

# 免疫细胞研究和细胞治疗与自身免疫病

罗锡庆, 古洁若<sup>△</sup>

中山大学附属第三医院风湿免疫科、广东省免疫疾病临床医学研究中心(广东广州 510630)



**通信作者简介** 古洁若, 主任医师(一级)、教授(二级)、博士研究生导师, 曾在美国加州大学洛杉矶分校医学院风湿病中心作为风湿病学博士后研究员和美国马里兰州 NIH 访问学者共 4 年。现任中山大学附属第三医院风湿免疫科学科带头人、广东省免疫疾病临床医学研究中心主任、广东省风湿免疫专业质量控制中心主任、深圳市免疫医学转化(龙华)研究院教授、中国医师协会风湿免疫科医师分会委员会副主任委员等。是国务院特殊津贴专家、国家杰出青年科学基金获得者, 中山大学首届名医; 首届国家名医“国之名医·卓越建树”荣誉称号获得者; 卫生部科教司“教书育人, 管理育人, 服务育人”先进个人荣誉获得者; 广东省医学领军人才。

从医从教 40 年, 对各种风湿免疫疾病(系统性红斑狼疮、类风湿关节炎、多肌炎、干燥综合征、自身免疫性肝炎、系统性硬化症、血管炎和骨关节炎等)的诊断和治疗有较深的造诣, 其中脊柱关节炎/强直性脊柱炎、高尿酸血症/痛风的临床和基础研究部分达国际前沿和国内领先水平, 是全球新的脊柱关节病分类标准的主要研究者和制定者之一。近年作为通信作者完成发表风湿免疫病相关疾病指南 8 个。先后负责国家重点研发任务(首席科学家), 主持卫生部临床学科重点项目、863 项目、国家自然科学基金、卫生部临床学科重点项目、教育部博士点基金等 60 余项国家级及省部级课题, 已发表了相关的包括在国际顶级杂志 Nature Genetic 的系列 SCI 论文 340 余篇, 获中国高等学校科学研究优秀成果奖自然科学一等奖等。近年分别主编出版了面向医护工作者的《风湿免疫病临床思维》《脊柱关节炎与强直性脊柱炎》《今日风湿家园》《强直性脊柱炎/脊柱关节炎患者实践指南》等教材、专著和科普书共 32 本。

**【摘要】** 通过介绍单细胞技术在自身免疫疾病研究中的应用, 突出其在细胞异质性分析中的重要作用。阐述了单细胞转录组测序、单细胞免疫组库测序、单细胞转座酶可及染色质(ATAC)测序等关键技术, 并探讨它们在免疫细胞分析和疾病治疗研究中的潜力。此外, 还探讨了自身免疫疾病的发病机制、遗传和环境因素, 以及细胞治疗方法包括干细胞治疗、免疫细胞治疗和基因修饰细胞治疗。强调细胞治疗在自身免疫疾病治疗中的潜力和挑战, 探索了未来发展的可能方向。

**【关键词】** 单细胞技术; 细胞治疗; 自身免疫病

**【中图分类号】** R926; R593.3

**【文献标志码】** A

**DOI:** 10.13820/j.cnki.gdyx.20234577

基金项目: 广东省免疫疾病临床医学研究中心(2020B1111170008), 广东省重点领域研发计划项目(2023B1111030002)

<sup>△</sup>通信作者: 古洁若, E-mail: gujieruo@163.com

引用本文: 罗锡庆, 古洁若. 免疫细胞研究和细胞治疗与自身免疫病[J]. 广东医学, 2024, 45(1): 1-5.

**Immunocellular research and cellular therapy in autoimmune diseases.** LUO Xi - qing, GU Jie - ruo. Guangdong Provincial Clinical Medical Research Center of Immune Diseases, Department of Rheumatology and Immunology, the Third Affiliated Hospital of Sun Yat - sen University, Guangzhou 510630, Guangdong, China  
Corresponding author: GU Jie - ruo. E - mail: gujieruo@163.com

**【Abstract】** By introducing the application of single - cell technology in the research of autoimmune diseases, this article highlights its crucial role in the analysis of cellular heterogeneity. Key technologies such as single - cell transcriptome sequencing, single - cell immune repertoire sequencing, and single - cell sequencing assay for transposase - accessible chromatin sequencing are elucidated. The potential of these techniques in the analysis of immune cells and research on disease treatment is discussed. Additionally, the article explores the pathogenesis of autoimmune diseases, encompassing genetic and environmental factors. It delves into cellular treatment methods, including stem cell therapy, immune cell therapy, and gene - modified cell therapy. The article emphasizes the potential and challenges of cellular therapy in the treatment of autoimmune diseases and explores possible directions for future development.

