

格菲妥单抗在治疗复发难治性弥漫大B细胞淋巴瘤中的研究进展

邓 璨, 马 瑞, 唐晓琼*

重庆医科大学附属第一医院血液内科, 重庆

收稿日期: 2026年2月6日; 录用日期: 2026年2月28日; 发布日期: 2026年3月12日

摘 要

复发难治性弥漫大B细胞淋巴瘤(Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma, R/R DLBCL)是一种预后差, 治疗手段有限的侵袭性非霍奇金淋巴瘤。目前, 除常规化疗与免疫靶向治疗外, 以双特异性抗体为代表的新型免疫疗法已成为重要的研究方向, 其中格菲妥单抗(Glofitamab)已在我国获批用于治疗R/R DLBCL。该药是一种具有独特2:1结构的CD20/CD3双特异性抗体, 可以高亲和力二价稳定结合B淋巴细胞表面的CD20, 同时介导CD20⁺ B细胞与CD3⁺ T细胞形成紧密免疫突触, 进而激活并重定向T细胞, 介导对肿瘤细胞的杀伤。多项国内外临床研究显示, 格菲妥单抗单药治疗可在多数患者中诱导深度且持久的缓解, 但部分患者仍面临疾病进展; 其在联合治疗方案中展现出更优疗效。在安全性方面, 主要不良事件如细胞因子释放综合征(Cytokine Release Syndrome, CRS)通过奥妥珠单抗预处理与剂量递增的给药方式已得到有效管理, 但感染与血液学毒性仍需密切关注。优化联合治疗策略、探索疗效预测标志物、耐药机制以及最佳治疗线数是未来研究的方向。本文旨在系统综述格菲妥单抗治疗R/R DLBCL的疗效及安全性, 以期为临床实践提供参考。

关键词

双特异性抗体, 格菲妥单抗, 复发难治性弥漫大B细胞淋巴瘤, 治疗策略

Clinical Research Progress on Glofitamab in the Treatment of Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell lymphoma

Can Deng, Rui Ma, Xiaoqiong Tang*

Department of Hematology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: February 6, 2026; accepted: February 28, 2026; published: March 12, 2026

*通讯作者。

文章引用: 邓璨, 马瑞, 唐晓琼. 格菲妥单抗在治疗复发难治性弥漫大 B 细胞淋巴瘤中的研究进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(3): 1916-1925. DOI: 10.12677/acm.2026.163978

Abstract

Relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma (R/R DLBCL) is an aggressive non-Hodgkin lymphoma with a poor prognosis and limited therapies. At present, novel bispecific antibodies such as glofitamab, which is approved in China for R/R DLBCL, represent a key therapeutic strategy beyond conventional chemotherapy and immunotherapy. As a CD20/CD3 bispecific antibody with a unique 2:1 structure, it binds to CD20 on B lymphocytes with high affinity, while mediating the formation of tight immune synapses between CD20⁺ B cells and CD3⁺ T cells to activate and redirect T cells for tumor lysis. Clinical studies indicate that single-agent glofitamab induces durable responses in a majority of patients, though some experience disease progression, and it performs better in combination regimens. Regarding safety, cytokine release syndrome (CRS) can be effectively controlled through pretreatment with obinutuzumab and dose escalation; however, attention should be paid to the risks of infections and hematologic toxicities. Future research should focus on optimizing combination approaches, identifying biomarkers of response, exploring resistance mechanisms, and determining optimal treatment sequences. This paper reviews the efficacy and safety of glofitamab in R/R DLBCL for clinical practice.

