

文献综述

DOI: 10.13406/j.cnki.cxyb.003215

抗体靶向治疗在弥漫性大B细胞淋巴瘤中的研究进展

刘 鸱¹, 吕 青², 王 欣¹

(1. 重庆医科大学附属第一医院血液内科, 重庆 400016; 2. 重庆市人民医院医学研究中心, 重庆 400030)

【摘要】弥漫性大B细胞淋巴瘤(diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL)是一种侵袭性淋巴瘤, 通常采用含CD20单克隆抗体(利妥昔单抗)的免疫化疗方案, 然而仍有部分复发难治(relapsed/refractory, R/R)患者无法获得临床治愈。近年来, 不少新开发的单抗类药物用于治疗DLBCL, 显著改善了R/R DLBCL的预后。本综述系统讨论这些单抗类药物, 包括传统简单结构的单克隆抗体、双特异性抗体(bispecific antibodies, bsAb)及抗体-药物偶联物(antibody-drug conjugates, ADCs)。首先介绍除利妥昔单抗以外的其他传统单抗, 主要涉及单抗结构上的改进及针对更多的靶点。接着详细阐述bsAb的基本结构和作用机制, 以及各种不同双抗结合位点带来的多种可能及尝试。最后对ADCs的作用机制及结构各部分做详细的分析比较。文中还介绍这些单抗类药物用于治疗DLBCL的最新临床试验数据, 包括反应率、无进展生存期等疗效结果, 以及主要的不良反应。

【关键词】单克隆抗体; 抗体-药物偶联物; 双特异性抗体; 免疫偶联物; 弥漫性大B细胞淋巴瘤

【中图分类号】R551.2

【文献标志码】A

【收稿日期】2022-06-10

Progress in novel monoclonal antibodies in the treatment of diffuse large B-cell lymphoma

Liu Chen¹, Lü Qing², Wang Xin¹

(1. Department of Hematology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University;

2. Medical Research Center, Chongqing General Hospital)

【Abstract】 Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) is an aggressive lymphoma usually treated with CD20 monoclonal antibodies (mAb), rituximab in combination with chemotherapy. However, there are still some relapsed/refractory (R/R) patients who cannot be cured. In recent years, many novel monoclonal antibodies have been developed to treat DLBCL, which has significantly improved the prognosis of R/R DLBCL. In this review, we systematically discuss these mAb, including traditional mAb, bispecific antibodies (bsAb), and antibody-drug conjugates (ADCs). Firstly, other traditional mAb rather than rituximab are introduced in this review, mainly involving the improvement of monoclonal antibody structure and targeting more targets. Then, we elaborate the basic structure and mechanism of bsAb, as well as various possibilities brought by various combination from different binding sites. Finally, the mechanism and structure of ADCs are analyzed and compared in detail. The article also reviews the latest clinical trial data of these antibodies in treatment of DLBCL, including response rates, progression-free survival and other efficacy results, as well as major adverse reactions.

【Key words】 monoclonal antibody; antibody-drug conjugate; bispecific antibody; immunoconjugate; diffuse large B-cell lymphoma

弥漫性大B细胞淋巴瘤(diffuse large B cell lymphoma, DLBCL)是非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin lymphoma, NHL)最常见的一种类型, 占全部NHL患者的30%~35%^[1]。DLBCL具有病情进展迅速及高侵略性的特点, 初始治疗时绝大部分对化疗敏感, 经过规范治疗有超过半数的患者最终能够治愈, 但仍有约1/3为复发难治(relapsed/refractory, R/R)的患

者介绍: 刘 鸱, Email: demilau@163.com,

研究方向: 肿瘤微环境与治疗敏感性。

通信作者: 王 欣, Email: xinw@hospital.cqmu.edu.cn。

基金项目: 国家自然科学基金面上资助项目(编号: 82070486)。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20230428.1028.009.html>

(2023-04-28)

者, 二线化疗乃至自体造血干细胞移植对这部分患者起效甚微, 因此迫切需要为这部分患者开发新的治疗药物。近年来, 肿瘤的免疫治疗获得重大突破, 并在R/R DLBCL患者的治疗中取得了很好的疗效^[1]。以利妥昔单抗(靶向CD20)为代表的单克隆抗体(单抗)类药物开启了DLBCL免疫治疗元年, 随后以其他B细胞表面抗原为靶点进行了很多尝试。然而, 除了靶向CD19的Tafasitamab获得了不错疗效, 其他靶点的传统单抗似乎并没有获得成功。随着生物工程技术的发展, 除了探索新的靶点外, 人们尝试对单抗结构进行更复杂的改造, 从而出现了双特异性抗体(bispecific antibodies, bsAb)及抗体-药物偶联物(antibody-drug conjugates, ADCs)等新一代抗体类药物。这些新一代抗体具备更强大的免疫

杀伤或靶向细胞毒作用,从而在 R/R DLBCL 患者治疗中取得显著疗效。本综述将依次介绍上述几类抗体药物的作用靶点、结构特点和作用机制,以及在 DLBCL 治疗中的最新进展。

1 单克隆抗体(单抗)

自利妥昔单抗问世之后,其他传统单体并未显著改变 DLBCL 的治疗前景,利妥昔单抗仍然是 DLBCL 一线治疗的首选。其他 CD20 单抗,如 Obinutuzumab 并没有改善 DLBCL 的疗效。CD19 单抗 Tafasitamab 对改善 R/R DLBCL 预后作用明显,但其在高危患者中的效用尚不清楚。由于结构较为单一,针对其他靶点的该类单抗在 DLBCL 治疗上并未获得显著疗效。

