

- Fabry disease: proof of concept in an aggravated mouse model[J]. *Hum Gene Ther*, 2024, 35(17-18): 680-694. DOI: 10.1089/hum.2023.222.
- [33] Hayashi Y, Sehara Y, Watano R, et al. Therapeutic strategy for Fabry disease by intravenous administration of adeno-associated virus 9 in a symptomatic mouse model [J]. *Hum Gene Ther*, 2024, 35(5-6): 192-201. DOI: 10.1089/hum.2023.106.
- [34] Khan A, Barber DL, Huang J, et al. Lentivirus-mediated gene therapy for Fabry disease[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 1178. DOI: 10.1038/s41467-021-21371-5.
- [35] Ruiz de Garibay AP, Solinis MA, Rodríguez-Gascón A. Gene therapy for Fabry disease: a review of the literature[J]. *BioDrugs*, 2013, 27(3): 237-246. DOI: 10.1007/s40259-013-0032-7.
- [36] Zhang Z, Liu Q, Deng Z, et al. Evaluating the metabolic basis of α -Gal A mRNA therapy for Fabry disease[J]. *Biology (Basel)*, 2024, 13(2): 106. DOI: 10.3390/biology13020106.
- [37] Beraza-Millor M, Rodríguez-Castejón J, Miranda J, et al. Novel golden lipid nanoparticles with small interference ribonucleic acid for substrate reduction therapy in Fabry disease[J]. *Pharmaceutics*, 2023, 15(7): 1936. DOI: 10.3390/pharmaceutics15071936.
- [38] Kim IG, Jung WH, You G, et al. Efficient delivery of globotriaosylceramide synthase siRNA using polyhistidine-incorporated lipid nanoparticles[J]. *Macromol Biosci*, 2023, 23: e2200423. DOI: 10.1002/mabi.202200423.
- [39] Gasparini S, Balestrini S, Saccharo LF, et al. Multiorgan manifestations of COL4A1 and COL4A2 variants and proposal for a clinical management protocol[J]. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, 2024, 196(4): e32099. DOI: 10.1002/ajmg.c.32099.
- [40] Gould DB, Phalan FC, van Mil SE, et al. Role of COL4A1 in small-vessel disease and hemorrhagic stroke[J]. *N Engl J Med*, 2006, 354(14): 1489-1496. DOI: 10.1056/NEJMoa053727.
- [41] Brnayan K, Labelle-Dumais C, Wang X, et al. Elevated TGF β signaling contributes to cerebral small vessel disease in mouse models of Gould syndrome[J]. *Matrix Biol*, 2023, 115: 48-70. DOI: 10.1016/j.matbio.2022.11.007.
- [42] Jeanne M, Jorgensen J, Gould DB. Molecular and genetic analyses of collagen type IV mutant mouse models of spontaneous intracerebral hemorrhage identify mechanisms for stroke prevention[J]. *Circulation*, 2015, 131: 1555-1565. DOI: 10.1161/circulationaha.114.013395.

嵌合抗原受体 T 细胞疗法在神经免疫性疾病中的回顾及展望

阮哲 苏悦 李柱一 常婷

空军军医大学唐都医院神经内科, 西安 710038

通信作者: 常婷, Email: changting1981@163.com

【摘要】 神经免疫性疾病是累及神经系统的自身免疫性疾病, 包括视神经脊髓炎谱系疾病、多发性硬化、重症肌无力等。近年来, 伴随着多种靶向 B 细胞及其他免疫细胞和分子的单抗获批及上市, 神经免疫性疾病的治疗取得了飞速的进步。然而, 挑战仍然存在, 尤其是对现有治疗无反应的难治性患者, 亟需探索新的治疗策略。嵌合抗原受体 T (CAR-T) 细胞疗法作为一种新型细胞疗法, 最早被成功用于治疗 B 细胞来源的血液系统恶性肿瘤, 近年来在自身免疫性疾病及 B 细胞介导的神经免疫性疾病中显示巨大的治疗潜力。文中总结了靶向 B 细胞的 CAR-T 细胞疗法在神经免疫性疾病中的治疗证据和研究进展, 以及当下技术条件下面临的挑战, 为神经免疫性疾病的治疗提供了新的思路 and 方向。

【关键词】 神经系统自身免疫性疾病; 嵌合抗原受体 T 细胞; 细胞因子释放综合征

基金项目: 国家重点研发计划 (2022YFC3501304); 国家自然科学基金 (82271378); 唐都医院重大科研项目 (2022TDGS007)

DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20241108-00723

收稿日期 2024-11-08 本文编辑 郑晴

引用本文: 阮哲, 苏悦, 李柱一, 等. 嵌合抗原受体 T 细胞疗法在神经免疫性疾病中的回顾及展望[J]. 中华神经科杂志, 2025, 58(8): 882-891. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20241108-00723.



Current situation and future of chimeric antigen receptor T cell therapy in neuroimmunological diseases

Ruan Zhe, Su Yue, Li Zhuqi, Chang Ting

Department of Neurology, Tangdu Hospital, Air Force Military Medical University, Xi'an 710038, China

Corresponding author: Chang Ting, Email: changting1981@163.com

【Abstract】 Neuroimmunological diseases are immune-mediated neurological disorders, such as neuromyelitis optica spectrum disorders, multiple sclerosis, and myasthenia gravis. With several monoclonal antibodies that target B cells approved and marketed, the treatment of neuroimmune diseases experienced rapid advances. Despite these successes, challenges remain, particularly for patients who do not respond to conventional therapies, underscoring the need for innovative approaches. Since initial success in the treatment of B cell-derived malignancies, chimeric antigen receptor T (CAR-T) cell therapy as a novel cellular therapy has shown dramatic therapeutic potential in neuroimmunological diseases recently. In this review, the therapeutic evidence, research progress and the challenges of CAR-T cell therapies targeting B cells in neuroimmunological diseases are summarized, providing a novel perspective for the treatment of neuroimmunological diseases.

【Key words】 Neurological autoimmune diseases; Chimeric antigen receptor T cell therapy; Cytokine release syndrome

Fund program: National Key Research and Development Program (2022YFC3501304); National Natural Science Foundation of China (82271378); The Major Research Program of Tangdu Hospital (2022TDGS007)

Conflicts of interest: None declared

神经免疫性疾病是由于人体免疫系统异常激活、攻击自身神经系统从而导致相应症状的一类疾病。这类疾病可以累及神经系统的中枢、外周和神经-肌肉接头,以多发性硬化(multiple sclerosis, MS)、视神经脊髓炎谱系疾病(neuromyelitis optica spectrum disorder, NMOSD)、吉兰-巴雷综合征(Guillain-Barré syndrome, GBS)和重症肌无力(myasthenia gravis, MG)等疾病为代表。此类疾病症状多样,已经成为青壮年人群致残的主要疾病之一,社会经济负担十分沉重^[1]。流行病学调查结果显示,我国神经免疫疾病的总体发病率为1.964/10万人年,年新发患者约27 500人^[2]。

神经免疫性疾病发病机制复杂,异常B细胞通过抗原呈递^[3]、释放炎性细胞因子^[4]及产生自身抗体等途径导致神经系统损伤,是疾病的重要驱动因素,抑制或耗竭B细胞是重要的治疗策略。传统的非特异性免疫抑制剂(如硫唑嘌呤、霉酚酸酯)通常需要数年甚至终生维持治疗,并且可能导致免疫抑制和非靶向的不良反应。近10余年,靶向B细胞的单抗制剂在改善疾病生存状态方面展示出优势,如靶向CD20的奥瑞珠单抗和奥法妥木单抗获批治疗MS^[5]、靶向CD19的伊奈利珠单抗获批治疗NMOSD^[6]。这些药物显著改善了患者病情且安全性良好。然而,部分患者即便外周血B细胞耗竭,仍无法有效控制症状或出现疾病复发^[7]。研究结果显示,靶向B细胞单抗治疗失败可能源于组织中残留的记忆B细胞^[8-10]。此外,单克隆抗体仍需要长期使用,会带来累积的不良反应和医疗成本。未来的治疗目标应聚焦免疫系统“重置”,即通过一次性免疫抑制来实现长期免疫耐受,避免长期免疫抑制和疾病活动。

