

DOI: 10.3724/cbls.2026062

CSTR: 32203.14.cbls.2026062

文章编号: 1004-0374(2026)04-0635-10



钟继新, 福建医科大学附属协和医院教授、主任医师、风湿科主任, 福建省临床免疫研究所所长。分别于2004和2009年毕业于华中科技大学同济医学院, 获医学学士和医学博士学位; 2009–2013年在美国佐治亚医学院和俄亥俄州立大学从事博士后研究; 2013–2019年先后担任美国马里兰大学及凯斯西储大学助理教授; 2019–2025年任华中科技大学同济医学院附属同济医院教授/副主任医师; 2025年起任福建医科大学附属协和医院教授、主任医师、博士生导师、博士后合作导师。钟继新博士主要从事炎症性疾病免疫调控和治疗靶点研究, 以第一或通讯作者在*Annals of the Rheumatic Disease*、*Lancet Rheumatology*、*Circulation Research*、*Advanced Science*、*Pharmacological Reviews*、*Pharmacological Research*、*Arthritis & Rheumatology*、*Military Medical Research*、*Diabetes Care*等杂志发表SCI论文70余篇。多篇论文入选ESI高被引论文。入选国家海外高层次人才、福建省高层次人才创新创业人才、湖北省医学青年拔尖人才、楚天学者计划。

风湿免疫病的细胞治疗进展

尹张奕¹, 魏莹莹^{2,3*}, 钟继新^{2,3,4*}

(1 华中科技大学同济医学院, 第二临床学院, 武汉 430030; 2 福建医科大学附属协和医院风湿内科, 福州 350001; 3 福建省临床免疫研究所, 福州 350001; 4 华中科技大学同济医学院附属同济医院, 血管衰老教育部重点实验室, 武汉 430030)

摘要: 风湿免疫病是一组以自身免疫异常为核心的慢性疾病, 传统药物治疗存在全身性副作用及难以实现免疫学缓解等局限。近年来, 细胞治疗展现出突破性潜力。CAR-T疗法通过靶向B细胞表面抗原(如CD19、BCMA等)实现快速持久的B细胞耗竭, 在系统性红斑狼疮、类风湿关节炎等难治性疾病中取得显著临床缓解。在干细胞疗法中, 间充质干细胞(MSCs)和造血干细胞移植(HSCT)通过免疫调节与组织修复功能, 在多种风湿免疫病中改善炎症微环境, 实现长期缓解。尽管细胞治疗仍面临靶点选择、长期安全性及高成本等挑战, 基因编辑、联合治疗及个体化方案优化等策略有望推动细胞治疗进展, 实现风湿免疫病的深度缓解乃至治愈。本文系统综述了CAR-T细胞疗法与干细胞疗法在风湿免疫病治疗中的最新进展。

关键词: 风湿免疫病; 细胞治疗; CAR-T细胞疗法; 干细胞疗法; 系统性红斑狼疮; 类风湿关节炎

中图分类号: Q819; R593 文献标识码: A

Advances in cell-based therapy for rheumatic immune diseases

YIN Zhang-Yi¹, WEI Ying-Ying^{2, 3*}, ZHONG Ji-Xin^{2, 3, 4*}

(1 Second Clinical College, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China; 2 Department of Rheumatology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001; 3 Fujian Institute of Clinical Immunology, Fuzhou, 350001, China; 4 Key Laboratory of Vascular Aging (HUST), Ministry of Education, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology,

收稿日期: 2025-04-23; 修回日期: 2025-06-18

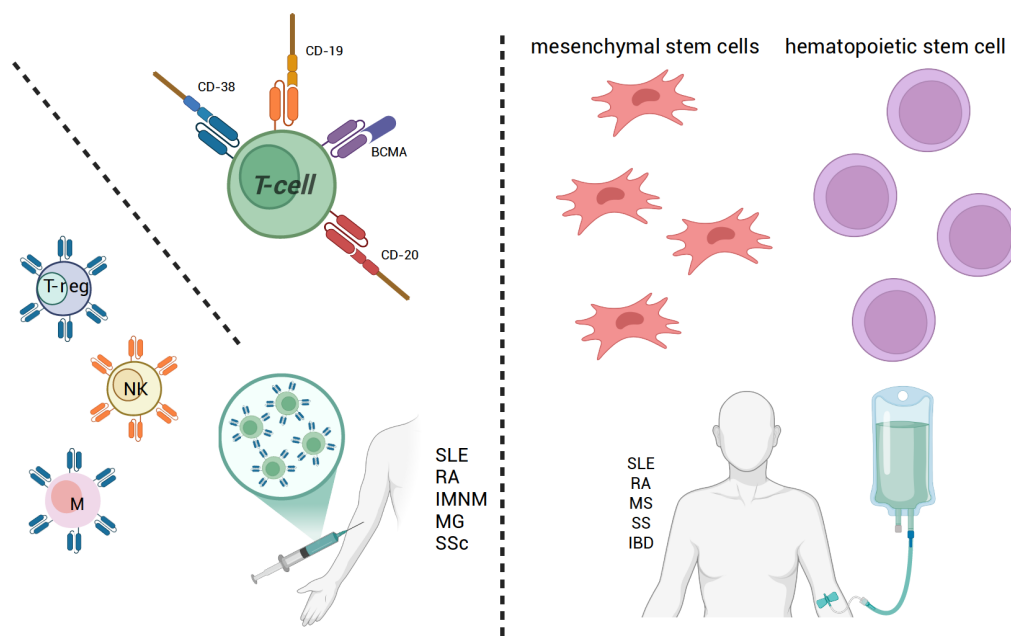
基金项目: 国家自然科学基金项目(82270903, 82401588); 国家重点研发计划(2023YFC2507900, 2022YFA1105303); 中国博士后科学基金项目(2024M751019)

*通信作者: E-mail: zhongjixin620@163.com(钟继新); 824237042@qq.com(魏莹莹)

