DOI:10.3724/cbls.2026071 **CSTR**:32203.14.cbls.2026071
文章编号:1004-0374(2026)04-0651-16

孙莲慧,PI,青年研究员,硕士研究生导师。2015年博士毕业于华东师范大学生命医学研究所,同年入职上海交通大学医学院附属第一人民医院临床转化研究院;2025年3月入职上海交通大学医学院松江研究院/上海交通大学细胞与基因治疗研究院。研究方向围绕应激诱导的蛋白质翻译后修饰,解析细胞代谢与肿瘤免疫微环境调控分子机制,提出肿瘤治疗新靶点、新策略、新方法。研究成果以通讯或第一(含共同)作者在*Nature Communications*(4篇)、*Current Biology*(*Nature* Review专评文章)、*Cell Reports*、*Advanced Science*(封面杂志)等期刊发表多篇研究论文,获得国家发明专利3项。主持国家自然科学基金青年项目、面上项目,入选上海市扬帆计划、山东省泰山学者青年专家项目等。现任北京慢性病防治与健康教育研究会委员,以及*Exploration*、*iCell*等杂志青年编委。

肿瘤的细胞与基因治疗研究进展

苗 瑞[1],邢素萍[2],郑颂国[3,4,5],孙莲慧[3,4,5*]

(1 南京医科大学附属上海一院临床医学院,上海 200080;2 上海交通大学医学院附属第一人民医院疑难疾病精准研究中心,上海 200080;3 上海交通大学医学院细胞和基因治疗研究院,上海 201600;4 上海交通大学创新免疫治疗全国重点实验室,上海 201600;5 上海交通大学医学院附属松江医院,上海 201600)

摘 要:细胞与基因治疗(cell and gene therapy,CGT)作为一种革命性的治疗方法,通过将改造后的细胞或基因导入患者体内治疗疾病。它基于疾病的分子机制,提供微视角和精准干预,实现个体化治疗。近年临床研究表明,CGT在肿瘤治疗领域表现出巨大潜力。然而,该疗法仍面临耗时长、临床试验规模有限、成本高昂及监管复杂等挑战。本文从CGT的治疗机制出发,概述其技术进展,并结合临床试验探讨其在肿瘤治疗中的应用前景,同时分析CGT发展现状与挑战,旨在为推进该领域研究及扩展其肿瘤适应证提供参考。

关键词:细胞与基因治疗;细胞治疗;基因治疗;肿瘤;肿瘤治疗
中图分类号:Q789;Q819;R730.5 **文献标识码**:A

Recent advances in cellular and gene therapies for cancer

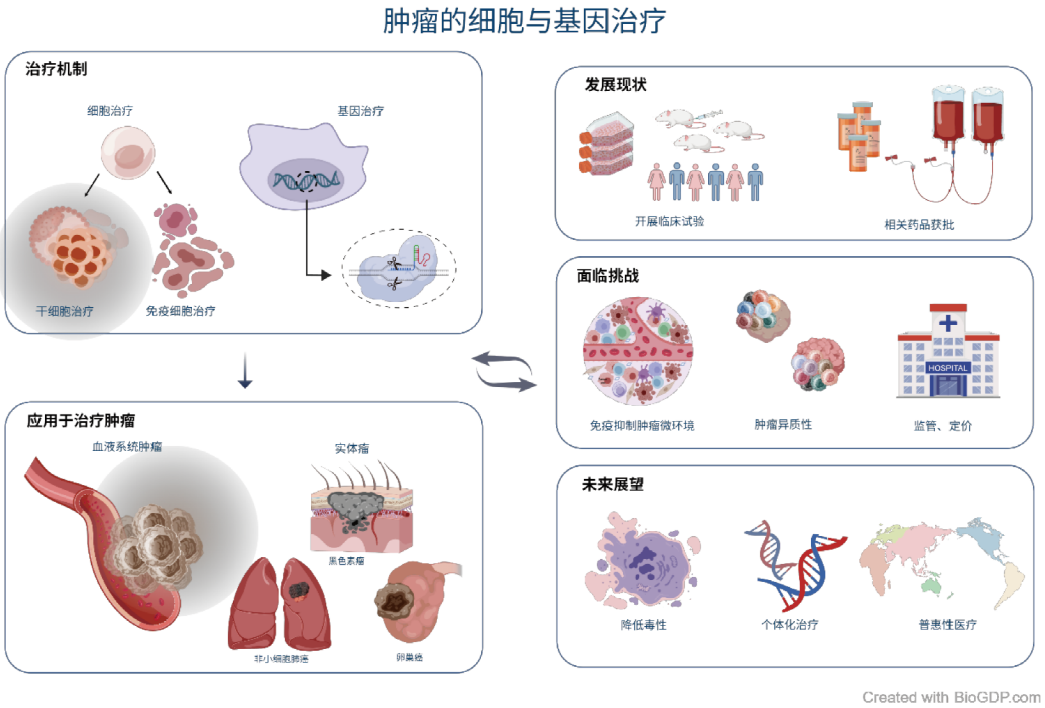
MIAO Rui[1], XING Su-Ping[2], ZHEGN Song-Guo[3, 4, 5], SUN Lian-Hui[3, 4, 5*]

(1 Shanghai General Hospital of Nanjing Medical University, Shanghai 200080, China; 2 Precision Research Center for Refractory Diseases, Shanghai General Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai, 200080, China; 3 School of Cell and Gene Therapy, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 201600, China; 4 State Key Lab of Innovative Immunotherapy, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 201600, China; 5 Shanghai Songjiang Hospital Affiliated to the Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 201600, China)

Abstract: Cell and gene therapy (CGT) represents a frontier technology in biomedicine that has brought revolutionary breakthroughs to the treatment of refractory diseases such as cancer. CGT encompasses two major technological directions: cell therapy and gene therapy. Cell therapy involves the *ex vivo* modification, expansion, or activation of

收稿日期:2025-06-11; **修回日期**:2025-07-29
基金项目:国家自然科学基金项目(32070770)
***通信作者**:E-mail: sunlianhui2009@126.com

human cells before reinfusion to exert therapeutic effects. Among these, stem cell therapy can repair tissues and modulate the tumor microenvironment through multilineage differentiation and exosome secretion, while immune cell therapy genetically engineers immune cells to enable precise recognition and elimination of tumor cells. Gene therapy, on the other hand, utilizes vectors (viral or non-viral) to deliver normal genes, editing tools, or therapeutic nucleic acids into target cells, correcting pathogenic genes, silencing aberrant genes, or expressing therapeutic proteins to fundamentally disrupt tumorigenesis and progression, with CRISPR and other gene-editing technologies significantly enhancing treatment precision and efficacy. CGT has demonstrated remarkable clinical value across various tumor types. Hematological malignancies represent the most mature application area for CGT, where CAR-T therapy has been commercialized in lymphoma, leukemia, and multiple myeloma, offering long-term remission and even potential cure for relapsed/refractory patients, while ongoing clinical trials continue to optimize efficacy and safety profiles. Simultaneously, CGT applications are rapidly expanding into solid tumor treatment. Melanoma serves as the benchmark field for immune cell therapy in solid tumors, with breakthrough progress achieved through TIL and CAR-T therapies. In non-small cell lung cancer, CGT combined with targeted and immunotherapeutic approaches continues to break new ground, providing novel options for advanced-stage patients. For ovarian cancer, numerous studies are exploring combination strategies between CGT and emerging technologies such as nanomaterials, gradually overcoming the bottlenecks . The CGT industry has currently entered a rapid development phase. Multiple CGT products have received global regulatory approval, covering hematological malignancies and rare diseases. Technological advances are accelerating continuously, with explosive growth in clinical trial numbers and indications expanding comprehensively from hematological tumors to solid tumors and chronic diseases. Meanwhile, the industrial chain is gradually maturing, with continuous optimization of manufacturing processes and quality control systems, propelling CGT from a ″niche therapy″ toward a ″standard treatment modality″. Despite promising prospects, CGT clinical application still faces multiple challenges: the suppressive tumor microenvironment of solid tumors and target heterogeneity limit therapeutic efficacy; safety concerns such as off-target effects and cytokine release syndrome require stringent management; complex manufacturing processes and high costs result in limited accessibility; and regulatory frameworks, long-term efficacy evaluation, and ethical standards require continuous refinement. These issues represent core bottlenecks constraining large-scale CGT application. CGT has fundamentally transformed the paradigm of cancer treatment, providing entirely novel technological pathways for conquering malignant tumors. Looking ahead, with continuous technological innovation, process optimization, and gradual regulatory system improvement, CGT will achieve greater breakthroughs in solid tumor treatment, drive the adoption of personalized precision medicine, and achieve deep integration with surgery, radiotherapy, chemotherapy, targeted therapy, and immunotherapy, ultimately realizing ″curative treatment″ and bringing greater survival hope to patients worldwide.