嵌合抗原受体T(chimeric antigen receptor T, CAR-T)细胞疗法属于过继性细胞免疫疗法,通过基因工程技术体外

改造患者或异体T细胞,回输后通过识别特定抗原和T细胞的细胞毒性作用攻击靶细胞(图1)。这种疗法在治疗某些类型的血液系统恶性肿瘤(如急性淋巴细胞白血病和某些类型的淋巴瘤)方面取得了显著疗效,并且已经在系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)等自身免疫性疾病的治疗中显示出深度清除B细胞的能力。本综述旨在系统总结CAR-T细胞疗法,特别是靶向B细胞的CAR-T细胞疗法在神经免疫性疾病中的治疗证据和研究进展,探讨其改变神经免疫性疾病治疗方式的潜力,以及当下技术条件下面临的挑战。

文献检索平台:中国知网、PubMed、Web of Science数据库,检索时间为1997年6月至2024年11月。检索关键词:中文检索:“多发性硬化”和(“视神经脊髓炎”或“视神经脊髓炎谱系疾病”)和“重症肌无力”和“慢性炎性脱髓鞘性多发性神经根神经病”和(“吉兰-巴雷综合征”或“格林-巴利综合征”)和“自身免疫性脑炎”和“髓鞘少突胶质细胞糖蛋白抗体相关疾病”和“僵人综合征”和“抗合成酶抗体综合征”和“免疫介导的坏死性肌病”和“特发性炎症性肌病”。英文检索词:“multiple sclerosis” and (“neuromyelitis optica” OR “neuromyelitis optica spectrum disorder”) and “myasthenia gravis” and “chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy” and “Guillain-Barré syndrome” and “autoimmune encephalitis” and “myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease” and “stiff-person syndrome” and “anti-synthetase syndrome” and “immune-mediated necrotizing myopathy” and “idiopathic inflammatory myopathy”。

一、CAR-T细胞结构

嵌合抗原受体(chimeric antigen receptor, CAR)是一种

融合蛋白,主要由胞外抗原结合域、铰链区、跨膜结构域和胞内信号转导结构域组成(图2)。其特异性由胞外抗原结合域决定,铰链区提供灵活性,跨膜结构域将CAR锚定在T细胞膜上,胞内信号转导结构域包含信号转导和共刺激结构域,分别提供T细胞激活的第一和第二信号。新型CAR-T细胞在经典结构基础上添加促炎细胞因子和共刺激因子配体,以识别靶细胞的逃逸。

二、CAR-T细胞疗法在自身免疫性疾病中的疗效证据

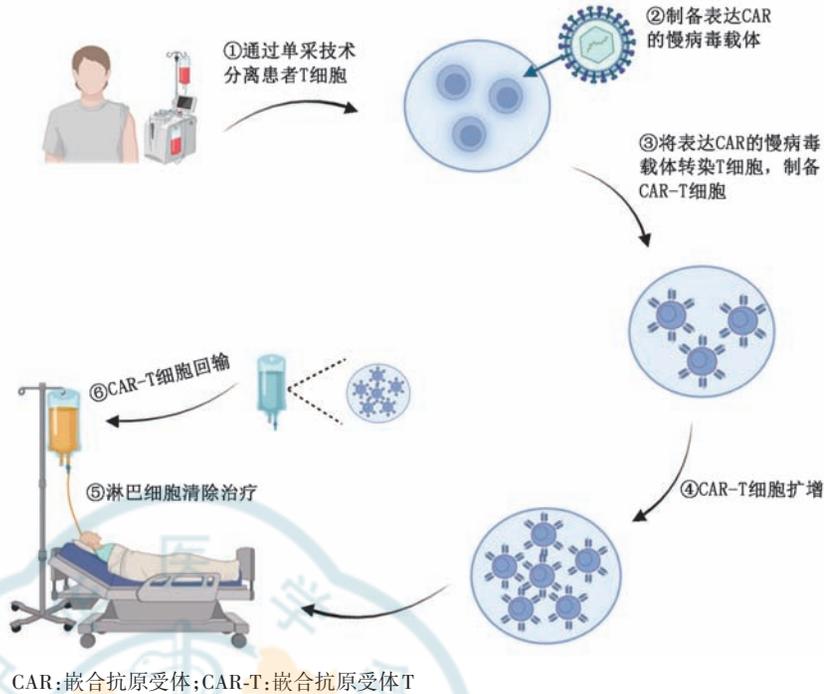
过去几年,靶向B细胞的CAR-T细胞疗法在SLE患者中获得了一系列实质性证据^[11-12]。2021年,靶向CD19⁺B细胞的CAR-T细胞(简称CD19-CAR-T)首次被用于治疗1例难治性SLE患者,其临床症状和各项疾病活动指标持续改善^[13]。2022年9月,该团队继续报道了采用CD19-CAR-T细胞治疗5例难治性SLE患者,所有患者均实现无药缓解,且在长达17个月的随访中未出现复发^[14]。这些证据显示:CAR-T细胞可能通过深度耗竭自身反应性B细胞,诱导疾病长期缓解。研究者们开始尝试CAR-T细胞治疗各类难治性自身免疫疾病,表1、2展示了CAR-T细胞治疗神经免疫性疾病已完成和正在开展的临床试验及病例报告。

目前,在自身免疫性疾病中有证据的CAR-T细胞主要包括:(1)CD19-CAR-T细胞:因CD19广泛分布于各个阶段的B细胞表面,可有效杀伤各类B细胞;(2)靶向B细胞成熟抗原(B cell maturation antigen, BCMA)的CAR-T细胞(简称BCMA-CAR-T细胞):因BCMA分布于B细胞和浆细胞表

面,可清除CD19单抗无法清除的浆细胞,而这些浆细胞是自身抗体的重要来源。

三、CAR-T细胞疗法在神经免疫性疾病中的治疗证据

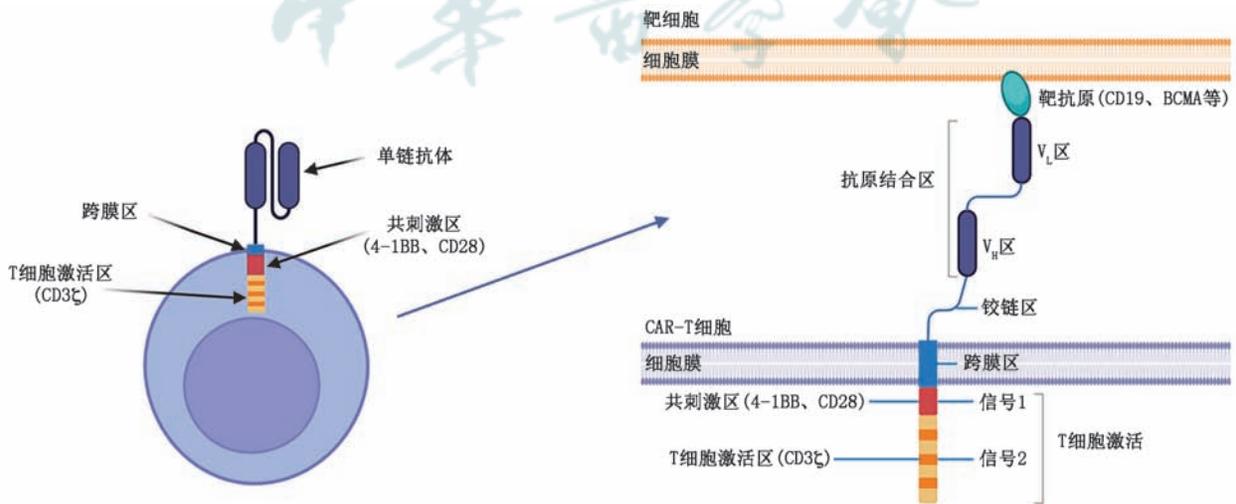
1. MS: MS是一种中枢神经系统炎性脱髓鞘疾病,反复发作可致永久性功能残疾。靶向B细胞疗法可减少MS复发,已有3种靶向CD20的单克隆抗体获批用于治疗MS。然而,最新研究结果显示:MS可以在无临床复发的情况下继续进展,在外周B细胞耗竭后,脑脊液中寡克隆区带可以持续存在,提示单克隆抗体无法充分耗竭组织驻留的记忆B