Wuhan 430030, China)

Abstract: Rheumatic immune diseases are chronic disorders driven by autoimmune dysregulation. Conventional pharmacotherapies, including nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), glucocorticoids, and disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs), have significant limitations such as systemic toxicity, infection risk, and failure to achieve sustained immunological remission. Cell-based therapies have recently emerged as groundbreaking strategies with the potential to reset immune tolerance and induce deep remission. This review systematically advances the understanding of two major cellular approaches: chimeric antigen receptor (CAR)-T cell therapy and stem cell therapy. CAR-T therapy targeting B-cell surface antigens, particularly CD19 and BCMA, induces rapid and profound B-cell depletion, leading to remarkable clinical responses in refractory systemic lupus erythematosus (SLE), rheumatoid arthritis (RA), immune-mediated necrotizing myopathy (IMNM), and systemic sclerosis (SSc). Emerging innovations, including logic-gated CAR-T, RNA-engineered CAR-T (rCAR-T), allogeneic CRISPR-edited CAR-T, and CAR-natural killer (NK) cells, are enhancing safety, scalability, and accessibility. Fourth-generation CAR-T cells engineered to secrete anti-inflammatory cytokines (e.g., anti-IL-6, anti-TNF α) have shown feasibility in early-phase trials for RA. Parallel advancements in stem cell therapy demonstrate that mesenchymal stem cells (MSCs) modulate inflammatory microenvironments through paracrine signaling and cell-cell contact, improving outcomes in SLE, RA, multiple sclerosis (MS), and Sjögren's syndrome (SS). Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) offers long-term, drug-free remission in severe refractory cases by resetting the immune system, with established efficacy in SSc and MS. Despite these breakthroughs, challenges including optimal target selection, long-term safety (e.g., infection risk), high costs, and manufacturing complexities remain. Future directions involve gene editing (CRISPR/Cas9), combination regimens, and personalized protocols to translate these therapies from bench to bedside. Collectively, cell-based therapies hold the potential to achieve deep remission or even functional cure for rheumatic immune diseases.

Cell-Based Therapies for Rheumatic Immune Diseases



Key words: rheumatic immune diseases; cell-based therapy; CAR-T therapy; stem cell therapy; systemic lupus erythematosus; rheumatoid arthritis

风湿性疾病(rheumatic disease)是一组累及骨与关节及其周围软组织,以及其他相关组织和器官的慢性疾病。风湿性疾病的病种多种多样,但多数与自身免疫异常密切相关,较为常见的包括类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)、系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)^[1]、干燥综

合征(Sjögren's syndrome, SS)、强直性脊柱炎(ankylosing spondylitis, AS)等。近年来, IgG4相关性疾病、VEXASm(vacuoles, E1 enzyme, X-linked, autoinflammatory, somatic)综合征等多种新的风湿免疫病也逐渐受到重视。目前全球自身免疫病的发病率和患病率显著升高,给不同国家卫生系统带来

较大的社会经济负担^[2]。我国风湿免疫病的发病人数也居高不下,根据国家卫生健康委数据,当前中国自身免疫病发病人数约8 000万人,其治愈率却较低,给患者带来持续性痛苦^[3-6]。

风湿免疫病的传统治疗以药物治疗为主,主要包括非甾体抗炎药(nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)、糖皮质激素(glucocorticoid, GC)、改善病情的抗风湿免疫药(disease modifying anti-rheumatic drugs, DMARDs)。其中,小分子DMARDs药物,如JAK抑制剂逐渐成为研究热点,这些药物通过抑制炎症信号通路,如JAK-STAT通路发挥作用,具有口服便利性和广谱抗炎活性^[7]。除此以外,生物制剂也已被广泛应用于RA、SLE、AS等的治疗,这些药物主要通过靶向炎症因子(如TNF- α 、IL-6、IL-1)或免疫细胞(如B细胞和T细胞)来减轻疾病活动度^[8,9]。长期以来,如何彻底治愈自身免疫病是全球共同面临的医学难题。现有治疗方法很难让患者恢复对自身抗原的免疫耐受,即使达到临床缓解,也难以保证真正的免疫学缓解和治疗后的无病状态,停药后疾病容易复发,通常需要联用糖皮质激素。此外,传统的免疫抑制剂类药物会导致整个免疫系统抑制,使感染风险增加,还可能引起恶心、腹痛、肝毒性、肺毒性等副作用^[10,11]。

最近,细胞治疗成为风湿免疫病治疗的研究热点,包括嵌合抗原受体T细胞(chimeric antigen receptor T cell, CAR-T)治疗和干细胞治疗等。与传统免疫抑制剂相比,细胞治疗可能具有更少的全身性副作用,且有望实现风湿免疫病的全身缓解。本文综述了近年来风湿免疫病细胞治疗的最新进展,旨在为风湿免疫病治疗路径研发提供新思路,明确细胞治疗在风湿免疫病治疗中的潜力和未来发展方向。

1 CAR-T细胞治疗

CAR-T细胞疗法是一种创新的免疫治疗方法,通过基因工程改造患者的T细胞,使其表达能够识别特定抗原的嵌合受体。这些改造后的T细胞被重新注入患者体内后,能够特异性地识别并攻击表达目标抗原的细胞。近年来,CAR-T细胞疗法在癌症治疗中取得了显著成功,并逐渐拓展至自身免疫病领域。

