

·学术速递·

## 《新型抗CD38单克隆抗体治疗免疫性血小板减少症》解读

## Comments on “A Novel Anti-CD38 Monoclonal Antibody for Treating Immune Thrombocytopenia”

孙婷(Sun Ting)<sup>1</sup>, 张磊(Zhang Lei)<sup>1,2,3\*</sup>

1. 中国医学科学院血液病医院(中国医学科学院血液学研究所), 血液与健康全国重点实验室, 国家血液系统疾病临床医学研究中心, 细胞生态海河实验室, 天津市血液病基因治疗研究重点实验室, 中国医学科学院血液病基因治疗重点实验室, 天津 300020

2. 天津医学健康研究院, 天津 301600

3. 中国医学科学院北京协和医学院群医学及公共卫生学院, 北京 100730

1.State Key Laboratory of Experimental Hematology, National Clinical Research Center for Blood Diseases, Haihe Laboratory of Cell Ecosystem, Tianjin Key Laboratory of Gene Therapy for Blood Diseases, CAMS Key Laboratory of Gene Therapy for Blood Diseases, Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Tianjin 300020, China.

2.Tianjin Institutes of Health Science, Tianjin 301600, China.

3.School of Population Medicine and Public Health, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100730, China.

**编者按** 本文最初发表在2024年《New England Journal of Medicine》上,发表后引起业内广泛关注。本文文章题录为:Chen Y, Xu Y, Li H, et al. A Novel Anti-CD38 Monoclonal Antibody for Treating Immune Thrombocytopenia. N Engl J Med.[J]. 2024 Jun 20;390(23):2178-2190。该研究首次通过前瞻性的临床试验证实了新型CD38单抗治疗免疫性血小板减少症(immune thrombocytopenia, ITP)的安全性和有效性,并全面评估了ITP患者经CD38单抗治疗后的免疫状态改变,为ITP患者提供了一种极具应用前景的新型治疗选择。现在,作者将再次通过佳文解读的方式来阐述这一研究。

**关键词** 免疫性血小板减少症;抗CD38单克隆抗体;安全性;疗效

[中图分类号] R558.2

[文献标志码] A

[文章编号] 1009-6213(2024)06-0253-07

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6213.2024.06.001



**【专家简介】**张磊,主任医师、博士生导师、临床医学专业。现任中国医学科学院血液病医院(中国医学科学院血液学研究所)副书记、血栓与止血诊疗中心副主任、血液与健康全国重点实验室副主任、国家血液系统疾病临床医学研究中心副主任、天津市暨中国医学科学院血液病基因治疗研究重点实验室主任,《Global Medical Genetics》主编,《中华血液学杂志》编辑委员,《血栓与止血学》常务编委。从事血液系统疾病基础和临床研究工作,取得了具有影响力的成果,在N Engl J Med、Blood、Lancet Haematol等专业期刊发表通讯作者SCI 60余篇,获授权发明专利7项。主持国家科技重大专项、基金委重点项目等各类科研项目20余项,荣获国家科技创新领军人才“万人计划”、国家卫生健康突出贡献中青年专家等称号。

## 1 研究背景

免疫性血小板减少症(immune thrombocytopenia, ITP)既往亦称特发性血小板减少性紫癜,是一种获

得性自身免疫性出血性疾病,约占出血性疾病总数的1/3。血小板计数低于 $100 \times 10^9/L$ 和出血风险增加是其主要特征。笔者通过前瞻性的临床试验首次探究了新型CD38单抗治疗ITP的安全性和有效

\*通讯作者:张磊,邮箱:zhanglei1@ihcams.ac.cn

性<sup>[1]</sup>。ITP 可见于不同年龄阶段的患者,成人 ITP 的年发病率为 2~4/10 万<sup>[2]</sup>,育龄期女性发病率高于同年龄组男性,60 岁以上老年人是该病的高发群体。ITP 患者住院风险增加,易疲劳,健康相关生活质量显著降低。ITP 的临床表现主要为出血,包括皮肤和黏膜出血(出血程度主要取决于血小板计数),严重内脏出血以及致命性颅内出血,危及患者生命。通常认为当血小板计数小于  $30 \times 10^9/L$  时将会增加自发性出血的风险,成人 ITP 中,大多数致死性出血事件发生于患者血小板计数低于  $30 \times 10^9/L$  时<sup>[3]</sup>。