CAR:嵌合抗原受体;CAR-T:嵌合抗原受体T

图1 CAR-T细胞治疗流程示意图(为本文作者原创)

Figure 1 Illustration of chimeric antigen receptor T cells treatment process (Original picture by the authors of this article)



CAR-T:嵌合抗原受体T;BCMA:B细胞成熟抗原;4-1BB:也称CD137或肿瘤坏死因子受体超家族成员9

图2 CAR-T细胞结构(为本文作者原创)

Figure 2 Illustration of chimeric antigen receptor T cells' structure (Original picture by the authors of this article)

表 1 已发表的抗原嵌合受体 T(CAR-T)细胞治疗神经免疫性疾病的临床证据

Table 1 Published clinical evidence of chimeric antigen receptor T cell therapy for neuroimmunological diseases

疾病名称	作用靶点	CAR-T 剂量	随访时间 (月)	临床结果	安全性
MS ^[15]	CD19	0.5×10 ⁸ CAR ⁺ T 细胞/单次给药 环磷酰胺: 300 mg/m ² ×3 d 氟达拉滨: 30 mg/m ² ×3 d	3.3	免疫球蛋白水平降低	不良反应: 转氨酶水平升高、体温升高 1 级 CRS 未发生 ICANS
NMOSD ^[17]	BCMA	0.5×10 ⁶ CAR ⁺ T 细胞/kg (n=3) 1.0×10 ⁶ CAR ⁺ T 细胞/kg (n=9) 环磷酰胺: 500 mg/m ² ×3 d 氟达拉滨: 30 mg/m ² ×3 d	5.5(1~14)	所有患者血清 AQP4 抗体均降低, 11 例(92%)患者实现无药物缓解 最后一次随访时, 所有患者的 EDSS 评分均较基线降低	不良反应: 血细胞减少、感染 2 级 CRS 未发生 ICANS
CIDP ^[23]	CD19/BCMA	1.0×10 ⁶ CAR ⁺ T 细胞/kg 环磷酰胺: 500 mg/m ² ×3 d 氟达拉滨: 30 mg/m ² ×3 d	12	GM4 抗体和 CD3 抗体消失 肌肉力量恢复, 正中神经、尺神经、腓总神经和胫神经的电生理测量值显著改善 实现无药缓解	不良反应: 发热、低血压 未发生 CRS 未发生 ICANS
MG ^[27]	BCMA	3.5×10 ⁶ CAR ⁺ T 细胞/kg 17.5×10 ⁶ CAR ⁺ T 细胞/kg 52.5×10 ⁶ CAR ⁺ T 细胞/kg 未使用淋巴细胞清除化学治疗	5(3~9)	AChR 抗体水平降低 MG-ADL、QMG、MGC 和 MG-QOL15r 评分降低	不良反应: 头痛、恶心、发热 未发生 CRS 未发生 ICANS
MG ^[28]	BCMA	1.0×10 ⁶ CAR ⁺ T 细胞/kg 环磷酰胺: 500 mg/m ² ×3 d 氟达拉滨: 30 mg/m ² ×3 d	18	AChR 抗体水平降低 MuSK 抗体水平降低 MG-ADL、QMG、MG-QOL15r 和 mRS 评分降低 延髓症状改善、肺活量提升	不良反应: 血细胞减少、巨细胞病毒感染 1 级 CRS 未发生 ICANS
MG ^[29]	CD19	1×10 ⁸ CAR ⁺ T 细胞/单次给药 环磷酰胺: 300 mg/m ² ×3 d 氟达拉滨: 30 mg/m ² ×3 d	2	AChR 抗体水平降低 Besinger 和 QMG 评分降低 肌肉力量改善、步行距离增加	不良反应: 转氨酶水平升高 未发生 CRS 未发生 ICANS
MG 合并 LEMS ^[30]	CD19	1×10 ⁸ CAR ⁺ T 细胞/单次给药 环磷酰胺: 300 mg/m ² ×3 d 氟达拉滨: 30 mg/m ² ×3 d	5.3	AChR 抗体水平降低 MG-ADL 和 QMG 评分降低 肺活量改善、步行距离增加	2 级 CRS 1 级 ICANS
MG 合并 RA ^[31]	CD19	1×10 ⁸ CAR ⁺ T 细胞/单次给药 环磷酰胺: 300 mg/m ² ×3 d 氟达拉滨: 30 mg/m ² ×3 d	5	AChR 抗体水平未变化 MG-ADL 和 QMG 评分降低	1 级 CRS 未发生 ICANS
MG ^[32]	CD19/BCMA	1.0×10 ⁶ CAR ⁺ T 细胞/kg 环磷酰胺: 300 mg/m ² ×3 d 氟达拉滨: 30 mg/m ² ×3 d	7	AChR 抗体水平未变化 MG-ADL 和 QMG 评分降低	不良反应: 结膜炎、上呼吸道感染 未发生 CRS 未发生 ICANS
MOGAD ^[33]	CD19	1.0×10 ⁶ CAR ⁺ T 细胞/kg 环磷酰胺: 300 mg/m ² ×3 d 氟达拉滨: 30 mg/m ² ×3 d	12	MOG 抗体水平降低 实现无药缓解 脑和脊髓 MRI 以及 OCT 无显著变化	未发生 CRS 未发生 ICANS
SPS ^[34]	CD19	1×10 ⁸ CAR ⁺ T 细胞/单次给药 环磷酰胺: 300 mg/m ² ×3 d 氟达拉滨: 30 mg/m ² ×3 d	6	GAD65 抗体水平降低 MAS、NRS 评分下降 5.5 m 步行速度增加 不间断步行距离增加	不良反应: 咽喉疼痛、颈部淋巴结肿大、转氨酶水平升高 2 级 CRS 未发生 ICANS
ASS ^[35]	CD19	1.0×10 ⁶ CAR ⁺ T 细胞/kg 环磷酰胺: 1 000 mg/m ² ×3 d 氟达拉滨: 25 mg/m ² ×3 d	3	Jo-1 抗体水平降低 血清肌酶、肌红蛋白和转氨酶水平降低 肌肉力量改善 最大步行距离增加 肌肉炎症和肺部炎症消退	1 级 CRS 未发生 ICANS
ASS ^[36]	CD19	1.23×10 ⁶ CAR ⁺ T 细胞/kg 环磷酰胺: 1 000 mg/m ² ×3 d 氟达拉滨: 25 mg/m ² ×3 d	8	Jo-1 抗体水平降低 血清肌酶水平降低 医生整体评分、肌肉力量和肺功能改善	不良反应: 血细胞减少 1 级 CRS 未发生 ICANS