CAR-T细胞疗法通过基因工程技术改造患者T

细胞,使其表面表达嵌合抗原受体(chimeric antigen receptor, CAR)。CAR由4部分组成:抗原识别域(通常为单链抗体片段(single chain antibody fragment, scFv)、铰链区(提供结构灵活性)、跨膜域(锚定于细胞膜)、细胞内信号域(激活T细胞杀伤功能)。利妥昔单抗等单克隆抗体虽然可通过抗体依赖性的细胞介导的细胞毒作用(antibody-dependent cell mediated cytotoxicity, ADCC)清除循环B细胞,但对淋巴结、滑膜、扁桃体等部位的组织驻留B细胞,尤其致病性记忆B细胞的清除作用较弱^[12],且SLE患者由于补体消耗和髓系细胞吞噬活性降低,进一步削弱B细胞清除效率。因此,自身反应性B细胞在淋巴器官和受累组织中持续存在。CAR-T细胞能够通过识别B细胞表面抗原,如CD19、CD20、CD38和BCMA来特异性清除B细胞,从而减轻B细胞介导的自身免疫病,如SLE、RA、多发性硬化(multiple sclerosis, MS)等的症状。与单克隆抗体相比,CAR-T细胞可诱导B细胞的快速和持续耗竭,达到某些自身免疫病的临床和血清学完全缓解^[13,14]。

1.1 靶向CD19的CAR-T细胞

临床试验已表明靶向CD19的CAR-T细胞在风湿免疫病中表现出显著的疗效,能够快速耗竭B细胞并诱导临床和血清学缓解。

2021年,Mougiakakos等^[15]首次报告了CD19靶向的CAR-T细胞成功治疗难治性SLE的临床病例,开启了自身免疫病治疗的新时代。一名严重难治性SLE年轻女性患者经过多种免疫抑制剂(包括利妥昔单抗和贝利尤单抗)治疗效果不佳,症状未得到控制,B细胞和自身免疫反应持续存在。而CAR-T细胞输注患者体内后其数量迅速增加,且输注后7周内持续可检出。接受治疗后患者蛋白尿缓解,血清补体水平正常化,SLE活动性指数(SLEDAI)评分降至0,同时B细胞在短期完全耗竭,后续B细胞以幼稚型为主,证明患者实现了临床和血清学缓解以及免疫系统的重置。不良反应仅是轻度细胞因子释放综合征(cytokine release syndrome, CRS),无严重不良事件。2022年,同一团队对5位高活动度SLE患者输注CAR-T细胞,也实现了临床症状、实验室指标、器官炎症的改善以及B细胞的清除和重建^[16]。值得注意的是,治疗后患者对疫苗的抗体水平并未出现显著下降,表明CAR-T细胞仅特异性针对自身免疫性抗体。2024年,另一项研究则进一

步验证了靶向CD19的CAR-T细胞在8名SLE患者中的长期疗效,所有患者均实现了临床缓解(SLEDAI-2K评分为0),且在长达29个月的随访中未观察到疾病复发^[17]。

除了SLE外,CAR-T细胞疗法在许多其他难治性风湿免疫病中的疗效也已通过临床试验证实,包括重症肌无力(myasthenia gravis, MG)^[18]、RA^[19]、MS^[20]、中枢神经系统自身免疫病等。

1.2 靶向B细胞其他靶点的CAR-T细胞

除了CD19外,靶向B细胞还有许多靶点可供选择,例如成熟B细胞抗原BCMA、CD20、CD22、CD38等。2024年,王伟教授团队报道了首例使用抗BCMA的CAR-T细胞疗法治疗难治性抗信号识别颗粒(signal recognition particle, SRP)坏死性肌病(immune-mediated necrotizing myopathy, IMNM)的病例^[21]。该患者接受十余种免疫治疗后仍反复发作瘫痪在床,经过靶向BCMA的CAR-T细胞治疗后,实现了症状改善(3个月内肌力显著恢复,9个月后接近正常肌力,18个月随访维持无复发)、生物标志物转阴(血清CK、抗SRP和抗Ro52抗体)和免疫重建。最近,一项同时靶向BCMA和CD19的复合CAR-T细胞治疗SLE的临床试验,也证明了复合靶点CAR-T治疗在SLE患者中的安全性和有效性^[20],为CAR-T靶点改进升级提供了新思路。

尽管CD20和CD22等其他B细胞表面抗原也被用于CAR-T治疗B细胞恶性肿瘤,但在自身免疫病治疗中尚处于临床前试验阶段。CD38和BCMA是在恶性浆细胞疾病中表达的两种抗原,SLE和一些其他自身免疫疾病的形式可能更依赖浆细胞。因此,同时靶向CD19⁺B细胞以及CD38⁺浆细胞的CAR-T细胞,可能会在自身免疫病的治疗中发挥更好的作用,但安全性尚不清楚。未来可以继续探索这些靶点作为治疗风湿免疫病的潜在B细胞靶点的可能性。

1.3 新型CAR细胞治疗技术进展和未来方向

CAR-T细胞疗法也在不断升级改进。自体CAR-T需定制化生产,周期长(2~4周),难以满足急性重症患者需求。和自体CAR-T细胞相比,异体通用型CAR-T疗法因具有治疗成本更低、细胞质量和治疗效果更佳、即时可用、免疫排斥少等显著优势,逐渐进入了研究者视野。2024年,徐沪济教授团队发表在《Cell》的文章展示了利用CRISPR-Cas9基

因编辑技术对健康供体来源的、靶向CD19的CAR-T细胞进行基因工程改造,从而开发出了新一代异体通用型CAR-T疗法TyU19,并成功治疗了1例难治性IMNM患者和2例弥漫性皮肤系统性硬化症(systemic sclerosis, SSc)患者。在治疗后6个月的随访期间,3名患者的症状均得到深度缓解,疾病临床反应指数评分显著改善,炎症和器官纤维化也得到逆转,且无CRS或其他严重不良事件,这表明异体通用型CAR-T细胞在治疗严重难治性自身免疫疾病方面具有高度安全性和有效性^[22]。

第四代CD19靶向的CAR-T细胞疗法通过在第二代或第三代CAR-T基础上引入关键细胞因子或共刺激配体来增强细胞的持久性,降低治疗相关毒性以及改善联合治疗的潜力,显著提高了治疗效果和安全性,展现出广阔的应用前景。2025年,陈竹教授、王兴兵教授团队联合开创的第四代CD19靶向CAR-T细胞(CD19/aIL-6/aTNF α)可清除B细胞并同时分泌抗IL-6和TNF α 的scFv,局部抑制炎症并减少CRS风险,并已在3例难治性RA女性患者中取得临床试验的成功^[23]。

