

# 基于 CAR 的细胞治疗在自身免疫性疾病中应用的研究进展

## Progress in the application of CAR – based cell therapy in autoimmune diseases

王 晶, 黄云虹, 鲁 爽,  
高晨燕

(国家药品监督管理局 药品审评中心, 北京  
100022)

WANG Jing, HUANG Yun – hong,  
LU Shuang, GAO Chen – yan

(Center for Drug Evaluation, National  
Medical Products Administration, Beijing  
100022, China)

**作者简介:**王晶(1989 –), 女, 助理研究员, 主要  
从事细胞和基因治疗产品临床审评  
研究

**通信作者:**高晨燕, 主任药师  
Tel: (010) 85243053  
E – mail: gaocy@cde. org. cn

**摘要:**随着 2017 年首款嵌合抗原受体 T 细胞 (CAR – T) 产品上市, 免疫细胞治疗跨入新时代, 给全球数以万计的肿瘤患者带来了治疗新希望。目前, CAR – T 细胞产品已在急性 B 淋巴细胞白血病、B 细胞非霍奇金淋巴瘤、多发性骨髓瘤等血液系统恶性肿瘤治疗中取得了显著效果, 在治疗实体瘤和感染性疾病 (如 HIV 感染) 中也取得了一定进展。尽管病因不同, 部分自身免疫性疾病 (AIDs) 与血液学肿瘤都可因 B 淋巴细胞/浆细胞功能异常而发病, CAR – T 细胞产品在治疗血液学肿瘤中取得的成功向科学家们提示了其治疗 AIDs 的潜力。近期 CAR – T 细胞在系统性红斑狼疮等 AIDs 的治疗中取得了突破性进展, 本文将对基于 CAR 的细胞疗法在自身免疫性疾病中的应用研究进展进行介绍并对未来的发展方向进行展望。

**关键词:**嵌合抗原受体 T 细胞; 自身免疫性疾病; 嵌合自身抗体受体 T 细胞; 嵌合抗原受体调节性 T 细胞

**DOI:** 10. 13699 /j. cnki. 1001 – 6821. 2023. 16. 032

**中图分类号:** R95      **文献标志码:** C

**文章编号:** 1001 – 6821 (2023) 16 – 2428 – 05

**Abstract:** With the launch of the first Chimeric antigen receptor T cell (CAR – T) therapy in 2017, immune cell therapy has entered a new era, bringing new hope to tens of thousands of tumor patients worldwide. To date, CAR – T therapy has achieved remarkable results in the treatment of hematological malignancies such as acute B – lymphoblastic leukemia, B – cell non – Hodgkin’s lymphoma, multiple myeloma, and some progress has been made in the treatment of solid tumors and infectious diseases such as HIV infection. Although the etiology is different, some autoimmune diseases (AIDs) and hematologic tumors can be caused by B lymphocyte/plasma cell dysfunction. The success of CAR – T cell products in treating hematologic tumors suggests the potential of CAR – T cell products in treating AIDs. Recently, CAR – T cell therapy has made a breakthrough in the treatment of AIDs, such as systemic lupus erythematosus. In this paper, the application of CAR – based cell therapies in autoimmune diseases will be reviewed and the future development direction will be prospected.

**Key words:** chimeric autoantibody receptor – T cell therapy; autoimmune diseases; chimeric autoantibody receptor – T cell; chimeric antigen receptor tregs

自身免疫性疾病 (autoimmune diseases, AIDs), 如系统性红斑狼

疮、多发性硬化症和 1 型糖尿病,是机体免疫系统出现异常,自身抗体或自身效应性淋巴细胞攻击正常细胞导致的自身组织器官损伤性疾病。AIDs 的理想治疗方法是在保留保护性免疫的同时消除病理性自身反应细胞。

目前治疗 AIDs 广泛使用激素和免疫抑制药物,由于此类治疗是系统性地抑制免疫反应而不是针对自身免疫,因此这类药物的使用常伴随比较严重的药物不良反应,如引发严重感染和恶性疾病。相比而言,单克隆抗体更具特异性,毒性作用更小,但是抗体需要反复注射,另外长期使用抗体制剂而产生的耐药也是不可回避的问题<sup>[1]</sup>。