续表 1

疾病名称	作用靶点	CAR-T 剂量	随访时间 (月)	临床结果	安全性
IMNM ^[37]	CD19	1.0×10 ⁶ CAR ⁺ T 细胞/kg 环磷酰胺:500 mg/m ² ×3 d 氟达拉滨:30 mg/m ² ×3 d	6	SRP 抗体水平降低 血清肌酶和乳酸脱氢酶水平降低 肌肉力量改善 肌肉炎症改善	未发生 CRS 未发生 ICANS
IMNM ^[38]	BCMA	1.0×10 ⁶ CAR ⁺ T 细胞/kg 环磷酰胺:500 mg/m ² ×3 d 氟达拉滨:30 mg/m ² ×3 d	18	SRP 抗体、Ro52 抗体和 SSA 抗体水平降低 血清肌酶和肌红蛋白水平降低 肌肉力量改善, 活动性肌肉病变减少 实现无药缓解	不良反应: 血细胞减少 1 级 CRS 未发生 ICANS

注: MS: 多发性硬化; CAR: 嵌合抗原受体; CRS: 细胞因子释放综合征; ICANS: 免疫效应细胞相关神经毒性综合征; NMOSD: 视神经脊髓炎谱系疾病; BCMA: B 细胞成熟抗原; AQP4: 水通道蛋白 4; EDSS: 扩展残疾状态量表; CIDP: 慢性炎症性脱髓鞘性多发性神经根神经病; MG: 重症肌无力; AChR: 乙酰胆碱受体; MuSK: 肌肉特异性受体酪氨酸激酶; MG-ADL: 重症肌无力日常活动量表; QMG: 重症肌无力定量评分; MG-QOL15r: 重症肌无力 15 项生活质量评分; mRS: 改良 Rankin 量表; LEMS: Lambert-Eaton 肌无力综合征; RA: 类风湿关节炎; MOGAD: 髓鞘少突胶质细胞糖蛋白抗体相关疾病; MRI: 磁共振成像; OCT: 光学相干断层扫描; SPS: 僵人综合征; GAD65: 谷氨酸脱羧酶 65; MAS: 改良 Ashworth 量表; NRS: 数字评定量表; ASS: 抗合成酶抗体综合征; IMNM: 免疫介导的坏死性肌病; SRP: 信号识别颗粒; SSA: 干燥综合征 A

表 2 抗原嵌合受体 T (CAR-T) 细胞治疗神经免疫性疾病注册的临床试验

Table 2 Ongoing clinical trials of chimeric antigen receptor T cell therapy for neuroimmunological diseases

疾病名称	作用靶点	CAR-T 细胞类型	CAR-T 名称	NCT 号	研究阶段	招募情况	国家
非复发型和进展型 MS	CD19	CAR-T	KYV-101	NCT06138132	I 期	招募中	美国
难治性进展型 MS	CD19	CAR-T	KYV-101	NCT06451159	I 期	进行中, 尚未招募	美国
难治性原发型和继发进展型 MS	CD19	CAR-T	KYV-101	NCT06384976	II 期	进行中, 尚未招募	美国
NMOSD、GMG、MS、CIDP	CD19/BCMA	通用 CAR-T	不详	NCT06485232	I 期	尚未招募	中国
复发缓解型 MS、MG、NMOSD、IMNM	CD20/BCMA	CAR-T	C-CAR168	NCT06249438	I 期	招募中	中国
NMOSD、MG、CIDP、MS、AE、MOGAD、IIM、POEMS 综合征	BCMA	CAR-T	CT103A	NCT04561557	I 期	招募中	中国
非活动性进展型 MS	CD19	CAR-T	YTB323	NCT06675864	I/II 期	尚未招募	澳大利亚
复发型 MS	CD19	CAR-T	YTB323	NCT06617793	I/II 期	招募中	澳大利亚
复发型 MS、进展型 MS、难治性 MG	CD19	NEX-T CAR-T	CC-97540	NCT06220201	I 期	招募中	美国
进展型 MS	CD19	同种异体 CAR-T	Azer-Cel	NCT06680037	I 期	招募中	美国
复发型 NMOSD、难治型 NMOSD	CD19	CAR-T	不详	NCT05828212	I 期	招募中	中国
复发型和难治型 AQP4+NMOSD	CD19/CD20	CAR-T	不详	NCT03605238	I 期	撤回	中国
难治型 AQPA+NMOSD	BCMA	通用 CAR-T	BRL-302	NCT06633042	I 期	尚未招募	中国
IIM、MS、NMOSD、MG	CD19	CAR-T	RD06-04	NCT06548620	I 期	尚未招募	中国
难治性 GMG	CD19/BCMA	CAR-T	不详	NCT06371040	I 期	招募中	中国
难治性 MG	CD19	CAR-T	不详	NCT05828225	I 期	招募中	中国
难治性 GMG	CD19	CAR-T	KYV-101	NCT06193889	II 期	招募中	美国
GMG	BCMA	mRNA CAR-T	Descartes-08	NCT04146051	II 期	招募中	美国
难治性 GMG	BCMA	mRNA CAR-T	SYS6020	NCT06688435	I 期	尚未招募	中国
难治性 GMG	CD19/BCMA	FasT CAR-T	GC012F	NCT06419166	I 期	尚未招募	中国
GMG	BCMA	CAR-T	Anito-cel	NCT06626919	I 期	招募中	美国
GMG	CD19	CAR-T	CABA-201	NCT06359041	I/II 期	招募中	美国
MuSK ⁺ MG	MuSK	MuSK-CAART	不详	NCT05451212	I 期	招募中	美国
SPS	CD19	CAR-T	KYV-101	NCT06588491	II 期	招募中	美国
SPS、IIM	CD20	同种异体 CAR-T	ADI-001	NCT06375993	I 期	招募中	美国

注: MS: 多发性硬化; NMOSD: 视神经脊髓炎谱系疾病; GMG: 全身型重症肌无力; BCMA: B 细胞成熟抗原; CIDP: 慢性炎症性脱髓鞘性多发性神经根神经病; MG: 重症肌无力; IIM: 特发性炎症性肌病; AE: 自身免疫性脑炎; MOGAD: 髓鞘少突胶质细胞糖蛋白抗体相关疾病; SPS: 僵人综合征; AQP4: 水通道蛋白 4; MuSK: 肌肉特异性受体酪氨酸激酶



细胞。CAR-T细胞的组织穿透特性或可使患者深度获益。一项研究使用全人源化CD19-CAR-T细胞(KYV-101)治疗2例进展型MS患者,治疗后在患者脑脊液中观察到CAR-T细胞的扩增,未观察到神经毒性,同时鞘内抗体产生明显减少^[15]。目前,多个关于CAR-T细胞治疗MS的临床试验正在进行。

2. NMOSD: NMOSD是以视神经和脊髓受累为主的复发性中枢神经系统自身免疫性炎性脱髓鞘病,致残性高,其发病主要由水通道蛋白4(aquaporin 4, AQP4)抗体介导。AQP4抗体激活补体系统,损伤星形胶质细胞,引发中枢神经系统炎性脱髓鞘病变^[16]。一项中国的I期临床试验使用BCMA-CAR-T细胞,在2个剂量水平下治疗了12例复发或难治性AQP4+NMOSD患者,耐受性和安全性良好,并能持久地清除致病性抗体^[17]。该研究团队进一步从单细胞水平系统描绘了CAR-T细胞在NMOSD患者体内的动态变化轨迹,以及在中枢神经系统中的浸润和分子特征,发现CAR-T细胞能够穿透血脑屏障,直接杀伤中枢神经系统的异常浆细胞,减少鞘内自身抗体的分泌,从而调节中枢神经系统的免疫紊乱状态,促进中枢免疫重建^[18]。这些发现为CAR-T细胞疗法在NMOSD中的应用提供了重要的科学依据。