ITP 的传统一线疗法包括糖皮质激素和免疫球蛋白。大多数 ITP 患者对糖皮质激素治疗具有初始应答,但约 1/3 的患者会出现复发<sup>[4]</sup>。此外,持续应用糖皮质激素副作用大,因此不建议长期使用<sup>[5]</sup>。促血小板生成素/促血小板生成素受体激动剂(rhTPO/TPO-RA)、CD20 单抗和脾切除通常用作二线治疗,但是个体之间反应差异较大。约 20%~30% 的患者对一线和二线治疗反应率低或无反应,并可能发展为复发/难治性 ITP<sup>[6,7]</sup>。

ITP 的发病机制错综复杂,其中的关键环节是机体对血小板自身抗原的免疫耐受丧失,从而产生抗血小板的自身抗体,进而导致抗体介导的血小板破坏增多和巨核细胞生成血小板减少。CD8<sup>+</sup> T 细胞在 ITP 发病机制中的作用也日益突显<sup>[8]</sup>。既往研究在利妥昔单抗治疗后的 ITP 患者脾脏内检测到抗血小板特异性浆细胞的存在<sup>[9]</sup>。这些长寿命浆细胞还可以迁移并长期驻留在骨髓中,持续产生致病性抗体,在免疫应答中扮演重要角色<sup>[10]</sup>,这也被认为是仅通过清除 CD20<sup>+</sup> B 细胞无法实现 ITP 患者持久临床获益的一个重要原因。

CD38 是一种 II 型糖蛋白,具有胞外酶功能,在浆母细胞、短寿命浆细胞和长寿命浆细胞表面以及活化的 B 细胞、T 细胞、自然杀伤(natural killer, NK)细胞和髓系细胞中高度表达<sup>[11]</sup>。已有多项应用抗 CD38 单克隆抗体治疗自身免疫病的临床研究正在进行中。例如,CD38 单抗同类药物菲泽妥单抗在治疗包括膜性肾病、系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)等在内的免疫性疾病中的临床试验正在同步开展中。达雷妥尤单抗在治疗难治性 ITP 中亦有报道,11 例患者中有 7 例使用达雷妥尤单抗治疗后达到完全缓解,1 例患者在治疗开始后 3 个月复发,其余患者维持缓解至少 6~20 个月无

复发;在不良反应方面,仅 1 例患者在达雷妥尤单抗治疗 4 周后因肺部感染住院,其余患者均无严重不良反应<sup>[12,13]</sup>。CM313 是一种新型人源化抗 CD38 单克隆抗体,其独特的互补决定区序列与达雷妥尤单抗不同。临床前研究显示,CM313 能够通过 Fc 受体依赖性机制杀伤肿瘤细胞,没有观察到与药物相关的不良反应或脱靶效应,副作用小。鉴于自身反应性长寿命浆细胞可能是导致 ITP 治疗失败的关键因素之一,使用 CM313 通过靶向 CD38 分子清除包括短寿命浆细胞和长寿命浆细胞在内的抗体分泌细胞可能为 ITP 治疗提供新的获益。