Keywords

Bispecific Antibody, Glofitamab, Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (R/R DLBCL), Therapeutic Strategy

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

弥漫大 B 细胞淋巴瘤(Diffuse Large B-Cell Lymphoma, DLBCL)是最常见的侵袭性非霍奇金淋巴瘤(Non-Hodgkin's Lymphoma, NHL), 具有高度异质性。约 60%的 DLBCL 患者经一线治疗 R-CHOP 等标准化方案获得完全缓解(Complete Response, CR), 但仍有 30%~40%的患者出现复发或难治(Relapsed/Refractory DLBCL, R/R DLBCL) 30%~40% [1], 此类患者对挽救性治疗应答有限, 预后极差, 尤其是不适合自体造血干细胞移植和 CAR-T (Chimeric Antigen Receptor T-Cell Immunotherapy, CAR-T)治疗或 CAR-T 治疗失败的患者, 据报道总生存期不到 7 个月[2], 面临着严峻的生存困境。随着精准医疗的发展, R/R DLBCL 的治疗格局发生巨大演变, 除传统放化疗、免疫治疗、分子靶向治疗外, 抗体偶联性药物(Antibody-Drug Conjugate, ADC)、CAR-T 细胞疗法、双特异性抗体等创新疗法已逐步进入临床实践, 带来生存获益。

CD20/CD3 双特异性单克隆抗体格菲妥单抗(Glofitamab)于 2023 年 3 月 25 日在加拿大首次获得批准, 用于治疗已接受治疗的成人 R/R DLBCL (非特指型, NOS)、滤泡性淋巴瘤所转化 DLBCL 或原发性纵隔 B 细胞淋巴瘤。同年 6 月, 美国 FDA 宣布加速批准格菲妥单抗上市用于 R/R DLBCL 治疗[3]。该药于 2023 年 11 月在中国成功获批上市, 为我国首个获批的双抗药物, 次年被正式纳入《CSCO 淋巴瘤诊疗指南(2024 年版)》用于治疗既往接受过至少二线系统性治疗的 R/R DLBCL 成年患者[4], 在临床中展现出了深度、持久的缓解效果。本文将以其独特的作用机制与药学特点为基础, 重点围绕其临床疗效与安全性展开系统评述, 并探讨其未来的研究方向。

2. 作用机制和药理学

2.1. 作用机制

双特异性 T 细胞结合(Bispecific T Cell Engager, BiTE)是一类基于生物工程的抗体分子,可同时识别肿瘤和效应 T 细胞表面的特定抗原[5]。格菲妥单抗是一种基于免疫球蛋白 G1 (Immune-Globulin G1, IgG1) Fc 结构的全长人源化靶向 CD20/CD3 (2:1)的 BiTE, 包含两个 CD20 结合结构域和一个 CD3 结合结构。该抗体结构的一条 Fab 臂由单个 CD20 结合位点组成,另一条 Fab 臂则以头尾融合方式连接了一个 CD20 结合位点和一个 CD3 Fab 区域,这样的独特分子结构一方面通过高亲和力与 B 淋巴细胞表面表达的 CD20 的二价稳定结合,另一方面介导了 CD20 阳性 B 细胞和 CD3 阳性 T 细胞间紧密免疫突触的形成,诱导 T 细胞活化和增殖、重定向 T 细胞至肿瘤靶细胞部位、促进细胞因子分泌和穿孔素、颗粒酶等细胞裂解蛋白释放,最终实现对恶性 B 淋巴细胞的特异性杀伤[6]。

值得关注的是,与高亲和力 CD20 结合域不同,格菲妥单抗的 CD3 结合域为单价低亲和力设计,可有效避免全身性、非特异性的过度免疫激活从而减少细胞因子释放综合征(Cytokine Release Syndrome, CRS)等相关副作用。此外,该 T 细胞结合域能够识别 T 细胞受体的信号传导亚基——CD3 ϵ 链,两者结合即可触发 T 细胞活化,此过程不依赖于 TCR 的特异性或 MHC 限制,也无需共刺激信号,极大地扩展了可被招募的 T 细胞池,使其在治疗因 MHC 下调或缺失而产生免疫逃逸的 DLBCL 时[7],具有关键的治疗优势。在临床前研究中,在 DLBCL 的人源化小鼠模型中,格菲妥单抗无论是单药治疗,还是联合其他免疫化疗药物,均能显著降低肿瘤负荷[6]。此外,格菲妥单抗更是展现出比传统 1:1 结构双特异性抗体强 40 倍的体外肿瘤细胞杀伤效力[8],这表明即使在既往或同步接受靶向 CD20 的单抗治疗后,该药物仍能在低抗原密度保持其抗肿瘤活性。