3. 慢性炎性脱髓鞘性多发性神经根神经病(chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy, CIDP): CIDP是一种周围神经系统自身免疫疾病,特征为慢性进展或复发性周围神经髓鞘损伤,包含多种变异类型,临床常见肢体无力、感觉异常或自主神经症状。CIDP由细胞免疫和体液免疫共同介导,但启动自身免疫性反应的靶抗原仍不明确^[19]。多数CIDP患者体内未检测到致病性抗体,靶向B细胞疗法常作为二线用药^[20]。近年来,约10%~15%的CIDP患者体内发现了抗郎飞结区和结旁区蛋白抗体。这些抗体阳性的CIDP患者通常对免疫球蛋白冲击治疗效果欠佳,而对靶向B细胞的单克隆抗体有效^[21]。约20%的CIDP患者对两种及以上的免疫治疗效果不佳甚至无效,称为难治性CIDP^[22]。一项病例报告中使用了CD19/BCMA双靶点的CAR-T细胞治疗1例难治性CIDP患者,在治疗后患者症状持续改善,肌肉力量在治疗后180 d时几乎完全恢复;在1年随访时,患者停用所有免疫抑制剂且无疾病复发迹象;在安全性方面,未观察到>不良事件通用术语标准(Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE)2级的不良反应^[23]。该病例为CAR-T细胞治疗CIDP提供了一定线索,但因缺乏更高级循证级别的研究,尚不能确定其对所有类型CIDP的有效性。基于疾病机制,自身抗体阳性的CIDP患者更可能从CAR-T细胞治疗中获益。

4. MG: MG是典型的由自身抗体介导的神经-肌肉接头(neuromuscular junction, NMJ)传递障碍的神经免疫疾病,导致全身或局灶骨骼肌波动性无力和病理性疲劳。乙酰胆碱受体(acetylcholine receptor, AChR)抗体在MG发病中起关键作用,其与突触后膜AChR结合,激活补体系统,破坏AChR,导致NMJ信号传递障碍,引发肌肉收缩无力。除

AChR抗体之外,部分患者还可检测出针对肌肉特异性受体酪氨酸激酶(muscle-specific receptor tyrosine kinase, MuSK)、低密度脂蛋白受体相关蛋白4及兰尼碱受体等的抗体,这些自身抗体通过干扰AChR聚集、影响AChR功能及NMJ信号传递而致病^[24]。

MG是最早被发现对B细胞耗竭治疗有效的神经免疫性疾病,靶向CD20⁺B细胞的利妥昔单抗已在临床使用20余年^[25-26]。然而,利妥昔单抗疗效往往短暂且随时间减弱。2023年,一项多中心1b/2a期临床试验评估了descartes-08,一种抗BCMA自体RNA CAR-T细胞,在全身型MG患者中的安全性和有效性,结果显示descartes-08在不同剂量方案中耐受性良好,未发现神经毒性、细胞因子释放综合征(cytokine release syndrome, CRS)等不良反应,多数参与者的MG症状持续改善,部分患者症状完全消失^[27]。另一项中国的研究使用BCMA-CAR-T细胞治疗了2例高度复发和难治性MG患者(1例为抗AChR抗体阳性,1例为抗MuSK抗体阳性),患者在18个月的随访中表现出明显且持续的临床改善,体内B细胞和浆细胞数量短期内显著减少,致病抗体水平迅速降低并维持在极低水平,未出现严重的神经毒性综合征;后续监测到患者重建后的B细胞以幼稚B细胞为主,提示CAR-T细胞治疗的长期疗效可能与B细胞谱系重建有关^[28]。该研究从细胞水平阐释了CAR-T细胞疗法达到“免疫重置”的可能机制。此外,德国的团队发表了3项CD19-CAR-T细胞(KYV-101)治疗MG的病例报告,共治疗5例患者,包括1例AChR抗体阳性的全身型MG患者、2例合并Lambert-Eaton肌无力综合征的女性MG患者及1例合并类风湿关节炎的MG患者^[29-31]。5例患者在治疗后肌肉力量和疲劳状况均得到迅速改善,同时伴随B细胞的深度消耗和病理性自身抗体水平的正常化,且未发生与CAR-T细胞治疗相关的不良事件^[29-31]。在另一项中国的病例报告中,研究者使用CD19/BCMA双靶点CAR-T细胞治疗了1例难治性MG患者,治疗后患者四肢无力和呼吸困难得到显著改善,直至肌无力症状完全消失,并实现了完全停用口服免疫抑制药物,体内的AChR抗体水平也持续下降至阴性^[32]。这几项病例报告显示了CAR-T细胞对难治和复杂MG患者的疗效,但随访时间均较短,仍有待进一步研究来明确CAR-T细胞治疗MG的长期有效性。

5. 其他神经免疫性疾病:髓鞘少突胶质细胞糖蛋白抗体相关疾病(myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease, MOGAD)是由MOG抗体介导的中枢神经系统炎性脱髓鞘疾病。临床表现为单相或反复发作的视神经炎、脊髓炎或播散性脑脊髓炎。来自西班牙的团队报道了1例病程6年、反复发作致严重视力残疾且多种免疫治疗无效的MOGAD患者使用了CD19-CAR-T细胞(ARI-0001)后耐受性良好,患者的CD19⁺B细胞快速耗竭,4个月后重建的B细胞显示幼稚表型;整个随访期MOG抗体检测均阴性,患者在无免疫治疗的情况下1年内无临床发作^[33]。

僵人综合征(stiff-person syndrome, SPS)是罕见的中枢



神经系统自身免疫疾病,以进行性躯干和肢体肌肉强直、痉挛疼痛为特征。患者因持续肌肉收缩,往往活动受限、行走困难。多数SPS与抗GAD抗体介导的中枢神经系统GABA能神经元损害有关。德国的一项病例报告使用CD19-CAR-T细胞(KYV-101)治疗了1例严重、长期、难治性SPS患者,其临床症状显著改善,治疗后3个月内步行距离从50 m增加到6 km,苯二氮草类药物减量40%,血清和脑脊液中的抗GAD65抗体滴度均下降,耐受性良好,仅观察到低级别CRS和短暂的肝酶升高,无严重不良事件^[34]。

抗合成酶抗体综合征(anti-synthetase syndrome, ASS)是罕见且严重的自身免疫疾病。临床通常表现为炎症性肌病、间质性肺病、关节炎、皮肤角化,部分患者可出现心肌炎和心包积液。目前已经发现多个抗合成酶抗体(如抗Jo-1、抗PL-7、抗PL-12等)。德国的学者报道了1例41岁患有ASS的男性患者,在所有常规非特异免疫抑制治疗无效后接受了CD19-CAR-T细胞治疗;在输注后3个月,评估疾病活动度的肌肉外活动评分和总改善评分明显改善,大腿MRI显示肌炎完全消退,呼吸功能明显改善,胸部CT显示肺泡炎症完全消退;治疗后6个月,患者完全康复且无需使用免疫抑制药物^[35]。有报道应用抗CD19-CAR-T细胞治疗1例表现为进展性肌炎与间质性肺炎的ASS患者,治疗后患者临床症状缓解,血清肌酶水平下降,自身抗体滴度下降^[36]。

免疫介导的坏死性肌病(immune-mediated necrotizing myopathy, IMNM)是一种与自身抗体相关的自身免疫性疾病,其临床表现是迅速进展的肌肉无力和肌酸激酶水平升高。一项研究招募了3例患有难治性自身免疫性疾病的患者,其中包括1例IMNM患者和2例弥漫性皮肤系统性硬化症患者,经过CD19-CAR-T细胞治疗后,IMNM患者肌力显著改善,肌肉炎症明显缓解,肌酶从异常高水平降至正常上限,自身抗体完全清除,治疗的耐受性良好^[37]。另一项研究报道了1例高度难治性IMNM患者,接受BCMA-CAR-T细胞治疗,结果显示超过18个月的长期缓解;为了进一步了解CAR-T治疗后免疫微环境的变化以及IMNM患者CAR-T细胞的特征,通过纵向CAR-T细胞比例分析和克隆追踪,发现患者的CD8⁺CAR-T细胞显著扩增,并且其增殖能力受抑制,神经炎症被认为是CD8⁺CAR-T细胞在IMNM中的标志性特征^[38]。

