

双特异性抗体在肿瘤治疗中的临床应用及安全性研究进展^Δ

林蒙蒙^{1*}, 林旭², 王艺璇³, 姜丹娜⁴, 石珊珊⁴, 李杨玲^{1,3,4#}(1. 西湖大学医学院附属杭州市第一人民医院药学部/浙江省临床肿瘤药理与毒理学研究重点实验室, 杭州 310006; 2. 浙江大学医学院附属第一医院胸外科, 杭州 310003; 3. 浙江中医药大学药学院, 杭州 311402; 4. 温州医科大学药学院, 浙江温州 325035)

中图分类号 R979.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2025)19-2466-07

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2025.19.19



摘要 双特异性抗体(BsAbs)作为近年来肿瘤免疫治疗领域的重要创新,可同时或依次靶向不同抗原或同一抗原的2个不同表位,相较于传统的单克隆抗体,能够产生更优的治疗效果。本文综述了BsAbs在肿瘤治疗中的临床应用及安全性研究进展,结果显示,该类药物(如贝林妥单抗、格菲妥单抗、特立妥单抗、埃万妥单抗等)对血液系统恶性肿瘤、肺癌、宫颈癌和黑色素瘤等具有显著疗效;针对BsAbs引发的细胞因子释放综合征,临床常采用预防性用药或前驱用药;针对BsAbs引发的神经毒性和感染,临床需严格监测患者体征,并提供必要治疗;另外,不同BsAbs在递增剂量、输注速度、储存时限和设备要求上存在差异,临床操作中需严格遵循药品说明书要求以确保安全与疗效。未来,需开展更多多中心试验验证BsAbs在不同肿瘤和患者群体中的疗效与安全性,积累长期随访数据以优化治疗周期和剂量方案。

关键词 双特异性抗体;肿瘤;抗肿瘤药物;临床应用;疗效;安全性

Advances in the clinical application and safety of bispecific antibodies for cancer therapy

LIN Mengmeng¹, LIN Xu², WANG Yixuan³, JIANG Danna⁴, SHI Shanshan⁴, LI Yangling^{1,3,4}(1. Dept. of Clinical Pharmacy, Key Laboratory of Clinical Cancer Pharmacology and Toxicology Research of Zhejiang Province, Affiliated Hangzhou First People's Hospital, School of Medicine, Westlake University, Hangzhou 310006, China; 2. Dept. of Thoracic Surgery, the First Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310003, China; 3. School of Pharmaceutical Sciences, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 311402, China; 4. School of Pharmaceutical Sciences, Wenzhou Medical University, Zhejiang Wenzhou 325035, China)

ABSTRACT Bispecific antibodies (BsAbs), as an important recent innovation in the field of tumor immunotherapy in recent years, can simultaneously or sequentially target different antigens or two different epitopes of the same antigen. Compared with traditional monoclonal antibodies, they can produce superior therapeutic effects. This article reviews the progress in clinical applications and safety research of BsAbs in cancer therapy, revealing that they (such as blinatumomab, glofitamab, teclistamab, amivantamab, etc.) exhibit significant therapeutic efficacy against hematological malignancies, lung cancer, cervical cancer, melanoma, and other cancers. For cytokine release syndrome (CRS) induced by BsAbs, prophylactic or pre-emptive medication is commonly administered in clinical practice; for neurotoxicity and infections triggered by BsAbs, clinical practice necessitates rigorous monitoring of patients' vital signs and the provision of essential treatments. In addition, different BsAbs exhibit variations in escalation dose, infusion rate, storage duration, and equipment requirements. Therefore, strict adherence to the instructions in the drug package inserts is essential during clinical operations to ensure safety and therapeutic efficacy. In the future, more multicenter trials need to be conducted to validate the efficacy and safety of BsAbs across different tumor types and patient populations, and long-term follow-up data should be accumulated to optimize treatment cycles and dosage regimens.

KEYWORDS bispecific antibodies; tumors; anticancer drugs; clinical application; efficacy; safety

^Δ基金项目 国家自然科学基金项目(No.82403935);浙江省临床肿瘤药理与毒理学研究重点实验室(No.2020E10021);杭州市医学重点学科建设项目(No.2025HZZD02)

* 第一作者 药师, 硕士。研究方向: 临床药学。E-mail: lmm17857684268@163.com

通信作者 主任药师, 博士。研究方向: 临床药学。E-mail: liyangling1215@163.com

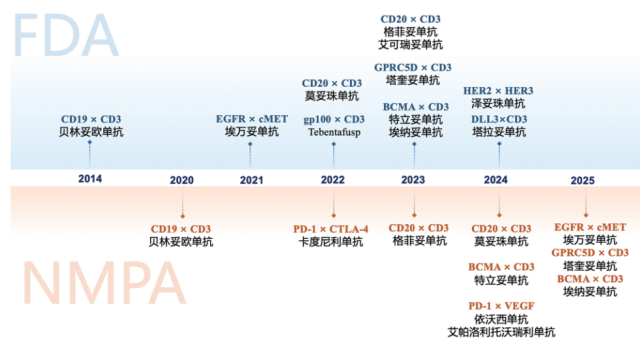
全球癌症发病率持续上升,2022年新增癌症病例数达2 000万,死亡人数约为970万^[1]。尽管化疗、放疗和靶向治疗等手段取得了一定进展,但是耐药性和晚期癌症的低生存率仍是亟待解决的重要问题。随着抗体类药物的不断研发,双特异性抗体(bispecific antibodies, BsAbs)展现出巨大的治疗潜力,其可同时或依次靶向不