1.1 CD20 单抗

利妥昔单抗(Rituximab)属于嵌合型 IgG1κ 抗体,于 1997 年通过 FDA 批准应用于淋巴瘤,该药作为 20 世纪后期第一个批准用于治疗肿瘤的抗 CD20 抗体,改变了几乎所有 B 细胞淋巴增生性疾病的情况和预后,开创了淋巴瘤的免疫治疗时代^[2]。为了提高 CD20 抗体的功效,应用新的基因工程技术研发的奥法木单抗(Ofatumumab)和奥妥珠单抗(Obinutuzumab)得以获批上市。奥法木单抗作为 I 型人源性 CD20 单抗在慢性淋巴细胞白血病治疗中取得了不错疗效,已通过 FDA 批准,同时对 R/R DLBCL 也有一定疗效,但与利妥昔单抗相比较并没有显示出显著优势^[3-4]。II 型抗体奥妥珠单抗的临床数据更为出色,与利妥昔单抗的主要区别在于其对效应免疫细胞上的 FcγR III 受体具有更高的亲和力,增加了抗体依赖性细胞毒性(antibody dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC),从而增加对 B 细胞的杀伤效率,该药属于人源化 IgG1κ 抗体,亦通过 FDA 批准。GALLIUM 研究显示奥妥珠单抗联合化疗治疗滤泡淋巴瘤无进展生存期(progression free survival, PFS)和总生存期(overall survival, OS)优于利妥昔单抗,然而其联合 CHOP 方案化疗在 DLBCL 的治疗中并不优于利妥昔单抗^[5-6]。因此,为了进一步提高 DLBCL 的疗效,开发 CD20 以外新靶点的单抗成为重要的研究方向,例如以下提到的 CD19 单抗、CD47 单抗等。

1.2 CD19 单抗

CD19 是一种跨膜蛋白,B 细胞发育早期就在细胞表面表达,并且在整个成熟过程中高度保守,是最可靠的 B 细胞表面标志物之一。在恶性 B 细胞中,CD19 可能参与 BCR 和 CD40 信号通路的慢性激活,从而促进 B 细胞淋巴瘤的发生、存活和增殖。CD19 作为 DLBCL 的一个重要靶标,在 B-NHL 中的表达比 CD20 更广泛,甚至在利妥昔单抗治疗后 CD20 下调的患者 B 细胞上也有表达^[7]。Tafasitamab 是一种人源化单克隆 CD19 抗体^[8],最近已被 FDA 批准用于治疗不耐受 ASCT 的 R/R DLBCL。Tafasitamab 的结构特点为其 Fc 区域经过修饰,对 Fcγ 受体的亲和力增加,以增强 ADCC 和抗体依赖性细胞介导的吞噬作用(antibody-dependent cell mediated phagocytosis, ADCP)。L-MIND 研究显示,在接受 Tafasitamab

联合来那度胺治疗的 80 名 R/R DLBCL 患者中,总有效率(objective response rate, ORR)为 60%,43% 的患者达到完全缓解(complete remission, CR)。中位 PFS 为 12.1 个月,中位 OS 还未达到,1 年的 OS 率为 74%,18 个月的 OS 率为 64%。血液学毒性较为普遍,3 级及以上的中性粒细胞减少症发生率为 48%,发热性中性粒细胞减少症发生率为 12%^[9],并且年龄、疾病分期、治疗史以及既往治疗耐药均不影响结果。据此,该方案被纳入 NCCN 指南中。目前还有不少 Tafasitamab 的临床试验正在进行中,其中比较知名的有 B-MIND 研究,比较苯达莫司汀联合 Tafasitamab 或利妥昔单抗治疗 R/R DLBCL(NCT02763319),还有 FISRT-MIND I b 期研究比较 R-CHOP 或 Tafasitamab 联合来那度胺一线治疗 B-NHL(NCT04134936)。

1.3 CD47 单抗

CD47 是一种“不要吃我”的抗吞噬信号,几乎在各种肿瘤细胞表面都高表达,它可以使肿瘤细胞逃避巨噬细胞和其他吞噬细胞的免疫杀伤^[10]。CD47 抗体属于人源化 IgG 抗体,可通过阻断 CD47 与其配体 SIRPα 结合,从而诱导肿瘤细胞被吞噬^[11],目前尚未通过 FDA 批准。此外,CD47 抗体通过吞噬细胞将肿瘤抗原交叉呈递给 T 细胞,从而诱导抗肿瘤 T 细胞激活并参与肿瘤杀伤。Magrolimab 是一种人源化 IgG4 型的 CD47 单抗。临床前试验显示 Magrolimab 与利妥昔单抗可以协同增强巨噬细胞介导的 ADCP 作用来杀灭 B-NHL 细胞。在一项 I b/II 期试验中,Magrolimab 与利妥昔单抗联合治疗 R/R DLBCL 和滤泡性淋巴瘤(follicular lymphoma, FL),其 ORR 为 50%,CR 率为 36%,无显著毒性^[12]。

除上述几种抗体外,还有一些针对 DLBCL 的单抗也在研究当中。抗 CD37 单克隆抗体 BI 836826 联合吉西他滨和奥沙利铂治疗 R/R DLBCL 患者的 I b 期临床试验也显示出很好的耐受性,疗效有待进一步研究^[13]。但由于传统单抗结构简单,仅依赖 ADCC 和(或)ADCP 等免疫效应杀伤肿瘤细胞,作用机制比较单一。随着生物工程技术的发展,人们尝试对单抗结构进行更复杂的改造,以期获得更强大的免疫杀伤或靶向细胞毒作用,从而出现了 bsAb、ADCs 等新一代抗体类药物。

2 bsAb

bsAb 的概念最早出现在 20 世纪 80 年代,Coloma MJ 和 Morrison SL^[14]首先通过将不同特异性的单链抗体使用柔性肽段连接后融合表达的方式制备了第一种真正意义上的抗葡聚糖和丹磺酰基的四价 bsAb。随后,Kufer P 等^[15]将 2 个或多个单链可变片段(single-chain fragment variable, scFv)相互串联。与普通的抗体相比,每个肽链的体积与分子量大大减少,这样发展出来的分子被称为双特异性 T 细胞接合器(bispecific T cell engager, BiTE)。BiTE 包含 2 个不同的抗原结合位点:一个是特异性的肿瘤抗原结合位点;另一个是针对 T 细胞表面分子(通常是 CD3)的特异性结合位点。根据体外研究推测,BiTE 的作用机制是在肿瘤细胞和 T 细胞之间

形成免疫突触,并通过 CD3 交联激活 T 细胞,从而激发宿主 T 细胞靶向攻击特定的肿瘤细胞^[16]。应用 BiTE 杀伤淋巴瘤细胞就是要构建特异性靶向淋巴瘤细胞表面分子的 BiTE,比如 CD19/CD3-BiTE 和 CD20/CD3-BiTE。