B 淋巴细胞/浆细胞是自身免疫性疾病最重要的效应细胞之一,通过异常分泌自身抗体和炎症因子等多种方式攻击正常细胞和组织器官,诱导机体产生系统性免疫异常<sup>[2]</sup>。嵌合抗原受体 T 细胞(chimeric antigen receptor T cell, CAR-T)产品通过特异性杀伤 B 淋巴细胞在急性 B 淋巴细胞白血病(B-cell acute lymphoblastic leukemia, B-ALL)、B 细胞非霍奇金淋巴瘤(B-cell non-Hodgkin's lymphoma, B-NHL)、多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)的治疗中取得了显著的疗效,提示其在 AIDs 治疗中的潜力。目前,基于 CAR 的细胞治疗在 AIDs 治疗中的应用,主要有 CAR-T、嵌合自身抗体受体 T 细胞(chimeric autoantibody receptor-T cell, CAAR-T)和嵌合抗原受体调节性 T 细胞(chimeric antigen receptor Tregs, CAR-Treg)3 种策略<sup>[3]</sup>。本文将简要概述目前基于 CAR 的细胞疗法治疗几种 AIDs 的研究现状,再讨论此类治疗的主要问题和前景,为未来的临床应用提供一定的参考思路。

## 1 CAR-T 细胞疗法在自身免疫性疾病治疗中的应用

### 1.1 系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)

SLE 是典型的全身性自身免疫性疾病,以全身多系统多脏器受累、反复的复发与缓解、自身反应性 B 细胞类型多、自身抗体水平高为主要临床特点,如不及时治疗会造成受累脏器的不可逆损害,最终导致患者死亡<sup>[4]</sup>。患者主要是年轻女性,全球平均患病率为 12~39/10 万,我国人群患病率为 30~70/10 万居全球第 2 位。SLE 的病因尚未明确,但患者体内对核抗原(双链 DNA 和核蛋白)的免疫耐受丧失,进而引起 T 淋巴细胞减少、调节性 T 细胞功能降低、B 细胞过度增生,并产生大量针对双链 DNA 和其他核抗原的自

身抗体,随后引发全身多器官炎症反应及损伤。

多个研究小组在小鼠狼疮模型中验证了抗 CD19 CAR-T 细胞的显著疗效<sup>[5-6]</sup>。MOUGIAKAKOS 等<sup>[7]</sup>研究发现,1 例 20 岁的女性严重难治性 SLE 伴活动性狼疮性肾炎患者,在清淋预处理后输注靶向 CD19 的 CAR-T 细胞,治疗后该患者体内自身抗体消失,SLE 症状快速缓解。ZHANG 等<sup>[8]</sup>研究发现,1 例 SLE 合并 IV 期弥漫性大 B 细胞淋巴瘤(diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL)患者在输注靶向 CD19 和 BCMA 的 CAR-T 细胞后 B 细胞被有效清除,症状得到持续缓解长达 23 个月。在近期的一项临床研究中,MACKENSEN 等<sup>[9]</sup>报告了 5 例 SLE 患者经 CD19 CAR-T 细胞治疗后病情得到显著改善,在长达 17 个月的随访中未见复发,患者体内 B 细胞重建后治疗效果仍然持续存在,实现了无药物缓解。该临床试验共招募了 5 例此前接受过免疫抑制药治疗的 SLE 患者,在接受 CD19 CAR-T 给药后第 2 天患者外周血中的 B 细胞完全消失,第 9 天起患者体内均观察到了 CAR-T 细胞的快速增殖。在这之后,血液中 CAR-T 细胞迅速减少,同时观察到部分 CAR-T 细胞转变为中枢记忆性 T 细胞。接受治疗后,患者体内双链 DNA 抗体消失,在(110±32) d 后随访没有观察到 SLE 复发。另外,5 例患者均没有或只有轻微的细胞因子释放综合征(cytokine release syndrome, CRS),并且未出现神经毒性,其中 3 例出现了发热症状,均在治疗后得到缓解,也没有并发感染。SLE 是已报道 CAR-T 治疗 AIDs 显示显著临床疗效的第一种自身免疫性疾病,但研究人员表示仍需在更大规模的临床试验中进行更长时间的追踪,以确定 CAR-T 细胞治疗 SLE 的安全性和疗效。