Key words: cell and gene therapy (CGT); cell therapy; gene therapy; tumor; tumor therapy

随着科技的持续发展和技术的更新进步,人们对于疾病的发生发展也有了更加微观的认识,逐步实现了从器官、组织到分子水平的跨越,针对细胞和基因水平的治疗也应运而生,以期进一步实现个体化精准医疗。细胞与基因治疗(cell and gene therapy,CGT)是将细胞或基因注入患者体内,以达到治疗疾病的目的。1968年,美国儿科医生Edward Donnall Thomas成功实施了全球首例造血干细胞的骨髓移植手术[1]。随后在1990年,一项使用逆转录病毒介导的腺苷脱氨酶(adenosine deaminase,ADA)基因转移到两名ADA缺陷所致严重联合免疫缺陷(ADA-deficient severe combined immunodeficiency,ADA$^-$SCID)儿童T细胞中的临床试验取得成功,证明了使用基因矫正的自体细胞治疗ADA$^-$SCID的潜在疗效[2]。这两项临床试验都标志着CGT实现了从理论到实践的转变。截至2025年3月31日,共有4 418种基因、细胞和RNA疗法处于临床和临床前研发阶段,其中包括2 154种基因疗法、966种非基因修饰细胞疗法和1 298种RNA疗法,肿瘤和罕见病仍然是临床和临床前研发聚集的主要领域[3]。1993年,随着原中华人民共和国卫生部(Ministry of Health of the People's Republic of China,MOHC)发布第一份CGT临床研究质量控制指南,CGT首次被纳入中国的监管体系[4]。截至2025年上半年(2025年6月30日),经国家药品监督管理局(NMPA)药品评审中心(CDE)批准并在药物临床试验与信息公示平台(CDT)注册的细胞注射液类药物的临床试验共158例。

根据CGT的治疗原理,对于任何一种疾病包括肿瘤,只要可以定位致病基因,就存在CGT治疗的可行性。但是要想进一步取得进展,从选定靶标、药物设计、临床试验,到投入应用、临床监管、疗效评估,仍然困难重重。截至目前,依据CGT的基本原理,研究人员已经针对不同类型肿瘤开展了相关研究。本文旨在系统回顾CGT的相关机制以及技术进展,并通过已有的临床试验探讨CGT治疗肿瘤的潜力,同时分析CGT的发展现状,以期为CGT的进一步发展提供参考。

1　CGT的相关治疗机制及技术进展

当下常规的内科药物治疗和外科手术治疗通常是针对疾病的发展“扬汤止沸”,而CGT则是从更加根源性的疾病发生角度“釜底抽薪”,取代或清除致病细胞或基因,在源头上使病灶由病理状态回到生理状态,为攻克一些难治性的疾病提供了一种新的可能。经过半个世纪的发展,当前CGT体系庞大,不仅包括细胞治疗和基因治疗,二者的联合应用也相当广泛。

1.1　细胞治疗

细胞治疗是将功能正常或强化的活细胞作为药物输送到患者体内,替代或清除体内异常的疾病细胞,从而实现组织再生修复和疾病治疗的方法。根据细胞药物来源,细胞治疗可分为自体细胞治疗和异体细胞治疗;根据治疗用细胞所处的分化阶段,则可分为干细胞治疗和体细胞治疗[5]。从当前的临床应用领域来看,可以具体从两个部分展开讨论,分别是干细胞治疗和免疫细胞治疗。

1.1.1　干细胞治疗

根据干细胞的分化潜能,可以将其分为全能干细胞、多能干细胞、专能干细胞和单能干细胞[6]。全能干细胞可以分化为构成个体的所有细胞类型并形成完整的个体。多能干细胞可以分化为构成个体的所有细胞类型,但不能形成完整的个体。专能干细胞可以分化为多种细胞类型,但不能分化为构成个体的所有细胞类型。单能干细胞只能分化为终末细胞,如骨骼肌干细胞只能分化成横纹肌细胞[7]。干细胞作为人体生长发育的起点,具有不对称分裂的特点,这是一种既能实现细胞多样性分化又能维持干细胞池稳态的特殊分裂方式。在不对称分裂过程中,细胞中的蛋白质、细胞器,甚至RNA等物质在两个子代细胞间的不均匀分布,决定了它们不同的细胞命运[8]。这赋予了干细胞两种基本特性,即多向分化与自我更新,它存在于几乎所有人体组织中:在胚胎阶段,它们分化成人体的所有组织和器官;在发育完全的人体,它们为大多数器官提供更新能力。

基于上述干细胞的基本特性,人们将干细胞用于细胞疗法,以替代和再生受损的组织或器官。其基本治疗原理可以简单概括为两种:首先,干细胞可以直接分化为目标细胞;其次,干细胞的分泌产物也具有促进组织修复和再生的作用,这归因于干细胞能够产生外泌体的生物学性质。外泌体是多囊泡体/多囊泡内体与质膜融合并释放到细胞外间隙的纳米级生物活性囊泡[9]。例如,在使用干细胞疗法治疗子宫内膜损伤时[10],将间充质干细胞或子宫内

膜干细胞移植到宫腔粘连患者或雌性大鼠的子宫腔中可以促进子宫内膜再生,这可能是由于干细胞的潜在分化能力[11]。除了直接分化为子宫内膜细胞外,多能干细胞还可以分化为其他细胞,如基质细胞和血管内皮细胞,参与子宫内膜修复[12]。同时,多项研究证明了来源于各种干细胞的外泌体在子宫内膜损伤的修复中起着至关重要的作用,它们通过改变信号通路、递送miRNA、释放细胞因子或改变功能蛋白来发挥作用[13-15]。在治疗左心发育不良综合征时[16],尽管早期临床前研究已证明干细胞的使用对受损心肌的再生、重塑和更新有效,但外源性干细胞的植入/分化比例非常低,并且功能改善的程度与移植后观察到的外源性细胞来源的心肌细胞数量不成比例[17]。越来越多的证据表明,干细胞的主要治疗益处不是植入和分化,而是归因于其分泌产物可以促进内源性干细胞和心肌细胞的新生血管形成,有利于重塑和活化,最终导致整体功能的改善[18]。事实上,由于干细胞治疗不可避免的局限性,如输注毒性、免疫原性、致瘤潜力和伦理问题,一些试验未能在临床中显示出任何益处[19]。最近,外泌体作为一种无细胞替代干细胞治疗的方法而受到关注。干细胞来源的外泌体经过改造或不改造的生产和纯化后,在治疗外科实践中遇到的许多疾病方面显示出巨大的潜力[20]。

在技术层面,随着人们对干细胞疗法的认识不断提高,干细胞的来源从自体发展到更加多样化的同种异体,各种类型的干细胞已经被投入临床使用,包括胚胎干细胞、造血干细胞、间充质干细胞以及新兴的诱导多能干细胞(induced pluripotent stem cells, iPSCs)等[21]。在治疗时,干细胞的给药途径可以分为全身给药和局部给药。全身给药指通过脉管系统使治疗细胞经全身传播;局部给药指直接将治疗细胞注射到特定位置或器官局部。此外,随着材料工程学的发展,干细胞疗法与一些生物材料的联合应用也值得关注,包括一些功能性生物支架在干细胞治疗中的应用等[22]。例如,生物材料领域技术的创新提高了干细胞在阿尔茨海默病大脑恶劣环境中的输送和存活能力[23];功能性生物活性水凝胶更容易运输干细胞到损伤的子宫内膜,并且使其保有良好的活力和分化潜能[24]。尽管干细胞治疗前景广阔,但将这些研究成果转化为临床应用仍面临着巨大的障碍,在进行临床试验之前,需要进行充分和详细的前期研究,以及在后期也要面临生产可行性、质量控制、伦理、免疫原性评估和监管的挑战。

1.1.2 免疫细胞治疗

与干细胞治疗不同,免疫细胞治疗常常与基因治疗结合,也可以被更加具体地定义为过继性细胞治疗(adoptive cell therapy, ACT),即从患者或供体体内提取免疫细胞,经过体外的收集、扩增或基因改造,以增强其治疗潜力,然后再将这些细胞回输至患者体内,通过增强或定向识别和攻击特定的疾病相关细胞以治疗疾病。从所涉及的生物工程手段来分类,ACT包括早期不需要基因工程的混合淋巴细胞体系,涉及淋巴因子激活的杀伤细胞(lymphokine-activated killer, LAK)、肿瘤浸润性淋巴细胞(tumor infiltrating lymphocytes, TIL)和细胞因子诱导的杀伤细胞(cytokine-induced killer, CIK);以及需要进行基因改造的嵌合抗原受体(chimeric antigen receptors, CAR)T细胞疗法、T细胞受体(T cell receptors, TCR)细胞疗法[25]。随着技术进展,用于ACT治疗的免疫细胞涵盖了固有免疫细胞,包括自然杀伤细胞(natural killer cell, NK)、自然杀伤T细胞(natural killer T cell, NKT)、γδ T细胞、树突状细胞(dendritic cell, DC)和巨噬细胞(macrophage, Mφ);以及适应性免疫细胞,主要是各种T淋巴细胞,包括$CD8^+$ T细胞、$CD4^+$ T细胞、Treg细胞等。

早期的过继性细胞治疗大多使用混合淋巴细胞体系。(1)LAK:具有广谱抗瘤作用,主要为自然杀伤细胞和T淋巴细胞。将采集的淋巴细胞在体外与淋巴因子(主要是IL-2,一种能够促进免疫细胞增殖和活化的细胞因子)共同培养,在IL-2的作用下,淋巴细胞会经历快速增殖,并获得增强的细胞毒性,转化为具有广谱抗肿瘤活性的LAK细胞。在20世纪80年代,LAK细胞疗法作为一种癌症治疗手段受到了广泛关注。然而,由于特异性较低、疗效限制以及技术的进步,LAK细胞疗法的研究逐渐减少[26]。尽管如此,LAK细胞疗法仍然是免疫治疗历史上的一个重要里程碑。(2)TIL:是一种基于TIL分离、离体扩增,随后再植入的方法,已被开发并尝试用于治疗癌症。TIL是一组浸润到肿瘤中的淋巴细胞,包括T细胞、NK细胞等。这些淋巴细胞可以识别和破坏肿瘤细胞,并动员周边免疫细胞来协助对抗肿瘤。但是,缺乏足够的TIL和不利的肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)经常阻止TIL发挥其应有