2.1 CD19/CD3 BiTE

倍利妥(Blinatumomab)是全球首个获批的 CD19/CD3 BiTE,属于人源化 IgG1 的双特异性抗体,它的一端与 B 细胞表面表达的 CD19 结合,另一端与 T 细胞表面的 CD3 结合,导致针对 B 细胞的细胞毒性 T 细胞反应。目前倍利妥已经获 FDA 批准应用于急性淋巴细胞白血病,而且已经有许多相关的临床研究在 DLBCL 患者中开展^[17]。在 1 项 II/III 期临床试验中^[18],倍利妥单药治疗 R/R DLBCL 的 ORR 为 37%,CR 率为 22%,20% 的患者序贯接受了 ASCT。71% 的患者出现 3 级及以上的毒性反应,24% 的患者出现 3 级神经系统不良反应。Viardot A 等^[19]针对 3 项 I-II 期临床试验进行汇总分析,结果显示 73 名 R/R DLBCL 患者中有 17 名(23%)在 12 周内达到 CMR/CR,这些达到 CR 的患者中仅有 4 人(23.5%)在随访期间复发(中位随访时间为 15.6 个月),1 人(5.9%)死亡,其余 12 人(70.6%)仍然保持 CR。有 7 名患者持续 CR 超过 12 个月,其中 3 人接受了自体移植。另 1 项针对参与 MT103-104 试验的 38 名患者的长期随访研究没有发现长期毒性的证据,尤其是没有倍利妥诱导的神经认知障碍,总的中位总生存期(median overall survival, mOS)为 4.6 年,而每天接受 $\geq 60 \mu\text{g}/\text{m}^2$ 治疗并且对治疗有反应的患者,其 mOS 为 7.7 年^[20]。除了单药治疗外,在一项倍利妥联合来那度胺治疗 R/R B-NHL 的 I 期研究中^[21],7 名 R/R DLBCL 患者结果显示 ORR 为 83%,CR 率为 50%,中位 PFS 为 8.3 个月。最常见 3 级及以上 AE 为淋巴细胞减少和电解质异常,没有发生 3 级及以上的细胞因子释放综合征(cytokine release syndrome, CRS)。

2.2 CD20/CD3 BiTE

Mosunetuzumab 是一种完整长度、完全人源化的 IgG1 BiTE,特异靶向结合 B 细胞的 CD20 和 T 细胞的 CD3,现已获批了滤泡淋巴瘤的适应证。一项 I/Ib 期试验 G029781 评估 Mosunetuzumab 单药治疗 R/R NHL 的疗效和安全性,在 270 名患者中,66.7% 为侵袭性 NHL(aggressive non hodgkin lymphoma, aNHL),包括 DLBCL、FL、套细胞淋巴瘤(mantle cell lymphoma, MCL);31.5% 为惰性 NHL(indolent non hodgkin lymphoma, iNHL)。在 aNHL 患者中,ORR 为 37.4%,CR 率为 19.5%。在 iNHL 患者中,ORR 为 62.7%,CR 率为 43.3%。在先前接受过 CAR-T 细胞治疗的患者中,ORR 为 38.9%,CR 率为 22.2%。获得 CR 的患者大多保持缓解超过 12 个月^[22]。为了研究降低 CRS 风险的替代给药方式,该项试验中的 23 名患者接受了皮下给药,其中 iNHL 患者的 ORR 为 86%,CR 率为 29%,aNHL 患者的 ORR 和 CR 分别为 60% 和 20%,药代动力学(pharmacokinetics, PK)参数显示皮下给药具有缓慢的吸收率和高生物利用度(>75%)的优势,在低于 13.5 mg 的剂量下没有 2 级及以上的 CRS 发生^[23]。另一项 I/II 期试验 G040554 中,80 岁及以上或 60~79 岁不适合化疗的初诊

DLBCL 患者接受 Mosunetuzumab 单药治疗,在 19 名可评估患者中,ORR 为 58%,CR 率为 42%^[24]。而另一项 I b/II 期临床试验(GO40515),Mosunetuzumab 联合 CHOP 方案化疗一线治疗 DLBCL 患者,27 名可评估患者的 ORR 为 96%,CR 率为 85%^[25]。86% 患者发生 3 级及以上不良事件(adverse events, AE)。

Glofitamab 为另一种 CD20/CD3 BiTE,包含 2 个结合 CD20 的 Fab 区和一个结合 CD3 的 Fab 区,属于人源化 IgG1 BiTE,已通过 FDA 批准应用于淋巴瘤。NP30179 是一项正在进行的 I/Ib 期试验,Glofitamab 给药前 2~3 周先给予奥妥珠单抗预治疗,以占据淋巴瘤细胞表面的 CD20 以及消耗外周 B 细胞以降低 CRS 的风险。该研究共纳入 118 名患者,其中 102 名患者为 aNHL,这部分患者 ORR 为 47%,CR 率为 34%,其中接受 10~25 mg 的患者 ORR 为 54%,CR 率为 42%,表明疗效与给予的剂量有关。因此在后续提高剂量的入组患者(n=32)中,ORR 为 62.5%,CR 率为 40.6%。亚组分析 aNHL(DLBCL、MCL、Richter 转化等)患者,ORR 为 50%,CR 率为 29.2%^[26]。最常见的不良事件包括 CRS、发热、血液学毒性和低磷血症,但没有发生因不良事件导致治疗中断。目前还有多项关于 Glofitamab 联合其他药物的临床试验正在进行中,比如 Lofitamab 与 Polatuzumab vedotin[一种与单甲基 Auristatin E(MMAE)偶联的人源化 CD79 单抗]或 atezolizumab(PD-L1 单抗)联合使用治疗 R/R NHL。还有 Glofitamab 或 Mosunetuzumab 联合吉西他滨加奥沙利铂(GemOx)治疗 R/R DLBCL 或高级别 B 细胞淋巴瘤。近 2 年这些研究的结果将会提供更多信息。