四、CAR-T细胞疗法的安全性证据

CAR-T细胞疗法在肿瘤领域积累了大量安全性数据,主要的安全性问题如下。

1. CRS:表现为发热、头痛、关节痛、肌痛,严重时可导致低血压和多器官功能障碍,在血液肿瘤中发生率可达80%^[39]。

2. 免疫效应细胞相关神经毒性综合征:包括精细运动障碍、头痛、精神错乱、癫痫和行为改变,严重者可出现窒息、昏迷、脑出血或脑水肿而危及生命,在肿瘤疾病中发生率为21%~66%^[40]。

3. 感染风险增加:长期B细胞耗竭会导致血清IgG水平降低,肿瘤患者输注后感染率约40%。

4. 脱靶效应:CAR-T细胞可能攻击正常组织中的抗原,导致严重的毒性反应。近期,在多发骨髓瘤患者中报告了BCMA-CAR-T特有的罕见而严重的不良反应:认知功能受损和帕金森样症状,头颅MRI显示基底节区对称高信号,尽管经过激素和IL-1抑制剂治疗,患者症状持续存在^[41]。这种不良反应可能是CAR-T细胞对基底神经节中BCMA⁺细胞的脱靶攻击所致。

对本文引用文献的数据汇总分析结果显示,CRS和感染仍然是最常见的不良反应,且CD19-CAR-T细胞疗法出现不良反应的比例高于BCMA-CAR-T细胞疗法(CRS:72%比51%,未报告CTCAE≥3级以上的CRS;感染:56%比35%),但BCMA-CAR-T细胞疗法引起的感染更为严重(CTCAE 3级以上感染:4%比35%)。对比肿瘤中的安全数据,CAR-T细胞疗法在神经系统自身免疫病中似乎较肿瘤疾病更为安全。导致这种差异的可能原因包括:(1)目标抗原负荷较低。神经免疫疾病通常涉及较少数量的靶抗原,通常使用的CAR-T细胞剂量较低,减少了不良反应的风险^[42]。(2)免疫系统状态不同。免疫病患者的免疫系统通常仍然具有一定的调节功能,能部分控制CAR-T细胞的过度反应,而癌症患者的免疫系统常常被肿瘤抑制,CAR-T细胞需要更强的活性来克服这种抑制,导致更高的不良反应风险^[43]。(3)治疗目标的差异。神经免疫性疾病的主要目标是调节异常的免疫反应,通常无需长期完全消除目标细胞,而肿瘤性疾病的目标是彻底消除所有肿瘤细胞,这需要更强的CAR-T细胞活性和更高的剂量,增加了不良反应的可能性^[44]。然而,由于相关研究随访时间均较短,对于接受CAR-T治疗的自身免疫病患者的长期结局以及与特异性CAR-T细胞产品的相关性仍有待确定。

五、现有疗效与安全性证据的不足

随着对疾病机制的深入认识,以及检测和治疗技术的发展,神经免疫疾病的预后已经得到很大改善。CAR-T细胞疗法作为一种新兴的治疗模式,为神经免疫疾病的“临床治愈”带来了曙光。文中所列研究的数据汇总分析结果显示,CAR-T细胞疗法的完全缓解率达到90%以上,显示出治疗难治和复杂神经免疫病的良好潜力。然而,仍有诸多不足。

1. 多数研究样本量小,不能代表实际疗效:真实世界中的神经免疫疾病谱系和机制复杂多样,部分疾病的病理机制仍不完全清楚,现有的证据不能确定哪些疾病、哪些患者可能从中获益。理论上,对于以T细胞介导为主的自身免疫性疾病,即使深度耗竭B细胞,可能也无法阻止疾病进展,未来应首先考虑在B细胞高度相关的疾病中开展更大规模的临床研究,如MG、NMOSD等。此外,对于治疗对象,应综合考虑风险-获益,首选现有免疫疗法治疗欠佳的患者。

2. 神经免疫性疾病病程长且易反复,短期内的症状缓

解并不能代表疾病的长期稳定。文中汇总的研究的中位随访时间仅有 12 个月(范围 4~29 个月),对于 CAR-T 细胞治疗后是否达到了“免疫重置”,重建的免疫系统是否可能存在免疫失衡,是否可能引起长期体液免疫功能缺损等均不得而知。此外,目前尚无法将 CAR-T 细胞疗法与同靶点单克隆抗体进行全面、系统的对比,其在长期控制疾病进展、降低复发率、改善患者生活质量、远期安全性等方面的优势和劣势均不明确。

3. 缺乏不同靶点 CAR-T 细胞的应用对比:目前 CD19-CAR-T 细胞在神经免疫病中研究较多,CD19 广泛分布于 B 细胞各个分化阶段,可以耗竭除浆细胞以外的抗体分泌细胞。BCMA 则在浆细胞和浆母细胞均有表达,一些疾病在外周 B 细胞耗竭后,仍可以保持较高的致病抗体水平,浆细胞和长寿浆细胞很可能在其中发挥了重要作用,因此对于以浆细胞为主的自身免疫性疾病,以及一些病程较长的难治神经免疫性疾病患者,BCMA-CAR-T 细胞更有可能使患者获益。

目前,CAR-T 细胞疗法在神经免疫性疾病中的观察周期仍较短,对于上述提到的长期有效性问题,以及 CAR-T 细胞在体内长期低剂量存在可能带来的风险仍有赖于临床数据的持续积累。

六、CAR-T 细胞疗法在神经免疫性疾病中的应用策略与展望

现阶段,CAR-T 细胞疗法在自身免疫病中的应用尚存在诸多挑战,主要体现在以下方面。

1. 安全性问题:神经免疫性疾病死亡率远低于肿瘤,应尽量避免致死性的 CRS 或免疫效应细胞相关神经毒性综合征。可以减少安全风险的策略包括:(1)严格把控适应证。常规免疫治疗已有较高的初治有效率,CAR-T 细胞疗法作为高风险方案,应在常规治疗失败后使用。对于靶向 B 细胞治疗无效的疾病和患者,使用时需谨慎权衡利弊,避免“滥用”。(2)优化 CAR 设计。国外学者通过 LAT 和 SLP-76 配对,设计出了门控 CAR-T 细胞,可按需关闭其活性,提升了使用安全性^[45]。(3)调整治疗剂量。根据患者具体情况,个体化调整 CAR-T 剂量,以较低的细胞剂量实现治疗目标。(4)使用新型 CAR-T 技术。mRNA 不会整合到基因组且仅短暂表达,mRNA CAR-T 技术可以减少长期不良反应。(5)多学科合作,建立风湿病学、血液学和神经病学多学科团队,建立完整的监护、治疗体系,制定和实施个体化治疗和管理方案。

2. 有效性问题:自身免疫疾病可能出现类似肿瘤的免疫逃逸,导致治疗失败。可以提升疗效的策略有:(1)构建多靶点 CAR,应对单一靶点时靶细胞抗原下调或丢失问题。(2)筛选更适宜的抗原结合片段,保证 CAR-T 细胞对靶细胞的有效识别,同时避免过度结合导致的细胞脱敏或抗原调变。(3)修饰胞内信号传导域,增强激活信号,使 CAR-T 细胞在识别靶细胞后能更有效地启动杀伤程序,减少免疫逃逸风险。(4)联合治疗策略。免疫抑制剂可抑制过度活跃

的免疫系统,降低 CAR-T 细胞治疗初期的炎性反应,减少细胞因子释放综合征等不良反应,抑制可能出现的针对 CAR-T 细胞的免疫排斥,维持 CAR-T 细胞在体内的活性和数量,防止免疫逃逸。