的抗肿瘤活性。由于TIL疗法存在的限制,研究人员也在寻求更有效的治疗策略。科学家们已经发现,不同患者的TIL能够识别肿瘤细胞高度表达的共有抗原,例如T细胞识别的黑色素瘤抗原-1(melanoma antigen recognized by T cells 1,MART-1)和糖蛋白100(glycoprotein 100,gp100)。这些重要的发现推动了一系列新型细胞疗法的开发,标志着传统的TIL治疗进入了精准医疗的新阶段[27]。(3)CIK:是$CD3^+CD56^+$效应自然杀伤T细胞的一种异质性群体,可以很容易地从外周血单核细胞(peripheral blood mononuclear cells, PBMC)中进行体外扩增。CIK细胞疗法于1991年被首次提出,与LAK细胞相比,CIK细胞表现出相对较高的增殖率和更强的抗肿瘤活性,特别是它不受MHC限制的特性,使得CIK细胞具有更广泛的抗肿瘤作用。自建立以来,CIK细胞培养一直遵循一个通用方案,即在抗CD3抗体、IFN-γ、IL-1和IL-2存在下培养PBMC[28,29]。

当前的免疫细胞治疗更加聚焦于基因工程化的改造手段,即CAR-T治疗和TCR治疗,它们都通过改造患者的T细胞来增强免疫系统识别和攻击病理细胞的能力。CAR-T细胞治疗的原理是在体外对患者的T细胞进行改造,使其表达嵌合抗原受体(CAR),这是一种融合了抗体的抗原识别域和T细胞激活信号的分子。改造后的T细胞能够特异性识别癌细胞表面的抗原,如CD19,并激活T细胞的免疫应答,使癌细胞裂解死亡。CAR-T细胞治疗已经被证实在血液系统恶性肿瘤,如某些类型的白血病和淋巴瘤中显示出显著的疗效[30]。TCR-T细胞治疗则利用T细胞受体天然的抗原识别能力,通过将能够识别特定肿瘤抗原的TCR基因导入T细胞来激活下游的免疫反应。经改造的TCR-T细胞能够特异性识别和响应由主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex,MHC)分子呈递的肿瘤抗原。与CAR-T细胞不同,TCR-T细胞能够识别细胞内抗原,这使得它们能够针对更广泛的肿瘤类型,包括那些使用CAR-T细胞难以起效的实体瘤[31]。尽管这两种方法在临床试验中均显示出治疗潜力,但它们也面临许多挑战,包括如何提高治疗效果、减少副作用、克服肿瘤微环境中的免疫抑制因素以及提高T细胞的持久性等[32]。此外,对CAR-T和TCR-T细胞治疗靶点的选择至关重要。理想情况下,此靶点应该在肿瘤细胞上特异性高表达,而在正常细胞上的表达较低,以减少对正常组织的损害。然而,即使是特定肿瘤抗原的表达也可能在不同患者的同种肿瘤细胞间或同一患者的不同肿瘤细胞间存在差异,这也增加了治疗的复杂性[33]。

1.2 基因治疗

基因治疗的概念开始形成于20世纪60年代至70年代。在这个时期,科学家们开始研究如何通过基因修饰来治疗遗传性疾病,并且随着遗传标记细胞系的发展和对乳头状瘤病毒(如polyoma和SV40)转化细胞机制的阐明,基因治疗的理论和实践基础逐渐建立[34]。1990年,美国完成了第1项临床基因治疗试验,研究人员从2名ADA^-SCID患儿血液中分离出白细胞,用逆转录病毒使正常ADA基因转导入这些白细胞,再将其回输给患儿;数周后,在患儿白细胞中可以检测到正常的ADA基因,患儿的免疫功能明显改善。虽然患儿仍然需要使用重组的ADA蛋白,但这是基因治疗发展史上的一个开创性案例[2,35]。迄今为止,全球已经完成、正在进行或已批准3 900余项基因治疗临床试验[36]。

基因治疗将治疗靶点聚焦于基因水平,是通过修饰或操纵基因的表达从而改变病理性活细胞的生物学特性,以达到治疗目的的一种治疗手段。基因治疗的机制主要包括4种,即基因增补、基因修复、基因敲除、基因修饰[37]。(1)基因增补:即用正常的基因来补偿某些缺失突变,例如治疗血友病时,一次性输注经过基因修饰的腺相关病毒(adeno-associated virus,AAV)载体,将FVIII或FIX基因传递到肝脏,从而实现凝血因子的持续内源性合成和分泌,减少或预防出血事件[38]。(2)基因修复:即修复体内的突变基因,例如先导编辑(prime editing)技术使用仅保留单链切口酶活性的Cas9蛋白(Cas9 nickase, nCas9)和工程化逆转录酶(reverse transcriptase,RT)融合的蛋白,通过一种特殊的导向RNA(prime editing guide RNA,pegRNA)将所需的编辑直接写入基因组,这种方法不需要双链DNA断裂(double-strand breaks,DSBs)或供体DNA模板,已被用于镰状细胞病等遗传病的治疗[39]。(3)基因敲除:即使功能异常的基因失活,例如利用金黄色葡萄球菌Cas9(*Staphylococcus aureus* Cas9,SaCas9)和单链导向RNA(single guide RNA,sgRNA)复合体,通过阳离子脂质介导的体内传递,实现了对小鼠内耳中

*Tmc1*基因的编辑,改善人类遗传性耳聋小鼠模型的听力损失[40,41]。(4)基因修饰:即将新的基因或修饰了的基因导入体内进行治疗,例如前述的CAR-T治疗等与过继细胞疗法联合的治疗手段[42]。

近年来,越来越多的基因治疗产品获批,这意味着基因治疗在理论上和实践中都取得了显著进展。基因治疗的实施可以分为三个阶段,分别是目的基因的改造,载体的构建以及目标组织的靶向递送。自2012年发现Cas9核酸酶以来,CRISPR-Cas技术因其简单高效而在基因治疗领域受到广泛关注,已经成为生命科学领域的重要工具,极大地促进了基因编辑技术的发展[43]。此外,一些新兴研究也层出不穷,如David Liu团队开发的碱基编辑器(base editors,BEs)和先导编辑器(prime editors,PEs)具有更高的精确性,在人类疾病治疗研究中具有广阔的应用前景[44]。随后,要攻克的挑战是外源基因安全有效的导入。目前常见的载体可以分为病毒载体,包括腺相关病毒、腺病毒和慢病毒,和非病毒载体,如聚合物、脂质、无机颗粒以及不同类型的组合等。在临床应用中,病毒载体转染效率高和表达稳定,但存在发生严重副作用及不良免疫反应的风险[45];非病毒载体的细胞毒性、免疫原性和致突变性较低,但也面临基因转染效率、特异性、基因表达持续时间和安全性等挑战[46]。每种载体都有其特定的优势和局限性,选择合适的载体需要结合靶组织、目的基因的大小、免疫反应、安全性和有效性等多种因素综合考虑。最后,基因治疗中载体的靶向运输是高效和安全地转导目的基因的关键环节,其优化策略的核心在于增强靶向性、减少免疫反应、提高转染效率和表达稳定性等。研究者正在探索多种策略,例如通过在AAV病毒载体表面展示特定肽段或抗体可以提高其对肿瘤细胞的选择性[47];通过注射含有CRISPR-Cas9组件的纳米粒子在动物模型中实现特定基因的编辑[48]。随着新技术的不断涌现以及现有技术的改进,预计未来将有更多的靶向运输策略被开发出来,以满足不同疾病治疗的需求。

2 CGT治疗肿瘤的临床试验与治疗潜力

理论上,在探索CGT用于治疗某一疾病的可行性以及后续实施疗法的设计时,一个共同思路是,适用CGT的疾病的共性之一是已经发现较明确的细胞、分子或基因层面的致病机制,并且存在干预的可能。这也为肿瘤的治疗提供了新的思路。

目前,CGT的药物产品主要可以分为三类:(1)人源性干细胞及其衍生细胞治疗产品,由人源性干细胞(包括人胚胎干细胞、成体干细胞和诱导多能干细胞)诱导分化,或成熟体细胞转分化获得;(2)免疫细胞治疗产品,利用患者自身或供者来源的免疫细胞,经过体外培养扩增、活化或基因修饰、基因编辑等,再回输到患者体内,通过激发或增强机体免疫功能来控制疾病;(3)基因治疗产品,主要包括核酸(质粒、RNA等)、表达特定基因的基因修饰微生物(病毒、细菌等)、体内编辑宿主基因组(通过或未通过特定的转录/翻译)的产品和未通过基因修饰表达特定基因的微生物(溶瘤病毒产品等)[49]。2024年全年,国内经CDE批准并CDT注册的细胞注射液类药物的临床试验共47例(http://www.chinadrugtrials.org.cn/index.html),如表1所示。其中,有一半以上被应用于肿瘤的治疗。

2.1 血液系统肿瘤

血液系统肿瘤是一组起源于造血干细胞或淋巴系统的恶性疾病,包括一系列相对罕见的癌症,具有高度的异质性和复杂性,以及多样化的生物学行为和临床表现。血液系统肿瘤不仅可发生在儿童期,也可在成年后发病,且部分类型在特定年龄段存在更为明显的发病倾向[50]。在细胞治疗领域,骨髓移植在血液系统肿瘤治疗中的地位已经不可替代,它为患者提供了一种潜在的根治性治疗方法。此外,肿瘤干细胞(cancer stem cells,CSCs)理论指出,隐藏在癌症中的少量肿瘤干细胞促进了癌症的生长、转移和复发,探索针对CSCs特定标志物的治疗方法,可以提高治疗效果并减少复发[51]。在基因治疗领域,正在进行的近3 000项临床试验中,有三分之二专注于癌症,研究靶点包括促凋亡和化疗增敏基因、野生型肿瘤抑制基因、能够激活某些抗肿瘤免疫反应的基因和靶向癌基因失活的基因[52]。