2023-04-10,药明巨诺的瑞基奥仑赛注射液用于治疗中重度难治性 SLE 的新药临床试验申请获得中国国家药品监督管理局(National Medical Products Administration, NMPA)的默示许可,这是国内首个获批准开展治疗系统性红斑狼疮的 CAR-T 细胞临床试验。

### 1.2 抗合成酶抗体综合征(anti-synthetase syndrome, ASS)

ASS 是一种罕见的自身免疫性疾病,主要影响骨骼肌,但也可累及其他器官,如肺、皮肤和关节,其特征是对各种转运 RNA 合成酶产生适应性免疫反应。尽管有几种治疗方案,包括糖皮质激素、静脉注射免疫球蛋白、T 细胞靶向药物和 B 细胞靶向药物<sup>[10]</sup>,但抗合成酶抗体综合征仍然难以治疗,死亡率较高。

MÜLLER 等<sup>[11]</sup>报道了 1 例 41 岁男性 ASS 患者,

经利妥昔单抗(Rituximab, 抗 CD20 单抗)治疗后无效,表现为严重肌肉炎症、肌萎缩、肌纤维坏死、间质性肺病、雷诺综合征、眶周水肿和高水平抗 Jo-1 自身抗体。在输注 CD19 CAR-T 细胞后,循环 B 细胞完全耗尽,Jo-1 抗体消失,肌酸酐激酶显著下降,患者的身体功能明显改善,在 CAR-T 细胞注射后的第 180 天,全身肌肉力量和耐力几乎完全恢复,B 细胞重建后仍然有效。研究者指出在输注 CAR-T 细胞后,患者出现短暂的发热和因 CRS 导致的肌酐激酶浓度增加和肌痛,但相关症状在 3 d 后好转。该项研究报道的 ASS 是 CAR-T 细胞疗法治疗 AIDs 研究中最新显示疗效的一种自身免疫性疾病,但由于目前仅报道 1 个病例,其安全性和疗效还需要进一步进行验证。

### 1.3 视神经脊髓炎谱系疾病(Neuromyelitis optica-spectrum disorders, NMOSD)

NMOSD 是一种中枢神经系统自身免疫性疾病,以抗水通道蛋白 4 (anti-aquaporin-4, AQP4) 抗体的存在和轴突损伤为特征。虽然病因及发病机制尚不完全清楚,但高达 80% 的患者血清学 AQP4-IgG 阳性,该抗体为成熟 B 细胞产生的一种特异性水通道蛋白 4 抗体。主要的治疗包括糖皮质激素、血浆置换、静脉注射大剂量免疫球蛋白、激素联合免疫抑制剂;以及靶向治疗药物如:抗补体蛋白 C5 单抗(Soliris)、抗 CD19 单抗(Uplizuna)、白细胞介素(interleukin, IL)-6R 单抗(Enspryny, 萨特利珠单抗)。单克隆抗 CD19 抗体是第 1 批被批准用于治疗 NMOSD 的药物之一,其给药可导致 CD19<sup>+</sup> B 细胞和浆母细胞的细胞溶解<sup>[12]</sup>。近期由驯鹿生物和信达生物联合开发的靶向 B 细胞成熟抗原(B-cell maturation antigen, BCMA)的 CAR-T 产品伊基仑赛注射液用于治疗 AQP4-IgG 阳性的 NMOSD 患者的临床试验申请获批。伊基仑赛注射液是一种针对 BCMA 的 CAR-T 细胞疗法,2022 年 5 月,伊基仑赛注射液治疗复发/难治性多发性骨髓瘤的新药上市申请获 NMPA 正式受理,NMOSD 为该药物的第 2 个适应症。研究的主要目的是观察伊基仑赛注射液治疗 NMOSD 受试者的安全性、耐受性,以及初步的疗效、药代动力学、药物动力学相关指标。