近期一项创新试验使用RNA工程化CAR-T(rCAR-T)瞬时表达CAR蛋白,首次证明rCAR-T在自身免疫病中的可行性与安全性。和传统DNA CAR-T相比,其避免了基因组整合,降低扩增失控风险,无需淋巴细胞清除,可门诊给药,显著提升了治疗可及性。研究者使用靶向BCMA的rCAR-T细胞在14名MG患者体内进行1b/2a期临床试验,展示了其安全性和有效性^[24]。由于试验样本量较小、随访时间较短,该疗法的效力及安全性仍需长期监测。

异体CAR-NK细胞疗法在自身免疫病患者中的研究目前也备受关注。与传统CAR-T细胞相比,其最显著的优势是安全性更高^[25]。CAR-NK细胞分泌的促炎细胞因子,如IL-6、IL-1 β 水平较低,临床数据显示其CRS和神经毒性发生率极低,且多为轻度(1~2级);且NK细胞缺乏T细胞受体,异体输注时无需基因编辑即可避免移植物抗宿主病;同时它还具有现成性,CAR-NK细胞可从健康供体的外周血、脐带血、干细胞或NK-92细胞系中规模化生产,避免了CAR-T所需的患者自体细胞采集和漫长制备周期。已有试验证明靶向CD19的CAR-NK在SLE中诱导B细胞清除,可能实现“免疫重置”,且无需强效淋巴清除化疗^[26],有望突破现有CAR-T疗法的局限性。未

来需进一步探索细胞因子工程或代谢调控以延长CAR-NK的体内存活时间,并开展更大规模的多中心研究验证其临床价值。

虽然在治疗复发/难治性T淋巴细胞白血病领域已有靶向CD5^[27,28]和CD7^[29,30]的针对T细胞的CAR-T细胞疗法,达到了有效性和安全性预期,但尚未有明确针对CD5/CD7靶点在自身免疫疾病中的具体研究报道,这有望成为新的研究方向。需要更多的临床试验来验证靶向CD5/CD7的CAR-T在自身免疫疾病中的有效性和安全性。

逻辑门控CAR-T技术属于第五代CAR-T细胞,其设计更加复杂,是一种创新的免疫治疗方法,它利用布尔逻辑(Boolean logic)原理来控制CAR-T细胞的活性。在传统的CAR-T治疗中,T细胞通过基因工程被改造,以表达特定的CAR,这些受体能够识别并结合到癌细胞或异常细胞表面的特定抗原上,从而激活T细胞的杀伤功能。然而,这种方法可能会导致非特异性激活和副作用。逻辑门控CAR-T技术通过设计特定的逻辑门(如AND、OR、NOT等)^[31,32],使得CAR-T细胞只有在遇到特定组合的抗原时才会被激活。斯坦福大学Robbie G. Majzner博士等开发了一种名为LINK CAR的新系统,通过结合两种不同的信号分子LAT和SLP-76,实现“AND”逻辑门控制,即只有在同时存在两种抗原的情况下,CAR-T细胞才会被激活^[33]。这项第五代CAR-T技术在自身免疫病中的发展前景十分广阔,未来可能会有更多的自身免疫病患者从这种创新的治疗技术中受益。表1对新型CAR-T技术进行了对比。

调节性T细胞(Treg)通过抑制效应T细胞活性、分泌抗炎因子(如IL-10、TGF- β)维持免疫耐受。因此,最新提出的CAR-Treg治疗通过基因工程赋予Treg抗原特异性,使其精准靶向病理部位,同时保留免疫调节功能,避免全身免疫抑制,在自身免疫病中潜力巨大^[34]。已有研究开发了一种CAR-Treg细胞

产品,通过构建表达抗CD19第二代CAR的Treg细胞,发现其在体外能有效控制B细胞激活,并在SLE人源化小鼠模型中恢复淋巴器官中人类免疫系统的组成^[35],相信不久的将来可以进入临床试验。

嵌合抗原受体巨噬细胞(CAR-M)靶向治疗实体肿瘤已经开展了临床试验,而它在自身免疫病中的试验还未被报道,未来这很有可能成为一项创新治疗方法^[36]。

CAR-T细胞治疗在自身免疫病治疗中的应用仍然存在很多不足。自身免疫病的自身抗原多样且可能动态变化,缺乏肿瘤中相对明确的单一靶点,靶向单一抗原可能无法覆盖疾病进展中新增的自身抗原,导致疗效短暂或疾病复发。因此,研究者们正通过开发新的靶点以及应用双靶或多靶CAR-T以避免CAR-T失效或脱靶。此外,自身免疫病多为慢性过程,CAR-T的长期存续可能过度抑制免疫系统,增加长期感染风险,而短期存续又可能无法维持缓解。因此,通过短期内深度清除记忆性B细胞来实现免疫重置,有望成为克服这一难题的新途径。

2 干细胞疗法

相较于CAR-T疗法的精准靶向性,干细胞疗法凭借其广谱免疫调节与组织修复能力,为风湿免疫病的治疗提供了另一重要方向。自20世纪70年代以来,造血干细胞移植(hematopoietic stem cell transplantation, HSCT)为自身免疫病治疗带来了新的思路。间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)移植因其来源广泛、安全性高、并发症少、费用低、无需预处理等优势,开启了自身免疫病治疗的新篇章,未来还能通过精准分型、工程化改造、药物联用等方法进一步优化疗效,使其不仅用于难治性自身免疫病,还用于早期干预扩展,最终实现自身免疫病的长期缓解,甚至治愈。