CAR-T细胞疗法在众多治疗手段中脱颖而出,受到了广泛关注。CAR-T细胞疗法是一种革命性的CGT疗法,通过基因工程改造患者的T细胞,使其表达嵌合抗原受体(CAR),从而能够识别并攻击癌细胞。2017年,美国FDA批准了司利弗明(Kymriah®,Tisagenlecleucel)用于治疗急性淋巴细胞白血病,这是美国首个获批的基因疗法。随后,阿基仑赛(Yescarta®,Axicabtagene ciloleucel)和布雷库卡巴

表1　2024年CDE批准并在CDT注册的细胞注射液类药物临床试验

Table 1　CDE-approved and CDT-registered clinical trials of cell-based injections in 2024

登记号	药物名称	适应证
CTR20240030	靶向CD19的嵌合抗原受体基因修饰的NK细胞注射液	复发/难治性非霍奇金淋巴瘤
CTR20240064	个性化树突状细胞注射液	脑胶质瘤
CTR20240078	多抗原自体免疫细胞注射液	晚期软组织肉瘤
CTR20240172	IBR733细胞注射液	急性髓系白血病
CTR20240189	靶向BCMA-CD19的安全型嵌合抗原受体T细胞注射液	复发或难治性多发性骨髓瘤
CTR20240273	TX103嵌合抗原受体T细胞注射液	B7-H3/CD276阳性,既往经标准治疗失败,或发生不可耐受毒性,经病理确诊的晚期实体瘤
CTR20240322	BD211自体CD34^{+}造血干细胞注射液	输血依赖型β-地中海贫血
CTR20240438	靶向Survivin DC细胞注射液	新诊断的原发性脑胶质母细胞瘤(WHO 4级)
CTR20240565	IM83嵌合抗原受体T细胞注射液(IM83 CAR-T细胞注射液)	GPC3阳性的肝细胞癌
CTR20240672	KL003细胞注射液	输血依赖型β-地中海贫血
CTR20240763	人脐带间充质干细胞注射液	膝关节骨性关节炎
CTR20240765	人脐带间充质干细胞注射液	中、重度急性呼吸窘迫综合征
CTR20240818	人脐带间充质干细胞注射液	膝骨关节炎
CTR20241018	自体抗CLL-1嵌合抗原受体T细胞注射液	3~18岁儿童复发难治性急性髓系白血病
CTR20241137	PD-1基因定制活化T细胞注射液	晚期肝细胞癌
CTR20241149	沉默IL-6表达的靶向CD19基因工程化自体T细胞注射液	难治复发急性淋巴细胞白血病(包括中枢神经系统白血病)
CTR20241281	CRTE7A2-01 TCR-T细胞注射液	HPV16阳性HLA-A*02:01阳性晚期实体肿瘤(宫颈癌、头颈部肿瘤、肛门癌和其他肿瘤)
CTR20241588	GC203 TIL细胞注射液	晚期恶性实体瘤
CTR20241733	人脐带间充质干细胞注射液	中、重度特应性皮炎
CTR20241953	靶向CD19的嵌合抗原受体基因修饰的NK细胞注射液	中、重度难治性系统性红斑狼疮
CTR20241991	IM83嵌合抗原受体T细胞注射液(IM83 CAR-T细胞注射液)	复发或难治性骨肉瘤
CTR20242012	TX103嵌合抗原受体T细胞注射液	复发或进展的4级脑胶质瘤
CTR20242285	RY_SW01细胞注射液	系统性硬化症
CTR20242375	人脐带间充质干细胞注射液	间质性肺病
CTR20242409	KQ-2003自体嵌合抗原受体T细胞注射液	复发/难治性POEMS综合征
CTR20242448	人脐带间充质干细胞注射液	间质性肺病
CTR20242550	靶向CD19和CD22的嵌合抗原受体自体T细胞注射液	复发或难治性急性B淋巴细胞白血病
CTR20242919	PD-1基因编辑T细胞注射液	晚期非小细胞肺癌
CTR20243113	靶向GPC3装甲型嵌合抗原受体自体T细胞注射液C-CAR031	GPC3阳性晚期/复发性肝细胞癌
CTR20243236	CG-BM1异体人骨髓间充质干细胞注射液	缺血性脑卒中
CTR20243242	IBR822细胞注射液	晚期实体肿瘤
CTR20243438	CBG002 CAR-T细胞注射液	复发或难治性多发性骨髓瘤
CTR20243489	自体天然肿瘤浸润淋巴细胞注射液	非小细胞肺癌
CTR20243643	CG-BM1异体人骨髓间充质干细胞注射液	慢加急性肝衰竭(ACLF)
CTR20243748	宫血间充质干细胞注射液	病毒导致的重症肺炎
CTR20244014	BRL-101自体造血干祖细胞注射液	输血依赖型β-地中海贫血
CTR20244264	异体人源脂肪间充质干细胞注射液	非活动性/轻度活动性克罗恩病复杂性肛瘘
CTR20244320	SYS6020注射液	难治性活动性系统性红斑狼疮
CTR20244368	IM96嵌合抗原受体T细胞注射液(IM96 CAR-T细胞注射液)	晚期结直肠癌
CTR20244387	人脐带间充质干细胞注射液	中、重度溃疡性结肠炎
CTR20244485	靶向CD99嵌合抗原受体基因修饰的自体T细胞注射液	≥18岁的复发/难治性CD99^{+}骨或软组织肉瘤,目前优先考虑尤文肉瘤(包括尤文肉瘤家族肿瘤, 但尤文样肉瘤除外)、横纹肌肉瘤和骨肉瘤
CTR20244646	TAL-T细胞注射液	经标准治疗失败或缺乏有效治疗方法的晚期恶性实体瘤
CTR20244750	RGB-5088胰岛细胞注射液	糖尿病
CTR20244769	自体天然肿瘤浸润淋巴细胞注射液(GC101 TIL)	晚期黑色素瘤
CTR20244802	人脐带间充质干细胞注射液	中重度系统性红斑狼疮
CTR20244839	NK042细胞注射液	晚期实体瘤
CTR20244974	UX-DA001注射液(人中脑多巴胺能神经前体细胞注射液)	原发性帕金森病

基因自体细胞(Tecartus®,Brexucabtagene autoleucel)也分别获批用于治疗非霍奇金淋巴瘤和套细胞淋巴瘤[53]。上述三种疗法通过基因工程改造患者的T细胞来识别并攻击表达CD19抗原的癌细胞,从而达到抗肿瘤的目的。有研究表明,以CD19为靶点的CAR-T细胞在治疗B细胞淋巴瘤患者后可以观察到持久的缓解,表明该治疗模式在针对化疗耐药的恶性肿瘤中显现出潜力;CAR-T细胞也可作为B细胞急性淋巴细胞白血病(B-cell acute lymphoblastic leukemia,B-ALL)患者异基因造血干细胞移植的重要桥梁,并可为多发性骨髓瘤(multiple myeloma,MM)患者提供长期的无治疗缓解[54]。

2.2 实体肿瘤

虽然CAR-T细胞疗法在一些血液系统恶性肿瘤的治疗中取得了突出的成果,但其对实体瘤的治疗遇到了障碍。由于实体肿瘤的某些特征,例如抗原异质性和免疫抑制微环境等,阻碍了抗原靶向治疗的疗效。目前已经注册了近500项评估CAR-T细胞治疗实体瘤的临床试验,其中大多数在亚洲人群,并且许多仍在进行中[55]。大多数已完成的研究是I/II期试验,报告的治疗结果并不十分显著,治疗反应仅偶而出现且通常较为轻微。所以,TCR-T细胞疗法提供了针对实体瘤治疗的另一个有希望的思路,它与CAR-T细胞疗法相比存在许多优势。通过使用工程化的TCR而不是CAR,T细胞不仅可以识别膜蛋白,还可以识别 MHC分子呈递的细胞内抗原,涵盖更广泛的肿瘤新抗原和治疗靶点。T细胞的内在特征,如对抗原的高度敏感性以及使用生理信号转导途径,能够增强TCR-T细胞的抗肿瘤功能,并减少其错误地攻击身体中某些与肿瘤细胞共享相似抗原的其他健康组织[56]。

有研究显示,2010年1月1日至2019年12月31日,全球共开展了491项关于178种细胞和基因治疗的临床试验。这些试验涵盖了26种实体肿瘤类型,其中黑色素瘤、非小细胞肺癌、卵巢癌位居前三位[57]。

2.2.1 黑色素瘤

黑色素瘤(melanoma)是一种起源于皮肤黑色素细胞的恶性肿瘤。黑色素瘤虽然仅占皮肤癌的1%,但却造成了大多数患者的死亡。2022年美国约有10万例新发侵袭性黑色素瘤病例,有7 650例死于该肿瘤[58]。目前,已被用于治疗黑色素瘤的CGT疗法包括TIL TCR-T疗法和嵌合抗原受体自然杀伤细胞疗法(chimeric antigen receptor natural killer cells,CAR-NK)等。作为一种新兴的治疗方法,它有望在未来取代曾作为黑色素瘤唯一治疗手段的细胞因子治疗。

TIL来自肿瘤微环境中的自体$CD4^+$和$CD8^+$ T细胞,具有识别肿瘤特异性抗原的潜能。但由于长期抗原刺激,它们会由于功能受损而进入“耗竭”状态。有研究表明,从切除的转移灶中分离自体TIL,在IL-2条件下体外扩增后回输,同时注射IL-2,可以取得较好的反应率。一项随机III期试验(NCT02278887)显示,与标准治疗伊匹木单抗(Ipilimumab,Yervoy®)相比,在接受一线抗PD-1治疗后病情仍进展的晚期黑色素瘤患者中,TIL输注后的生存率有所提高[59]。