Odronextamab 是一种铰链稳定、完全人源化的 IgG4 型 CD20/CD3 BiTE。在 I 期研究中,剂量范围为 0.03~320 mg,纳入分析的 127 名 R/R NHL 患者(包括 DLBCL、1-3a 级 FL 和 MCL),其中 29 名患者之前还接受过 CAR-T 细胞治疗。其中 FL 患者疗效最好,接受剂量 $\geq 5 \text{ mg}$ 的 FL 患者,ORR 为 92.9%,CR 率为 75.0%。在 DLBCL 患者中,之前未接受 CAR-T 治疗的高剂量组,ORR 和 CR 率均为 60%,持续缓解时间(duration of remission, DOR)中位数为 10.3 个月。而在 CAR-T 细胞治疗后复发的 DLBCL 患者中,ORR 为 33.3%,CR 率为 23.8%^[27]。不良反应包括发热、寒战和 CRS,仅 7% 的患者发生 3 级及以上的 CRS,2.3% 的患者出现神经系统毒性。

Epcoritamab 是一种新型 IgG1 型 CD20/CD3 BiTE,设计为皮下给药,目前尚未获 FDA 批准。在 I/II 期试验中,皮下注射 1 mL Epcoritamab,每周给药 1 次,8 周后每 2 周给药 1 次。目前的数据分析显示,67 名患者中 45 名(67%)为 DLBCL,18 名接受 Epcoritamab $\geq 12 \text{ mg}$ 治疗的 DLBCL 患者,ORR 为 66.7%,CR 率为 33.3%。而 7 名接受剂量 $\geq 48 \text{ mg}$ 的 DLBCL 患者,ORR 为 100%,CR 率为 28.6%。先前接受过 CAR-T 细胞疗法的 DLBCL 患者均获得了缓解,2 名患者获得 CR,另外 2 名患者获得 PR^[28],该研究仍在进行当中。

2.3 其他 BiTEs

虽然目前开发的大多数 BiTE 为 CD20/CD3 或 CD19/CD3 BiTE,但仍有一些其他结构的 BiTE 尝试应用到淋巴瘤

治疗中。比如 RG6076(CD19/4-1BB BiTE)，尝试用 4-1BB 替代 CD3 结合并激活 T 细胞。还有 AFM13(CD30/CD16A BiTE)通过 CD16A 将 NK 细胞和巨噬细胞与 CD30⁺淋巴瘤(如 CD30⁺ T 细胞淋巴瘤和霍奇金淋巴瘤)结合^[29]。

临床试验数据证实了 BiTE 用于多线治疗后的 DLBCL 患者仍然具备良好的疗效和安全性，目前有更多关于 BiTE 的临床试验已经展开并在进行中。由于明显的神经系统毒性，CD19/CD3 BiTEs 在 DLBCL 的应用遇到了重大挑战。利妥昔单抗的成功也使得 CD20/CD3 BiTEs 在 DLBCL 治疗上获得预期中的不错疗效，包括 Oronextamab、Mosunetuzumab、Glofitamab 和 Epcoritamab。它们具有毒性较低的特点，降低了 CRS 和神经毒性程度。很快就将有多款 BiTEs 产品获批上市，但在未来临床应用中还有不少问题需要解决，比如何时以及如何最好地利用 BiTEs 治疗 R/R DLBCL，可否使 DLBCL 患者在初始治疗中获益，以及如何将 BiTEs 与其他疗法结合等，还需要大量的临床研究来帮助解决这些问题。通过对单抗结构的改造升级，除了可以更高效地激活 T 细胞抗肿瘤效应，还可以通过与细胞毒药物的偶联，从而起到对肿瘤细胞更精准高效的细胞毒杀伤作用，比如 ADCs 类药物。

3 ADCs

ADCs 是一种新型单抗类药物，药物结构为通过化学接头将细胞毒性化合物与单抗相连接，从而该单抗携带细胞毒性载荷靶向结合瘤细胞表面表达的靶抗原，使细胞毒药物精准杀伤靶细胞，从而减少全身暴露于细胞毒药物的毒性反应。ADCs 与其他抗肿瘤药物联用，可以起到增加疗效及扩大适用范围的作用，几项临床试验评估了它们在一线、巩固和挽救治疗中的作用，结果令人鼓舞。比如与利妥昔单抗、与 PD-1 抑制剂以及传统化疗药物的联合使用。为了进一步提高 ADCs 的效应，通过新的抗体形式提高 ADCs 的稳定性，优化药物抗体比率(drug antibody ratio, DAR)可能有助于肿瘤吸收，应用新型接头以增强旁观者效应从而靶向具有同质但低靶表达的异质肿瘤。目前用于 DLBCL 的一系列 ADCs 药物其单抗侧的抗原靶标和偶联的细胞毒载荷各不相同。

3.1 CD79b ADCs

B 细胞受体(B-cell receptor, BCR)是由表面免疫球蛋白和 CD79 形成的复合物，CD79 是一种异源二聚体，包含 2 个亚基：CD79a 和 CD79b。CD79b 仅限于 B 细胞，在 B 细胞白血病和淋巴瘤的肿瘤细胞表面表达量显著高于正常 B 细胞，因此非常适合作为抗肿瘤药物的靶标。

Polatuzumab Vedotin(PolaV)是一种靶向 CD79b 的抗体-药物偶联物，该药物通过缬氨酸-瓜氨酸(Val-Cit)接头将细胞毒载荷单甲基奥西汀 E(MMAE)与 CD79b 单抗偶联发挥抗肿瘤作用，现已获 FDA 批准应用于 R/R DLBCL。MMAE 通过与细胞内的微管蛋白结合而起作用，从而防止有丝分裂。MMAE 单体具有很强的毒性，但当它与 Polatuzumab 抗体共价结合后，其毒性仅针对表达 CD79b 的 B 细胞。ROMULUS 研究(多中心 II 期临床试验)表明，R/R DLBCL