3. 治疗成本问题:患者自身的免疫细胞是 CAR-T 细胞的主要来源,这种个体化的方法成本高、耗时长,限制了患者的可获得性,阻碍了 CAR-T 细胞疗法的广泛应用。开发通用 CAR-T 细胞可以解决这一问题。近期,中国的研究者报道了使用捐赠者细胞制造 CAR-T 细胞并成功治疗自身免疫性疾病,有望降低 CAR-T 成本并缩短使用时间,这一进展标志着人们向 CAR-T 细胞规模化生产迈出了重要一步^[37]。

七、结语

CAR-T 细胞疗法在治疗神经免疫性疾病方面展现了巨大的潜力。初步研究结果显示其在某些难治性疾病中有显著疗效。未来的研究应重点关注优化 CAR-T 细胞的设计、提高其在体内的持久性以及减少潜在的不良反应。此外,深入了解 CAR-T 细胞与神经系统免疫环境的相互作用,将有助于进一步提升疗法的安全性和有效性。总之,随着技术的不断进步和对疾病机制的深入理解,CAR-T 细胞疗法有望成为神经免疫性疾病治疗的新希望。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 阮哲:文章撰写;苏悦:文章撰写、文献检索、图表制作;李柱一:写作指导;常婷:论文选题及设计、文章撰写、写作指导、论文审阅、经费支持

参 考 文 献

- [1] GBD 2016 Neurology Collaborators. Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016[J]. *Lancet Neurol*, 2019, 18(5): 459-480. DOI: 10.1016/s1474-4422(18)30499-x.
- [2] 黄磊, 苏磊, 田德财, 等. 我国主要神经系统自身免疫性疾病的发病率[J]. *中华神经科杂志*, 2022, 55(4): 372-378. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20211130-00849. Huang L, Su L, Tian DC, et al. Incidence of major autoimmune diseases of the nervous system in China[J]. *Chin J Neurol*, 2022, 55(4): 372-378. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20211130-00849.
- [3] Rastogi I, Jeon D, Moseman JE, et al. Role of B cells as antigen presenting cells[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 954936. DOI: 10.3389/fimmu.2022.954936.
- [4] de Gruijter NM, Jebson B, Rosser EC. Cytokine production by human B cells: role in health and autoimmune disease[J]. *Clin Exp Immunol*, 2022, 210(3): 253-262. DOI: 10.1093/cei/uxac090.
- [5] Cencioni MT, Mattoscio M, Magliozzi R, et al. B cells in multiple sclerosis-from targeted depletion to immune reconstitution therapies[J]. *Nat Rev Neurol*, 2021, 17(7): 399-414. DOI: 10.1038/s41582-021-00498-5.
- [6] Cree BAC, Bennett JL, Kim HJ, et al. Inebilizumab for the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder (N-MOmentum): a double-blind, randomised placebo-controlled phase 2/3 trial[J]. *Lancet*, 2019, 394(10206): 1352-1363. DOI: 10.1016/s0140-6736(19)31817-3.

- [7] Nowak RJ, Coffey CS, Goldstein JM, et al. Phase 2 trial of rituximab in acetylcholine receptor antibody-positive generalized myasthenia gravis: the BeatMG study[J]. *Neurology*, 2022, 98(4): e376-e389. DOI: 10.1212/wnl.00000000000013121.
- [8] Thurlings RM, Teng O, Vos K, et al. Clinical response, pharmacokinetics, development of human anti-chimaeric antibodies, and synovial tissue response to rituximab treatment in patients with rheumatoid arthritis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2010, 69(2): 409-412. DOI: 10.1136/ard.2009.109041.
- [9] Kamburova EG, Koenen HJ, Borgman KJ, et al. A single dose of rituximab does not deplete B cells in secondary lymphoid organs but alters phenotype and function[J]. *Am J Transplant*, 2013, 13(6): 1503-1511. DOI: 10.1111/ajt.12220.
- [10] Anolik JH, Barnard J, Owen T, et al. Delayed memory B cell recovery in peripheral blood and lymphoid tissue in systemic lupus erythematosus after B cell depletion therapy[J]. *Arthritis Rheum*, 2007, 56(9): 3044-3056. DOI: 10.1002/art.22810.
- [11] Kansal R, Richardson N, Neeli I, et al. Sustained B cell depletion by CD19-targeted CAR T cells is a highly effective treatment for murine lupus[J]. *Sci Transl Med*, 2019, 11(482): eaav1648. DOI: 10.1126/scitranslmed.aav1648.
- [12] 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.
- [13] Mougiakakos D, Krönke G, Völkl S, et al. CD19-targeted CAR T cells in refractory systemic lupus erythematosus [J]. *N Engl J Med*, 2021, 385(6): 567-569. DOI: 10.1056/NEJMc2107725.
- [14] 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.
- [15] Fischbach F, Richter J, Pfeffer LK, et al. CD19-targeted chimeric antigen receptor T cell therapy in two patients with multiple sclerosis[J]. *Med*, 2024, 5(6): 550-558.e552. DOI: 10.1016/j.medj.2024.03.002.
- [16] 中国免疫学会神经免疫分会. 中国视神经脊髓炎谱系疾病诊断与治疗指南(2021 版) [J]. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2021, 28(6): 423-436. DOI: 10.3969/j. issn. 1006-2963. 2021.06.002.
Chinese Society of Immunology Neuroimmunology Branch. Guidelines for diagnosis and treatment of neuromyelitis spectrum diseases in China (2021 edition) [J]. *Chin J Neuroimmunol Neurol*, 2021, 28(6): 423-436. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2963. 2021.06. 002.
- [17] Qin C, Tian DS, Zhou LQ, et al. Anti-BCMA CAR T-cell therapy CT103A in relapsed or refractory AQP4-IgG seropositive neuromyelitis optica spectrum disorders: phase 1 trial interim results[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 5. DOI: 10.1038/s41392-022-01278-3.
- [18] Qin C, Zhang M, Mou DP, et al. Single-cell analysis of anti-BCMA CAR T cell therapy in patients with central nervous system autoimmunity[J]. *Sci Immunol*, 2024, 9(95): eadj9730. DOI: 10.1126/sciimmunol.adj9730.
- [19] Mathey EK, Park SB, Hughes RA, et al. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: from pathology to phenotype[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2015, 86(9): 973-985. DOI: 10.1136/jnnp-2014-309697.
- [20] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会周围神经病协作组, 中华医学会神经病学分会心电图与临床神经电生理学组, 等. 慢性炎性脱髓鞘性多发性神经根神经病诊治中国专家共识 2022[J]. *中华神经科杂志*, 2023, 56(2): 125-132. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20220627-00507.
Chinese Society of Neurology, Peripheral Neuropathy Collaboration Group of Chinese Society of Neurology, Chinese Society of Electromyography and Clinical Neurophysiology, et al. Chinese consensus for diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy 2022[J]. *Chin J Neurol*, 2023, 56(2): 125-132. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20220627-00507.
- [21] 马翠莉, 王玉忠. 慢性炎性脱髓鞘性多发性神经根神经病的研究进展[J]. *中华神经科杂志*, 2023, 56(2): 233-240. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20220613-00478.
Ma CL, Wang YZ. Research advances in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy[J]. *Chin J Neurol*, 2023, 56(2): 233-240. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20220613-00478.
- [22] Herraets IJT, Goedee HS, Telleman JA, et al. Nerve ultrasound for diagnosing chronic inflammatory neuropathy: a multicenter validation study[J]. *Neurology*, 2020, 95(12): e1745-e1753. DOI: 10.1212/wnl.00000000000010369.
- [23] Zhang W, Liu D, Zhang T, et al. BCMA-CD19 bispecific CAR-T therapy in refractory chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy[J]. *hLife*, 2024, 2(8): 434-438. DOI: 10.1016/j.hlife.2024.05.005.
- [24] 常婷, 李柱一. 中国重症肌无力研究进展近十年回顾与展望 [J]. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2022, 29(5): 349-355. DOI: 10.3969/j.issn. 1006-2963.2022.05.001.
Chang T, Li ZY. Review and prospect of research progress on myasthenia gravis in China in the past decade[J]. *Chin J Neuroimmunol Neurol*, 2022, 29(5): 349-355. DOI: 10.3969/j.issn. 1006-2963.2022.05.001.
- [25] 闻洁曦, 张华, 侯世芳, 等. 利妥昔单抗治疗重症肌无力的临床疗效分析[J]. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2020, 27(1): 35-39. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2963.2020.01.008.
Wen JX, Zhang H, Hou SF, et al. Clinical efficacy analysis of rituximab in the treatment of myasthenia gravis[J]. *Chin J Neuroimmunol Neurol*, 2020, 27(1): 35-39. DOI: 10.3969/j.issn. 1006-2963.2020.01.008.
- [26] Piehl F, Eriksson-Dufva A, Budzianowska A, et al. Efficacy and safety of rituximab for new-onset generalized myasthenia gravis: the RINOMAX randomized clinical trial [J]. *JAMA Neurol*, 2022, 79(11): 1105-1112. DOI: 10.1001/jamaneurol.2022.2887.
- [27] Granit V, Benatar M, Kurtoglu M, et al. Safety and clinical activity of autologous RNA chimeric antigen receptor T-cell therapy in myasthenia gravis (MG-001): a prospective, multicentre, open-label, non-randomised phase 1b/2a study[J]. *Lancet Neurol*, 2023, 22(7): 578-590. DOI: 10.1016/s1474-4422(23)00194-1.
- [28] Tian DS, Qin C, Dong MH, et al. B cell lineage reconstitution underlies CAR-T cell therapeutic efficacy in patients with refractory myasthenia gravis[J]. *EMBO Mol Med*, 2024, 16(4): 966-987. DOI: 10.1038/s44321-024-00043-z.
- [29] Haghikia A, Hegelmaier T, Wolleschak D, et al. Anti-CD19 CAR T cells for refractory myasthenia gravis[J]. *Lancet Neurol*, 2023, 22(12): 1104-1105. DOI: 10.1016/s1474-4422(23)