TCR基因治疗通过导入TCR α和β基因,使外周T细胞具备特异性免疫的功能。利用单一的TCRαβ基因,无需复杂的体外筛选或培养,就可以创造出数百万个肿瘤特异性T细胞。虽然曾有研究表明,对黑色素瘤患者使用表达人gp100的重组禽痘病毒进行疫苗接种,可以提高过继转移T细胞(adoptively transferred T cells)的疗效,而在未接种疫苗的患者中,T细胞并未引发任何反应;但该疗法在应用时仍存在非靶向毒性、T细胞反应受损、受体转基因的免疫原性等挑战,为了克服这些阻碍,需要选择安全的T细胞靶抗原,并增强TCR转基因的正确配对、功能亲和力和T细胞的持久性[60]。

给自然杀伤(NK)细胞装备CAR,既能保留改造后的NK细胞固有的细胞毒性,又因NK细胞在表型和机制上优于T细胞,且通常具有较低的全身毒性风险,CAR-NK细胞疗法有望很快成为治疗黑色素瘤的有效方法。现有的临床前数据大多来自胶质母细胞瘤、乳腺癌、卵巢癌和胰腺癌,尽管黑色素瘤尚未明确成为CAR-NK细胞疗法临床试验的适应证,但目前正在进行或正在招募的针对各种实体瘤的CAR-NK细胞疗法临床试验中,有多个抗原可能也适用于黑色素瘤[61]。

2.2.2 非小细胞肺癌

肺癌在传统上被分为两种主要的组织学亚型:小细胞肺癌和非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer,NSCLC)。NSCLC是最常见的病理类型,约占肺癌的85%。NSCLC分为三种主要的组织学亚

型:腺癌(起源于黏液腺细胞)、鳞癌(起源于气道鳞状上皮)和大细胞癌(一组异质性的未分化上皮源性肿瘤)[62]。近年来进展显著的免疫检查点抑制剂治疗(immune checkpoint blockade,ICB)存在一些难以克服的挑战,包括缺乏针对肿瘤抗原的特异性T细胞,以及免疫细胞被隔绝于肿瘤微环境之外等。过继T细胞疗法通过向患者体内输注大量肿瘤抗原特异性的T细胞,提供了一种克服这些耐药机制的可能[63]。早期有研究结果表明,CRISPR-Cas9基因编辑T细胞疗法在晚期NSCLC患者中是安全可行的,虽然其长期安全性仍需进一步研究,但在中位随访47.1周时未观察到治疗相关的严重不良事件[64]。

2.2.3 卵巢癌

卵巢癌是世界范围内第三大常见的妇科恶性肿瘤,但死亡率却高居首位。目前由于缺乏合适的早筛标志物,大多数(>80%)的上皮性卵巢癌(epithelial ovarian cancer,EOC)病例在诊断时已是晚期,此时肿瘤已扩散至腹腔和上腹部器官,这大大降低了治愈这种恶性肿瘤的可能,导致五年生存率急剧下降[65]。

早在20世纪末,就有针对BRCA1基因治疗I期临床试验,结果表明BRCA1基因治疗卵巢癌是可行的,并且具有一定的治疗潜力[66]。用于基因治疗靶点的肿瘤抗原主要分为两类:在肿瘤细胞上特异性表达的肿瘤特异性抗原,和在癌细胞和正常细胞上均有表达的肿瘤相关性抗原。卵巢癌细胞由于缺乏肿瘤特异性抗原,治疗的靶点通常是肿瘤相关抗原,主要包括Erb-B2受体酪氨酸激酶2(Erb-B2 receptor tyrosine kinase 2,ERBB2)、程序性细胞死亡配体1(programmed cell death ligand 1,PD-L1)、程序性细胞死亡受体1(programmed cell death 1,PD1)、上皮细胞黏附分子(epithelial cell adhesion molecule,Ep-CAM)、抗苗勒管激素受体2(anti-Müllerian hormone receptor 2,AMHR2)、膜联蛋白A2(annexin a2,ANXA2)、滋养层糖蛋白(trophoblast glycoprotein,TPBG)、叶酸受体α(folate receptor alpha,FOLR1)、间皮素(mesothelin,MSLN)、黏蛋白16(mucin 16,MUC16)、CD24等[67]。近年来,许多研究也正在探索CGT与一些新兴技术的联合应用策略,例如将纳米技术与CRISPR/Cas9基因编辑相结合,能够显著提高基因编辑的效率和稳定性,并通过与抗癌药物的联合使用,也能够克服耐药性[68]。

3 CGT的发展现状

CGT在肿瘤领域的研究与应用起步于血液系统肿瘤,现在正逐步向实体瘤领域延伸。经典的CAR-T疗法在血液系统恶性肿瘤中的疗效已经得到验证,然而其治疗实体瘤中的研究却明显滞后。相比之下,研究较晚的CAR-NK疗法和CAR-巨噬细胞疗法更有希望攻克实体瘤[69]。CAR-T治疗实体瘤的瓶颈之一在于肿瘤异质性和免疫抑制性肿瘤微环境,而NK细胞和巨噬细胞作为固有免疫细胞,具有天然的趋化和浸润能力,并且不依赖MHC识别,对实体瘤有更强穿透作用的同时安全性更高。有研究表明,CAR-NK疗法几乎不引发细胞因子释放综合征(cytokine release syndrome,CRS)和神经毒性,异体使用也无需HLA匹配,无移植物抗宿主病(graft-versus-host disease,GVHD)风险;具有多重杀伤机制,可以同时具备CAR依赖、天然受体(自然杀伤细胞受体NKG2D/天然细胞毒性受体NCRs)、CD16介导抗体依赖性细胞介导的细胞毒作用(antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity,ADCC)三种杀伤路径,以清除抗原逃逸或异质性肿瘤;现货制备可行,可从PBMC、脐血、iPSC或NK92细胞系批量生产,无需个体化定制,缩短制备周期,降低成本[70]。然而由于巨噬细胞天然易浸润实体瘤,是肿瘤微环境中最丰富的免疫细胞之一,CAR-巨噬细胞疗法除了具有以上三种低毒性、多重杀伤机制、可现货制备的优点外,更突出的治疗潜力表现在更强的天然浸润性,为实体瘤治疗提供了突破性新路径[71]。

自创立以来,CGT的研究势头强劲,截至2024年底,CGT领域的开发商数量已达到2 936家,年增长率维持在6%。如此快速发展的势头得益于2024年正在开展的1 975项临床试验,其中肿瘤(56.6%)和罕见病(35.4%)两大领域在研发管线中占据主导地位[72]。截至2025年7月29日,经FDA批准的药物如表2所示[73]。

近年来,中国CGT领域也正在进入更加规范的环境,逐步实现基础和应用领域的相互促进、融合交叉,从基础研究到前沿探索,从临床试验到监管标准,争取进一步实现稳步快速的发展。截至2025年,NMPA已批准6款CAR-T细胞疗法产品、1款干细胞疗法产品和1款基因治疗产品[74],如表3[75-82]所示。

表2 美国FDA批准的CGT产品及其适应证

Table 2 FDA-approved CGT products and their indications

药品名	制造商	疗法类型	适应证
Abecma(Idecabtagene vicleucel)	Celgene Corporation,a Bristol-Myers Squibb Company	CAR-T细胞疗法	多发性骨髓瘤
Adstiladrin(Nadofaragene firadenovec-vcng)	Ferring Pharmaceuticals A/S	非复制型腺病毒载体的基因疗法	非肌层浸润性膀胱癌
Allocord(HPC Cord Blood)	SSM Cardinal Glennon Children's Medical Center	脐带血细胞疗法	造血干细胞移植
Amtagvi(Lifileucel)	Iovance Biotherapeutics,Inc.	TIL细胞疗法	黑色素瘤
Aucatzyl(Obecabtagene autoleucel)	Autolus Limited	CAR-T细胞疗法	B细胞前体急性淋巴细胞白血病
Beqvez(Fidanacogene elaparvovec-dzkt)	Pfizer,Inc.	腺相关病毒(AAV)载体的基因疗法	B型血友病
Breyanzi(Lisocabtagene maraleucel)	Juno Therapeutics,Inc.,a Bristol-Myers Squibb Company	CAR-T细胞疗法	大B细胞淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病、小淋巴细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、套细胞淋巴瘤
Carvykti(Ciltacabtagene autoleucel)	Janssen Biotech,Inc.	CAR-T细胞疗法	多发性骨髓瘤
Casgevy(Exagamglogene autotemcel,exa-cel)	Vertex Pharmaceuticals Incorporated	CRISPR/Cas9基因编辑疗法	镰状细胞病
Clevecord(HPC Cord Blood)	Cleveland Cord Blood Center	脐带血细胞疗法	造血干细胞移植
Ducord,HPC Cord Blood	Duke University School of Medicine	脐带血细胞疗法	造血干细胞移植
Elevidys(Delandistrogene moxeparvovec-rokl)	Sarepta Therapeutics,Inc.	重组腺相关病毒血清型rh74(AAVrh74)载体的基因疗法	杜氏肌营养不良症
Encelto(Revakinagene taroretcel-lwey)	Neurotech Pharmaceuticals,Inc.	同种异体封装细胞基因治疗(allogeneic encapsulated cell-based gene therapy)	成人特发性黄斑毛细血管扩张症2型(MacTel)
Gintuit(Allogeneic cultured keratinocytes and fibroblasts in bovine collagen)	Organogenesis Incorporated	一次性外用异体细胞化支架疗法(allogeneic cellularized scaffold product)	成人牙龈黏膜损伤
Hemacord(HPC,cord blood)	New York Blood Center	脐带血细胞疗法	造血干细胞移植
Hemgenix(Etranacogene dezaparvovec-drlb)	CSL Behring LLC	非复制型重组腺相关病毒血清型5(AAV5)载体的基因疗法	B型血友病
HPC,Cord Blood	Clinimmune Labs,University of Colorado Cord Blood Bank	脐带血细胞疗法	造血干细胞移植
HPC,Cord Blood-MD Anderson Cord Blood Bank	MD Anderson Cord Blood Bank	脐带血细胞疗法	造血干细胞移植
HPC,Cord Blood-LifeSouth	LifeSouth Community Blood Centers,Inc.	脐带血细胞疗法	造血干细胞移植
HPC,Cord Blood-Bloodworks	Bloodworks	脐带血细胞疗法	造血干细胞移植
Imlygic(Talimogene laherparepvec)	BioVex,Inc.,a subsidiary of Amgen Inc.	溶瘤病毒基因疗法	黑色素瘤
Itvisma(Onasemnogene abeparvovec-brve)	Novartis Gene Therapies,Inc.	腺相关病毒(AAV)载体的基因疗法	运动神经元存活基因1(SMN1)突变的脊髓性肌萎缩症
Kebilidi(Eladocagene exuparvovec-tneq)	PTC Therapeutics	腺相关病毒(AAV2)载体的基因疗法	芳香族L-氨基酸脱羧酶缺乏症
Kymriah(Tisagenlecleucel)	Novartis Pharmaceuticals Corporation	CAR-T细胞疗法	急性淋巴细胞白血病;大B细胞淋巴瘤;滤泡性淋巴瘤
Lantidra(Donislecel)	CellTrans Inc.	胰岛细胞疗法	1型糖尿病
Laviv(Azficel-T)	Fibrocell Technologies	自体成纤维细胞疗法	鼻唇沟皱纹
Lenmeldy(Atidarsagene autotemcel)	Orchard Therapeutics (Europe) Limited	自体$CD34^+$造血干细胞基因疗法	异染性脑白质营养不良
Luxturna(Voretigene neparvovec-rzyl)	Spark Therapeutics,Inc.	腺相关病毒(AAV2)载体的基因疗法	RPE65突变相关视网膜营养不良