2.2. 药理学

2.2.1. 药代动力学(Pharmacokinetics, PK)

格菲妥单抗分子量为 197 kDa,经静脉输注给药,其血药浓度在输注结束时达到峰值,此后以双指数方式下降。格菲妥单抗的 PK 在 0.005 mg 至 30 mg 的剂量范围内呈线性和剂量比例关系,且多次给药未见时间依赖性变化或显著蓄积。在静脉给药后,药物中央分布容积为 3.34 L,接近血清总体积。外周分布容积为 2.35 L,群体药代动力学模型基于稳态清除率模拟的格菲妥单抗半衰期为 7.92 天(95% CI: 4.69, 11.90)[9],格菲妥单抗的清除不依赖于肝脏细胞色素 P450 酶系,主要通过全身性蛋白水解酶系统降解为小肽和氨基酸而实现[10]。有研究发现[11],在接受格菲妥单抗治疗的所有患者中均未检测到抗药物抗体。

针对特殊人群,群体药代动力学分析表明,在老年人群中(65 岁及以上)尚未观察格菲妥单抗与正常人群的 PK 差异;肌酐清除率及肾功能不全均不会影响 PK,在轻中度肾功能不全患者无需调整剂量,目前关于重度肾功能不全及儿童人群的 PK 数据仍在进一步研究中[9]。

2.2.2. 药效动力学(Pharmacodynamics, PD)

NCT03075696 研究表明[12],在首次输注格菲妥单抗后,所有 R/R NHL 患者外周血中的 CD8⁺和 CD4⁺ T 细胞数量均短暂且快速的减少,其下降程度呈现剂量依赖性,在 4~25 mg 剂量范围内最为显著,并于给药后约 6 小时达到最低点。这些减少的 T 细胞从外周血迁移而重定向到了肿瘤组织,在瘤内形成显著浸润,并伴随坏死区域的出现,产生精准抗肿瘤效应,且该效应在第 1 周期显著。首次输注后即可出现剂量依赖性的细胞因子升高,如 IFN- γ 、IL-6、IL-2 等,在输注结束时或之后几小时内达到峰值,但此反应在后续疗程中减弱。在用药剂量 ≥ 0.6 mg 首次输注后的第 8 天,外周血中可观察到 CD8⁺ T 细胞

的增殖与活化,并持续至少5个治疗周期。与此同时,外周血出现CD8⁺效应记忆T细胞和效应记忆再表达细胞的持续扩增,促进免疫记忆表型建立,具有长期控制肿瘤潜力。

3. 治疗 R/R DLBCL 的临床进展

基于药动力学和对安全性的评估,一项2021年I期全球临床研究(NCT03075696) [11]开展了剂量及递增与扩展试验确定了格菲妥单抗的“爬坡疗法”,该剂量递增方案已获FDA批准[13],推荐在第1周期第1天接受奥妥珠单抗1000 mg预处理,以降低CRS风险。第8天开始予以格菲妥单抗2.5 mg静脉输注,第15天给予格菲妥单抗10 mg。在第2~12周期,每周期第1天给予格菲妥单抗30 mg,每次给药周期为21天,最多给药12周期。