同抗原或同一抗原的2个不同表位,相较于传统的单克隆抗体,能够应对更复杂的疾病,产生更优的治疗效果^[2]。截至2025年5月,全球范围内已有14种BsAbs抗肿瘤药物上市,为血液系统恶性肿瘤以及实体瘤患者带来全新的治疗选择。BsAbs在肿瘤治疗中的安全合理应用也成为了目前临床关注的重点。基于此,本文就BsAbs在肿瘤治疗中的临床应用及安全性研究进展进行综述,以期BsAbs抗肿瘤药物的临床合理应用提供参考。

1 BsAbs抗肿瘤药物概述

1.1 BsAbs抗肿瘤药物的发展

20世纪60年代初,美国免疫学家Nisonoff首次提出BsAbs的概念^[3]。1983年,Milstein等^[4]通过杂交瘤技术成功制备了具有不对称结构的BsAbs。1985年,Staerz等^[5]首次提出靶向T细胞受体和特定靶抗原的BsAbs。20世纪90年代,BsAbs开始进入临床试验,随着细胞与基因工程技术的进步,BsAbs的稳定性与免疫原性得到进一步优化。2009年,卡妥索单抗成为全球首个获批的BsAbs,主要用于治疗恶性腹水,尽管因商业原因卡妥索单抗于2017年撤市,但仍成功验证了BsAbs的临床潜力。2014年,贝林妥欧单抗开启了双特异性T细胞衔接器(bispecific T cell engager, BiTE)时代,为后续BsAbs抗肿瘤药物的快速发展奠定了基础。2020年后,BsAbs抗肿瘤药物在中美两国进入了广泛获批阶段,具体见图1。



FDA: 食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration); NMPA: 国家药品监督管理局 (National Medical Products Administration); BCMA: B细胞成熟抗原 (B-cell maturation antigen); CD: 分化簇 (cluster of differentiation); CTLA-4: 细胞毒性T淋巴细胞抗原4 (cytotoxic T-lymphocyte antigen 4); cMET: 细胞间质上皮转化因子 (cellular-mesenchymal epithelial transition factor); DLL3: Delta样配体3 (Delta-like ligand 3); EGFR: 表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor); HER: 人表皮生长因子受体 (human epidermal growth factor receptor); GPRC5D: G蛋白偶联受体 C5D (G protein-coupled receptor class C group 5 member D); gp100: 糖蛋白100 (glycoprotein 100); PD-1: 程序性死亡受体1 (programmed cell death protein 1); VEGF: 血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor)。

图1 BsAbs抗肿瘤药物(含靶点)在中美两国的获批时间线图

1.2 BsAbs抗肿瘤药物的结构特征与作用机制

BsAbs结构多样,通常可根据有无Fc片段划分为非免疫球蛋白G(IgG)样BsAbs(不含Fc片段)和IgG样BsAbs(含Fc片段)。非IgG样BsAbs由单链抗体与短肽连接构成,相对分子量普遍较小,清除速度快,半衰期短,缺乏Fc介导的相关效应功能^[6]。IgG样BsAbs可根据是否对称进一步分为对称型和不对称型,其具有Fc介导的相关效应功能和更长的半衰期,但是肿瘤渗透性相对较差,需要重点解决链间交联问题^[7]。

BsAbs可通过多种分子机制发挥抗肿瘤作用,包括但不限于:(1)肿瘤免疫作用——通过结合效应细胞如T细胞及靶细胞表面的抗原,将其和肿瘤细胞衔接,从而杀伤肿瘤细胞(如贝林妥欧单抗);(2)双免疫检查点阻断——通过同时靶向2个免疫检查点抑制靶点,调节免疫反应,增强对肿瘤的杀伤作用(如卡度尼利单抗);(3)双重受体抑制——通过同时结合2个受体,从而阻断肿瘤的生长和扩散(如埃万妥单抗);(4)同时阻断免疫检查点与VEGF——解除免疫抑制并改善肿瘤微环境,增强免疫细胞对实体瘤的杀伤作用(如依沃西单抗)^[2,7]。

2 BsAbs抗肿瘤药物的临床应用

截至2025年5月,在全球范围内上市的14种BsAbs抗肿瘤药物主要针对血液系统恶性肿瘤、肺癌、宫颈癌和黑色素瘤,其中10种获我国NMPA批准上市(14种已上市BsAbs抗肿瘤药物的基本信息可扫描本文首页二维码,进入“增强出版”页面查看附表1)。此外,据不完全统计,已有10种BsAbs抗肿瘤药物进入Ⅲ期临床试验,靶点涵盖CD20×CD3、BCMA×CD3、PD-1×CTLA-4等,具体见表1。

2.1 治疗血液系统恶性肿瘤

2.1.1 急性淋巴细胞白血病

急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL)是以急性B淋巴细胞白血病(B-acute lymphoblastic leukemia, B-ALL)为主的淋巴细胞恶性增殖性疾病^[8]。贝林妥欧单抗是全球首个获批的BiTE,用于治疗成人和儿童复发或难治性(relapsed/refractory, R/R)B-ALL,已成为ALL精准治疗的关键策略^[9]。贝林妥欧单抗可通过与肿瘤细胞表面的CD19和正常细胞表面的CD3结合,以激活T细胞来攻击肿瘤细胞^[10]。贝林妥欧单抗被批准用于治疗儿童ALL以来,临床应用指征不断前移^[11]。对于新诊断的ALL患者(尤其是存在费城染色体阳性的患者),贝林妥欧单抗联合二代或三代EGFR抑制剂可显著提升疗效,甚至可以免除移植需求^[12]。此外,贝林妥欧单抗可有效提高微小残留病的阴转率,降低复发风险,延长总生存期(overall survival, OS)^[13]。