表2 美国FDA批准的CGT产品及其适应证(续表)
Table 2 FDA-approved CGT products and their indications (Continued)

药品名	制造商	疗法类型	适应证
Lyfgenia(Lovotibeglogene autotemcel, lovo-cel)	Bluebird Bio,Inc.	自体CD34$^+$造血干细胞基因疗法	镰状细胞病
Maci(Autologous cultured chondrocytes on a porcine collagen membrane)	Vericel Corp.	自体软骨细胞移植(ACI)组织工程疗法	膝关节全层软骨缺损
Omisirge(Omidubicel-onlv)	Gamida Cell Ltd.	同种异体细胞疗法	血液系统恶性肿瘤
Otarmeni(lunsotogene parvec cwha)	Regeneron Pharmaceuticals,Inc.	双腺相关病毒(dual AAV)载体基因疗法	携带OTOF基因双等位变异的感音神经性听力损失
Papzimeos(zopapogene imadenovec-drba)	Precigen,Inc.	非复制型腺病毒载体免疫疗法	成人复发性呼吸道乳头状瘤
Provenge(Sipuleucel-T)	Dendreon Corp.	自体细胞免疫疗法	转移性去势抵抗性(激素难治性)前列腺癌
Regenecyte(HPC,Cord Blood)	StemCyte,Inc.	脐带血细胞疗法	造血干细胞移植
Rethymic(Allogeneic processed thymus tissue-agdc)	Enzyvant Therapeutics GmbH	一次性异体再生组织疗法	儿童先天性无胸腺患者的免疫重建
Roctavian(Valoctocogene roxaparvovec-rvox)	BioMarin Pharmaceutical, Inc.	腺相关病毒(AAV5)载体基因疗法	A型血友病
Ryoncil(Remestemcel-L-rknd)	Mesoblast,Inc.	异体骨髓来源间充质干细胞(MSC)疗法	激素难治性急性移植物抗宿主病
Symvess(Acellular tissue engineered vessel-tyod)	Humacyte Global,Inc.	生物工程组织替代疗法	成人紧急血管重建
Skysona(Elivaldogene autotemcel)	Bluebird Bio,Inc.	自体CD34$^+$造血干细胞基因疗法	活动性脑型肾上腺脑白质营养不良
Stratagraft(Allogeneic cultured keratinocytes and dermal fibroblasts in murine collagen-dsat)	Stratatech Corporation	异体细胞化组织工程支架疗法	成人烧伤
Tecartus(Brexucabtagene autoleucel)	Kite Pharma,Inc.	CAR-T细胞疗法	套细胞淋巴瘤;B细胞前体急性淋巴细胞白血病
Tecelra(Afamitresgene autoleucel)	Adaptimmune LLC	TCR-T细胞疗法	滑膜肉瘤
Vyjuvek(Beremagene geperpavec)	Krystal Biotech,Inc.	复制缺陷型单纯疱疹病毒1型(HSV-1)载体的外用基因疗法	营养不良型大疱性表皮松解症
Waskyra(etuvetidigene autotemcel)	Fondazione Telethon ETS	自体造血干细胞体外基因疗法	Wiskott-Aldrich综合征
Yescarta(Axicabtagene ciloleucel)	Kite Pharma,Incorporated	CAR-T细胞疗法	大B细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤
Zevaskyn(Prademagene zamikeracel)	Abeona Therapeutics,Inc.	基于自体细胞薄片的基因疗法	隐性营养不良性大疱性表皮松解症
Zynteglo(Betibeglogene autotemcel)	Bluebird Bio,Inc.	自体CD34$^+$造血干细胞基因疗法	β-地中海贫血
Zolgensma(Onasemnogene abeparvovec-xioi)	Novartis Gene Therapies,Inc.	腺相关病毒9型(AAV9)载体的基因疗法	脊髓性肌萎缩症

同时,科技研发与规范化发展并行,近年来我国陆续发布了针对各种治疗手段的指导原则和指南,包括《细胞治疗产品生产质量管理指南(试行)》《免疫细胞治疗产品临床试验技术指导原则(试行)》《细胞治疗产品研究与评价技术指导原则(试行)》等等,在药物研发、质量控制、临床试验、安全管理等方面均做出了标准明确的要求。

4 CGT在肿瘤治疗中的挑战

任何事物的发展都与挑战并行,势头正盛的CGT也不例外。总的来说,现阶段面临的挑战可以被分为三个部分,即上游的科学研发、中游的临床试验,以及下游的投入应用。

科研阶段需要解决的主要问题包括有效性、持久性、安全性的保障。例如,肿瘤独特的免疫抑制微环境(immunosuppressive tumor microenvironment,ISTME)会抑制抗肿瘤免疫反应,从而削弱CGT的疗效。此外,在接受 CAR-T细胞治疗的急性淋巴细胞白血病/淋巴瘤(acute lymphoblastic leukemia/lymphoma,ALL/LBL)患者中,几乎所有患者都至少

表3 中国国家药品监督管理局批准的CGT产品及其适应证

Table 3 NMPA-approved CGT products and their indications

通用名/商品名(生产单位)	疗法类型	适应证
阿基仑赛注射液/奕凯达(复星凯瑞)[75]	CD19 CAR-T	1. 经过二线或以上系统治疗后复发或难治的大B细胞淋巴瘤成人患者,包括:弥漫大B细胞淋巴瘤非特指型(DLBCL NOS);原发纵隔大B细胞淋巴瘤;高级别B细胞淋巴瘤;由滤泡性淋巴瘤转化而来的DLBCL 2. 对一线化学免疫治疗难治,或在一线化学免疫治疗后12个月内复发的大B细胞淋巴瘤成人患者
瑞基奥仑赛注射液/倍诺达(药明巨诺)[76]	CD19 CAR-T	1. 经过二线或以上系统治疗后复发或难治的大B细胞淋巴瘤(LBCL)成人患者,包括:弥漫大B细胞淋巴瘤非特指型(DLBCL NOS);由滤泡性淋巴瘤转化而来的DLBCL;滤泡性淋巴瘤3B级;原发纵隔大B细胞淋巴瘤;伴有MYC和BCL2重排(伴或不伴BCL6重排)的高级别B细胞淋巴瘤 2. 经过二线或以上系统治疗后复发或难治的滤泡性淋巴瘤(FL)成人患者,包括组织学1级、2级、3A级 3. 复发或难治的套细胞淋巴瘤成人患者,包括既往接受过布鲁顿酪氨酸激酶(BTK)抑制剂治疗的患者
伊基奥仑赛注射液/福可苏(驯鹿生物)[77]	BCMA CAR-T	经过三线或以上既往治疗且疾病进展的复发或难治性多发性骨髓瘤(RRMM)成人患者,包括既往接受过蛋白酶体抑制剂和免疫调节剂治疗的患者
纳基奥仑赛注射液/源瑞达(合源生物)[78]	CD19 CAR-T	复发或难治性B细胞前体急性淋巴细胞白血病(B-ALL)成人患者或成人复发或难治性B细胞前体急性淋巴细胞白血病(B-ALL)患者
泽沃基奥仑赛注射液/赛恺泽(科济药业)[79]	BCMA CAR-T	复发或难治性多发性骨髓瘤(RRMM)成人患者,既往接受过三线或以上治疗且疾病发生进展,包括既往接受过蛋白酶体抑制剂和免疫调节剂治疗的患者
西达基奥仑赛/卡卫获(传奇生物)[80]	BCMA CAR-T	复发或难治性多发性骨髓瘤成人患者,既往接受过至少三线治疗后进展(至少使用过一种蛋白酶体抑制剂及免疫调节剂)
艾米迈托赛注射液/睿铂生(铂生卓越)[81]	人源间充质基质细胞	14岁及以上伴有胃肠道受累的类固醇难治性急性移植物抗宿主病(SR-aGvHD)患者
波哌达可基注射液/信玖凝(信念医药)[82]	基因治疗	成人中重度血友病B(先天性IX因子缺乏症)