### 1.4 重症肌无力(myasthenia gravis, MG)

MG 是一种由神经-肌肉接头处传递功能障碍所引起的自身免疫性疾病,临床主要表现为部分或全身骨骼肌无力和易疲劳,活动后症状加重,经休息后症状减轻。患病率为 77~150/100 万,年发病率为 4~11/100 万。女性患病率大于男性,约 3:2,各年龄

段均有发病,儿童 1~5 岁居多。MG 可分为血清阳性 MG,以及血清阴性 MG<sup>[13]</sup>。乙酰胆碱受体(acetylcholine receptor, AChR)抗体是最常见的致病性抗体,在 80% 的全身性 MG 患者中存在抗 AChR 的自身抗体,而仅在约 6% 和 2% 的全身性 MG 患者中检测到抗肌肉特异性受体酪氨酸激酶(muscle-specific receptor tyrosine kinase, MuSK)或低密度脂蛋白受体相关蛋白 4(low-density lipoprotein receptor-related protein 4, LRP4)的自身抗体<sup>[14]</sup>。全球多个医疗研究机构在过去 15 年里使用多种针对 T、B 淋巴细胞的单抗,如利妥昔单抗(Rituximab, 抗 CD20 单抗)、伊奈利珠单抗注射液(Inebilizumab, 抗 CD19 单抗)、奥滨尤妥珠单抗(Obinutuzumab, 抗 CD20 单抗)、伊卡利单抗(Iscalimab, 抗 CD40 单抗)等对 AChR-ab 和 MuSK-ab 阳性 MG 患者进行了治疗,部分患者显现出改善效果<sup>[15-18]</sup>。鉴于在很大一部分 MG 患者中通常观察到针对 MuSK 的自身抗体,在 NOD-SCID-gamma (Non-Obese Diabetic, severe combined immune deficiency-gamma, NSG) 小鼠模型中评估了表达 MuSK 自身抗原的 cd137-CAAR-T 细胞,在该模型中,实现了抗原特异性 B 细胞的特异性消耗<sup>[3]</sup>。目前针对表达 B 细胞成熟抗原(B-cell maturation antigen, BCMA)的浆细胞的 CD8 阳性 CAR-T 细胞疗法的 II 期试验(NCT04146051)正在 MG 患者中进行,被业界寄予了很大希望。

### 1.5 寻常型天疱疮(pemphigus vulgaris, PV)

PV 是一种罕见的危及生命的自身免疫性水疱病,以红斑、大疱和糜烂为主要临床特征,目前认为主要由于各种原因导致机体产生大量 IgG 抗体,识别并结合抗桥粒芯糖蛋白(desmoglein, Dsg)和 Dsg1 自身抗原,破坏或减弱复层扁平上皮内细胞间黏附结构<sup>[19]</sup>。

ELLEBRECHT 等<sup>[20]</sup>开发了表达自身抗原 Dsg3 [Dsg3 截断(EC1-3/EC1-4)]作为细胞外结构域的 CAAR-T 细胞,该胞外结构域与细胞内 CD137 和 CD3 $\zeta$  结构域相连,靶向并消除表达 Dsg3 特异性 B 细胞受体的自反应性 B 细胞和记忆 B 细胞。临床前研究已证明 dsg3 特异性 CAAR-T 细胞通过特异性裂解产生 dsg3 抗体的成熟 B 细胞,能在体外和体内缓解 PV 小鼠模型的组织学和血清学症状,且已证明 Dsg3 CAAR-T 细胞对表达 Dsg3 天然配体的角质形成细胞没有细胞毒性,提示这种方法的特异性和安全性。另外,研究者还发现血清中 dsg3 抗体虽然能部分抵消 Dsg3 CAAR-T 细胞的作用但是对其最终发挥