3.1. 单药治疗

此项I期试验(NCT03075696)中,经研究者评估格菲妥单抗单药在171例R/R B-NHL患者中的客观缓解率(Objective Response Rate, ORR)达65.7% [11],初步展现了抗肿瘤效应。随后开展的II期单臂临床试验[14]发现主要来自欧洲的155例既往经蒽环类药物或CAR-T治疗耐药的R/R DLBCL患者的ORR为52%,尽管中位无进展生存期(Median Progress-Free Survival, mPFS)为4.9个月,提示部分患者的进展难以避免,但药物起效迅速(中位缓解时间42天),78%的CR患者在随访达12月时仍维持CR。 ≥ 3 级不良事件发生率为62%,以中性粒细胞减少症为主,CRS及免疫效应细胞相关神经毒性综合征(Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome, ICANS)多为低级别,总体安全性可控。该临床试验初步证实了格菲妥单抗作用快速且持久,且在既往接受过CAR-T治疗失败的患者中仍表现出显著疗效,有助于病情进展快患者的生存获益。

一项中国I期临床研究(NCT04657302)显示[15],格菲妥单抗单药在27例R/R DLBCL患者中的ORR达66.7%,mPFS为8.6个月,中位总生存期(Median Overall Survival, mOS)尚未达到。常见的不良事件是CRS(63.3%),但绝大多数为低级别(1级占56.7%),且未出现ICANS。值得注意的是,研究中仅观察到1例乙型肝炎病毒再激活,提示该疗法在乙肝感染人群中安全性可控。这是首次在中国人群中全面评估格菲妥单抗的疗效和安全性,填补了此前全球研究(NCT03075696)中亚洲患者数据的空白。

一项法国II期临床研究(NCT04703686) [16]纳入前线CAR-T治疗失败的共46例R/R DLBCL患者,创新采用快速剂量递增方案(第1周期前3天奥妥珠单抗1000 mg预处理,首剂格菲妥单抗2.5 mg D1、10 mg D3、30 mg D8;第2周期起,每周期格菲妥单抗30 mg D1,给药周期21天,至多11周期)予以单药治疗,IRC根据Lugano2014标准进行评估,其最佳代谢缓解率高达76.1%,mOS为14.7个月,mPFS为3.8个月,中位缓解持续时间长达19.7个月。在安全性方面,主要不良时间为血液学毒性,最常见为中性粒细胞减少症(34.8%),未出现 ≥ 3 级CRS或ICANS,但感染总体发生率较高(39.1%),重症COVID-19肺炎占13%,1例因此死亡。该项研究表明格菲妥单抗采用快速剂量递增的方案不失为一种安全有效的治疗选择,尤其适合CAR-T治疗失败这一预后极差的人群,早期启动有效治疗是获得疾病缓解的关键,但需密切管理感染风险,有力挑战了“CAR-T失败后T细胞耗竭即无效”的传统观念。

随着格菲妥单抗在临床中的广泛应用,多项真实世界的回顾性研究进一步验证和补充了其单药用于R/R DLBCL的疗效和安全性。综合近年来自欧洲(如德国、奥地利、瑞士等国家) [17] [18]、美国[19]、中国[20]多个地区的研究数据,在包含老年人群、晚期、体能状态差及多线治疗失败患者的R/R DLBCL中,格菲妥单抗单药的ORR波动在46%~56%之间,主要不良事件为感染和血液学毒性,CRS及ICANS均为可控低级别事件,耐受性良好,提示了格菲妥单抗单药良好疗效和安全性在真实世界中各人种群体的可靠外推性。

疗效在不同研究间存在差异性,这与各研究入组患者的疾病特征密切相关。一项以色列的回顾性研究[21]纳入了35例高度难治患者(中线治疗线数5线, CAR-T治疗失败率高达91%),予以格菲妥单抗标准剂量递增方案治疗,其ORR为34%, mPFS仅为2个月。主要不良事件为 ≥ 3 级感染(23%,其中5例发生重症感染)和血液学毒性(14%), CRS及ICANS均为1~2级。尽管安全性相对可控,但临床疗效明显低于其他试验,提示CAR-T等强烈前期治疗导致的免疫微环境受损,可能影响后续双特异性抗体疗效。格菲妥单抗疗效是否与治疗顺序有关,有待更多前瞻性研究加以验证。