## 2 研究概述

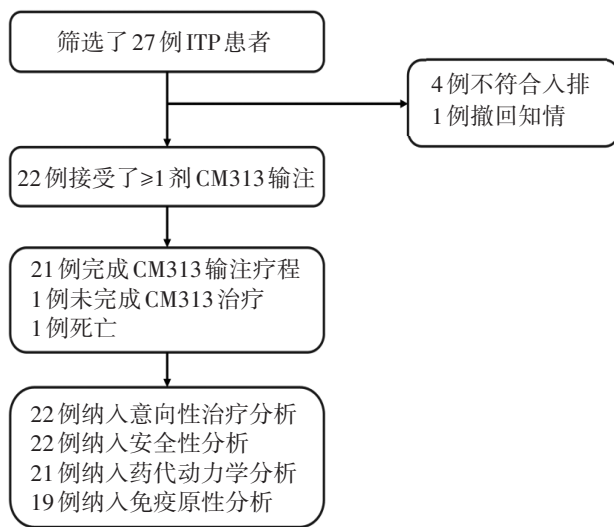
### 2.1 研究方案

本研究是一项使用新型抗 CD38 单克隆抗体“CM313”治疗免疫性血小板减少症的单臂、开放性 1/2 期临床研究,主要入选标准为:① 年龄  $\geq 18$  周岁,性别不限;② 临床诊断为 ITP  $\geq 3$  个月;首次给予研究药物前 48 h 内血小板计数  $< 30 \times 10^9/L$ ;③ 已接受过 ITP 一线标准治疗糖皮质激素治疗失败,且既往接受过指南规定的至少一种 ITP 二线治疗失败;④ 既往 ITP 的紧急治疗(例如:甲泼尼龙、血小板、丙种球蛋白输注)必须在首次给药前至少 2 周已结束。主要研究流程为:入组患者接受每周一次的 CD38 单抗(CM313)治疗(16 mg/kg,每周 1 次),共计 8 周,随后进入 16 周的观察随访期。研究的主要目的是评估新型 CD38 单抗“CM313”治疗 ITP 的安全性和有效性。安全性以不良事件的发生率及严重程度来评估,有效性以 8 周内连续 2 次血小板计数  $\geq 50 \times 10^9/L$  的患者比例作为主要评估指标。流式细胞术、酶联免疫吸附测定法和血浆蛋白组分析用于监测 ITP 患者和 ITP 被动小鼠模型的血清细胞因子浓度、免疫细胞百分比及免疫细胞生理变化。本研究在 2023 年 01 月 22 日至 2023 年 12 月 25 日期间筛选了 27 例 ITP 患者,其中 22 例被纳入研究并接受了 CM313 治疗(图 1)。

### 2.2 研究结果

#### 2.2.1 患者的基线人口统计学特征和疾病特征

22 例患者纳入研究,中位年龄为 36 岁[四分位距(interquartile range, IQR), 25~41],女性占比为 73%。中位 ITP 患病时间为 27.0 个月(IQR, 13.0~110.0),中位基线血小板计数为  $12.0 \times 10^9/L$  (IQR,



注:本研究筛选了27例ITP患者,其中22例被纳入研究并接受了CM313治疗以评估CD38单抗治疗ITP的安全性及疗效。

图1 研究流程简图

6.0~23.0)。45%的患者基线血小板计数 $<10 \times 10^9/L$ 。患者既往接受过的ITP疗法的中位数为4种(范围,3~7)。所有患者均接受过糖皮质激素、免疫球蛋白和血小板生成素受体激动剂治疗,分别有36%(18/22)和18%(4/22)的患者接受过利妥昔单抗治疗和脾切除术。血小板膜糖蛋白自身抗体阳性检出率为64%(14/22)(表1)。

**2.2.2 CM313治疗ITP安全性良好** 73%(16/22)的患者至少经历了一次治疗中出现的不良事件,多为1级或2级。药物相关不良事件中,输液相关反应较为常见,32%的患者发生了2级输液相关反应。所有输液相关反应均发生在第1次输注CM313期间,主要包括寒战(23%)、恶心(23%)和血压升高(14%),通过暂停CM313输注和使用糖皮质激素后减慢输液速度,所有输液相关反应均得到控制。除了输液相关反应,其他常见的不良事件包括上呼吸道感染(32%)、虚弱(18%)和高尿酸血症(14%)。1例患者(5%)发生了3级药物相关不良事件,表现为发热合并肛周感染,1例患者(患者9)肝酶水平升高,1例患者(患者22)发生5级颅内出血死亡,但均认为与CM313无关(表2)。

**2.2.3 CM313治疗ITP能够快速、持久提升患者血小板计数** 在8周治疗期间,95%的患者(21/22)实现了血小板计数连续两次或两次以上 $\geq 50 \times 10^9/L$ ,研究期间中位累积缓解持续时间为23周(IQR,17~24)(图2A)。开始治疗至血小板计数首次达到 $50 \times$

$10^9/L$ 的中位时间为1周(范围,1~3)(图2B)。第8周时,82%的患者(18/22)达到总体缓解(完全或部分缓解),第12周时这一比例上升至86%(19/22),但在第24周时下降至64%(14/22)(图2C)。此外,达到持久血小板应答(在最后8次血小板计数中,有6次或6次以上观察到血小板计数 $\geq 50 \times 10^9/L$ )的患者比例为64%(14/22)。此外,在8周治疗期间,21例患者实现了血小板计数连续两次或两次以上 $\geq 30 \times 10^9/L$ ,且比基线计数至少增加1倍,整个研究期间的中位累积缓解持续时间为24周(IQR,17~24)(图2A)。开始治疗至血小板计数首次达到 $30 \times 10^9/L$ ,且比基线计数至少增加一倍的中位时间为1周(范围,1~3)(图2B)。