2.1.2 淋巴瘤

淋巴瘤是BsAbs治疗的主要领域,包括非霍奇金淋巴瘤如DLBCL和滤泡性淋巴瘤。莫妥珠单抗是首个获

表 1 进入 III 期临床试验的 BsAbs 抗肿瘤药物

药物名称	研发公司	靶点	研究设计(试验组和对照组给药方案)	适应证	临床试验编号
Odroneixtamab	美国 Regeneron Pharmaceuticals 公司	CD20×CD3	Odroneixtamab+CHOP vs. 利妥昔单抗+CHOP	滤泡性淋巴瘤	NCT06097364
			Odroneixtamab vs. 挽救性化疗(ICE/DHAP/GDP±利妥昔单抗)+ASCT(若达到完全缓解或部分缓解)	B 细胞非霍奇金淋巴瘤	NCT06230224
			Odroneixtamab+来那度胺 vs. 利妥昔单抗+来那度胺	边缘区淋巴瘤	NCT06149286
Linvoseltamab	美国 Regeneron Pharmaceuticals 公司	BCMA×CD3	Odroneixtamab+CHOP vs. 利妥昔单抗+CHOP	DLBCL	NCT06091865
			Linvoseltamab 单药 vs. Elotuzumab+泊马度胺+地塞米松	复发难治多发性骨髓瘤	NCT05730036
Volrustomig	英国 AstraZeneca 公司	PD-1×CTLA-4	Volrustomig 单药 vs. 观察(无干预)	头颈部鳞状细胞癌	NCT06129864
			Volrustomig 单药 vs. 安慰剂	局部晚期宫颈癌	NCT06079671
			Volrustomig+卡铂+培美曲塞/紫杉醇 vs. 帕博利珠单抗+卡铂+培美曲塞/紫杉醇	转移性 NSCLC	NCT05984277
			Volrustomig+卡铂+培美曲塞 vs. 纳武利尤单抗+伊匹木单抗或铂类+培美曲塞	胸膜间皮瘤	NCT06097728
Rilvegostomig	英国 AstraZeneca 公司	PD-1×TIGIT	德达博妥单抗+Rilvegostomig vs. 帕博利珠单抗	NSCLC	NCT06357533
			Rilvegostomig+卡铂/顺铂+培美曲塞 vs. 帕博利珠单抗+卡铂/顺铂+培美曲塞	非鳞状 NSCLC	NCT06627647
			Rilvegostomig+卡铂+紫杉醇/白蛋白结合型紫杉醇 vs. 帕博利珠单抗+卡铂+紫杉醇/白蛋白结合型紫杉醇	NSCLC	NCT06692738
			德达博妥单抗+Rilvegostomig 或 Rilvegostomig 单药 vs. 标准治疗	NSCLC	NCT06564844
			Rilvegostomig+卡培他滨/吉西他滨+顺铂/替吉奥 vs. 安慰剂+卡培他滨/吉西他滨+顺铂/替吉奥	胆道癌	NCT06109779
			Rilvegostomig+德曲妥单抗+氟尿嘧啶类 vs. 帕博利珠单抗+曲妥珠单抗+FP/CAPOX vs. HER2 阳性胃癌		NCT06764875
			Rilvegostomig+曲妥珠单抗+FP/CAPOX		
BL-B01D1	四川百利天恒药业股份有限公司	EGFR×HER3	德曲妥单抗+Rilvegostomig vs. 吉西他滨+顺铂+杜瓦利单抗	胃食管交界处腺癌	NCT06467357
			BL-B01D1+奥希替尼 vs. 奥希替尼	EGFR 突变局部晚期或转移性 NSCLC	NCT06838273
			BL-B01D1 vs. 托泊替康	复发性小细胞肺癌	NCT06500026
			BL-B01D1 vs. 多西他赛	不可切除局部晚期或转移性 EGFR 野生型 NSCLC	NCT06382129
			BL-B01D1 vs. 多西他赛/紫杉醇	复发性或转移性尿路上皮癌	NCT06857175
			BL-B01D1 vs. 培美曲塞+顺铂/卡铂	NSCLC	NCT06382116
			BL-B01D1 vs. 卡培他滨/吉西他滨/多西他赛	鼻咽癌	NCT06118333
			BL-B01D1 vs. 埃立布林/长春瑞滨/吉西他滨/卡培他滨	三阴性乳腺癌	NCT06382142
			BL-B01D1 vs. 伊立替康/紫杉醇/多西他赛	食管鳞状细胞癌	NCT06304974
			BL-B01D1 vs. 埃立布林/长春瑞滨/吉西他滨/卡培他滨	激素受体阳性/HER2 阴性乳腺癌	NCT06343948
SI-B001	四川百利天恒药业股份有限公司	EGFR×HER3	SI-B001+奥希替尼 vs. 奥希替尼	NSCLC	NCT05020769
			SI-B001+多西他赛 vs. 多西他赛	肺鳞状细胞癌	NCT05943795
JSKN003	江苏康宁杰瑞生物制药有限公司	HER2	JSKN003 vs. 恩美曲妥珠单抗	HER2 阳性乳腺癌	NCT06846437
KN046	江苏康宁杰瑞生物制药有限公司	PD-L1×CTLA-4	KN046+阿昔替尼(单臂)	NSCLC	NCT06020352
			KN046 单药 vs. 安慰剂	晚期胰腺导管腺癌	NCT05149326
KN026	上海津曼特生物科技有限公司	HER2	KN026+紫杉醇/多西他赛/伊立替康 vs. 安慰剂+紫杉醇/多西他赛/伊立替康	HER2 阳性胃癌(一线治疗失败后)	NCT05427383
			KN026+HB1801+多西他赛 vs. 帕妥珠单抗+曲妥珠单抗+多西他赛	HER2 阳性复发性或转移性乳腺癌	NCT05838066
SHR1701	江苏恒瑞医药股份有限公司	PD-L1×TGF-β	SHR1701+CAPOX vs. 安慰剂+CAPOX	胃癌或胃食管结合部癌	NCT04950322