**【Key words】** single - cell technologies; cell therapy; autoimmune diseases

在自身免疫病的治疗中,免疫细胞研究和细胞治疗作为一种新兴的研究和治疗手段,在自身免疫病的研究和治疗中展现出巨大的潜力,已经取得了一些初步的成果。例如,嵌合抗原受体 T 细胞(chimeric antigen receptor T cells, CAR - T)细胞治疗已经在系统性红斑狼疮等疾病的治疗中显示出良好的效果。然而,免疫细胞研究和细胞治疗在自身免疫病的应用还处于初级阶段,尚存在许多问题需要解决。未来,我们需要进一步研究致病免疫细胞相关机制以及进行细胞治疗的安全性和有效性,优化细胞的来源和制备过程,降低治疗的成本,以期将细胞治疗真正应用于自身免疫病的治疗中。本文对细胞治疗进行阐述,对其目前存在的问题进行分析与展望,以期推动细胞治疗的临床应用和研究水平的提高。

## 1 应用在自身免疫疾病的单细胞技术

1.1 免疫细胞研究现状 人体是多细胞生命体,系统、器官和组织内部的细胞存在形态和功能的异质性。以往以二代测序等为代表的经典分子生物学技术多以整个组织块进行研究,只能获得一群混合细胞的平均生物学信号,细胞间的差异不能体现出来。单细胞技术(single - cell technologies, SCT)能够在单个细胞水平上解析基因组、转录组、蛋白组、表观组等分子水平的异质性信息,从而对细胞表型进行分类和表征,鉴定其类型、功能、谱系分化等<sup>[1]</sup>。单细胞技术促进了对人健康和疾病状态的复杂细胞类型和细胞网络的全面了解,并在肿瘤学、免疫学、细胞发育等方面得到了广泛应用,其中主要技术包括以下 3 种。

1.1.1 单细胞转录组测序(single cell RNA sequencing, scRNA - seq) scRNA - seq 是通过分离单细胞后提取单个细胞 RNA,并将 mRNA 逆转录为 cDNA,并对 cDNA 进行测序的技术。它能够捕获单个细胞某个时点的所有 mRNA 总和,从而表征该细胞的状态或者功能。近年来,已涌现了 Smart - seq、Drop - seq、CEL - seq、Smart - seq2 等技术<sup>[2]</sup>。单细胞转录组相较于普通转录组(bulk RNA - seq)的最大优势是以小样本捕获单细胞水平上的大量分子信息<sup>[3]</sup>。

1.1.2 单细胞免疫组库测序 免疫组库(immune repertoire, IR)是指个体在特定时间循环中所有淋巴系细胞抗原识别受体包括 T 细胞受体(T cell receptor, TCR)和 B 细胞受体(B cell receptor, BCR)的 V(D)J 序列重排多样性的总合,是细胞适应性免疫应答的基础。同时 V(D)J 序列重排多样性也造成了 T 细胞和 B 细胞的表型异质性和克隆型多样性<sup>[4]</sup>。因此,单细胞免疫组库测序又称单细胞 VDJ 测序(scVDJ - seq),是在 scRNA - seq 的基础上,利用特定 PCR 引物对单个细胞 BCR 或者 TCR 互补决定区 CDR3 区进行富集扩增,再结合高通量测序获得单个细胞的克隆型。与传统的 V(D)J 测序相比,scVDJ - seq 能够提供更详细的信息,分析单个细胞水平上的免疫受体多样性,能够更精确地理解免疫细胞在健康和疾病状态下的行为。scVDJ - seq 在追踪淋巴细胞谱系分化、研究免疫应答、免疫记忆、寻找疾病特异性抗原、监测感染期间免疫动态变化、疫苗和免疫治疗的研发等具有应用价值<sup>[5]</sup>。