患者接受利妥昔单抗联合 PolaV(R-PolaV)治疗的结果为 ORR 54%，CR 率 21%。疗效优于利妥昔单抗联合化疗方案组，而且 3 级及以上的不良反应发生率更低^[30]。另一项针对 R/R DLBCL 患者的多中心 II 期随机临床试验中，PolaV 联合苯达莫司汀和利妥昔单抗(PolaV-BR)组对比 BR 组，2 组结果为 ORR(45% vs. 17.5%)、CR 率(40% vs. 17.5%)、中位 OS(12.4 个月 vs. 4.7 个月)和 PFS(9.5 个月 vs. 3.7 个月)，PolaV-BR 组显著优于对照组，AE 方面 PolaV-BR 组的周围神经病变和血液学毒性发生率稍高，但可以接受^[31]。基于该试验结果，PolaV 获得 FDA 批准用于治疗 R/R DLBCL 患者。另一项 I b/II 期试验纳入了 57 名 R/R DLBCL 患者，探索 PolaV、Venetoclax 和利妥昔单抗三药联合无化疗方案的疗效和耐受性。结果显示 ORR 和 CR 率分别为 65% 和 31%，中位 DOR 为 5.8 个月，导致任何药物剂量减少或间断的 AE 发生率分别为 18% 和 61%，后期有必要对该组合中的药物剂量做进一步优化^[32]。此外 PolaV 在 DLBCL 的一线治疗中也有探索，一项 I b/II 期研究报道了 PolaV 联合 R-CHP 或 G-CHP 方案一线治疗 DLBCL 患者，结果令人鼓舞，ORR 为 89%，CR 率为 77%^[33]。基于该研究结果，进一步的 III 期双盲 POLARIX 试验已经开始，以研究 PolaV-R-CHP 方案能否在某些 DLBCL 亚型中取得更好疗效。

3.2 CD19 ADCs

Loncastuximab tesirine(LT)是一种靶向 CD19 的抗体-药物偶联物，最近被批准用于 R/R NHL 患者，它包含靶向 CD19 的人源化单抗，可分割的二硫键接头和吡咯并苯二氮卓(pyrrolobenzodiazepine, PBD)二聚体。该药物结构中的细胞毒载荷为 PBD 二聚体，作用为靶向 DNA 微小凹槽，导致 DNA 焜基化。

在 I 期剂量扩展研究中，共纳入 183 名 R/R NHL 患者接受 LT 单药治疗，其中 137 名 R/R DLBCL 患者的结果显示 ORR 为 46%，CR 率为 27%，中位 DOR 为 5.4 个月^[34]。亚组分析结果显示，DLBCL、MCL 和 FL 患者的 ORR 分别为 42%、47% 和 79%，而老年 DLBCL 患者(≥75 岁)亚组 ORR 为 56%，这个结果值得关注。患者对治疗的总体耐受性良好，AE 主要为血液学毒性，可以通过延迟给药来控制。而且对于 R/R DLBCL 患者 LT 治疗起效时间快，仅 1.5 个月^[35]。另一项 II 期试验最新结果显示，145 名可评估的 r/r DLBCL 患者的 ORR 为 48%，CR 率为 24%，中位 DOR 为 10.3 个月，主要 AE 为中性粒细胞减少和肝损(3 级及以上的发生率分别为 26% 和 17%)。而且在接受过 CD19 CAR-T 治疗失败的患者中，ORR 仍有 46%。在双打击或三打击 DLBCL 患者中也观察到令人满意的疗效，ORR 和 CR 率均为 33%，中位 DOR 为 13.4 个月。此外，关于 LT 联合其他免疫化学治疗的临床研究也在进行中，如联合利妥昔单抗或 BTK 抑制剂-伊布替尼(NCT04384484)。

3.3 CD22 ADCs

CD22 仅表达于成熟的 B 细胞，参与多种信号通路的调节，因此 CD22 也可以作为 B 细胞淋巴瘤的治疗靶标。Inotuzumab Ozogamicin(InO)由人源化抗 CD22 IgG4 单抗，通过腙

接头和细胞毒载荷加利车霉素(Calicheamicin)衍生物链接组成,已于 2021 年获得 FDA 批准。InO 虽然在早期的一些临床研究中展示出一定疗效,但并没有在扩大样本的后续临床试验中获得阳性结果。Ⅲ期试验结果显示,InO 联合利妥昔单抗(InO-R)与利妥昔单抗联合苯达莫司汀(bendamustine, BR)或吉西他滨(gemcitabine, GR)比较,2 组之间的 ORR、PFS 及 OS 没有差异^[36]。另一种 CD22 ADC 药物 Pinatumumab Vedotin (PinaV) 类似于 PolaV,其细胞毒载荷也是 MMAE。在针对 R/R DLBCL 患者的Ⅱ期 ROMULUS 研究中 PinaV 联合利妥昔单抗治疗组取得不错疗效(ORR 57%, CR 率 24%),与 PolaV-R 组疗效相当。然而,PinaV 组的 5 级 AE 发生率高达 21%,一半以上为感染,限制了该药物的进一步使用^[30]。最近,一种新型 CD22 ADC(Trph-222)可以有效地靶向 CD22 表面受体,并将有毒的药物细胞导入导致肿瘤细胞死亡。这是一个重要的发展,因为它减少了化疗剂量,并减少了不良反应。此外,它还能够有效地扩大抗原表位,增加抗原接受性。其细胞毒载荷为抗有丝分裂剂——美登素,这使得 Trph-222 成为一种理想的治疗选择,因为它可以实现最大限度的剂量效能。Ⅰ期研究显示 8 名可评估的 R/R DLBCL 患者中有只有 1 名获得 CR^[37]。总体而言尚无疗效可靠且安全的 CD22 ADC 用于临床。