CHOP: 环磷酰胺+阿霉素+长春新碱+泼尼松; ICE: 异环磷酰胺+卡铂+依托泊苷; DHAP: 地塞米松+高剂量阿糖胞苷+顺铂; GDP: 吉西他滨+地塞米松+顺铂; ASCT: 自体干细胞移植 (autologous liver cell transplantation); DLBCL: 弥漫大 B 细胞淋巴瘤 (diffuse large B-cell lymphoma); NSCLC: 非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer); TIGIT: T 细胞免疫球蛋白和 ITIM 结构域 (T cell immunoglobulin and ITIM domains); CAPOX: 卡培他滨+奥沙利铂; FP: 5-氟尿嘧啶+亚叶酸; PD-L1: 程序性死亡配体 1 (programmed death-ligand 1); TGF-β: 转化生长因子 β (transforming growth factor-β)。

批用于既往至少接受过二线治疗的成人 R/R 滤泡性淋巴瘤的 IgG 样双抗, 该批准基于一项单臂、多中心、II 期临床试验: 研究结果显示, 有 60.0% 患者获得完全缓解, 显著高于对照组^[14]。格菲妥单抗具有“2:1”特殊结构, 获批用于接受过二线治疗的 R/R DLBCL 患者或由滤泡性淋巴瘤转化的 DLBCL 患者。在一项针对 R/R DLBCL 患者的 I/II 期研究中, 155 例接受过至少 2 次治疗的患者接受格菲妥单抗单药治疗后, 在 12.6 个月中位随访时, 有 39% 患者获得了完全缓解, 12 个月的无进展生存率为 37%^[15]。在全球范围内进行的 STARGLO III 期临床试验表明, 格菲妥单抗联合吉西他滨+奥沙利铂治疗 R/R DLBCL 的中位生存期为 25.5 个月, 远超对照组

(12.9 个月)^[16]。基于这一结果, 2025 年 5 月我国 NMPA 批准格菲妥单抗联合奥沙利铂用于治疗不适合 ASCT 的 R/R DLBCL 患者。艾可瑞妥单抗是首个获批用于淋巴瘤的皮下注射 T 细胞桥接 BsAbs。临床研究显示, 22 例 DLBCL 患者经艾可瑞妥单抗治疗后, 客观缓解率 (overall response rate, ORR) 与完全反应率分别为 68%、45%; 10 例滤泡性淋巴瘤患者的 ORR 与完全缓解率分别为 90%、50%^[17]。II 期临床研究进一步评估了艾可瑞妥单抗在 R/R 滤泡性淋巴瘤患者中的疗效和安全性, 结果显示, 艾可瑞妥单抗可为 R/R 滤泡性淋巴瘤患者带来深度和持久的缓解, ORR 和完全缓解率分别为 82.0%、62.5%, 未发生 3 级及以上严重不良反应^[18]。

2.1.3 多发性骨髓瘤

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是一种以浆细胞恶性增殖为特征的血液系统恶性肿瘤^[19]。特立妥单抗、塔奎妥单抗、埃纳妥单抗的获批上市标志着我国在MM治疗领域取得了快速进步。近期一项多中心、非随机、开放标签的临床试验表明,塔奎妥单抗联合特立妥单抗在R/R MM患者中显示出良好的抗肿瘤活性和持久的疗效;在所有剂量水平中,78%患者达到总体缓解,74%患者达到非常好及以上的部分缓解,48%患者达到完全缓解及以上;该方案为MM患者提供了新的治疗选择,但由于较高的感染风险,具体治疗方案仍需进一步优化^[20]。埃纳妥单抗的长期随访数据显示,R/R MM患者的ORR达61%,且未发生严重的不良反应^[21]。

2.2 治疗肺癌

BsAbs在肺癌治疗中展现出了显著潜力,为晚期或难治性患者提供了新的治疗选择。埃万妥单抗是首个获批用于NSCLC的BsAbs。PAPILLON研究表明,埃万妥单抗联合化疗组的无进展生存期(progression free survival, PFS)为11.4个月[对照组为6.7个月,风险比(hazard ratio, HR)为0.40, $P < 0.001$];治疗第18个月时,埃万妥单抗联合化疗组患者无进展生存率为31%,而单药组仅3%^[22]。后续真实世界研究证明,在EGFR外显子20插入突变晚期NSCLC患者中,埃万妥单抗联合化疗方案在OS、PFS方面均显著优于常用一线方案^[23]。基于MARIPOSA-2研究,埃万妥单抗还获批了一项新的适应证,其联合化疗可用于EGFR19del或L858R突变且在EGFR-酪氨酸激酶抑制剂治疗期间或之后进展的非鳞状NSCLC成人患者^[24]。值得关注的是,在EGFR非典型突变的NSCLC患者中,埃万妥单抗同样显示出一定疗效,反应率最高可达85.7%;此外,临床数据表明,埃万妥单抗联合奥希替尼及放疗时依然安全且有效^[24]。因此,对于EGFR外显子20插入突变以外的患者,埃万妥单抗有望成为一种新的、具有前景的治疗选择。

依沃西单抗作为我国自主研发的创新性抗肿瘤药物,可通过同时抑制PD-1和VEGF,增强T细胞的免疫活性并抑制肿瘤血管生成,从而发挥抗肿瘤作用^[25]。HARMONi-2研究显示,针对PD-L1阳性晚期NSCLC患者,依沃西单抗较帕博利珠单抗可显著延长患者的PFS(11.1个月 vs. 5.8个月,HR为0.51, $P < 0.0001$),其是全球首个在头对头III期试验中优于帕博利珠单抗的创新药物^[26]。一项Ib期研究显示,依沃西单抗联合依托泊苷+卡铂用于广泛期小细胞肺癌的一线治疗,ORR高达80%,疾病控制率超过90%,且具有良好的耐受性^[27]。此外,对于EGFR突变的晚期NSCLC患者,艾帕洛利托沃瑞单抗联合化疗的治疗方案也取得了良好效果:31例患者的中位应答持续时间为11.33个月、PFS为8.51个月、OS为26.51个月^[28]。该方案虽尚未正式获批,但已被纳入《中国临床肿瘤学会(CSCO)非小细胞肺癌诊疗指南(2025版)》,推荐用于特定肺癌患者的治疗。