2例患者(患者9和患者14)首次输注CM313之后血小板计数短暂增加,但在第3周和第4周分别回落到基线水平。随后,分别在第9周和第7周再次实现血小板计数 $\geq 50 \times 10^9/L$ ,并在之后的随访期内均保持在 $50 \times 10^9/L$ 以上。

出血患者比例从基线的68%(15/22)在第8周和第24周分别降低至5%(1/21)和10%(2/21)。在血小板计数连续两次或两次以上 $\geq 50 \times 10^9/L$ 的21例患者中,7例(33%)复发(图2C)。研究期间,9例患者(41%)有合并用药,其中大部分在CM313治疗后血小板计数改善而停止合并用药。

除1例患者(患者22)外,其他所有患者均达到主要疗效终点,即在接受第1剂CM313治疗后8周内,血小板计数实现连续两次或两次以上 $\geq 50 \times 10^9/L$ 。随访期间,抗膜糖蛋白Ib/IX抗体阳性的患者中有67%(4/6)复发,而Ib/IX抗体阴性但抗膜糖蛋白IIb/IIIa抗体阳性患者中有29%(2/7)复发。在第24周达到总体缓解的14例患者中,50%(7例患者)为膜糖蛋白自身抗体阳性,50%(7例患者)为阴性。

**2.2.4 免疫指标变化** 在CM313治疗前,ITP患者外周血中包括T淋巴细胞、B淋巴细胞、单核细胞和自然杀伤细胞(NK细胞)在内的多种免疫细胞上的CD38表达均高于健康人群,此外,ITP患者外周血中抗体分泌细胞的比例也较高。经CM313治疗后,这些免疫细胞表面的CD38表达显著减低,同时,免疫球蛋白水平、B细胞和T细胞增殖能力以及血浆颗粒酶B浓度持续下降,而血浆转化生长因子 $\beta 1$ 浓度则有所升高。CM313治疗后,B细胞或T细胞比例、分布或凋亡情况并没有显著改变。

表 1 患者基线人口统计学特征和疾病特征

特征	患者(N=22)
中位年龄(IQR)/岁 <sup>a</sup>	36(25~41)
性别/[n(%)] <sup>b</sup>	
男性	6(27)
女性	16(73)
身体质量指数中位数(IQR) <sup>c</sup>	25.9(23.4~28.3)
ITP持续时间小位数(IQR)/月	27.0(13.0~110.0)
中位基线血小板计数(IQR)/(×10 <sup>9</sup> /L)	12.0(6.0~23.0)
基线血小板计数/[n(%)]	
<10×10 <sup>9</sup> /L	10(45)
10~<30×10 <sup>9</sup> /L	12(55)
出血,WHO出血评分1~4分/[n(%)]	15(68)
合并用药/[n(%)]	
糖皮质激素	1(5)
促血小板生成素受体激动剂 <sup>d</sup>	8(36)
既往接受ITP疗法的中位数(范围)	4(3~7)
既往接受的ITP疗法/[n(%)]	
糖皮质激素	22(100)
静脉输注免疫球蛋白	22(100)
血小板生成素受体激动剂 <sup>d</sup>	22(100)
利妥昔单抗	8(36)
脾切除术	4(18)
环孢素	7(32)
达那唑	4(18)
长春地辛	2(9)
血小板膜糖蛋白自身抗体/[n(%)] <sup>e</sup>	
血小板膜糖蛋白自身抗体Ⅱb/Ⅲa阳性	6(27)
血小板膜糖蛋白自身抗体Ⅰb/Ⅸ阳性	1(5)
血小板膜糖蛋白自身抗体Ⅱb/Ⅲa和Ⅰa/Ⅱa阳性	2(9)
血小板膜糖蛋白自身抗体Ⅱb/Ⅲa和Ⅰb/Ⅸ阳性	1(5)
血小板膜糖蛋白自身抗体Ⅱb/Ⅲa,Ⅰb/Ⅸ,和Ⅰa/Ⅱa阳性	4(18)
阴性	8(36)