- 00375-7.
- [30] Motte J, Sgodzai M, Schneider-Gold C, et al. Treatment of concomitant myasthenia gravis and Lambert-Eaton myasthenic syndrome with autologous CD19-targeted CAR T cells[J]. *Neuron*, 2024, 112(11): 1757-1763. e1752. DOI: 10.1016/j.neuron.2024.04.014.
- [31] Haghikia A, Hegelmaier T, Wolleschak D, et al. Clinical efficacy and autoantibody seroconversion with CD19-CAR T cell therapy in a patient with rheumatoid arthritis and coexisting myasthenia gravis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2024, 83(11): 1597-1598. DOI: 10.1136/ard-2024-226017.
- [32] Zhang Y, Liu D, Zhang Z, et al. Bispecific BCMA/CD19 targeted CAR-T cell therapy forces sustained disappearance of symptoms and anti-acetylcholine receptor antibodies in refractory myasthenia gravis: a case report[J]. *J Neurol*, 2024, 271(7): 4655-4659. DOI: 10.1007/s00415-024-12367-4.
- [33] Cabrera-Maqueda JM, Sepulveda M, García RR, et al. CD19-directed CAR T-cells in a patient with refractory MOGAD: clinical and immunologic follow-up for 1 year[J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2024, 11(5): e200292. DOI: 10.1212/nxi.0000000000200292.
- [34] Faissner S, Motte J, Sgodzai M, et al. Successful use of anti-CD19 CAR T cells in severe treatment-refractory stiff-person syndrome[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2024, 121(26): e2403227121. DOI: 10.1073/pnas.2403227121.
- [35] Müller F, Boeltz S, Knitza J, et al. CD19-targeted CAR T cells in refractory antisynthetase syndrome[J]. *Lancet*, 2023, 401(10379): 815-818. DOI: 10.1016/s0140-6736(23)00023-5.
- [36] Pecher AC, Hensen L, Klein R, et al. CD19-targeting CAR T cells for myositis and interstitial lung disease associated with antisynthetase syndrome[J]. *JAMA*, 2023, 329(24): 2154-2162. DOI: 10.1001/jama.2023.8753.
- [37] Wang X, Wu X, Tan B, et al. Allogeneic CD19-targeted CAR-T therapy in patients with severe myositis and systemic sclerosis[J]. *Cell*, 2024, 187(18): 4890-4904. e4899. DOI: 10.1016/j.cell.2024.06.027.
- [38] Qin C, Dong MH, Zhou LQ, et al. Single-cell analysis of refractory anti-SRP necrotizing myopathy treated with anti-BCMA CAR-T cell therapy[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2024, 121(6): e2315990121. DOI: 10.1073/pnas.2315990121.
- [39] 张丽, 向卓, 王强, 等. CAR-T免疫治疗相关的细胞因子释放综合征研究进展[J]. *国际肿瘤学杂志*, 2023, 50(6): 377-381. DOI: 10.3760/cma.j.cn371439-20221203-00075. Zhang L, Xiang Z, Wang Q, et al. Research progress of cytokine release syndrome related to CAR-T immunotherapy[J]. *J Int Oncol*, 2023, 50(6): 377-381. DOI: 10.3760/cma.j.cn371439-20221203-00075.
- [40] 陈伟, 侯淑玲, 陈潘, 等. 嵌合抗原受体T细胞免疫疗法相关神经毒性研究进展[J]. *药物不良反应杂志*, 2022, 24(2): 88-91. DOI: 10.3760/cma.j.cn114015-20210726-00826. Chen W, Hou SL, Chen P, et al. Research progress on neurotoxicity related to chimeric antigen receptor T cell immunotherapy[J]. *Adv Drug React J*, 2022, 24(2): 88-91. DOI: 10.3760/cma.j.cn114015-20210726-00826.
- [41] Gudera JA, Baehring JM, Karschnia P. Parkinsonism following chimeric antigen receptor T cell therapy[J]. *JAMA Neurol*, 2024(2024-08-12) [2024-11-02]. <https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/article-abstract/2822379>. DOI: 10.1001/jamaneurol.2024.2506. [published online ahead of print].
- [42] Yu J, Yang Y, Gu Z, et al. CAR immunotherapy in autoimmune diseases: promises and challenges[J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1461102. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1461102.
- [43] Ledford H. 'It's all gone': CAR-T therapy forces autoimmune diseases into remission[J]. *Nature*, 2023, 624(7992): 483-484. DOI: 10.1038/d41586-023-03968-6.
- [44] Liu Y, Dong M, Chu Y, et al. Dawn of CAR-T cell therapy in autoimmune diseases[J]. *Chin Med J*, 2024, 137(10): 1140-1150. DOI: 10.1097/cm9.00000000000003111.
- [45] Tousley AM, Rotiroti MC, Labanieh L, et al. Co-opting signalling molecules enables logic-gated control of CAR T cells[J]. *Nature*, 2023, 615(7952): 507-516. DOI: 10.1038/s41586-023-05778-2.

中华医学会

· 启事 ·

本刊关于论文发表后撤稿的规定

一、撤稿的目的

纠正论文中的谬误。

二、撤稿的原因

(1) 已经证实论文存在较严重的不可信、学术不端(包括捏造数据和篡改数据)或者非主观的错误,以至于该论文所报道的发现和结果不可信。(2) 论文存在剽窃问题。(3) 论文所报道的研究违反医学伦理规范。(4) 重复发表。

(5) 在稿件发表流程中存在严重缺陷。(6) 其他。

三、撤稿的流程

在保证撤稿声明内容完整、清晰的基础上,编辑部将和所有作者就撤稿声明的内容达成一致,以保证各方的利益。但在无法就撤稿声明的内容与作者达成一致时,如已有充足证据表明必须撤稿,编辑部将尽快刊出撤稿声明。

中华神经科杂志编辑部