效果影响不大<sup>[20]</sup>。该研究为消耗产生自身抗体的 B

前治疗 AIDs 的药物主要有以下几类:①非甾体类抗

致病 dsG3 表位的抗体反应,以及自身抗体与上皮组织的结合,导致了水疱的临床和组织学症状缓解<sup>[21]</sup>。目前一项使用 dsG3 - CAAR - T 细胞治疗 PV 患者的 I 期临床试验正在进行中,结果备受期待(NCT04422912)。

### 1.6 1 型糖尿病 (type 1 diabetes, T1D)

T1D,是一种代谢紊乱综合征,其特征是由于胰岛素绝对缺乏引起的高血糖,这种疾病主要是由自身免疫介导胰腺  $\beta$  细胞的破坏而导致的。研究者发现,靶向致病性 MHC III 类肽复合物的单克隆抗体 mAb287,能够在 T1DNOD 小鼠模型<sup>[22]</sup>中延缓或预防动物的 T1D 发生<sup>[23]</sup>。进一步研究发现,mAb287 嵌合抗原受体 T 细胞 (287 - CAR - T) 能在体外杀死抗原提呈细胞,与未处理的小鼠相比,单次输注 287 - CAR - T 细胞的年轻 NOD 小鼠 (5 周龄) 明显延迟了高血糖的发生<sup>[23]</sup>。接受 287 - CAR - T 细胞治疗的小鼠在 18 周龄前没有发生糖尿病,但 287 - CAR - T 细胞提供的保护作用随着时间的推移而下降,上述研究证明针对致病性 MHC II 类肽复合物的 CAR - T 细胞在体内是有效的,但单次输注只能延迟疾病的发生,而不能阻止 T1D 的发展<sup>[23]</sup>。由于 T1D 与 T 细胞介导的胰腺  $\beta$  细胞破坏有关,直接靶向病理 T 细胞是另一种策略。KOBAYASHI 等<sup>[24]</sup>设计了一种由 pMHC II 胞外结构域与 CD3 信号模块组装而成的五模块嵌合抗原,该模块被称为 5MCAR - CTLs,能特异性地杀死表达克隆型 TCRs 的病理性 CD4 + T 细胞。研究表明,5MCAR - CTLs 可以降低 NOD 小鼠的糖尿病发病率,并抑制胰岛炎的过程。

## 2 小结

AIDs 的特点是免疫耐受的破坏,虽然自身免疫性疾病的潜在致病因素在很大程度上仍不清楚,但是自身抗体和疾病相关的自身反应性淋巴细胞在这类疾病的发病过程中起着重要作用。AIDs 中免疫自我耐受性丧失的潜在机制可包括:激活自身反应性 B 细胞,从而产生促进组织损伤的自身抗体,释放促炎细胞因子,并抑制细胞毒性或调节性 T 细胞 (Treg); 并可作为抗原呈递细胞激活自身反应性 T 细胞等。目

组的细胞因子受体通过靶向细胞表面分子和细胞因子来抑制炎性细胞因子活性、B/T 淋巴细胞或补体激活进行治疗;④糖皮质激素,如泼尼松、泼尼松龙、醋酸曲安奈德等,调节机体应激反应。虽然以上药物为 AIDs 患者提供了一些治疗选择,但是仍然存在疗效维持时间较短、药物不良反应严重、治疗负担较重以及耐药等问题。

基于 CAR 的细胞疗法,旨在通过特异性调节体内 B/T 淋巴细胞及其功能,直接或间接的调节 AIDs 患者体内的致病因素和免疫状态,达到治疗疾病的目的。CAR - T 细胞通过靶向 BCMA/CD19/CD20 可以实现非特异性 B 细胞耗竭,从而治疗由病理性 B 细胞导致的 AIDs。CAAR - T 细胞通过使用重组自身抗原替换 CAR - T 中的 scFv,特异性地靶向产生自身抗体的浆细胞,同时保留对免疫功能至关重要的健康 B 细胞,实现特异性 B 细胞耗竭,能够在治疗的同时降低感染风险。CAR - Treg 细胞通过基因重组、合成生物学等手段,将 Tregs 重新编程,生成 CAR - Treg 细胞,调节患者体内原本受到抑制的 Tregs 的功能和活性,抑制潜在的自身反应性 T 细胞的活化与增殖,发挥免疫抑制和免疫稳态方面的功能特性<sup>[25]</sup>。上述治疗策略已在多项临床和临床前研究中显示出对 AIDs 良好的治疗潜力,包括系统性红斑狼疮、抗合成酶抗体综合征、寻常型天疱疮、类风湿关节炎、溃疡性结肠炎、过敏性哮喘、1 型糖尿病、多发性硬化症、视神经脊髓炎谱系疾病、重症肌无力等<sup>[3,5,7,9,11,26]</sup>。