1.1.3 单细胞转座酶可及染色质测序单细胞 ATAC 测序(single - cell sequencing assay for transposase - accessible chromatin, scATAC - seq) 在真核生物细胞核中 DNA 通过高度有序包装形成致密染色质,只有当转录或者复制时,DNA 会解开,允许转录因子或者其他调控因子才能结合到开放区域参与基因调控。这部分开放的染色质区域被称为开放染色质。scATAC - seq 技术利用 DNA 转座酶 Tn5 复合物切割染色质开放区

域,通过标签进行高通量测序,获得染色体开放区域即转录因子、组蛋白修饰分子在染色质的结合位点的信息<sup>[6]</sup>。通过将 scATAC-seq 与 scRNA-seq 结合,研究人员可以更好地理解调控元件和相应基因表达之间的关系,有助于构建基因调控网络,提供对细胞功能和疾病机制更深入的理解<sup>[7]</sup>。

近年来单细胞组学技术发展迅猛,已基本覆盖所有可检测组学,如单细胞全基因组测序、单细胞表观组(甲基化,染色质可及性)测序、单细胞蛋白组和单细胞代谢组等。另外,单细胞空间转录组学在解决组织切片细胞水平的空间联系和异质性问题取得一定进展。

1.2 免疫细胞研究挑战和前景 随着基础相关技术的快速发展和智能化对多组学分析方法的快速发展,基于单细胞测序技术的研究结果中,无论是在细胞层面上还是在免疫分子层面上,通过突破大数据多组学的分析方法,将为免疫疾病的靶向治疗带来新的精准治疗和个性化治疗的希望。我们还需要在临床分型和疾病分子分型和器官损伤等方面建立大数据和样本库,才能更好更准地筛出有用的免疫细胞和分子靶点,提供临床研究和应用。

## 2 细胞治疗

2.1 背景 自身免疫病是一类由人体免疫系统失衡导致攻击自身组织和器官的疾病<sup>[8]</sup>,如类风湿关节炎、系统性红斑狼疮等,给患者的生活带来了巨大的痛苦和困扰。自身免疫病的发病机制尚不完全清楚,主要涉及遗传、环境和免疫因素。其中,免疫因素在疾病的发生和发展中起着关键作用。遗传因素中,许多自身免疫疾病具有家族聚集性,表明遗传因素在其发病中起着重要作用。研究人员已经发现了一些与自身免疫疾病相关的基因,如 HLA-DRB1、HLA-B27 等<sup>[9]</sup>。这些基因的突变或变异可能导致免疫系统对自身组织的识别错误和攻击。环境因素在自身免疫疾病的发生中也起着重要作用。例如,感染、药物、化学物质等都可能触发免疫系统的异常反应,导致自身免疫疾病的发生。此外,一些生活方式因素,如饮食、运动、压力等也可能与自身免疫疾病的发生有关。传统自身免疫病的治疗方法主要包括药物治疗,主要是通过抑制免疫系统的活性,减轻炎症和组织损伤,但这也会带来一定的不良反应,如感染、癌症、骨质疏松等。近年来,细胞治疗作为一种新兴的治疗手段,已经在自身免疫病的治疗中展现出巨大的潜力,引起了广泛的关注和研究<sup>[10]</sup>。

免疫系统异常反应为核心的问题:自身免疫疾病的发生与免疫系统的异常反应密切相关。正常情况下,免疫系统能够识别和清除体内的病原体和异常细胞。然而,在自身免疫疾病中,免疫系统错误地将自身组织和器官识别为外来物质,从而产生抗体等免疫因子导致免疫反应,攻击和破坏自身的组织和器官。

2.2 治疗现状 近年来,传统的药物治疗主要是通过抑制免疫系统的活性来减轻疾病的症状,但这种方法往往会带来严重的不良反应。因此,寻找一种既能有效治疗自身免疫病,又能避免严重不良反应的治疗方法成为了研究的重点。肿瘤相关的细胞治疗进展为自身免疫病的治疗提供了大量的技术和基础研究的新思路。细胞治疗在自身免疫疾病中的应用近年来发展迅速,包括干细胞治疗、免疫细胞治疗和基因修饰细胞治疗等。

2.2.1 干细胞治疗 干细胞是一种具有自我更新和分化为多种细胞类型的能力的细胞。大量的研究提示,无论是动物实验或人体临床研究,均显示干细胞移植可以通过免疫调节、促进受损的组织和器官修复来治疗自身免疫疾病<sup>[11-14]</sup>。例如,自身免疫病的系统性红斑狼疮、类风湿关节炎、系统性硬化症患者,可以通过干细胞移植来调节其免疫和炎症反应、抑制其体内炎症因子水平,促进修复受损组织<sup>[15-23]</sup>。