3.4 CD30 ADCs

CD30 是一种跨膜糖蛋白,属于肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)受体超家族,在一小部分活化的 B 淋巴细胞和 T 淋巴细胞上表达。由于 CD30 在癌细胞上选择性高表达,CD30 作为基于抗体治疗的靶点备受关注。Brentuximab Vedotin (BV) 为一种靶向 CD30 的 ADC,其结构与 PolaV 类似,通过重组嵌合 IgG1 共价地连接抗微管药物单甲基澳瑞他汀 E 发挥作用,尚未获得 FDA 批准。BV 在霍奇金淋巴瘤(hodgkin lymphoma, HL) 和 CD30⁺ 的 T 细胞淋巴瘤应用较多,而且取得了不错疗效^[38-39]。然而,也有不少研究将 BV 应用到 R/R DLBCL 患者的治疗中。一项Ⅰ期试验的数据显示,37 名入组的 R/R DLBCL 患者接受 BV 联合来那度胺治疗,总 ORR 为 57%,CD30 阳性亚组的 ORR 为 73%^[40]。因该结果令人鼓舞,已开启了 BV 联合 R2(来那度胺+利妥昔单抗)对比 R2 方案的Ⅲ期临床试验(NCT04404283)。有研究显示 BV 联合免疫检查点抑制剂有可能提高疗效,BV 联合 Nivo(PD-1 抑制剂)方案治疗复发难治原发纵隔 B 细胞淋巴瘤(R/R PMBCL)患者疗效显著,且优于单独使用 Nivo 或 BV^[41]。此外,BV 联合 R-CHP 方案用于一线治疗 CD30 阳性 B 细胞淋巴瘤,6 个周期后可评估 29 名患者(包括 PMBCL 22 人、DLBCL 5 人、GZL 2 人)疗效分析,ORR 为 100%,CR 率为 86%,2 年 PFS 和 OS 率分别为 85% 和 100%。疗效值得肯定,对于复发风险高的患者,基于 BV 的疗法可能成为有效且安全的治疗选择^[42]。

3.5 其他靶点 ADCs

除上述 ADCs 外,还有针对不同靶点的其他 ADCs 尝试用于 DLBCL 的治疗,有些因为疗效不佳或不良反应太大难以进一步用于临床,有些目前可能还处于临床前研究阶段。

比如 CD19 ADCs 中的 Coltuximab Ravtansine 和 Denintuzumab Mafodotin,在针对 R/R DLBCL 患者的临床研究中未获得首要目标,疗效不尽如人意^[43]。而 CD20 ADC 药物 sMT-3724 在单药治疗进展期 R/R DLBCL 的Ⅰ期临床试验中展示出一定疗效^[44],ORR 为 30%,进一步和来那度胺联合治疗的临床试验也在进行中^[45]。其他还有靶向 CD70、CD74、ROR1 等多种 ADCs 正在研发和临床试验中,相信不久的将来会有更多 ADCs 供 DLBCL 患者选择。

4 总结及展望

随着对 DLBCL 发病机制及肿瘤免疫微环境研究的不断深入,免疫疗法改变了 R/R DLBCL 的治疗前景。抗体类药物作为免疫疗法的重要组成部分,从传统利妥昔单抗发展到 BiTEs、ADCs 等更复杂的抗体类药物。该领域取得了突破性进展,但仍存在许多挑战,包括耐药性和 AE 方方面的问题。

传统单抗经过几十年的发展,从制备工艺到临床应用都非常成熟,药物安全性以及对 AE 的处理也已非常成熟,因此对于大多数 DLBCL 患者的一线治疗,还是以选择传统单抗为主。但传统单抗受限于其结构过于简单、免疫杀伤作用有限。随着生物工程技术的进步,bsAb、ADCs 等新一代抗体类药物通过其更复杂的结构升级,从而发挥出更强大的免疫杀伤或靶向细胞毒作用。

BiTEs 通过结构上的巧妙设计,相比传统单抗增加 1 个抗原结合位点,同时结合肿瘤靶细胞和发挥免疫杀伤效应的 T 细胞,使两者发生有效接触,从而实现细胞特异性免疫攻击。BiTEs 与 CAR-T 细胞治疗在作用机制上有所类似,但也存在诸多不同,存在各自的优势和不足。BiTEs 的优势,一是使用方便。BiTEs 为随时可以使用的成品药,而 CAR-T 还需要采集患者自身细胞后进行制备,一般需要花费几周。二是副作用小。其 CRS 和神经毒性都明显小于 CAR-T 细胞。而且不同于 CAR-T 细胞输注前还需要预处理化疗,白细胞减低时间较长。BiTEs 直接输注,感染的风险更小。但是其不足在于往往需要长疗程多次输注,而远期疗效不太确定。而 CAR-T 细胞一般只做一次性输注,而且部分患者在接受 CAR-T 治疗后可以长期无病生存,甚至获得临床治愈。此外,根据本综述报道的临床试验,BiTEs 单药和联合其他药物在 R/R DLBCL 治疗中展示出令人欣喜的疗效,目前 BiTEs 主要用于高危或经多线治疗失败的患者。BiTEs 的 AE 与其他非细胞疗法(包括传统单抗及 ADCs)有很大不同,主要包括 CRS、免疫效应细胞相关神经毒性综合征(immune effector cell associated neurotoxicity syndrome, ICANS)、燃瘤反应等,临床医生有待进一步熟悉 CRS 的识别、分类和管理,这样才能更好地将 BiTEs 应用到广泛的临床实践中。此外,在双抗的基础上还发展出结构更复杂的四抗 GNC-038,该药物靶向 CD19、CD3、PD-L1 和 4-1BB 4 个抗原,可激活 T 细胞的第一信号和第二信号,靶向 CD19、PD-L1 杀伤 B 细胞肿瘤,预期具有更强的抗肿瘤效应,但 AE 方面也同样令人关注,其临床试验(NCT04606433)正在进行中。

ADCs 结构上的优势使其兼具免疫杀伤和靶向细胞毒作用,在保留强大抗肿瘤效应的同时避免了明显的全身化疗毒性,因此特别适合用于老年或身体状况不能耐受标准强度化疗的患者。新开发的 ADCs 将从抗体、化学接头和细胞毒载荷各组成部分的优化设计着手,进一步改进其肿瘤特异性、脱靶毒性和有效载荷效力,未来 ADCs 必将在 DLBCL 的治疗中发挥更加重要的作用。未来 ADCs 有效载荷的创新将会有效克服耐药,从经典的细胞毒性药物转化为其他结构,如免疫治疗药物^[46]。同时,生产工艺的改进也能有效提升 ADCs 效力,通过无细胞蛋白质合成法在 1 个或多个设定的位点引入有效载荷,有助于开发出更均质、更稳定和毒性更低的 ADCs^[47]。