## 3 讨论

随着证据的积累和技术的进步,基于 CAR 的细胞治疗已经显示出对 AIDs 的巨大治疗潜力。然而,这种新颖的治疗策略仍然面临着多重挑战,要将基于 CAR 的细胞治疗应用于临床实践,还需要进行充分的临床前和临床研究。现阶段针对典型 B 细胞表面抗原的 CAR - T 和 CAAR - T 细胞治疗在多种自身免疫性疾病的治疗中已获得了令人瞩目的疗效,但同时存在多种问题有待持续跟踪和解决,如产品的潜在安全隐患、治疗效果的持久性和疾病复发等问题。

此外,由于 CAR - T 和 CAAR - T 细胞疗法针对

的细胞类型单一,对于由多种免疫细胞和细胞因子参与的复杂免疫反应导致的疾病,如类风湿关节炎、溃疡性结肠炎、移植物抗宿主病、多发性硬化症、白癜风等治疗效果有限;近年来 CAR-Treg 细胞治疗针对这类疾病模型的治疗研究逐渐深入,但目前仍处于较早临床前研发的阶段。同时, CAR-Treg 也存在 Treg 的稳定性和可塑性差,纯化困难以及细胞表面组织特异性抗原相对稀缺等问题需要进一步深入研究。

基于 CAR 的细胞治疗要应用于临床还需要进一步在产品安全、稳定性、有效性和持久性上深耕,期待这些疗法能够在后续的临床试验中表现出强大的潜力,为更多 AIDs 患者提供彻底治愈的希望。