2.2.2 免疫细胞治疗 T细胞是获得性免疫细胞系统中的重要成分,负责识别和攻击病原体和异常细胞等。细胞毒性T淋巴细胞(cytotoxic T lymphocytes, CTL)细胞回输治疗是一类从患者的自身血液中采集并进行体外扩增、活化处理具有直接攻击和杀伤感染体内异常细胞(如病毒感染细胞或癌细胞)能力的 CTL 免疫细胞后重新注入到患者体内,以增强免疫系统对疾病的反应的治疗手段。这种治疗方法常用于辅助治疗免疫缺陷疾病<sup>[24]</sup>以及治疗癌症<sup>[25]</sup>。通过注入大量经过增强的 CTL 细胞,可以提高机体对癌细胞的识别和杀伤能力,从而增强免疫系统对肿瘤的攻击<sup>[26]</sup>。自身免疫性疾病近年来也在如何预防肿瘤风险和已发生肿瘤的患者治疗中得到关注。

2.2.3 基因修饰细胞治疗 基因修饰细胞是一种经过基因改造的方式增强针对特定的细胞进行识别和攻击的精准免疫细胞,有助于减轻症状和改善疾病进展。精准免疫细胞的常见类型包括嵌合抗原受体 T 细胞(chimeric antigen receptor T cells, CAR-T 细胞)和 T 细胞受体 T 细胞(T cell receptor-gene engineered T

cells, TCR-T 细胞)。

2.2.3.1 CAR-T 细胞 通过基因改造将 T 细胞表面的抗原受体改变成能够识别特定肿瘤抗原的受体,结合了 T 细胞的强大免疫反应能力和抗体的特异性识别能力。CAR-T 细胞被用于治疗某些类型的白血病和淋巴瘤等血液肿瘤和并逐渐应用于治疗自身免疫性疾病如系统性红斑狼疮<sup>[27]</sup>。CAR-T 细胞治疗可以针对性地攻击特定异常细胞,对正常细胞的损害较小,在体内可以长期存在提供持续的癌症监控和治疗。但该治疗可能引起不良反应如大量细胞因子快速释放到血液中引起细胞因子释放综合征(cytokine release syndrome, CRS)。自身免疫性 B 细胞在自身免疫性疾病的发病机制中起着关键作用,例如系统性红斑狼疮、皮炎等。单克隆抗体如利妥昔单抗对自身免疫性疾病的治疗效果较差,主要是由于引起自身免疫的致病 B 细胞在淋巴器官和炎症组织中的存在。使用嵌合 CD19 抗原的自体 CAR-T 细胞治疗已经引入了自身免疫性疾病的治疗中。CD19-CAR-T 细胞能迅速而持久地清除循环中的 B 细胞,并且能使系统性红斑狼疮患者达到临床缓解和血清学 C 反应蛋白、白细胞介素-6 下降,抗双链 DNA 抗体滴度明显下降<sup>[27]</sup>。该临床研究中 CAR-T 细胞治疗仅有轻度 CRS,耐受性良好。CD19-CAR-T 细胞治疗在系统性红斑狼疮中是可行的、可耐受、有效的治疗手段。

2.2.3.2 T 细胞受体 T 细胞(T cell receptor-gene engineered T cells, TCR-T 细胞) 通过对存在于 T 细胞表面可以识别并识别由主要组织相容性复合体分子呈递的抗原肽片段的蛋白质受体 TCR 进行基因改造,将 TCR 改变成能够识别特定抗原肽片段的受体<sup>[28]</sup>。TCR-T 细胞可以识别癌细胞内部的抗原,而 CAR-T 细胞通常只能识别癌细胞表面的抗原,因此 TCR-T 细胞被用于治疗某些实体肿瘤<sup>[29]</sup>。