2.3 治疗宫颈癌

卡度尼利单抗是首个靶向PD-1和CTLA-4的BsAbs,该药于2022年6月获批用于含铂化疗治疗失败的复发或转移性宫颈癌,成为我国首个晚期宫颈癌免疫治疗药物。一项单臂、多中心、II期临床研究(Ak104-201)显示,卡度尼利单抗治疗111例含铂化疗治疗失败的复发或转移性宫颈癌患者的ORR为32.3%,中位PFS为3.71个月^[29]。在一项多中心回顾性研究中,卡度尼利单抗治疗129例复发或转移性宫颈癌患者的ORR为38.8%,疾病控制率为72.1%,PFS为12.4个月,且PD-L1表达水平 ≥ 1 的患者的中位PFS有延长趋势^[30]。

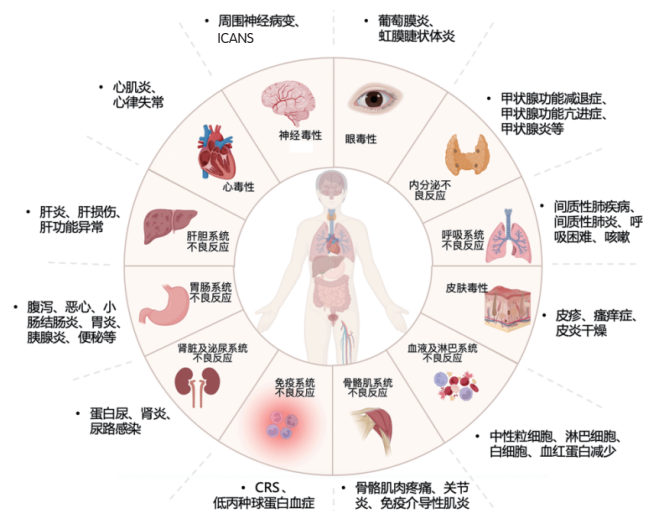
2.4 治疗葡萄膜黑色素瘤

葡萄膜黑色素瘤是成人最常见的眼内原发性恶性肿瘤^[31]。Tebentafusp于2022年获美国FDA批准用于HLA-A*02:01阳性的不可切除或转移性葡萄膜黑色素瘤,其可显著延长患者OS(试验组21.7个月 vs. 对照组16.0个月),为这一罕见肿瘤提供了突破性治疗选择^[32]。

3 BsAbs抗肿瘤药物的安全性研究

3.1 相关不良反应及管理策略

笔者通过整理常见BsAbs抗肿瘤药物的药品说明书,归纳了其相应不良反应,具体见图2。由图2可知,BsAbs抗肿瘤药物常见不良反应包括细胞因子释放综合征(cytokine release syndrome, CRS)、神经毒性、感染、血液及淋巴系统不良反应等,后续笔者对BsAbs引起的CRS、神经毒性和感染进行简要介绍。



ICANS:免疫效应细胞相关神经毒性综合征(immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome)。

图2 BsAbs抗肿瘤药物的常见不良反应

3.1.1 CRS

CRS是由免疫过度激活引发的炎症反应,表现为促炎细胞因子水平急剧升高^[33]。CRS是BsAbs抗肿瘤药物最为严重的不良反应之一,已被列入黑框警告。CRS通常发生于治疗开始的1~2d内,治疗14d后极少发生CRS,但高肿瘤负荷患者(骨髓中白血病原始细胞比例

≥50% 或外周血中白血病原始细胞计数 > 15 000 μL^{-1}) 易出现严重 CRS^[34]。白细胞介素 6 受体拮抗剂托珠单抗是 CRS 的一线治疗药物^[35]。糖皮质激素是托珠单抗引发难治性 CRS 的标准治疗方案, 通常采用逐渐加量的甲泼尼龙或地塞米松, 并在毒性得到控制后根据需要立即停药或逐渐减量^[36]。采取预防性用药或前驱用药是减少 CRS 发生的重要措施。在 BsAbs 抗肿瘤药物给药前, 常采用的前驱用药包括抗组胺药(苯海拉明)、退热药(对乙酰氨基酚)和糖皮质激素(甲泼尼龙或地塞米松); 与其他糖皮质激素相比, 地塞米松能更好地降低 CRS 发生率和严重程度, 特别是针对 R/R 大 B 细胞淋巴瘤患者^[37-38]。针对 CRS, BsAbs 抗肿瘤药物的预防性用药或前驱用药情况具体见表 2。

3.1.2 神经毒性

BsAbs 治疗相关神经毒性包括 ICANS 和周围神经病变。目前, ICANS 的发病机制尚未完全阐明, 可能与炎症细胞因子水平升高、巨噬细胞和内皮细胞激活、周细胞损伤以及血脑屏障通透性增加有关^[39]。ICANS 多在治疗后 7 d 内发生, 症状从轻微(如震颤、书写障碍)到严重(如失语、癫痫、脑水肿)不等, 发生率和严重程度因治疗方案而异^[40]。贝林妥欧单抗相关神经系统的特征因年龄而异, 儿童患者易出现激越、头痛、失眠、嗜睡等, 老年患者则更多表现为认知障碍、脑病和意识模糊; 在贝林妥欧单抗用药期间, 需严格监测患者是否出现神经毒性的体征或症状, 一旦出现应进行神经病学评估, 排除其他导致神经毒性的原因; 针对重度或危及生命的神经毒性, 应提供重症监护和支持性治疗。在特立妥单抗用药期间, 当患者出现 1 级神经毒性症状时, 即可考虑使用非镇静类抗癫痫药物(如左乙拉西坦)预防癫痫发作。