3.2. 联合治疗

一项全球标志性III期STRAGLO前瞻性研究(NCT04408638)[22],共纳入274例R/R DLBCL患者,中位治疗线数为1,头对头比较了183例经格菲妥单抗联合吉西他滨、奥沙利铂(GemOx)与91例利妥昔单抗联合GemOx的疗效。结果显示,格菲妥单抗联合组的ORR显著高于利妥昔单抗联合组(68.3% vs. 40.7%),且在长期生存上展现出显著优势, mPFS较其延长(13.8个月 vs. 3.6个月), mOS亦明显改善(25.5个月 vs. 12.9个月)。安全性方面,格菲妥单抗联合组CRS发生率为44%,均为2级, ICANS则罕见,因COVID-19感染的死亡率约为4%,整体可控。本项研究揭示格菲妥单抗联合GemOx方案有助于安全提升缓解深度、延长缓解持续时间,更将格菲妥单抗的适用场景成功前移到了二线治疗。

一项Ib/II期全球多中心前瞻性研究(NCT03533283)[23]评估了格菲妥单抗联合维泊妥单抗(Polatuzumab Vedotin, Pola)方案在129例R/R DLBCL患者中的疗效与安全性。疗效数据显示,该联合方案的ORR达78.3%,经过长达32.7个月的中位随访, mPFS和mOS分别为12.3个月和33.8个月,中位缓解持续时长达26.4个月。值得关注的是,在28例(21.7%) CAR-T治疗失败的亚组中, ORR为75%。安全性方面, CRS发生率为44.4%,绝大多数为1~2级,3级及以上不良事件发生率为58.9%,主要为感染及血液学毒性。该联合方案展现出高效、持久的疗效,在感染风险可控情况下可能成为CAR-T治疗失败后的有效挽救策略。

一项中国单中心试点研究[24]探索了格菲妥单抗联合PD-1抑制剂替雷利珠单抗的方案。在10例R/R DLBCL患者中,该联合方案取得了66.7%的ORR。仅1例患者出现2级CRS,未观察到ICANS不良事件。这提示,格菲妥单抗联合PD-1抑制剂的疗效及总体耐受性良好,但其普遍性需更大样本验证。

3.3. 特殊亚型R/R DLBCL的治疗

格菲妥单抗在具有高侵袭性的特殊亚型中的治疗已有相关报道。其中,原发或继发中枢神经系统受累的R/R DLBCL (Primary/Secondary Central Nervous System Lymphoma, PCNSL/SCNSL)预后极差、致死性高、治疗手段有限,已成为临床关注重点。尽管格菲妥单抗分子量高达197 kDa,理论上难以有效穿透完整的血脑屏障,但近期研究为此提供了参考证据。一项美国研究显示[25],4例采用标准阶梯递增方案接受格菲妥单抗治疗(2例同时接受阿可替尼和局部脑放疗)的R/R SCNSL患者的脑脊液中检测到0.00632~0.0296 ng/mL的药物浓度,约为同期血浆浓度的0.1%~0.4%。虽药物浓度较低,但体外试验证实低浓度足以驱动T细胞活化并介导对CD20阳性淋巴瘤细胞的杀伤。在临床研究中,1例SCNSL患者在接受治疗后的脑脊液中发现肿瘤细胞减少,而白细胞和淋巴细胞相对增多;部分患者更因此获得影像学及神经功能改善。这项研究首次揭示了格菲妥单抗治疗R/R CNSL的良好疗效。随之,2025年ASH会议的一项法国、以色列多中心研究[26]进一步证实了CD20/CD3双特异性抗体在CNSL患者中的生存获益,该回顾性研究纳入41例R/R PCNSL和SCNSL患者,其中11例接受格菲妥单抗治疗,30例接受艾可瑞妥单抗(结构对称的CD20/CD3双抗)治疗,结果显示ORR为65.9%, mPFS为8.5月, mOS尚未达到; CRS和ICANS发生率分别为46.3%、22%,其中包括3~4级不良事件,但整体安全性可控。同年,一项