注:<sup>a</sup> IQR表示四分位距,ITP表示免疫性血小板减少症,WHO表示世界卫生组织;<sup>b</sup> 性别是由参与者报告,选项为“男性”或“女性”;<sup>c</sup> 身体质量指数为体重(kg)除以身高(m)的平方;<sup>d</sup> 血小板生成素受体激动剂包括艾曲泊帕、海曲泊帕和阿伐曲泊帕;<sup>e</sup> 血小板膜糖蛋白自身抗体使用市售试剂盒(PakAutoassay, Immucor GTI Diagnostics)进行检测。

值得关注的是,CM313第一次治疗后,与血小板计数的快速上升一致,NK细胞计数,特别是CD56<sup>dim</sup>CD16<sup>+</sup>NK亚群,在CM313治疗后1周内迅速下降。此外,剩余单核细胞表面的CD32b(一种抑制性Fcγ受体)表达水平明显低于治疗前,但治疗后单核细胞的分布和其他活化Fcγ受体的表达则与治疗前相比没有显著差异。此外,为了探究抗CD38靶向治疗对巨噬细胞的影响,本研究还构建了ITP被动物模型,并进行了抗CD38单克隆抗体靶向干

预。结果显示,CD38单抗靶向干预后,虽然单核细胞和巨噬细胞总计数下降,但这一变化在统计学上并不显著。但是,CD38<sup>+</sup>单核细胞和巨噬细胞比例显著减少,尤其是CD38<sup>+</sup>巨噬细胞几乎消失。

### 2.3 研究意义

本研究前瞻性评估了新型抗CD38单克隆抗体CM313在ITP治疗中的安全性和有效性。结果显示,CM313治疗ITP安全性良好,并且能够快速、持久提升患者血小板水平。CM313除了通过清除ITP患者

表2 不良事件

不良事件	患者(n=22)				
	1级	2级	3级	4或5级	任何级别
	患者数(%)				
输液相关反应	0	7(32)	0	0	7(32)
感染					
上呼吸道感染*	1(5)	6(27)	0	0	7(32)
带状疱疹	0	1(5)	0	0	1(5)
肛周感染	0	0	1(5)†	0	1(5)
其他					
虚弱	4(18)	0	0	0	4(18)
高尿酸血症	3(14)	0	0	0	3(14)
低钾血症	2(9)	0	0	0	2(9)
月经量增多	2(9)	0	0	0	2(9)
头痛	2(9)	0	0	0	2(9)
丙氨酸转氨酶升高	1(5)	0	0	0	1(5)
天冬氨酸转氨酶升高	1(5)	0	0	0	1(5)
γ-谷氨酰胺转移酶升高	1(5)	0	0	0	1(5)
碱性磷酸酶升高	1(5)	0	0	0	1(5)
恶心	1(5)	0	0	0	1(5)
呕吐	1(5)	0	0	0	1(5)
腹泻	0	1(5)	0	0	1(5)
颅内出血	0	0	0	1(5)	1(5)