免疫细胞治疗在自身免疫病方面也有广阔的应用前景和潜力,它们可以通过选择性地消除或抑制参与自身免疫反应的免疫细胞,或激活具有免疫调节或抗炎作用的免疫细胞,来达到治疗或预防自身免疫病的目的。例如,一项研究使用 CAR-T 细胞治疗了难治性的系统性红斑狼疮患者,使其实现了快速的临床缓解,没有明显的不良反应<sup>[27]</sup>。TCR-T 细胞疗法在临床实践中仍处于研究和发展阶段,但已显示出在某些类型的癌症治疗中的潜力。相比 CAR-T 细胞疗法,TCR-T 细胞疗法可以针对更广泛的抗原范围,因为它使用的是天然 TCR,而不是基于抗原受体的重组结构,在治疗自身免疫性疾病中也有广泛的前景,仍需更多的深入研究。

2.3 细胞治疗的挑战和前景 细胞治疗作为一种前沿的医疗技术,在自身免疫病的治疗中展现出巨大的潜力,但目前还存在一些挑战和需要解决的问题。

2.3.1 安全性 细胞治疗涉及引入或修复人体组织和器官,因此安全性是一个重要的问题。目前,细胞治疗的安全性仍然需要进一步研究和评估,以确保患者的安全。

2.3.2 有效性 虽然细胞治疗在一些自身免疫性疾病的治疗中取得了一定的效果,但其有效性仍然需要进一步研究和验证。此外,不同患者的治疗效果可能存在差异,因此个体化的治疗策略也是一个重要的研究方向。

2.3.3 伦理问题 细胞治疗涉及到人体的组织和器官,因此伦理问题也是一个重要的考虑因素。例如,细胞的来源和使用等问题都需要进行深入的讨论和规范。

2.3.4 成本和技术挑战 细胞治疗的成本高昂,且细胞的来源和制备过程复杂。降低成本和优化制备过程是推广细胞治疗的关键。

2.3.5 长期效果和不良反应 细胞治疗的长期效果和潜在不良反应需要更多的临床数据来评估和监控。

2.3.6 技术创新和规范化 随着科技的进步,新的技术如 CRISPR 基因编辑等可能为细胞治疗带来更多可能性。同时,治疗的标准化和规范化也是提高治疗效果和安全性的关键。

2.4 展望 尽管存在一些挑战和问题,细胞治疗在自身免疫性疾病的治疗领域中仍然具有广阔的前景。随着科学技术的不断进步和研究的深入,相信细胞治疗将为自身免疫性疾病的治疗带来新的突破和希望。

利益相关声明:作者声明不存在任何利益冲突。

作者贡献说明:罗锡庆负责文献的搜集筛选和撰写论文;古洁若负责主题的选定、论文框架的构建、指导论文修订和对最终的论文进行了审阅和批准。

#### 参考文献

[1] Andrews TS, Kiselev VY, McCarthy D, et al. Tutorial: guidelines for the computational analysis of single-cell RNA sequencing data[J]. Nat