3.1.3 感染

BsAbs 治疗患者因 T 细胞重定向、T 细胞耗竭、中性粒细胞减少、淋巴细胞减少及低丙种球蛋白血症等因素, 导致各种感染风险显著增加, 其中呼吸道感染是最常见的感染并发症, 巨细胞病毒感染和其他机会性感染

(如真菌感染)亦需警惕^[41]。研究显示, 229 例接受 BsAbs 治疗的 MM 患者中, 感染发生率高达 70%, 其中呼吸道感染占 50%; 且使用激素药物治疗 BsAbs 引发的 CRS 或 ICANS, 会显著增加感染风险^[42]。一项荟萃分析发现, 对于接受单药 BsAbs 治疗的非霍奇金淋巴瘤患者, 所有级别感染的患病率约为 40%, ≥3 级感染的患病率约为 17%, 其中艾可瑞妥单抗治疗引发感染的患病率最高(45%), 其次是格菲妥单抗(38%)^[43]。在使用具有感染风险的 BsAbs 治疗前和治疗期间, 应监测患者是否发生感染体征和症状, 必要时需进行适当治疗。

3.2 配制和输注要点以及特殊患者用药管理

为快速达到治疗所需的血药浓度, 大多数 BsAbs 抗肿瘤药物主要采取静脉输注的方式, 而特立妥单抗、塔奎妥单抗、埃纳妥单抗则仅通过皮下注射给药; 不同 BsAbs 在递增剂量、输注速度、储存时限和设备要求上存在差异, 临床操作中需严格遵循药品说明书要求以确保安全与疗效(BsAbs 抗肿瘤药物的配制及输注要点可扫描本文首页二维码, 进入“增强出版”页面查看附表 2)。

研究发现, 针对重度肾功能损伤患者不推荐使用 BsAbs; 轻度或中度肾功能损伤患者应在医生指导下慎用 BsAbs, 一般无需进行剂量调整; 中度或重度肝功能损伤患者一般不推荐使用 BsAbs^[44]。除贝林妥欧单抗以外, 其他 BsAbs 尚未在 18 岁以下人群中开展临床研究, 尚未确定该类药品在儿童患者中的疗效与安全性, 笔者建议可根据相关临床获益和风险进行用药选择。对于老年患者, 一般无需进行剂量调整; 对于妊娠期患者, 因 BsAbs 上市前研究未纳入妊娠人群, 故不建议妊娠期患者使用 BsAbs; 对于有生育能力的女性患者, 建议在使用 BsAbs 治疗期间和末次给药后一段时间内避孕; 对于哺乳期患者, 因抗体类药物可分泌至乳汁易导致婴儿发生不良反应, 故建议在治疗期间和末次给药后一段时间内暂停哺乳(BsAbs 抗肿瘤药物在特殊人群中的具体用药管理可扫描本文首页二维码, 进入“增强出版”页面查看附表 3)。

表 2 BsAbs 抗肿瘤药物的预防性用药或前驱用药情况

药品名称	给药时间	具体用药
贝林妥欧单抗	在每个周期第 1 次给药前 1 h 或升高剂量前或中断治疗超 4 h 后重启输注时	成人: 地塞米松 20 mg; 儿童: 地塞米松 5 mg/m ² ; 高肿瘤负荷患者: 地塞米松(≤24 mg)
埃万妥单抗	每次静脉输注前	抗组胺药(口服或静脉给予苯海拉明 25~50 mg 或等效药物); 退热药(口服或静脉给予对乙酰氨基酚 650~1 000 mg 或等效药物)
	首次输注前(第 1 周期第 1 天)	糖皮质激素(静脉给予地塞米松 20 mg 或等效药物)
	第 2 次输注前(第 1 周期第 2 天)	糖皮质激素(静脉给予地塞米松 10 mg 或等效药物)
莫妥单抗	第 1, 2 周期(所有患者)或第 3 周期及之后(在上一次给药后发生任何级别 CRS 的患者)	输注前 ≥1 h 静脉给予糖皮质激素(地塞米松 20 mg 或甲泼尼龙 80 mg); 输注前 ≥30 min 给予抗组胺药(盐酸苯海拉明 50~100 mg 或等效药物)、退热药(对乙酰氨基酚 500~1 000 mg)
格菲妥单抗	第 1 周期第 1 天	奥妥单抗(1 000 mg, 单剂)
	第 1 周期第 8, 15 天或第 2, 3 周期第 1 天	输注前 ≥1 h 静脉给予糖皮质激素(地塞米松或泼尼松或甲泼尼龙); 输注前 ≥30 min 给予抗组胺药、退热药; 后续周期输注前常规给予抗组胺药和退热药
特立妥单抗	递增剂量给药方案中每次给药前 1~3 h	糖皮质激素(口服或静脉给予地塞米松 16 mg); 抗组胺药(口服或静脉给予苯海拉明 50 mg 或等效药物); 退热药(口服或静脉给予对乙酰氨基酚 650~1 000 mg 或等效药物)
塔奎妥单抗	每次给药前 1~3 h	糖皮质激素(口服或静脉给予地塞米松 16 mg); 抗组胺药(口服或静脉给予苯海拉明 50 mg 或等效药物); 退热药(口服或静脉给予对乙酰氨基酚 650~1 000 mg 或等效药物)
埃纳妥单抗	递增剂量给药方案中每次给药前约 1 h	糖皮质激素(口服或静脉给予地塞米松 20 mg); 抗组胺药(口服给予苯海拉明 25 mg 或等效药物); 退热药(口服给予对乙酰氨基酚 650 mg 或等效药物)