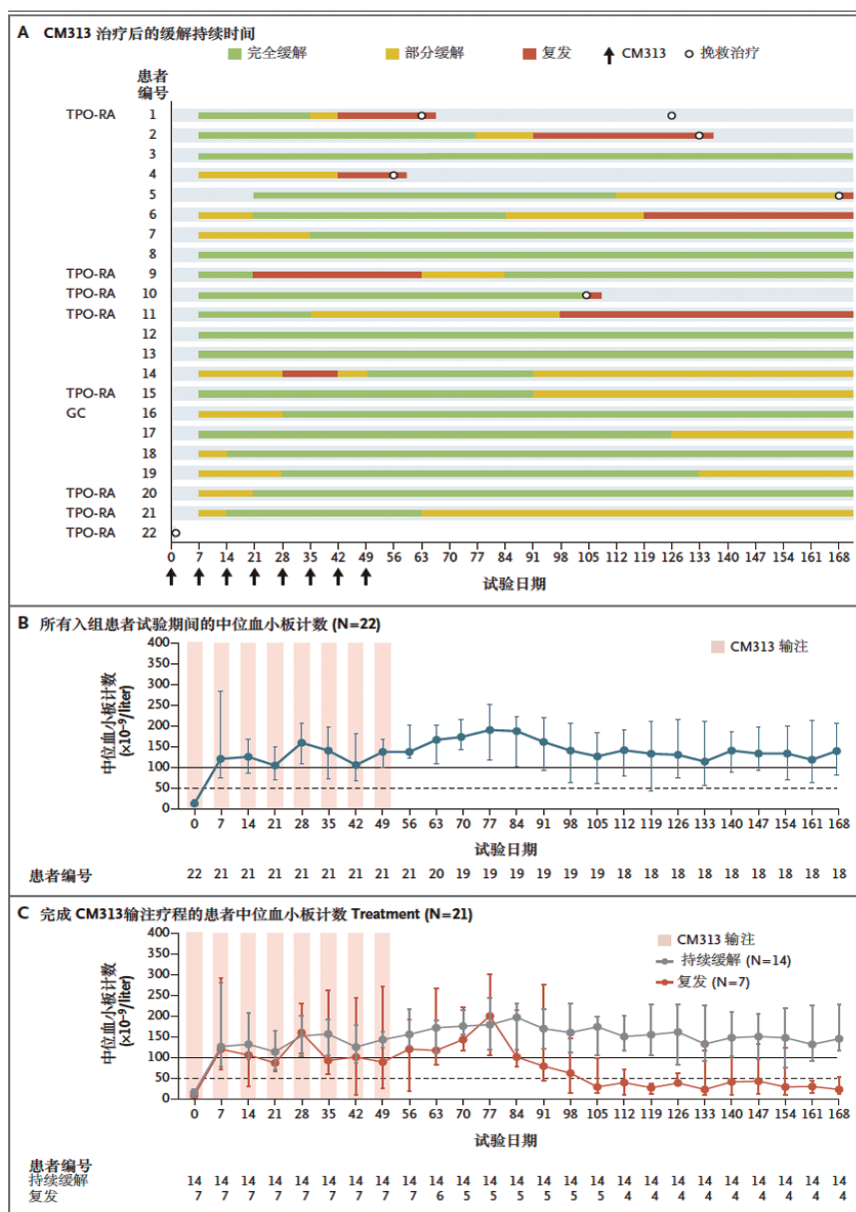
注:\* 1级上呼吸道感染包括流涕、咽炎和轻度咳嗽。2级上呼吸道感染包括发热(2例患者)、COVID-19(1例患者)以及发热合并COVID-19(3例患者)。† 1例患者(患者21)发生3级肛周感染并伴有发热,经过抗感染治疗后症状减轻。

体内的抗体分泌细胞,阻断抗体介导的血小板破坏获得持续治疗反应以外,还能通过抑制免疫介导的血小板破坏,迅速提升ITP患者的血小板水平,这可能与抑制抗体依赖性细胞介导的细胞毒作用有关。

在本研究中,不良反应以较低级别为主,且大多发生于第一次输注时。最常见的不良事件包括输液相关反应和上呼吸道感染。所有输液相关反应均为2级并在相应处理后缓解,患者可继续接受CM313输注。此外,8例患者中观察到9例次感染事件,其中1例为3级,这可能与CM313治疗后免疫球蛋白水平大幅下降导致感染风险增加有关,并且一些患者的免疫球蛋白水平在16周随访期后尚未恢复,这提示延长随访期的必要性。鉴于重度感染的潜在风险,尽管研究期内发生的重度感染数量有限,CM313治疗后可考虑间断性输注免疫球蛋白以预防感染发生。

获得足以预防出血的初始血小板反应,并实现持续的无治疗缓解仍是目前ITP治疗所面临的挑战。尽管目前ITP的治疗手段(如血小板生成素受体激动剂)能够使超过70%的患者获得缓解,但仅