来自中国的回顾性探索性研究[27]纳入了4例 R/R CNSL 患者,经格菲妥单抗联合来那度胺治疗后 ORR 为 100%,未观察到 CRS、ICANS 和 ≥ 3 级的血液学毒性。这些证据共同表明,格菲妥单抗可部分穿透血脑屏障,即使在脑脊液中浓度较低,仍可以安全诱导 CNSL 的深度缓解,有着广阔的治疗前景。

4. 安全性管理

4.1. 免疫相关毒性

CRS 是免疫细胞被广泛激活后,大量释放 IL-6、IFN- γ 等炎症因子所引起的全身性炎症反应,为格菲妥单抗治疗最常见的不良反应,临床表现为发热、低血压、低氧血症等,通常发生于治疗初期,尤其是在阶梯递增给药阶段[19][20][22]。在单药治疗的前瞻性实验中,任何级别的 CRS 发生率为 50.3%~63%,其中 ≥ 3 级的不良事件仅占 3.5%~4% [14][23]。而在相关性回顾性研究中 CRS 发生率在 27%~46.3%, ≥ 3 级罕见[15][18]-[21][26]。采用快速剂量递增方案治疗的 CRS 发生率(8.7%)并未额外增加,且均为 2 级。与化疗(GemOx)或 Pola 联合用药时[22][23],CRS 发生率约为 44%,绝大多数(>95%)的不良事件为 1~2 级,与单药治疗数据无明显差异。这表明格菲妥单抗的各类给药方案下,包括单药、快速递增剂量及多药联合中,均表现出可控且一致的安全性,整体风险未见显著增加。管理 CRS 的核心在于预防。首先标准方案要求在首剂格菲妥单抗给药前 7 天必须使用奥妥珠单抗进行预处理,以清除 CD20⁺ B 细胞,降低抗原负荷,但活动性感染时须慎用[3]。研究表明[11],尽管两者存在 CD20 靶点竞争,但预处理后格菲妥单抗仍能有效激活 T 细胞,对疗效并无影响,其次,采用“爬坡疗法”可以预激免疫系统,诱导 T 细胞适应性激活,减少首次高剂量暴露时导致 CRS。其他预防性用药包括解热镇痛药、皮质类固醇及抗组胺药。输注期间出现低级别 CRS 可以支持治疗如退热、补液、吸氧为主,若持续进展,应暂停用药,使用皮质类固醇,并考虑使用托珠单抗[9][28]。出现 3~4 级 CRS 时,同时予以皮质醇激素及托珠单抗,据病情予以血管活性药物及呼吸支持,严格评估是否需终止后续治疗。

ICANS 是指在免疫效应细胞治疗(如 CAR-T 治疗)后,患者内源性或外源性 T 细胞和其他免疫效应细胞激活或参与而引起的一系列神经系统异常的临床表现,如震颤、失语、意识水平下降等。其发生率显著低于 CRS,单药治疗中任何级别的 ICANS 发生率在 22%以下, ≥ 3 级事件罕见(<2%) [11][14][16][18][19][21][26],部分研究未报道 ICANS 的发生[17],联合治疗中发生率同样很低(2%~3.1%) [22][23]。输注期间需监测神经毒性症状,必要时使用皮质类固醇或抗癫痫药物,ICANS 多伴随 CRS 出现,是短暂而可逆的,但仍需根据病情评估用药指征。

4.2. 血液学毒性

中性粒细胞减少症是最常见的血液学毒性,在单药治疗中, ≥ 3 级事件的发生率约 9%~35% [16][20][21],当与化疗药物联用时,毒性显著增强,在格菲妥单抗联合 GemOx 方案中中性粒细胞减少症发生率高达 42% [22],其他包括贫血、淋巴细胞和血小板减少症。临床实践中,建议常规检测血常规,尤其是接受联合治疗的患者,并根据毒性分级,予以粒细胞集落刺激因子等对症处理,必要时延迟给药或调整治疗剂量。