4 总结与展望

BsAbs的问世标志着癌症治疗进入新纪元,其通过独特的双靶向机制,在血液系统恶性肿瘤和实体瘤治疗中展现出广阔的发展前景,这一进展不仅为患者提供了新的治疗希望,也为癌症免疫治疗开辟了新的方向。然而,BsAbs在临床应用中仍面临一些安全性挑战,针对BsAbs可能引发的不良反应,必须综合考虑药物的特性与患者的个体差异,采取一系列预防措施,如药物剂量递增设计、前驱用药选择、治疗监控、多学科协作等。此外,还应充分发挥临床药师的作用,加强患者药学监护与用药宣教,最大程度地提高BsAbs的抗肿瘤效果,同时减少不良反应的发生。

除了安全性挑战,BsAbs在临床应用中还面临如实体瘤微环境渗透困难和高免疫抑制性导致疗效不佳的问题。针对以上问题,在基础研究层面上,可进一步探索BsAbs与肿瘤免疫微环境的相互作用,优化靶点选择(如开发三特异性抗体或多靶点抗体)或开发新型结构(如利用人工智能和计算生物学手段,优化抗体结构设计,开发低亲和力结合域以减少脱靶效应,推动肿瘤精准治疗);在临床研究层面上,BsAbs不仅限于单一治疗,还可与免疫检查点抑制剂、嵌合抗原受体T细胞疗法、化疗或靶向药物联合,发挥协同抗肿瘤效应。未来,需开展更多多中心试验验证BsAbs在不同肿瘤和患者群体中的疗效与安全性,积累长期随访数据以优化治疗周期和剂量方案。

参考文献

[1] BRAY F, LAVERSANNE M, SUNG H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2024, 74(3):229-263.

[2] KLEIN C, BRINKMANN U, REICHERT J M, et al. The present and future of bispecific antibodies for cancer therapy[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2024, 23(4):301-319.

[3] FUDENBERG H H, DREWS G, NISONOFF A. Serologic demonstration of dual specificity of rabbit bivalent hybrid antibody[J]. *J Exp Med*, 1964, 119(1):151-166.

[4] MILSTEIN C, CUELLO A C. Hybrid hybridomas and their use in immunohistochemistry[J]. *Nature*, 1983, 305(5934):537-540.

[5] STAERZ U D, KANAGAWA O, BEVAN M J. Hybrid antibodies can target sites for attack by T cells[J]. *Nature*, 1985, 314(6012):628-631.

[6] HERRERA M, PRETELLI G, DESAI J, et al. Bispecific antibodies: advancing precision oncology[J]. *Trends Cancer*, 2024, 10(10):893-919.

[7] LABRIJN A F, JANMAAT M L, REICHERT J M, et al. Bispecific antibodies: a mechanistic review of the pipeline[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2019, 18(8):585-608.

[8] SHAH B, MATTISON R J, ABOUD R, et al. Acute lym-

phoblastic leukemia, version 2. 2024, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2024, 22(8):563-576.

[9] 李雪源,郭文璟,冯四洲. Blinatumomab治疗急性B淋巴细胞白血病的最新研究进展[J]. *中国肿瘤临床*, 2023, 50(22):1159-1163.

[10] 王迪,赵成,徐晓军. 贝林妥欧单抗治疗儿童急性淋巴细胞白血病的最新研究进展[J]. *中华儿科杂志*, 2024, 62(5):482-485.

[11] KANTARJIAN H, STEIN A, GÖKBUGET N, et al. Blinatumomab versus chemotherapy for advanced acute lymphoblastic leukemia[J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(9):836-847.

[12] COUTURIER M A, THOMAS X, RAFFOUX E, et al. Blinatumomab + ponatinib for relapsed/refractory Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia in adults[J]. *Leuk Lymphoma*, 2021, 62(3):620-629.

[13] JABBOUR E J, SHORT N J, JAIN N, et al. Blinatumomab is associated with favorable outcomes in patients with B-cell lineage acute lymphoblastic leukemia and positive measurable residual disease at a threshold of 10^{-4} and higher[J]. *Am J Hematol*, 2022, 97(9):1135-1141.

[14] BUDDLE L E, SEHN L H, MATASAR M, et al. Safety and efficacy of mosunetuzumab, a bispecific antibody, in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: a single-arm, multicentre, phase 2 study[J]. *Lancet Oncol*, 2022, 23(8):1055-1065.

[15] DICKINSON M J, CARLO-STELLA C, MORSCHHAUSER F, et al. Glofitamab for relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma[J]. *N Engl J Med*, 2022, 387(24):2220-2231.

[16] ABRAMSON J S, KU M, HERTZBERG M, et al. Glofitamab plus gemcitabine and oxaliplatin (GemOx) versus rituximab-GemOx for relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (STARGLO): a global phase 3, randomised, open-label trial[J]. *Lancet*, 2024, 404(10466):1940-1954.

[17] HUTCHINGS M, MOUS R, CLAUSEN M R, et al. Dose escalation of subcutaneous epcoritamab in patients with relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma: an open-label, phase 1/2 study[J]. *Lancet*, 2021, 398(10306):1157-1169.

[18] LINTON K M, VITOLO U, JURCZAK W, et al. Epcoritamab monotherapy in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma (EPCORE NHL-1): a phase 2 cohort of a single-arm, multicentre study[J]. *Lancet Haematol*, 2024, 11(8):e593-e605.

[19] 韩帆,张雪鹏,席亚明. 双特异性抗体在多发性骨髓瘤治疗中的最新研究进展[J]. *中国实验血液学杂志*, 2024, 32(3):952-956.