有大约三分之一的患者能够实现持续缓解<sup>[14]</sup>。利妥昔单抗作为持续性或慢性ITP患者的常见治疗选择,其单药治疗的初始缓解率约为40%~50%,而持续缓解率在1年、2年和5年后分别降至38%、31%和21%<sup>[15]</sup>。在本研究中,95%的ITP患者在接受CM313治疗后血小板计数达到或超过 $50 \times 10^9/L$ ,且大多数患者在治疗开始后1周内就实现了缓解,中位缓解持续时间为23周。至研究结束时,超过一半的患者仍保持部分或完全缓解状态,且86%的持续缓解患者的血小板计数维持在 $50 \times 10^9/L$ 以上,显示出CM313在ITP治疗中的显著疗效。此外,CM313对那些接受过脾切除术、利妥昔单抗治疗失败或复发的患者,以及血小板膜糖蛋白自身抗体阴性的患者同样有效。在接受过脾切除术、利妥昔单抗治疗失败或复发的患者中,CM313的总体缓解率分别为75%和100%。本研究还发现,抗膜糖蛋白Ib/IX抗体阳性的患者对CM313的耐药性略高于Ib/IX抗体阴性但IIb/IIIa抗体阳性的患者,两组的复发率分别为67%和29%。但是,由于本研究样本量较小



注:入组患者接受每周1次的CM313治疗(16 mg/kg,每周1次),共计8周,随后进入16周的观察随访期。图A显示接受CM313输注患者的缓解持续时间泳道图。部分缓解定义为:血小板计数 $\geq 30 \times 10^9/\text{L}$ ,比基线计数至少增加1倍,并且没有出血。完全缓解定义为:血小板计数 $\geq 100 \times 10^9/\text{L}$ ,并且没有出血。复发定义为:在达到缓解后出现以下任何一种情况:血小板计数 $< 30 \times 10^9/\text{L}$ ,血小板计数比基线增加不到1倍,或有出血。合并用药在纵坐标轴左侧列出:包括血小板生成素受体激动剂(Thrombopoietin-receptor agonist, TPO-RA)或糖皮质激素(Glucocorticoids, GC)。患者22在首次输注CM313之后(第1天)死亡。箭头“↑”表示输注CM313。图B显示所有22例患者从开始CM313输注至24周试验期间的中位血小板计数。图C显示完成CM313输注疗程的患者的中位血小板计数,并根据持续缓解和复发进行分层。持续缓解定义为:在整个为期24周的研究期间维持连续缓解(血小板计数 $\geq 30 \times 10^9/\text{L}$ ,且比基线计数增加1倍)。缓解患者如血小板计数在连续两个以上观察时间点 $< 30 \times 10^9/\text{L}$ 则定义为复发。在CM313治疗期间(第0~56天),2例患者(患者9和患者14)的血小板计数出现短暂波动( $< 30 \times 10^9/\text{L}$ ),但因其后续80%以上的随访期间血小板计数均 $> 50 \times 10^9/\text{L}$ ,且无出血,仍被纳入持续缓解组。在图B和C中,“I”图形表示四分距(Interquartile range, IQR),水平实线表示血小板计数 $100 \times 10^9/\text{L}$ ,虚线表示血小板计数 $50 \times 10^9/\text{L}$ 。

图2 输注CM313之后的缓解持续时间和血小板计数变化过程

且采用了间接法检测抗血小板自身抗体<sup>[16]</sup>,未来尚需要进一步的大规模临床研究来验证这些发现。

在机制研究方面,本研究分析了ITP患者经

CD38单抗治疗后的外周血免疫状态变化,发现CM313能有效抑制淋巴细胞增殖和降低血清IgG水平,这表明它可能通过清除浆细胞来减少自身抗体

的产生,从而维持长期缓解,这与既往关于达雷妥尤单抗的研究结果一致<sup>[17]</sup>。此外,CM313治疗后,CD56<sup>dim</sup>CD16<sup>+</sup> NK细胞和单核细胞表面CD32b表达水平降低,可能与其通过下调抗体依赖性细胞毒性的方式促进血小板快速恢复有关。利用ITP被动小鼠模型,本研究还观察到注射抗CD38抗体后,小鼠体内CD38<sup>+</sup>单核细胞和巨噬细胞数量的显著减少,这与患者的情况相似。鉴于CD38是主要执行吞噬功能的M1型巨噬细胞的表面标志物<sup>[18]</sup>,这表明CM313可能通过降低M1型巨噬细胞的吞噬功能,减少巨噬细胞数量,从而快速提升血小板水平。