2.1 间充质干细胞治疗

MSCs可通过直接细胞接触和分泌细胞因子、

表1 新型CAR-T技术对比
Table 1 Comparison of novel CAR-T technologies

技术类型	核心优势	当前应用案例	局限性	参考文献
逻辑门控CAR-T	双抗原激活, 减少脱靶毒性	临床前研究(如LINK CAR系统)	设计复杂, 尚未进入临床	[31-33]
RNA工程化CAR-T	瞬时表达, 避免基因组整合	MG(14例)	效力可能不足, 需长期监测	[24]
异体CAR-NK	安全性高, 现成可用	SLE(早期临床试验)	体内存活时间短	[25, 26]
CAR-Treg	精准免疫调节, 避免全身抑制	SLE小鼠模型有效	尚未进入人体试验	[34, 35]

趋化因子及生长因子等发挥免疫调节作用。例如通过黏附分子(ICAM1、VCAM1)抑制T细胞增殖,阻滞Th1/Th17活性,促进Treg分化。旁分泌可溶性因子IDO、PGE2、IL-10等抑制炎症,并释放细胞外囊泡传递miRNA/mRNA,调控免疫细胞功能^[37]。MSCs表达的程序性死亡配体1(programmed death-ligand 1, PD-L1)还可与激活的T细胞上的程序性死亡蛋白1(programmed cell death protein 1, PD-1)结合,抑制T淋巴细胞的增殖和功能,从而发挥免疫抑制作用。此外, MSCs还可调节B细胞的分化、抗体产生和存活,影响NK的细胞毒性活性和细胞因子产生,以及调节树突状细胞(dendritic cell, DC)的成熟、抗原呈递和细胞因子分泌,降低TNF- α 的水平^[38]。

许多自身免疫病都存在MSCs功能障碍,例如在RA中, MSCs抑制Th17的能力下降,软骨分化潜能受损;在SLE中, MSCs衰老表型(ROS升高、p53/p16表达增加)使促炎因子分泌失衡;SSc中MSCs血管生成能力减弱,内皮分化障碍;在特发性肺纤维化中,线粒体功能障碍,修复能力降低^[39]。因此,输注健康的MSCs可以有效控制自身免疫病。还有新的研究发现低氧条件下MSCs分泌的胰岛素样生长因子-2(IGF-2)通过代谢重编程使巨噬细胞获得抗炎功能,进而促进Treg的分化,有效抑制自身免疫病^[40]。

MSCs移植在多种自身免疫病中的疗效已得到证明。多项研究已证实MSCs治疗SLE安全有效:与对照组相比, MSCs治疗组患者SLEDAI评分显著下降,肾功能和相关实验室参数显著改善,且不良事件极少^[41-43]。目前MSCs治疗SLE的适应证、用法、输注次数及细胞数、输注前用药和输注后合并用药,以及在合并妊娠、感染和肿瘤等情况时的应用已规范化^[42]。在RA的治疗中, MSCs可释放多种可溶性因子和胞外囊泡,调节免疫细胞(使Th17/Treg细胞比值和M1/M2巨噬细胞比值正常化),改善炎症微环境,并诱导成骨细胞和软骨细胞的分化,从而有效缓解RA患者的炎症症状,改善关节功能。虽然还需要更多临床试验来解决现有问题并优化治疗方案,但预计MSCs将为RA患者提供更有效和更安全的治疗选择^[44]。对于MS, MSCs在免疫调节和神经修复方面潜力显著。静脉或鞘内注射MSCs可减少MRI病灶体积,改善认知功能,骨

髓、脂肪、脐带来源MSCs都有效果,而脐带来源MSCs(UC-MSCs)效果更优。静脉注射可产生系统性免疫调节,但易被肺、肝截留。鞘内注射直接靶向CNS,疗效更显著但操作复杂。目前临床证据支持MSCs的短期安全性及部分疗效,但长期效果和机制需进一步验证^[45]。有报告显示静脉或腹腔注射MSCs后, SS患者和小鼠的唾液分泌改善,唾液腺中的淋巴细胞浸润减少,炎症细胞因子减少,抗炎细胞因子增加^[46]。其原理可能是移植的MSCs通过分泌IFN- β 促进DC产生IL-27,恢复Th17/Treg平衡,缓解SS样症状^[47]。MSCs治疗炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)具有潜力,局部应用效果更好,且安全性较好,但现有证据受限于异质性和方法学缺陷,需进一步研究优化方案并验证其长期疗效与安全性^[48]。

为了评估MSCs移植治疗自身免疫及风湿免疫疾病的疗效与安全性,应聚焦于随机对照试验,明确其对不同疾病的临床效果及安全性特征。一篇文章检索统计了中英文数据库中2 183名患者,覆盖RA、骨关节炎(osteoarthritis, OA)、AS、SLE、IBD、MS、pSS等疾病^[49],发现MSCs移植在OA、SLE、IBD、PSS等疾病中展现出潜在疗效且安全性良好(在所有疾病中, MSCs组不良事件发生率与对照组无显著差异)。未来需更多大规模、长期随访的随机对照试验验证MSCs移植治疗的临床应用价值,并优化治疗策略以实现个体化精准治疗。

2.2 造血干细胞治疗

HSCT目前已在MS、SSc、SLE等疾病中显示长期缓解效果。早在2009年,一项研究共纳入50例难治性SLE患者,将患者的外周血干细胞在体外通过CD34⁺免疫选择富集后冷冻保存,随后在经过环磷酰胺和抗胸腺细胞球蛋白(anti-thymocyte globulin, ATG)治疗后重新输注。结果显示,患者的5年总生存率为84%,5年无病生存率为50%。此外, SLEDAI评分、抗核抗体(antinuclear antibody, ANA)、抗dsDNA抗体、补体以及调整后的肺一氧化碳弥散量均显著改善,肾功能保持稳定^[50]。一名16个月男婴因DOCK8基因缺陷导致Treg功能受损,免疫耐受被打破,引发B细胞自身反应及SLE。在接受HSCT后,其补体水平、ANA及抗dsDNA抗体逐渐正常化,随访12个月无自身免疫复发或感染发生^[51]。自体