[20] COHEN Y C, MAGEN H, GATT M, et al. Talquetamab

- plus teclistamab in relapsed or refractory multiple myeloma[J]. *N Engl J Med*, 2025, 392(2):138-149.
- [21] TOMASSON M H, IIDA S, NIESVIZKY R, et al. Long-term survival and safety of elranatamab in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: update from the MagnetisMM-3 study[J]. *Hemasphere*, 2024, 8(7):e136.
- [22] ZHOU C C, TANG K J, CHO B C, et al. Amivantamab plus chemotherapy in NSCLC with EGFR exon 20 insertions[J]. *N Engl J Med*, 2023, 389(22):2039-2051.
- [23] CHOUAID C, BOSQUET L, KNOTT C, et al. Real-world frontline treatments in patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring epidermal growth factor receptor exon 20 insertions and adjusted comparisons versus amivantamab plus chemotherapy from the PAPPILLON study[J]. *Lung Cancer*, 2025, 203:108548.
- [24] WANG K W, DU R, MYALL N J, et al. Real-world efficacy and safety of amivantamab for EGFR-mutant NSCLC [J]. *J Thorac Oncol*, 2024, 19(3):500-506.
- [25] DHILLON S. Ivonescimab: first approval[J]. *Drugs*, 2024, 84(9):1135-1142.
- [26] XIONG A W, WANG L, CHEN J H, et al. Ivonescimab versus pembrolizumab for PD-L1-positive non-small cell lung cancer (HARMONI-2): a randomised, double-blind, phase 3 study in China[J]. *Lancet*, 2025, 405(10481):839-849.
- [27] CHEN Z W, WU L, WANG Q M, et al. Brief report: ivonescimab combined with etoposide plus carboplatin as first-line treatment for extensive-stage SCLC: results of a phase 1b clinical trial[J]. *J Thorac Oncol*, 2025, 20(2):233-239.
- [28] ZHANG Y X, HUANG Y, YANG Y P, et al. Iparomlimab and tivozalimum (QL1706) plus chemotherapy and bevacizumab for EGFR-mutant patients with advanced non-small cell lung cancer after failure of EGFR-tyrosine kinase inhibitors: updated results from cohort 5 in the DUBHE-L-201 study[J]. *J Hematol Oncol*, 2025, 18(1):75.
- [29] GAO X Y, XU N, LI Z Y, et al. Safety and antitumour activity of cadonilimab, an anti-PD-1/CTLA-4 bispecific antibody, for patients with advanced solid tumours (COMPASSION-03): a multicentre, open-label, phase 1b/2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2023, 24(10):1134-1146.
- [30] CHEN J, YU H J, LIN Y T, et al. Real-world data of cadonilimab in recurrent or metastatic cervical cancer in China: a multicentric study[J]. *Front Immunol*, 2025, 16:1611696.
- [31] CARVAJAL R D, SACCO J J, JAGER M J, et al. Advances in the clinical management of uveal melanoma[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2023, 20(2):99-115.
- [32] HASSEL J C, PIPERNO-NEUMANN S, RUTKOWSKI P, et al. Three-year overall survival with tebentafusp in metastatic uveal melanoma[J]. *N Engl J Med*, 2023, 389(24):2256-2266.
- [33] LEE D W, GARDNER R, PORTER D L, et al. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome[J]. *Blood*, 2014, 124(2):188-195.
- [34] FALCHI L, VARDHANA S A, SALLES G A. Bispecific antibodies for the treatment of B-cell lymphoma: promises, unknowns, and opportunities[J]. *Blood*, 2023, 141(5):467-480.
- [35] 梁良,金鹏飞,王婷,等. 托珠单抗治疗细胞因子释放综合征的文献分析[J]. *临床药物治疗杂志*, 2020, 18(3):26-30.
- [36] BRUDNO J N, KOCHENDERFER J N. Current understanding and management of CAR T cell-associated toxicities[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2024, 21(7):501-521.
- [37] FALCHI L, HUTCHINGS M, CARLO-STELLA C, et al. Dexamethasone is associated with reduced frequency and intensity of cytokine release syndrome compared with alternative corticosteroid regimens as premedication for glofitamab in patients with relapsed/refractory large B-cell lymphoma[J]. *Haematologica*, 2025, 110(4):999-1004.
- [38] 国家卫生健康委员会. 血液肿瘤治疗药物的临床应用: 2022 版新型抗肿瘤药物临床应用指导原则: 四[J]. *中国合理用药探索*, 2023, 20(7):29-48.
- [39] MORRIS E C, NEELAPU S S, GIAVRIDIS T, et al. Cytokine release syndrome and associated neurotoxicity in cancer immunotherapy[J]. *Nat Rev Immunol*, 2022, 22(2):85-96.
- [40] WATTANA M K, ROWLAND J, QDAISAT A, et al. Diagnosis and management of bispecific T cell-engaging antibody toxicity: a primer for emergency physicians[J]. *Cancer Treat Rev*, 2025, 134:102889.
- [41] HAMMONS L, SZABO A, JANARDAN A, et al. The changing spectrum of infection with BCMA and GPRC5D targeting bispecific antibody (BsAb) therapy in patients with relapsed refractory multiple myeloma[J]. *Haematologica*, 2024, 109(3):906-914.
- [42] JOURDES A, CELLERIN E, TOUZEAU C, et al. Characteristics and incidence of infections in patients with multiple myeloma treated by bispecific antibodies: a national retrospective study[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2024, 30(6):764-771.
- [43] GONUGUNTA A S, MOHLERE V, ABID M B. Risk of infections with bispecific antibodies in B-cell non-Hodgkin lymphomas and multiple myeloma: the current state[J]. *Br J Haematol*, 2024, 205(3):1197-1201.
- [44] 国家癌症中心, 中国药师协会肿瘤专科药师分会, 赫捷, 等. 抗体类抗肿瘤药物药学服务指南[J]. *中华肿瘤杂志*, 2022, 44(10):1017-1046.

(收稿日期:2025-05-27 修回日期:2025-08-27)

(编辑:唐晓莲)