会产生一部分不太严重的毒性反应,包括CRS、巨噬细胞激活综合征(macrophage activation syndrome, MAS)和免疫效应细胞相关的神经毒性综合征(immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome,ICANS)。因此尽管CAR-T细胞疗法是一种革命性的癌症治疗工具,但高毒性发生率和治疗相关死亡风险使CAR-T细胞疗法无法成为一线治疗[83]。

在临床试验阶段,由于CGT针对的是更加微观的治疗靶点,而肿瘤异质性等因素会导致不同患者即使罹患相同病理类型的肿瘤,其基因突变谱、表观遗传特征、免疫微环境、代谢状态等也会存在本质差异[84]。因此,同一种肿瘤的不同患者存在需要针对不同的靶点进行治疗的可能,从而所需要的药物在基因或细胞水平的设计会存在差异,这使得临床试验的难题突出体现在入组标准的设定,过于严苛可能代表性差,过于宽松又欠缺特异性等等。

在CGT产品投入临床应用的阶段,监管复杂和定价过高是两大难关。CGT治疗药物作为一种“活药”,在应用时不同于以往常规的治疗手段,它涉及特殊的实验室处理步骤和更高的个体化特异性,这无疑给监管机制的设计和实施带来了全新的挑战。此外,虽然CGT产品已经在临床开始使用,但高定价却在一定程度上限制了它更广泛的应用。2024年3月在美国上市的基因治疗产品Lenmeldy定价400万美元/支,目前在我国上市的国产细胞治疗产品的定价也均超过100万元/支[49]。对于非常罕见的破坏性疾病,如果治疗效果显著且可持续,这些高定价可能是合理的,但对于更常见的疾病,过于高昂的价格目前是不可持续的[85]。收益与投入比例失调在药品临床应用的初期总是无法避免,但随着上游科学研发的持续进步以及政府部门对医保体系的优化,这一问题或许有望在未来得到解决。

5 总结与展望

作为一种相对新颖的治疗手段,我们或多或少

地见证了CGT发展历程,从机制的研究,到治疗潜力的探索和临床试验的实施,最后投入临床使用,各阶段的紧密配合使得CGT未来可期。然而现阶段要想取得长足发展仍然任重道远,上述的诸多挑战等待着被攻克解决,随着CGT体系的发展壮大,这需要各阶段中的各部门灵活配合,紧密协作,在深化基础理论研究的同时,兼顾可辐射的广度,探索其应用在更多疾病治疗中的可能。从潜在的发展领域看,未来的研究方向或许会聚焦于毒性作用的发生机制探索及降低方法;CGT在更多疾病中的应用;副作用更少、疗效更稳定的新技术;开展更广泛全面的临床试验;监管机制的优化;技术进展促进成本的降低,等等。此外,目前CGT独特的标签之一是一种价格高昂的个体化治疗手段,而在未来是否能实现向低成本通用型技术的转变不得而知。相信在各部门的共同努力下,未来的CGT有望实现个体化医疗与普惠性医疗的完美结合,从而取得更全面的发展。

参考文献

[1] Thomas E, Storb R, Clift RA, et al. Bone-marrow transplantation (first of two parts). N Engl J Med, 1975, 292: 832–43.

[2] Blaese RM, Culver KW, Miller AD, et al. T lymphocyte-directed gene therapy for ADA⁻ SCID: initial trial results after 4 years. Science, 1995, 270: 475–80.

[3] Barrett D, Digaudio D. The landscape of cell and gene therapy today. Mol Ther, 2025, 33: 2316–23.

[4] Wang Y, Qiu T, Liang S, et al. An overview of cell and gene therapy development in China. Hum Gene Ther, 2022, 33: 14–24.

[5] 惠利健, 袁湘, 吴婧琪. 细胞治疗药物: 进展与展望. 中国科学院院刊, 2024, 39: 1434–46.
Hui L, Yuan X, Wu J. Cell-based medicinal products: progress and perspectives. Bulletin of Chinese Academy of Sciences, 2024, 39: 1434–46.

[6] Tian Z, Yu T, Liu J, et al. Introduction to stem cells. Prog Mol Biol Transl Sci, 2023, 199: 3–32.

[7] Yu D, Cai Z, Li D, et al. Myogenic differentiation of stem cells for skeletal muscle regeneration. Stem Cells Int, 2021, 2021: 8884283.

[8] Chao S, Yan H, Bu P. Asymmetric division of stem cells and its cancer relevance. Cell Regen, 2024, 13: 5.

[9] Ren K. Exosomes in perspective: a potential surrogate for stem cell therapy. Odontology, 2019, 107: 271–84.

[10] Cen J, Zhang Y, Bai Y, et al. Research progress of stem cell therapy for endometrial injury. Mater Today Bio, 2022, 16: 100389.

[11] Gargett CE, Ye L. Endometrial reconstruction from stem cells. Fertil Steril, 2012, 98: 11–20.

[12] Sanchez-Mata A, Gonzalez-Muñoz E. Understanding menstrual blood-derived stromal/stem cells: definition and properties. Are we rushing into their therapeutic applications? iScience, 2021, 24: 103501

[13] Tan Q, Xia D, Ying X. miR-29a in exosomes from bone marrow mesenchymal stem cells inhibit fibrosis during endometrial repair of intrauterine adhesion. Int J Stem Cells, 2020, 13: 414–23.

[14] Shi Q, Wang D, Ding X, et al. Exosome-shuttled miR-7162-3p from human umbilical cord derived mesenchymal stem cells repair endometrial stromal cell injury by restricting APOL6. Arch Biochem Biophys, 2021, 707: 108887.

[15] Lin J, Wang Z, Huang J, et al. Microenvironment-protected exosome-hydrogel for facilitating endometrial regeneration, fertility restoration, and live birth of offspring. Small, 2021, 17: e2007235.

[16] Bittle GJ, Morales D, Deatrick KB, et al. Stem cell therapy for hypoplastic left heart syndrome: mechanism, clinical application, and future directions. Circ Res, 2018, 123: 288–300.

[17] Mirotsou M, Jayawardena TM, Schmeckpeper J, et al. Paracrine mechanisms of stem cell reparative and regenerative actions in the heart. J Mol Cell Cardiol, 2011, 50: 280–9.

[18] Gnecchi M, He H, Noiseux N, et al. Evidence supporting paracrine hypothesis for Akt-modified mesenchymal stem cell-mediated cardiac protection and functional improvement. FASEB J, 2006, 20: 661–9.

[19] Zakrzewski W, Dobrzyński M, Szymonowicz M, et al. Stem cells: past, present, and future. Stem Cell Res Ther, 2019, 10: 68.

[20] Tan F, Li X, Wang Z, et al. Clinical applications of stem cell-derived exosomes. Signal Transduct Target Ther, 2024, 9: 17.

[21] Mousaei Ghasroldasht M, Seok J, Park HS, et al. Stem cell therapy: from idea to clinical practice. Int J Mol Sci, 2022, 23: 2850.

[22] Martino S, D′Angelo F, Armentano I, et al. Stem cell-biomaterial interactions for regenerative medicine. Biotechnol Adv, 2012, 30: 338–51.

[23] Pan Y, Li L, Cao N, et al. Advanced nano delivery system for stem cell therapy for Alzheimer′s disease. Biomaterials, 2025, 314: 122852.

[24] Wang J, Yang C, Xie Y, et al. Application of bioactive

hydrogels for functional treatment of intrauterine adhesion. Front Bioeng Biotechnol, 2021, 9: 760943.

[25] 陆茗旸, 董鹏, 张建民, 等. 细胞治疗技术分类和发展历程. 医学研究杂志. 2024, 53: 163–8.
Lu M, Dong P, Zhang J, et al. Classification and development history of cell therapy technologies. Journal of Medical Research, 2024, 53: 163–8.

[26] Lindemann A, Herrmann F, Oster W, et al. Lymphokine activated killer cells. Blut, 1989, 59: 375–84.

[27] Zhang P, Zhang G, Wan X. Challenges and new technologies in adoptive cell therapy. J Hematol Oncol, 2023, 16: 97.

[28] Gao X, Mi Y, Guo N, et al. Cytokine-induced killer cells as pharmacological tools for cancer immunotherapy. Front Immunol, 2017, 8: 774.

[29] Ying Li CM, Li R, Drew P, et al. Clinical application of cytokine-induced killer (CIK) cell therapy in colorectal cancer: current strategies and future challenges. Cancer Treat Rev, 2024, 122: 102665.

[30] Maude SL, Frey N, Shaw PA, et al. Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia. N Engl J Med, 2014, 371: 1507–17.

[31] Fisher J, Abramowski P, Wisidagamage Don ND, et al. Avoidance of on-target off-tumor activation using a co-stimulation-only chimeric antigen receptor. Mol Ther, 2017, 25: 1234–47.

[32] Uslu U, Castelli S, June CH. CAR T cell combination therapies to treat cancer. Cancer Cell, 2024, 42: 1319–25.

[33] Shafer P, Kelly LM, Hoyos V. Cancer therapy with TCR-engineered T cells: current strategies, challenges, and prospects. Front Immunol, 2022, 13: 835762.

[34] Friedmann T. A brief history of gene therapy. Nat Genet, 1992, 2: 93–8.

[35] 刘国庆, 徐一童, 冼勋德. 基因治疗: 过去、现在和未来. 中国医药导刊, 2023, 25: 9–12.
Liu G, Xu Y, Xian X. Gene therapy: past, present and future. Chinese Journal of Medicinal Guide, 2023, 25: 9–12.

[36] Ginn SL, Mandwie M, Alexander IE, et al. Gene therapy clinical trials worldwide to 2023–an update. J Gene Med, 2024, 26: e3721.

[37] 张岩松, 陈丽娇, 张婷, 等. 基因治疗的研究进展. 中国细胞生物学学报. 2020, 42: 1858–69.
Zhang Y, Chen L, Zhang T, et al. Research progresses of gene therapy. Chinese Journal of Cell Biology, 2020, 42: 1858–69.