HSCT治疗MS的37项研究共同表明,其对复发缓解型MS患者效果显著,可长期缓解症状和并发症,但在进展型MS患者中效果较差,可能与进展型MS患者中枢神经系统内的炎症活动较低有关^[52,53]。在SSc中,与环磷酰胺治疗相比,HSCT显著改善皮肤厚度和肺功能,患者长期生存获益明显^[54]。迄今为止,HSCT已经成为一种治疗SSc的常规选择。

诱导多能干细胞(induced pluripotent stem cells, iPSCs)是通过对体细胞,如皮肤成纤维细胞进行重编程,使其重新获得多能性的一种干细胞技术。在自身免疫病中,iPSCs可分化替代因自身免疫攻击而丧失功能的组织细胞,例如分化为少突胶质前体细胞(oligodendrocyte precursor cells, OPCs)^[55]促进髓鞘再生,保护轴突免受炎症损伤,进而治疗MS。同时,iPSC还可分化为Tregs和耐受性DCs^[56],产生免疫调控功能。但是由于其安全性(致癌风险)、功能稳定性和成本的问题,目前还需要更多研究来推动临床应用^[57]。

未来还可以运用基因编辑(如CRISPR/Cas9、慢病毒转染)或基因过表达,改造MSCs的基因表达谱,增强其免疫调控、归巢或抗凋亡能力。例如,过表达免疫抑制因子(如IL-10、TGF- β)或趋化因子受体(如CXCR4),使MSCs更高效地迁移至炎症部位并抑制过度免疫反应,或引入抗凋亡基因(如Bcl-2),延长MSCs在体内的存活时间。

近期一项研究提出一种将地塞米松脂质体(Dexlip)整合至MSCs中(Dexlip-MSCs)的创新治疗策略,通过靶向抑制CD4⁺ T细胞的增殖和促炎介质的释放,并通过激活糖皮质激素受体信号通路,上调抗炎因子的表达,下调促炎因子的表达,以及抑制STAT1、T-bet、Eomes等转录因子,阻断Th1细胞分化,从而增强细胞免疫调控功能,同时延长药物体内循环时间,显示出比单独使用地塞米松或MSCs更好的治疗效果。由于Dexlip-MSCs兼具MSCs安全性与药物高效性,未来可能成为SLE一线疗法,减少

激素依赖^[58]。中药活性成分,如水飞蓟素、姜黄素可增强抗氧化、抗炎能力,因此干细胞疗法或许还可以与中药联用,例如姜黄素纳米颗粒与MSCs共同输注,实现局部高浓度释放,协同抑制炎症^[59]。

表2对干细胞疗法在风湿免疫病中的临床应用进行了总结。总体来说,干细胞疗法从实验室走向临床时,还可以进行多种改进,以更好地降低成本,提高疗效,例如规模化生产、非清髓预处理降低感染率、生物制剂改善微环境等。

3 结语

近年来,细胞治疗在风湿免疫病领域取得了突破性进展。CAR-T细胞疗法通过精准靶向B细胞表面抗原(如CD19、BCMA),在难治性SLE、RA等疾病中展现出快速且持久的临床缓解能力。同时,异体CAR-T、逻辑门控CAR-T、RNA工程化CAR-T及CAR-NK细胞等新型技术的开发,进一步提升了治疗的安全性和适用性。在干细胞疗法中,MSCs的免疫调节与组织修复功能为多种风湿免疫病提供了新的治疗路径,而HSCT则为重症患者带来长期无病生存的可能。这些进展不仅突破了传统药物疗法的局限性,也为实现免疫耐受和疾病根治奠定了基础。

然而,细胞治疗仍面临诸多挑战。首先,靶点选择的精准性和动态性需进一步优化,以避免脱靶效应或疾病复发。其次,CAR-T细胞的长期安全性,如持续免疫抑制导致的感染风险仍需大规模临床研究验证。此外,高昂的治疗成本、复杂的制备流程以及个体化治疗的标准化问题限制了其广泛应用。未来,结合基因编辑技术(如CRISPR/Cas9)优化细胞功能、开发通用型“即用型”产品和探索多靶点联合治疗策略,或将成为重要发展方向。同时,干细胞疗法可通过工程化改造(如过表达抗炎因子或整合药物递送系统)增强疗效,并与传统药物或生物制剂形成协同效应。跨学科合作与临床转化研究的深化,

表2 干细胞疗法在风湿免疫病中的临床应用

Table 2 Clinical application of stem cell therapy in rheumatic immune diseases

干细胞类型	应用案例	主要机制	疗效指标改善	安全性	参考文献
MSC	SLE	免疫调节、抗炎	SLEDAI评分↓, 补体水平↑	不良事件极少	[41-43]
MSC	MS	神经修复、免疫抑制	MRI病灶体积↓, 认知功能↑	短期安全性良好	[45]
HSCT	难治性SLE	免疫系统重置	5年无病生存率50%, SLEDAI评分↓	感染风险较高	[50]
HSCT	SSc	免疫重建	皮肤厚度↓, 肺功能↑	长期生存获益显著	[54]