尽管CM313显示出良好的安全性和有效性,但本研究也存在一些局限性,如非随机、非对照的研究设计,随访周期较短,未构建ITP主动小鼠模型进行机制探讨,此外,预防性使用糖皮质激素也可能影响CM313的起效时间和疗效。尽管存在这些局限性,此项探索性研究为ITP患者提供了一种极具应用前景的新型治疗选择,能够快速、持久提升患者的血小板水平,安全有效,并有望为ITP及类似自身免疫性疾病的治疗模式带来新的变革,也为今后的研究提供了启示。评估CM313用于更大型ITP患者队列的随机、安慰剂对照试验正在进行中(在ClinicalTrials.gov注册号为NCT06199089)。

**作者贡献声明** 孙婷负责撰写文章,张磊负责修改文章语言并监督此项目

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] Chen Y, Xu Y, Li H, et al. A Novel Anti-CD38 Monoclonal Antibody for Treating Immune Thrombocytopenia [J]. *N Engl J Med*, 2024, 390(23):2178-2190.
- [2] Schoonen WM, Kucera G, Coalson J, et al. Epidemiology of immune thrombocytopenic purpura in the General Practice Research Database[J]. *Br J Haematol*, 2009, 145(2):235-244.
- [3] Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group [J]. *Blood*, 2009, 113(11):2386-2393.
- [4] Cooper N, Ghanima W. Immune Thrombocytopenia [J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(10):945-955.
- [5] Provan D, Stasi R, Newland AC, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia [J]. *Blood*, 2010, 115(2):168-186.
- [6] Provan D, Arnold DM, Bussel JB, et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia [J]. *Blood Adv*, 2019, 3(22):3780-3817.
- [7] Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia [J]. *Blood Adv*, 2019, 3(23):3829-3866.
- [8] Chow L, Aslam R, Speck ER, et al. A murine model of severe immune thrombocytopenia is induced by antibody- and CD8+ T cell-mediated responses that are differentially sensitive to therapy [J]. *Blood*, 2010, 115(6):1247-1253.
- [9] Mahévas M, Patin P, Huetz F, et al. B cell depletion in immune thrombocytopenia reveals splenic long-lived plasma cells [J]. *J Clin Invest*, 2013, 123(1):432-442.
- [10] Radbruch A, Muehlinghaus G, Luger EO, et al. Competence and competition: the challenge of becoming a long-lived plasma cell [J]. *Nat Rev Immunol*, 2006, 6(10):741-750.
- [11] Agarbati S, Benfaremo D, Viola N, et al. Increased expression of the ectoenzyme CD38 in peripheral blood plasmablasts and plasma cells of patients with systemic sclerosis [J]. *Front Immunol*, 2022, 13:1072462.
- [12] Ostendorf L, Burns M, Durek P, et al. Targeting CD38 with Daratumumab in Refractory Systemic Lupus Erythematosus [J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(12):1149-1155.
- [13] Crickx E, Audia S, Robbins A, et al. Daratumumab, an original approach for treating multi-refractory autoimmune cytopenia [J]. *Haematologica*, 2021, 106(12):3198-3201.
- [14] Kuter DJ, Newland A, Chong BH, et al. Romiplostim in adult patients with newly diagnosed or persistent immune thrombocytopenia (ITP) for up to 1 year and in those with chronic ITP for more than 1 year: a subgroup analysis of integrated data from completed romiplostim studies [J]. *Br J Haematol*, 2019, 185(3):503-513.
- [15] Deshayes S, Khellaf M, Zarour A, et al. Long-term safety and efficacy of rituximab in 248 adults with immune thrombocytopenia: Results at 5 years from the French prospective registry ITP-ritux [J]. *Am J Hematol*, 2019, 94(12):1314-1324.
- [16] Porcelijn L, Huiskes E, de Haas M. Progress and development of platelet antibody detection [J]. *Transfus Apher Sci*, 2020, 59(1):102705.
- [17] Canales-Herrerias P, Crickx E, Broketa M, et al. High-affinity autoreactive plasma cells disseminate through multiple organs in patients with immune thrombocytopenic purpura [J]. *J Clin Invest*, 2022, 132(12).
- [18] Covarrubias AJ, Kale A, Perrone R, et al. Senescent cells promote tissue NAD(+) decline during ageing via the activation of CD38(+) macrophages [J]. *Nat Metab*, 2020, 2(11):1265-1283.

(收稿日期:2024-10-20)

(本文编辑:钱婷婷;本文审校:叶絮)