DLBCL 是一种高度异质性的疾病,具有不同的临床表现和治疗反应。尽管近年来已经探索出几种新的分子亚型分类系统,但约有一半的患者无法分类为特定的亚型,这些分子亚型想要在常规临床实践中得以应用并指导治疗还有很长的路要走。目前尚未发现 DLBCL 统一的驱动基因病理改变,因此传统的小分子靶向抑制剂或表观遗传修饰药物,其单药治疗是不可能治愈 DLBCL 的。而无视分子靶点和信号通路异常的免疫疗法成为治疗 R/R DLBCL 的重要补充。如何将这些新的治疗方法和药物最优地组合在一起,将是继续探索和解决的难题。例如筛选具有潜在协同作用的药物有助于设计联合用药的临床试验。此外,当具有不同作用机制的新药一起使用时,应考虑潜在的叠加毒性,特别是用于 DLBCL 的很多靶向药特异性不好,且存在难以避免的脱靶效应。虽然想要治愈所有的 DLBCL 任重道远,但随着大量临床试验数据的积累,一定能探索出针对新一代抗体靶向治疗,其他免疫治疗、分子靶向治疗以及传统化疗药物的最佳组合,推动 DLBCL 患者的精准治疗。

参 考 文 献

- [1] Chow VA, Shadman M, Gopal AK. Translating anti-CD19 CAR T-cell therapy into clinical practice for relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma[J]. *Blood*, 2018, 132(8):777–781.
- [2] Papageorgiou SG, Thomopoulos TP, Katagas I, et al. Prognostic molecular biomarkers in diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era and their therapeutic implications[J]. *Ther Adv Hematol*, 2021, 12: 20406207211013987.
- [3] Kambhampati S, Hunter B, Varnavski A, et al. Ofatumumab, etoposide, and cytarabine intensive mobilization regimen in patients with high-risk relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma undergoing autologous stem cell transplantation[J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2021, 21(4):246–256. e2.
- [4] van Imhoff GW, McMillan A, Matasar MJ, et al. Ofatumumab versus rituximab salvage chemoimmunotherapy in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: the ORCHARRD study[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(5):544–551.
- [5] O'Nions J, Townsend W. The role of obinutuzumab in the management of follicular lymphoma[J]. *Future Oncol*, 2019, 15 (31) : 3565–3578.
- [6] Sehn LH, Martelli M, Trněný M, et al. A randomized, open-label, Phase III study of obinutuzumab or rituximab plus CHOP in patients with previously untreated diffuse large B-cell lymphoma: final analysis of GOYA[J]. *J Hematol Oncol*, 2020, 13(1):71.
- [7] Makita S, Tobinai K. Antibody therapy targeting CD19 for B-cell non-Hodgkin's lymphoma[J]. *Ann Oncol*, 2018, 29(5):1086–1089.
- [8] Düll J, Topp M, Salles G. The use of tafasitamab in diffuse large B-cell lymphoma[J]. *Ther Adv Hematol*, 2021, 12:20406207211027458.
- [9] Salles G, Duell J, González Barca E, et al. Tafasitamab plus lenalidomide in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (L-MIND): a multicentre, prospective, single-arm, phase 2 study[J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(7):978–988.
- [10] Voso MT, Falconi G, Fabiani E. What's new in the pathogenesis and treatment of therapy-related myeloid neoplasms[J]. *Blood*, 2021, 138(9):749–757.
- [11] Chao MP, Takimoto CH, Feng DD, et al. Therapeutic targeting of the macrophage immune checkpoint CD47 in myeloid malignancies[J]. *Front Oncol*, 2019, 9:1380.
- [12] Advani R, Flinn I, Popplewell L, et al. CD47 blockade by Hu5F9-G4 and rituximab in non-Hodgkin's lymphoma[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(18):1711–1721.
- [13] Balzarotti M, Magagnoli M, Canales MÁ, et al. A phase Ib, open-label, dose-escalation trial of the anti-CD37 monoclonal antibody, BI 836826, in combination with gemcitabine and oxaliplatin in patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma[J]. *Invest New Drugs*, 2021, 39(4):1028–1035.
- [14] Coloma MJ, Morrison SL. Design and production of novel tetravalent bispecific antibodies[J]. *Nat Biotechnol*, 1997, 15(2):159–163.
- [15] Kufer P, Lutterbuse R, Baeuerle PA. A revival of bispecific antibodies[J]. *Trends Biotechnol*, 2004, 22(5):238–244.
- [16] Wang SH, Chen K, Lei Q, et al. The state of the art of bispecific antibodies for treating human malignancies[J]. *EMBO Mol Med*, 2021, 13(9):e14291.
- [17] Curran E, O'Brien M. Role of blinatumomab, inotuzumab, and CAR T-cells: which to choose and how to sequence for patients with relapsed disease[J]. *Semin Hematol*, 2020, 57(3):157–163.
- [18] Coyle L, Morley NJ, Rambaldi A, et al. Open-Label, phase 2 study of blinatumomab as second salvage therapy in adults with relapsed/refractory aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma[J]. *Leuk Lymphoma*, 2020, 61(9):2103–2112.
- [19] Viardot A, Hess G, Bargou RC, et al. Durability of complete response after blinatumomab therapy for relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma[J]. *Leuk Lymphoma*, 2020, 61(11):2767–2770.
- [20] Dufner V, Sayehli CM, Chatterjee M, et al. Long-term outcome of patients with relapsed/refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma treated with blinatumomab[J]. *Blood Adv*, 2019, 3(16):2491–2498.
- [21] Poh C, Frankel P, Ruel C, et al. Blinatumomab/lenalidomide in relapsed/refractory non-Hodgkin's lymphoma: a phase I California cancer consortium study of safety, efficacy and immune correlative analysis [J]. *Blood*, 2019, 134:760.
- [22] Schuster SJ, Bartlett NL, Assouline S, et al. Mosunetuzumab induces complete remissions in poor prognosis non-Hodgkin lymphoma patients, including those who are resistant to or relapsing after chimeric