将推动细胞治疗从实验走向临床,最终实现风湿免疫病的深度缓解乃至功能性治愈。

参考文献

- [1] Siegel CH, Sammaritano LR. Systemic lupus erythematosus: a review. *JAMA*, 2024, 331: 1480–91.
- [2] Miller FW. The increasing prevalence of autoimmunity and autoimmune diseases: an urgent call to action for improved understanding, diagnosis, treatment, and prevention. *Curr Opin Immunol*, 2023, 80: 102266.
- [3] Xie W, Yang X, Zhang Z. The plight and light of treating rheumatoid arthritis in China. *Lancet Rheumatol*, 2019, 1: e81–2.
- [4] Finckh A, Gilbert B, Hodkinson B, et al. Global epidemiology of rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*, 2022, 18: 591–602.
- [5] Conrad N, Misra S, Verbakel JY, et al. Incidence, prevalence, and co-occurrence of autoimmune disorders over time and by age, sex, and socioeconomic status: a population-based cohort study of 22 million individuals in the UK. *Lancet*, 2023, 401: 1878–90.
- [6] Tian X, Wang Q, Jiang N, et al. Chinese guidelines for the diagnosis and treatment of rheumatoid arthritis: 2024 update. *Rheumatol Immunol Res*, 2024, 5: 189–208.
- [7] Harrington R, Al Nokhatha SA, Conway R. JAK inhibitors in rheumatoid arthritis: an evidence-based review on the emerging clinical data. *J Inflamm Res*, 2020, 13: 519–31.
- [8] Li X, Fu Y, Yin H, et al. Successful treatment of refractory systemic lupus erythematosus-associated immune thrombocytopenia with drug-induced liver injury with telitacicept: a case report and review. *Front Immunol*, 2025, 16: 1473190.
- [9] Nasrabadi ME, Al-Harrasi A, Mohammadi S, et al. Pioglitazone as a potential modulator in autoimmune diseases: a review on its effects in systemic lupus erythematosus, psoriasis, inflammatory bowel disease, and multiple sclerosis. *Expert Rev Clin Immunol*, 2025, 21: 5–15.
- [10] Conigliaro P, Triggianese P, De Martino E, et al. Challenges in the treatment of rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev*, 2019, 18: 706–13.
- [11] Kostopoulou M, Mukhtyar CB, Bertsias G, et al. Management of systemic lupus erythematosus: a systematic literature review informing the 2023 update of the eular recommendations. *Ann Rheum Dis*, 2024, 83: 1489–501.
- [12] 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. *Arthritis Rheum*, 2007, 56: 3044–56.
- [13] Konitsioti AM, Prüss H, Laurent S, et al. Chimeric antigen receptor T-cell therapy for autoimmune diseases of the central nervous system: a systematic literature review. *J Neurol*, 2024, 271: 6526–42.
- [14] Chung JB, Brudno JN, Borie D, et al. Chimeric antigen receptor T cell therapy for autoimmune disease. *Nat Rev Immunol*, 2024, 24: 830–45.
- [15] Mougiakakos D, Krönke G, Völkl S, et al. CD19-targeted CAR T cells in refractory systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*, 2021, 385: 567–9.
- [16] Mackensen A, Müller F, Mougiakakos D, et al. Anti-CD19 CAR T cell therapy for refractory systemic lupus erythematosus. *Nat Med*, 2022, 28: 2124–32.
- [17] Müller F, Taubmann J, Bucci L, et al. CD19 car T-cell therapy in autoimmune disease - a case series with follow-up. *N Engl J Med*, 2024, 390: 687–700.
- [18] Baker DJ, June CH. CAR T therapy extends its reach to autoimmune diseases. *Cell*, 2022, 185: 4471–3.
- [19] Haghighi A, Schett G, Mougiakakos D. B cell-targeting chimeric antigen receptor T cells as an emerging therapy in neuroimmunological diseases. *Lancet Neurol*, 2024, 23: 615–24.
- [20] Wang W, He S, Zhang W, et al. BCMA-CD19 compound CAR-T cells for systemic lupus erythematosus: a phase 1 open-label clinical trial. *Ann Rheum Dis*, 2024, 83: 1304–14.
- [21] 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. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2024, 121: e2315990121.
- [22] Wang X, Wu X, Tan B, et al. Allogeneic CD19-targeted CAR-T therapy in patients with severe myositis and systemic sclerosis. *Cell*, 2024, 187: 4890–904.e9.
- [23] Li Y, Li S, Zhao X, et al. Fourth-generation chimeric antigen receptor T-cell therapy is tolerable and efficacious in treatment-resistant rheumatoid arthritis. *Cell Res*, 2025, 35: 220–3.
- [24] 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. *Lancet Neurol*, 2023, 22: 578–90.
- [25] Jørgensen LV, Christensen EB, Barnkob MB, et al. The clinical landscape of CAR-NK cells. *Exp Hematol Oncol*, 2025, 14: 46.

