斑狼疮诊疗指南[J]. 中华内科杂志, 2020, 59(3): 172-185. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2020.03.002.
- [5] ZHANG F, BAE S C, BASS D, et al. A pivotal phase III, randomised, placebo-controlled study of belimumab in patients with systemic lupus erythematosus located in China, Japan and South Korea[J]. Ann Rheum Dis, 2018, 77(3): 355-363. DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-211631.
- [6] WU D, LI J, XU D, et al. Telitacicept in patients with active systemic lupus erythematosus: results of a phase 2b, randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. Ann Rheum Dis, 2024, 83(4): 475-487. DOI: 10.1136/ard-2023-224854.
- [7] CANCRO M P, D'CRUZ D P, KHAMASHTA M A. The role of B lymphocyte stimulator (BLyS) in systemic lupus erythematosus[J]. J Clin Invest, 2009, 119(5): 1066-1073. DOI: 10.1172/JCI38010.
- [8] BLAIR H A, DUGGAN S T. Belimumab: a review in systemic lupus erythematosus[J]. Drugs, 2018, 78(3): 355-366. DOI: 10.1007/s40265-018-0872-z.
- [9] NAVARRA S V, GUZMÁN R M, GALLACHER A E, et al. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. Lancet, 2011, 377(9767): 721-731. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61354-2.
- [10] STOHL W, SCHWARTING A, OKADA M, et al. Efficacy and safety of subcutaneous belimumab in systemic lupus erythematosus: a fifty-two-week randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. Arthritis Rheumatol, 2017, 69(5): 1016-1027. DOI: 10.1002/art.40049.
- [11] 中华医学会风湿病学分会, 中国医院协会临床新技术应用专业委员会. 异体间充质干细胞治疗系统性红斑狼疮专家共识[J]. 中华风湿病学杂志, 2022, 26(1): 1-8. DOI: 10.3760/cma.j.cn141217-20210923-00381.
- [12] TAUBMANN J, MÜLLER F, YALCIN MUTLU M, et al. CD19 chimeric antigen receptor T cell treatment: unraveling the role of B cells in systemic lupus erythematosus[J]. Arthritis Rheumatol, 2024, 76(4): 497-504. DOI: 10.1002/art.42784.
- [13] PAN K, FARRUKH H, CHITTEPU V C S R, et al. CAR race to cancer immunotherapy: from CAR T, CAR NK to CAR macrophage therapy[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2022, 41(1): 119. DOI: 10.1186/s13046-022-02327-z.
- [14] RAFIQ S, HACKETT C S, BRENTJENS R J. Engineering strategies to overcome the current roadblocks in CAR T cell therapy[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2020, 17(3): 147-167. DOI: 10.1038/s41571-019-0297-y.
- [15] MYERS R M, LI Y, LEAHY A B, et al. Humanized CD19-targeted chimeric antigen receptor (CAR) T cells in CAR-naïve and CAR-exposed children and young adults with relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia[J]. J Clin Oncol, 2021, 39(27): 3044-3055. DOI: 10.1200/JCO.20.03458.
- [16] JIN X, XU Q, PU C, et al. Therapeutic efficacy of anti-CD19 CAR-T cells in a mouse model of systemic lupus erythematosus[J]. Cell Mol Immunol, 2021, 18(8): 1896-1903. DOI: 10.1038/s41423-020-0472-1.
- [17] 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. DOI: 10.1038/s41591-022-02017-5.
- [18] MÜLLER F, TAUBMANN J, BUCCI L, et al. CD19 CAR T-cell therapy in autoimmune disease—a case series with follow-up[J]. N Engl J Med, 2024, 390(8): 687-700. DOI: 10.1056/NEJMoa2308917.
- [19] VERDUN N, MARKS P. Secondary cancers after

- chimeric antigen receptor T-cell therapy[J]. *N Engl J Med*, 2024, 390(7): 584-586. DOI: 10.1056/NEJMp2400209.
- [20] FANG F, XIE S, CHEN M, et al. Advances in NK cell production[J]. *Cell Mol Immunol*, 2022, 19(4): 460-481. DOI: 10.1038/s41423-021-00808-3.
- [21] LIU E, MARIN D, BANERJEE P, et al. Use of CAR-transduced natural killer cells in CD19-positive lymphoid tumors[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(6): 545-553. DOI: 10.1056/NEJMoa1910607.
- [22] LIM O, JUNG M Y, HWANG Y K, et al. Present and future of allogeneic natural killer cell therapy[J]. *Front Immunol*, 2015, 6: 286. DOI: 10.3389/fimmu.2015.00286.
- [23] WANG L, DOU M, MA Q, et al. Chimeric antigen receptor (CAR)-modified NK cells against cancer: opportunities and challenges[J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 74: 105695. DOI: 10.1016/j.intimp.2019.105695.
- [24] VAN OSTAIJEN-TEN DAM M M, PRINS H J, BOERMAN G H, et al. Preparation of cytokine-activated NK cells for use in adoptive cell therapy in cancer patients: protocol optimization and therapeutic potential[J]. *J Immunother*, 2016, 39(2): 90-100. DOI: 10.1097/CJI.0000000000000110.
- [25] DOMOGALA A, MADRIGAL J A, SAUDEMONT A. Cryopreservation has no effect on function of natural killer cells differentiated in vitro from umbilical cord blood CD34⁺ cells[J]. *Cytotherapy*, 2016, 18(6): 754-759. DOI: 10.1016/j.jcyt.2016.02.008.
- [26] HU Y, TIAN Z G, ZHANG C. Chimeric antigen receptor (CAR)-transduced natural killer cells in tumor immunotherapy[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2018, 39(2): 167-176. DOI: 10.1038/aps.2017.125.
- [27] SHAH N N, BAIRD K, DELBROOK C P, et al. Acute GVHD in patients receiving IL-15/4-1BBL activated NK cells following T-cell-depleted stem cell transplantation[J]. *Blood*, 2015, 125(5): 784-792. DOI: 10.1182/blood-2014-07-592881.
- [28] KLINGEMANN H. Challenges of cancer therapy with natural killer cells[J]. *Cytotherapy*, 2015, 17(3): 245-249. DOI: 10.1016/j.jcyt.2014.09.007.
- [29] CARLSTEN M, CHILDS R W. Genetic manipulation of NK cells for cancer immunotherapy: techniques and clinical implications[J]. *Front Immunol*, 2015, 6: 266. DOI: 10.3389/fimmu.2015.00266.

[本文编辑] 杨亚红