### 参考文献:

- [1] MUBARIKI R, VADASZ Z. The role of B cell metabolism in autoimmune diseases [J]. *Autoimmun Rev*, 2022, 21 (7) : 103 - 116.
- [2] BAKER D J, JUNE C H. CAR T therapy extends its reach to autoimmune diseases [J]. *Cell*, 2022, 185 (24) : 4471 - 4473.
- [3] SUN Y, YUAN Y, ZHANG B, et al. CARs: A new approach for the treatment of autoimmune diseases [J/OL]. *Sci China Life Sci*, 2022: e1 - e18. 2022 - 11 - 09 [2023 - 05 - 23]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36346550/>.
- [4] JIANG Y, CHENG Y, MA S, et al. Systemic lupus erythematosus - complicating immune thrombocytopenia: From pathogenesis to treatment [J/OL]. *J Autoimmun*, 2022. 132: e102887. 2022 - 08 - 28 [2023 - 05 - 23]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36030136/>.
- [5] 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.
- [6] 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/OL]. *Sci Transl Med*, 2019, 482. 2019 - 03 - 08 [2023 - 05 - 23]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30842314/>.
- [7] MOUGIAKAKOS D, KRONKE G, VOLKL S, et al. CD19-targeted CAR T cells in refractory systemic lupus erythematosus [J]. *N Engl J Med*, 2021, 385 (6) : 567 - 569.
- [8] ZHANG W, FENG J, CINQUINA A, et al. Treatment of systemic lupus erythematosus using BCMA-CD19 compound CAR [J]. *Stem Cell Rev Rep*, 2021, 17 (6) : 2120 - 2123.
- [9] MACKENSEN A, MULLER F, MOUGIAKAKOS D, et al. Anti-CD19 CAR T cell therapy for refractory systemic lupus erythematosus [J]. *Nat Med*, 2022, 28 (10) : 2124 - 2132.
- [10] ZEKIC T. Rituximab as the first-line therapy in anti-synthetase syndrome-related interstitial lung disease [J]. *Rheumatol Int*, 2023, 43 (6) : 1015 - 1021.
- [11] MÜLLER F, BOELTZ S, KNITZA J, et al. CD19-targeted CAR T cells in refractory antisynthetase syndrome [J]. *Lancet*, 2023, 401 (10379) : 815 - 818.
- [12] DERDELINCKX J, REYNDERS T, WENS I, et al. Cells to the rescue: Emerging cell-based treatment approaches for NMOSD and MOGAD [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22 (15) : 7925.
- [13] KONECZNY I, HERBST R. Myasthenia Gravis: Pathogenic effects of autoantibodies on neuromuscular architecture [J]. *Cells*, 2019, 8 (7) : 671
- [14] GILHUS N, TZARTOS S, EVOLI A, et al. Myasthenia gravis [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2019, 5 (1) : 30.
- [15] SCHNEIDER-GOLD C, GILHUS N. Advances and challenges in the treatment of myasthenia gravis [J/OL]. *Ther Adv Neurol Disord*, 2021, 14: e17562864211065406. 2022 - 01 - 07 [2023 - 05 - 23]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34987614/>.
- [16] MELZER N, RUCK T, FUHR P, et al. Clinical features, pathogenesis, and treatment of myasthenia gravis: A supplement to the guidelines of the German Neurological Society [J]. *J Neurol*, 2016, 263 (8) : 1473 - 1494.
- [17] MENON D, BARNETT C, BRIL V. Novel treatments in myasthenia gravis [J/OL]. *Front Neurol*, 2020, 11: 538. 2020 - 06 - 30 [2023 - 05 - 23]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32714266/>.
- [18] ALABBAD S, ALGAEED M, SIKORSKI P, et al. Monoclonal antibody-based therapies for myasthenia gravis [J]. *BioDrugs*, 2020, 34 (5) : 557 - 566.
- [19] YUAN H, PAN M, CHEN H, et al. Immunotherapy for pemphigus: Present and future [J]. *Front Med*, 2022, 9: 901239. 2022 - 06 - 15 [2023 - 05 - 23]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35783635/>.
- [20] ELLEBRECHT T, BHOJV V, NACE A, et al. Reengineering chimeric antigen receptor T cells for targeted therapy of autoimmune disease [J]. *Science*, 2016, 353 (6295) : 179 - 184.
- [21] LEE J, LUNDGREN D, MAO X, et al. Antigen-specific B cell depletion for precision therapy of mucosal pemphigus vulgaris [J]. *J Clin Invest*, 2020, 130 (12) : 6317 - 6324.
- [22] ZHANG X, DONG Y, LIU D, et al. Antigen-specific immunotherapies in type 1 diabetes [J/OL]. *J Trace Elem Med Biol*, 2022, 73: e127040. 2022 - 07 - 23 [2023 - 05 - 23]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35868165/>.
- [23] ZHANG L, SOSINOWSKI T, COX A, et al. Chimeric antigen receptor (CAR) T cells targeting a pathogenic MHC class II: Peptide complex modulate the progression of autoimmune diabetes [J/OL]. *J Autoimmun*, 2019, 96: 50 - 58. 2019 - 01 - 30 [2023 - 05 - 23]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30122420/>.
- [24] KOBAYASHI S, THELIN M, PARRISH H, et al. A biomimetic five-module chimeric antigen receptor ((5M) CAR) designed to target and eliminate antigen-specific T cells [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2020, 117 (46) : 28950 - 28959.
- [25] RIET T, CHMIELEWSKI M. Regulatory CAR-T cells in autoimmune diseases: Progress and current challenges [J/OL]. *Front Immunol*, 2022, 13: e934343. 2022 - 08 - 30 [2023 - 05 - 23]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36032080/>.
- [26] MACKENSEN A, MULLER F, MOUGIAKAKOS D, et al. Author correction: Anti-CD19 CAR T cell therapy for refractory systemic lupus erythematosus [J]. *Nat Med*, 2022, 28 (10) : 2124 - 2132.

(收稿日期 2023 - 05 - 15; 本文编辑 孟海峰)