- [26] Askanase A, Khalili L, Chang C, et al. A phase 1 study of NKX019, an allogeneic chimeric antigen receptor natural killer (CAR-NK) cell therapy in patients with systemic lupus erythematosus. *Blood*, 2024, 144: 4846.1
- [27] Pan J, Tan Y, Shan L, et al. Allogeneic CD5-specific CAR-T therapy for relapsed/refractory T-ALL: a phase 1 trial. *Nat Med*, 2025, 31: 126–36.
- [28] Lin H, Cheng J, Zhu L, et al. Anti-CD5 CAR-T cells with a tEGFR safety switch exhibit potent toxicity control. *Blood Cancer J*, 2024, 14: 98.
- [29] Tan Y, Shan L, Zhao L, et al. Long-term follow-up of donor-derived CD7 CAR T-cell therapy in patients with T-cell acute lymphoblastic leukemia. *J Hematol Oncol*, 2023, 16: 34.
- [30] Pan J, Tan Y, Wang G, et al. Donor-derived CD7 chimeric antigen receptor T cells for T-cell acute lymphoblastic leukemia: first-in-human, phase I trial. *J Clin Oncol*, 2021, 39: 3340–51.
- [31] Zhang C, Wang L, Zhang Q, et al. Screening and characterization of the scFv for chimeric antigen receptor T cells targeting CEA-positive carcinoma. *Front Immunol*, 2023, 14: 1182409.
- [32] Aoyama S, Yasuda S, Li H, et al. A novel chimeric antigen receptor (CAR) system using an exogenous protease, in which activation of T cells is controlled by expression patterns of cell-surface proteins on target cells. *Int J Mol Med*, 2022, 49: 42.
- [33] Tousley AM, Rotiroti MC, Labanieh L, et al. Co-opting signalling molecules enables logic-gated control of CAR T cells. *Nature*, 2023, 615: 507–16.
- [34] Arjomandnejad M, Kopec AL, Keeler AM. CAR-T regulatory (CAR-Treg) cells: engineering and applications. *Biomedicines*, 2022, 10: 287.
- [35] Doglio M, Ugolini A, Bercher-Brayer C, et al. Regulatory T cells expressing CD19-targeted chimeric antigen receptor restore homeostasis in systemic lupus erythematosus. *Nat Commun*, 2024, 15: 2542.
- [36] Reiss KA, Angelos MG, Dees EC, et al. CAR-macrophage therapy for HER2-overexpressing advanced solid tumors: a phase 1 trial. *Nat Med*, 2025, 31: 1171–82.
- [37] Rad F, Ghorbani M, Mohammadi Roushandeh A, et al. Mesenchymal stem cell-based therapy for autoimmune diseases: emerging roles of extracellular vesicles. *Mol Biol Rep*, 2019, 46: 1533–49.
- [38] Le Blanc K, Mougiakakos D. Multipotent mesenchymal stromal cells and the innate immune system. *Nat Rev Immunol*, 2012, 12: 383–96.
- [39] Ma W, Che J, Chen W, et al. Dexamethasone-integrated mesenchymal stem cells for systemic lupus erythematosus treatment via multiple immunomodulatory mechanisms. *ACS Nano*, 2024, 18: 13249–65.
- [40] Du L, Lin L, Li Q, et al. IGF-2 preprograms maturing macrophages to acquire oxidative phosphorylation-dependent anti-inflammatory properties. *Cell Metab*, 2019, 29: 1363–75.e8.
- [41] Farge D, Biard L, Weil B, et al. Allogeneic umbilical-cord derived mesenchymal stromal cells MSC(UC) as treatment for systemic lupus erythematosus (SLE): safety and early clinical/biological results from a phase I-II proof-of-concept clinical study. *Cytotherapy*, 2024, 26: S45–6.
- [42] Kamen DL, Wallace C, Li Z, et al. Safety, immunological effects and clinical response in a phase I trial of umbilical cord mesenchymal stromal cells in patients with treatment refractory SLE. *Lupus Sci Med*, 2022, 9: e000704.
- [43] Zhou T, Li HY, Liao C, et al. Clinical efficacy and safety of mesenchymal stem cells for systemic lupus erythematosus. *Stem Cells Int*, 2020, 2020: 6518508.
- [44] Feng Z, Yang Y, Liu XZ, et al. Application of cell therapy in rheumatoid arthritis: focusing on the immunomodulatory strategies of mesenchymal stem cells. *Int Immunopharmacol*, 2025, 147: 114017.
- [45] Wu L, Lu J, Lan T, et al. Stem cell therapies: a new era in the treatment of multiple sclerosis. *Front Neurol*, 2024, 15: 1389697.
- [46] Chihaby N, Orliaguet M, Le Pottier L, et al. Treatment of Sjögren's syndrome with mesenchymal stem cells: a systematic review. *Int J Mol Sci*, 2021, 22: 10474.
- [47] Yao G, Qi J, Liang J, et al. Mesenchymal stem cell transplantation alleviates experimental Sjögren's syndrome through IFN- β /IL-27 signaling axis. *Theranostics*, 2019, 9: 8253–65.
- [48] Dave M, Mehta K, Luther J, et al. Mesenchymal stem cell therapy for inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis*, 2015, 21: 2696–707.
- [49] Zeng L, Liu C, Wu Y, et al. Efficacy and safety of mesenchymal stromal cell transplantation in the treatment of autoimmune and rheumatic immune diseases: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Stem Cell Res Ther*, 2025, 16: 65.
- [50] Burt RK, Loh Y, Cohen B, et al. Autologous non-myeloablative haemopoietic stem cell transplantation in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase I/II study. *Lancet Neurol*, 2009, 8: 244–53.
- [51] Ramalingam S, Shah A. Stem cell therapy as a treatment for autoimmune disease-updates in lupus, scleroderma,

- and multiple sclerosis. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2021, 21: 22.
- [52] Mohammadi R, Aryan A, Omrani MD, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation (AHSCT): an evolving treatment avenue in multiple sclerosis. *Biologics*, 2021, 15: 53–9.
- [53] Mariottini A, De Matteis E, Cencioni MT, et al. Haematopoietic stem cell transplantation for the treatment of multiple sclerosis: recent advances. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2023, 23: 507–20.
- [54] Wareing N, Wang X, Keyes-Elstein L, et al. Myeloablation followed by hematopoietic stem cell transplantation and long-term normalization of systemic sclerosis molecular signatures. *Arthritis Rheumatol*, 2024, 76: 1288–93.
- [55] Douvaras P, Fossati V. Generation and isolation of oligodendrocyte progenitor cells from human pluripotent stem cells. *Nat Protoc*, 2015, 10: 1143–54.
- [56] Aguilar-Navarro AG, Meza-León B, Gratzinger D, et al. Human aging alters the spatial organization between CD34⁺ hematopoietic cells and adipocytes in bone marrow. *Stem Cell Reports*, 2020, 15: 317–25.
- [57] Doss MX, Sachinidis A. Current challenges of iPSC-based disease modeling and therapeutic implications. *Cells*, 2019, 8: 403.
- [58] Priya K, Rawat S, Das D, et al. Autoimmunity and clinical pathology amelioration in SLE by dexamethasone primed mesenchymal stem cell derived conditioned media. *Stem Cell Res Ther*, 2025, 16: 158.
- [59] Sun H, Zhan M, Mignani S, et al. Modulation of macrophages using nanoformulations with curcumin to treat inflammatory diseases: a concise review. *Pharmaceutics*, 2022, 14: 2239.