[38] Nathwani AC. Gene therapy for hemophilia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2022, 2022: 569–78.

[39] Anzalone AV, Randolph PB, Davis JR, et al. Search-and-replace genome editing without double-strand breaks or donor DNA. Nature, 2019, 576: 149–57.

[40] Ran FA, Cong L, Yan WX, et al. *In vivo* genome editing using *Staphylococcus aureus* Cas9. Nature, 2015, 520: 186–91.

[41] Gao X, Tao Y, Lamas V, et al. Treatment of autosomal dominant hearing loss by *in vivo* delivery of genome editing agents. Nature, 2018, 553: 217–21.

[42] Labanieh L, Mackall CL. CAR immune cells: design principles, resistance and the next generation. Nature, 2023, 614: 635–48.

[43] Pacesa M, Pelea O, Jinek M. Past, present, and future of CRISPR genome editing technologies. Cell, 2024, 187: 1076–100.

[44] Anzalone AV, Koblan LW, Liu DR. Genome editing with CRISPR-Cas nucleases, base editors, transposases and prime editors. Nat Biotechnol, 2020, 38: 824–44.

[45] Li X, Le Y, Zhang Z, et al. Viral vector-based gene therapy. Int J Mol Sci, 2023, 24: 7736.

[46] Zu H, Gao D. Non-viral vectors in gene therapy: recent development, challenges, and prospects. AAPS J, 2021, 23: 78.

[47] Reul J, Frisch J, Engeland CE, et al. Tumor-specific delivery of immune checkpoint inhibitors by engineered AAV vectors. Front Oncol, 2019, 9: 52.

[48] Newby GA,Liu DR. *In vivo* somatic cell base editing and prime editing. Mol Ther, 2021, 29: 3107–24.

[49] 史海涛, 谢正福, 何本霞, 等. 细胞和基因治疗产品现状与我国监管政策研究. 中国食品药品监管, 2024, (06): 46–55.
Shi HT, Xie ZF, He BX, et al. Current status of cell and gene therapy products and research on regulatory policies in China. China Food & Drug Administration Magazine, 2024, (06): 46–55.

[50] Bouziana S. Hematological malignancies: molecular mechanisms and therapy. Int J Mol Sci, 2025, 26: 2438.

[51] Batlle E, Clevers H. Cancer stem cells revisited. Nat Med, 2017, 23: 1124–34.

[52] Pucci C, Martinelli C, Ciofani G. Innovative approaches for cancer treatment: current perspectives and new challenges. Ecancermedicalscience, 2019, 13: 961.

[53] Tanhehco YC, Schwartz J. Cellular and gene therapy for the treatment of hematologic diseases and solid tumors: The dawn of a new era. Transfus Apher Sci, 2021, 60: 103055.

[54] Cappell KM, Kochenderfer JN. Long-term outcomes following CAR T cell therapy: what we know so far. Nat Rev Clin Oncol, 2023, 20: 359–71.

[55] Wang V, Gauthier M, Decot V, et al. Systematic review on CAR-T cell clinical trials up to 2022: academic center input. Cancers (Basel), 2023, 15: 1003.

[56] Albarrán V, San Román M, Pozas J, et al. Adoptive T cell therapy for solid tumors: current landscape and future challenges. Front Immunol, 2024, 15: 1352805.

[57] Wang S, Sun F, Huang H, et al. The Landscape of cell and gene therapies for solid tumors. Cancer Cell, 2021, 39: 7–8.

[58] Wang JY, Wang EB, Swetter SM. What is melanoma? JAMA, 2023, 329: 948

[59] Borgers JSW, Haanen J. Cellular therapy and cytokine treatments for melanoma. Hematol Oncol Clin North Am, 2021, 35: 129–44.

[60] Coccoris M, Straetemans T, Govers C, et al. T cell receptor (TCR) gene therapy to treat melanoma: lessons from clinical and preclinical studies. Expert Opin Biol Ther, 2010, 10: 547–62.

[61] Hibler W, Merlino G, Yu Y. CAR NK cell therapy for the treatment of metastatic melanoma: potential & prospects. Cells, 2023, 12: 2750.

[62] Hendriks LEL, Remon J, Faivre-Finn C, et al. Non-small-cell lung cancer. Nat Rev Dis Primers, 2024, 10: 71.

[63] Sepesi B, Cascone T, Chun SG, et al. Emerging therapies in thoracic malignancies-immunotherapy, targeted therapy, and T-cell therapy in non-small cell lung cancer. Surg Oncol Clin N Am, 2020, 29: 555–69.

[64] Lu Y, Xue J, Deng T, et al. Safety and feasibility of CRISPR-edited T cells in patients with refractory non-small-cell lung cancer. Nat Med, 2020, 26: 732–40.

[65] Kuroki L, Guntupalli SR. Treatment of epithelial ovarian cancer. BMJ, 2020, 371: m3773.

[66] Tait DL, Obermiller PS, Jensen RA, et al. Ovarian cancer gene therapy. Hematol Oncol Clin North Am, 1998, 12: 539–52.

[67] Zhang XW, Wu YS, Xu TM, et al. CAR-T cells in the treatment of ovarian cancer: a promising cell therapy. Biomolecules, 2023, 13: 465.

[68] Kim HK, Cheong H, Kim MY, et al. Therapeutic targeting in ovarian cancer: nano-enhanced CRISPR/Cas9 gene editing and drug combination therapy. Int J Nanomedicine, 2025, 20: 3907–31.

[69] Pan K, Farrukh H, Chittepu V, et al. CAR race to cancer immunotherapy: from CAR T, CAR NK to CAR macrophage therapy. J Exp Clin Cancer Res, 2022, 41: 119.

[70] Xie G, Dong H, Liang Y, et al. CAR-NK cells: a promising cellular immunotherapy for cancer. EBioMedicine, 2020, 59: 102975.

[71] Chen K, Liu ML, Wang JC, et al. CAR-macrophage versus CAR-T for solid tumors: the race between a rising star and a superstar. Biomol Biomed, 2024, 24: 465–76.

[72] Chancellor D, Barrett D, Nguyen-Jatkoe L, et al. The state of cell and gene therapy in 2023. Mol Ther, 2023, 31: 3376–88.

[73] Food and Drug Administration (FDA) Approved Cellular and Gene Therapy Products[EB/OL]. (2025-09-12). https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/approved-cellular-and-gene-therapy-products.

[74] Liu Y, Ge C, Chen X, et al. Trends in the development of cellular and gene therapy in China. Nat Rev Drug Discov, 2025, 24: 656–7.

[75] 复星凯瑞. 奕凯达®阿基仑赛注射液[EB/OL]. (2021-6-22)[2025-06-11]. https://www.fosunkairos.com/patient/product.html.

[76] 药明巨诺. 药明巨诺宣布倍诺达®针对复发/难治性滤泡淋巴瘤的新适应症上市许可申请获国家药品监督管理局受理[EB/OL]. (2022-02-27)[2025-06-11]. https://www.jwtherapeutics.com/cn/media/press-release/jw-therapeutics-announces-nmpa-acceptance-of-the-supplemental-new-drug-application-for-carteyva-in-patients-with-relapsed-or-refractory-follicular-lymphoma-3/.

[77] 驯鹿生物. 驯鹿生物与信达生物共同宣布全球首个全人源靶向BCMA CAR-T产品福可苏®在中国获批, 惠及复发难治多发性骨髓瘤患者[EB/OL]. (2023-06-30)[2025-06-11]. https://cn.iasobio.com/info.php?id=276

[78] 合源生物. 合源生物宣布首个中国原研CD19 CAR-T产品源瑞达®(纳基奥仑赛注射液)获批上市，为复发难治B急淋白血病患者带来突破性治疗选择[EB/OL]. (2023-11-08)[2025-06-11]. http://www.juventas.cn/news.php?id=653.

[79] 科济药业. 科济药业BCMA CAR-T产品赛恺泽®(泽沃基奥仑赛注射液)在中国获批上市，惠及复发或难治性多发性骨髓瘤成人患者[EB/OL]. (2024-03-01)[2025-06-11]. https://mp.weixin.qq.com/s/nQhw-rye0kDo88CwDt93rg.

[80] 传奇生物. 传奇生物卡卫获®(西达基奥仑赛注射液)在中国获批上市[EB/OL]. (2024-08-27)[2025-6-11]. https://legendbiotech.cn/legend-news/%e4%bc%a0%e5%a5%87%e7%94%9f%e7%89%a9%e5%8d%a1%e5%8d%ab%e8%8d%bb%ef%bc%88%e8%a5%bf%e8%be%be%e5%9f%ba%e5%a5%a5%e4%bb%91%e8%b5%9b%e6%b3%a8%e5%b0%84%e6%b6%b2%ef%bc%89%e5%9c%a8%e4%b8%ad%e5%9b%bd/.

[81] 铂生卓越. 国家药监局附条件批准艾米迈托赛注射液

上市[EB/OL]. (2025-01-02)[2025-06-11]. https://www.platinumlife.cn/newsinfo/7920739.html.

[82] 信念医药. 中国首个血友病B基因治疗药物信玖凝®(波哌达可基注射液)正式获批 信念医药携手武田中国深化本土合作 开拓血友病治疗领域新格局[EB/OL]. (2025-04-10)[2025-06-11]. https://www.beliefbiomed.com/newsd-825.html.

[83] Sterner RC, Sterner RM. CAR-T cell therapy: current limitations and potential strategies. Blood Cancer J, 2021, 11: 69.

[84] Proietto M, Crippa M, Damiani C, et al. Tumor heterogeneity: preclinical models, emerging technologies, and future applications. Front Oncol, 2023, 13: 1164535.

[85] Ylä-Herttuala S. Gene and cell therapy: success stories and future challenges. Mol Ther, 2019, 27: 891–2.