- antigen receptor T-cell (CAR-T) therapies, and is active in treatment through multiple lines[J]. *Blood*, 2019, 134:6.
- [23] Matasar Matthew J, Yoon CC, Hyun YD, et al. Subcutaneous mosunetuzumab in relapsed or refractory B-cell lymphoma: promising safety and encouraging efficacy in dose escalation cohorts[J]. *Blood*, 2020, 136(Suppl 1):45–46.
- [24] Olszewski AJ, Avigdor A, Babu S, et al. Single-agent mosunetuzumab is a promising safe and efficacious chemotherapy-free regimen for elderly/unfit patients with previously untreated diffuse large B-cell lymphoma[J]. *Blood*, 2020, 136:43–45.
- [25] Phillips Tytel J, Olszewski Adam J, Javier M, et al. Mosunetuzumab, a novel CD20/CD3 bispecific antibody, in combination with CHOP confers high response rates in patients with diffuse large B-cell lymphoma[J]. *Blood*, 2020, 136(Suppl 1):37–38.
- [26] Martin H, Carmelo CS, Emmanuel B, et al. Glofitamab step-up dosing induces high response rates in patients with hard-to-treat refractory or relapsed non-Hodgkin lymphoma[J]. *Blood*, 2020, 136 (Suppl 1):46–48.
- [27] Rajat B, Allan John N, Arnason Jon E, et al. Odranextamab (REGN1979), a human CD20 × CD3 bispecific antibody, induces durable, complete responses in patients with highly refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma, including patients refractory to CAR T therapy[J]. *Blood*, 2020, 136(Suppl 1):42–43.
- [28] Hutchings M, Mous R, Clausen MR, et al. Subcutaneous epcoritamab induces complete responses with an encouraging safety profile across relapsed/refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma subtypes, including patients with prior CAR-T therapy: updated dose escalation data [J]. *Blood*, 2020, 136:45–46.
- [29] Schuster SJ. Bispecific antibodies for the treatment of lymphomas: promises and challenges[J]. *Hematol Oncol*, 2021, 39(Suppl 1): 113–116.
- [30] Morschhauser F, Flinn IW, Advani R, et al. Polatuzumab vedotin or pinatuzumab vedotin plus rituximab in patients with relapsed or refractory non-Hodgkin lymphoma: final results from a phase 2 randomised study (ROMULUS) [J]. *Lancet Haematol*, 2019, 6 (5): e254–e265.
- [31] Sehn LH, Herrera AF, Flowers CR, et al. Polatuzumab vedotin in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(2):155–165.
- [32] Giuseppe G, Paula M, Phillips Tytel J, et al. Polatuzumab vedotin plus venetoclax with rituximab in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma: primary efficacy analysis of a phase I_b/II study[J]. *Blood*, 2020, 136(Suppl 1):45–47.
- [33] Tilly H, Morschhauser F, Bartlett NL, et al. Polatuzumab vedotin in combination with immunochemotherapy in patients with previously untreated diffuse large B-cell lymphoma: an open-label, non-randomised, phase 1b–2 study[J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20 (7): 998–1010.
- [34] Hamadani M, Radford J, Carlo-Stella C, et al. Final results of a phase 1 study of loncastuximab tesirine in relapsed/refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma[J]. *Blood*, 2021, 137(19):2634–2645.
- [35] Caimi Paolo F, Z Ai WY, Pablo AJ, et al. Efficacy and safety of loncastuximab tesirine (ADCT-402) in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma[J]. *Blood*, 2020, 136(Suppl 1):35–37.
- [36] Dang NH, Ogura M, Castaigne S, et al. Randomized, phase 3 trial of inotuzumab ozogamicin plus rituximab versus chemotherapy plus rituximab for relapsed/refractory aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma[J]. *Br J Haematol*, 2018, 182(4):583–586.
- [37] Hernandez-Ilizaliturri Francisco J, Flinn Ian W, John K, et al. A phase I pharmacokinetic (PK) and safety study of trph-222 in patients with relapsed/refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma (R/R NHL): dose-escalation results[J]. *Blood*, 2020, 136(Suppl 1):41–42.
- [38] Shea L, Mehta-Shah N. Brentuximab vedotin in the treatment of peripheral T cell lymphoma and cutaneous T cell lymphoma[J]. *Curr Hematol Malig Rep*, 2020, 15(1):9–19.
- [39] Makita S, Maruyama D, Tobinai K. Safety and efficacy of brentuximab vedotin in the treatment of classic Hodgkin lymphoma[J]. *Onco Targets Ther*, 2020, 13:5993–6009.
- [40] Bartlett NL, Yasenachak CA, Ashraf KK, et al. Brentuximab vedotin in combination with lenalidomide and rituximab in subjects with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) [J]. *Hematol Oncol*, 2021, 39(Suppl 2):14.
- [41] Zinzani PL, Santoro A, Gritti G, et al. Nivolumab combined with brentuximab vedotin for relapsed/refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma: efficacy and safety from the phase II CheckMate 436 study[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(33):3081–3089.
- [42] Svboda J, Bair SM, Landsburg DJ, et al. Brentuximab vedotin in combination with rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisone as frontline treatment for patients with CD30-positive B-cell lymphomas[J]. *Haematologica*, 2021, 106(6):1705–1713.
- [43] Trněný M, Verhoef G, Dyer MJ, et al. A phase II multicenter study of the anti-CD19 antibody drug conjugate coltuximab ravtansine (SAR3419) in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma previously treated with rituximab-based immunotherapy[J]. *Haematologica*, 2018, 103(8):1351–1358.
- [44] Fanale MA, Hamlin PA, Park SI, et al. Safety and efficacy of anti-CD20 immunotoxin MT-3724 in relapsed/refractory (R/R) B-cell non-Hodgkin lymphoma (NHL) in a phase I study[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36 (Suppl 15):7580.
- [45] Burnett C, Strack T, Lehner T, et al. A phase 2a open-label study to investigate safety and tolerability (including the MTD), efficacy, pharmacokinetics, pharmacodynamics and immunogenicity of MT-3724 in combination with gemcitabine and oxaliplatin in subjects with relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma[J]. *Blood*, 2019, 134:5322.
- [46] Kozako T, Aikawa A, Ohsugi T, et al. High expression of NAMPT in adult T-cell leukemia/lymphoma and anti-tumor activity of a NAMPT inhibitor[J]. *Eur J Pharmacol*, 2019, 865:172738.
- [47] Dondapati SK, Stech M, Zemella A, et al. Cell-free protein synthesis: a promising option for future drug development[J]. *BioDrugs*, 2020, 34(3):327–348.

(责任编辑:唐秋姗)