- Protoc, 2021, 16(1): 1-9.
- [2] Ziegenhain C, Vieth B, Parekh S, et al. Comparative analysis of single-cell RNA sequencing methods[J]. *Mol Cell*, 2017, 65(4): 631-643, e4.
- [3] Chen H, Ye F, Guo G. Revolutionizing immunology with single-cell RNA sequencing[J]. *Cell Mol Immunol*, 2019, 16(3): 242-249.
- [4] Pai JA, Satpathy AT. High-throughput and single-cell T cell receptor sequencing technologies[J]. *Nat Methods*, 2021, 18(8): 881-892.
- [5] Liu H, Pan W, Tang C, et al. The methods and advances of adaptive immune receptors repertoire sequencing[J]. *Theranostics*, 2021, 11(18): 8945-8963.
- [6] Grandi FC, Modi H, Kampman L, et al. Chromatin accessibility profiling by ATAC-seq[J]. *Nat Protoc*, 2022, 17(6): 1518-1552.
- [7] Xu H, Yu H, Liu L, et al. Integrative single-cell RNA-Seq and ATAC-Seq analysis of peripheral mononuclear cells in patients with ankylosing spondylitis[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 760381.
- [8] Mauro D, Thomas R, Guggino G, et al. Ankylosing spondylitis: an autoimmune or autoinflammatory disease? [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2021, 17(7): 387-404.
- [9] Colbert RA, DeLay ML, Klenk EI, et al. From HLA-B27 to spondyloarthritis: a journey through the ER[J]. *Immunol Rev*, 2010, 233(1): 181-202.
- [10] Kucuksezer UC, Aktas Cetin E, Esen F, et al. The role of natural killer cells in autoimmune diseases[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 622306.
- [11] Zhu R, Yan T, Feng Y, et al. Mesenchymal stem cell treatment improves outcome of COVID-19 patients via multiple immunomodulatory mechanisms[J]. *Cell Res*, 2021, 31(12): 1244-1262.
- [12] He X, Yang Y, Yao M, et al. Combination of human umbilical cord mesenchymal stem (stromal) cell transplantation with IFN- $\gamma$  treatment synergistically improves the clinical outcomes of patients with rheumatoid arthritis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2020, 79(10): 1298-1304.
- [13] Pang QM, Chen SY, Fu SP, et al. Regulatory role of mesenchymal stem cells on secondary inflammation in spinal cord injury[J]. *J Inflamm Res*, 2022, 15: 573-593.
- [14] Li A, Tao Y, Kong D, et al. Infusion of umbilical cord mesenchymal stem cells alleviates symptoms of ankylosing spondylitis[J]. *Exp Ther Med*, 2017, 14(2): 1538-1546.
- [15] Krampera M, Le Blanc K. Mesenchymal stromal cells: Putative microenvironmental modulators become cell therapy[J]. *Cell Stem Cell*, 2021, 28(10): 1708-1725.
- [16] Abdolmohammadi K, Pakdel FD, Aghaei H, et al. Ankylosing spondylitis and mesenchymal stromal/stem cell therapy: a new therapeutic approach[J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 109: 1196-1205.
- [17] Wang P, Li Y, Huang L, et al. Effects and safety of allogeneic mesenchymal stem cell intravenous infusion in active ankylosing spondylitis patients who failed NSAIDs: a 20-week clinical trial[J]. *Cell Transplant*, 2014, 23(10): 1293-1303.
- [18] Gupta PK, Chullikana A, Rengasamy M, et al. Efficacy and safety of adult human bone marrow-derived, cultured, pooled, allogeneic mesenchymal stromal cells (Stempeucel<sup>®</sup>): preclinical and clinical trial in osteoarthritis of the knee joint[J]. *Arthritis Res Ther*, 2016, 18(1): 301.
- [19] Cheng T, Ding S, Liu S, et al. Human umbilical cord-derived mesenchymal stem cell therapy ameliorates lupus through increasing CD4<sup>+</sup> T cell senescence via MiR-199a-5p/Sirt1/p53 axis[J]. *Theranostics*, 2021, 11(2): 893-905.
- [20] Huang Y, Wu Q, Tam PKH. Immunomodulatory mechanisms of mesenchymal stem cells and their potential clinical applications[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(17): 10023.
- [21] Li A, Guo F, Pan Q, et al. Mesenchymal stem cell therapy: hope for patients with systemic lupus erythematosus[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 728190.
- [22] Sarsenova M, Issabekova A, Abisheva S, et al. Mesenchymal stem cell-based therapy for rheumatoid arthritis[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(21): 11592.
- [23] Li P, Ou Q, Shi S, et al. Immunomodulatory properties of mesenchymal stem cells/dental stem cells and their therapeutic applications[J]. *Cell Mol Immunol*, 2023, 20(6): 558-569.
- [24] Guo T, Qiu Z, Guo T, et al. The effects of CTL immune response on HIV infection model with potent therapy, latently infected cells and cell-to-cell viral transmission[J]. *Math Biosci Eng*, 2019, 16(6): 6822-6841.
- [25] Chen SC, Wu PC, Wang CY, et al. Evaluation of cytotoxic T lymphocyte-mediated anticancer response against tumor interstitium-simulating physical barriers[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 13662.
- [26] Mackensen A, Meidenbauer N, Vogl S, et al. Phase I study of adoptive T-cell therapy using antigen-specific CD8<sup>+</sup> T cells for the treatment of patients with metastatic melanoma[J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(31): 5060-5069.
- [27] 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.
- [28] Baulu E, Gardet C, Chuvin N, et al. TCR-engineered T cell therapy in solid tumors: State of the art and perspectives[J]. *Sci Adv*, 2023, 9(7): eadf3700.
- [29] Tsimberidou AM, Van Morris K, Vo HH, et al. T-cell receptor-based therapy: an innovative therapeutic approach for solid tumors[J]. *J Hematol Oncol*, 2021, 14(1): 102.

(收稿日期:2023-11-21 编辑:庄晓文)