4.3. 感染

感染是需要重点关注的不良事件。在经多线治疗、尤其是 CAR-T 治疗失败后的 R/R DLBCL 中,单药治疗后的任何级别感染率为 31%~67%, ≥ 3 级的感染发生率可达 12%~23% [11][14][15],包括有病毒性肺炎、真菌感染、细菌性败血症等,并有 3%~14% 的致死性报告[18][21]。同理,采用联合方案的感染发生率和严重程度均显著升高。研究显示[22][23],联合 Pola 时感染发生率高达 60.5%,约 9.4%为 ≥ 3 级

感染；联合 GemOx 时重症感染发生率为 26%，主要因 COVID-19 及其并发症导致死亡。值得关注的是，来自亚洲人群的研究[15]显示格菲妥单抗并未增加乙肝病毒再激活的风险。上述研究表明格菲妥单抗有显著的感染风险，联合方案较单药治疗的感染发生率及严重分级进一步提高，故感染的管理在治疗中至关重要。

4.4. 其他毒性

研究显示[20] [22] [24]，转氨酶升高较为常见，发生率在 27%~40%，多为 1~2 级，经对症保肝治疗可逆。同时，R/R DLBCL 肿瘤负荷高，治疗过程中肿瘤溶解综合征的发生率在 3%~11% [17] [18]。除上述风险外，在采用快速递增剂量方案的治疗期间出现“肿瘤闪焰”这一假性进展现象，发生率 7% [16]，提示需谨慎鉴别以避免误停有效治疗。

5. 其他 CD20/CD3 双特异性抗体

目前，已有多种 CD20/CD3 双特异性抗体在国内外上市用于批准治疗既往接受过至少二线系统性治疗的 R/R DLBCL 成年患者。表 1 从分子结构、给药方式、关键疗效数据及主要安全性事件四个方面将 4 种双特异性抗体进行了横向对比。在分子结构上，除格菲妥单抗采用独特的 2:1 双价结构外，其余三种均为 1:1 结构。给药方式上，艾可瑞妥单抗为皮下注射，其余为静脉输注。疗效方面，各药物在关键临床试验中均显示出可观的疾病缓解率(ORR: 42%~63.1%)。安全性方面，CRS 仍是最常见的不良事件，但绝大多数为 1~2 级；ICANS 普遍罕见，而血液学毒性如中性粒细胞减少症及感染风险同样需要高度重视。

Table 1. Key features of CD20/CD3 bispecific antibodies in R/R DLBCL treatment
表 1. CD20/CD3 双特异性抗体治疗 R/R DLBCL 的关键特征对比

| | 格菲妥单抗 (Glofitamab) | 艾可瑞妥单抗 (Epcoritamab) | 奥尼妥单抗 (Odronektamab) | 莫妥珠单抗 (Mosunetuzumab) |
|--------------------|-----------------------|-------------------------|-------------------------|--------------------------|
| 分子结构 (CD20/CD3) | 2:1 结构全人源化 IgG1 抗体 | 1:1 结构全人源化 IgG1 抗体 | 1:1 结构全人源化 IgG4 抗体 | 1:1 结构全人源化 IgG1 抗体 |
| 给药方式 | 静脉输注 | 皮下注射 | 静脉输注 | 静脉输注 |
| 关键疗效数据 | | | | |
| 临床试验编号 | NCT03075696 [14] | NCT03625037 [29] | NCT03888105 [30] | NCT02500407 [31] |
| 中位随访(月) | 12.6 | 25.1 | 29.9 | 10.1 |
| ORR (%) | 52 | 63.1 | 52 | 42 |
| mPFS (月) | 4.9 | 4.4 | 4.4 | 3.2 |
| mOS (月) | 11.5 | 18.5 | 9.2 | 11.5 |
| 安全性 (发生率, %) | | | | |
| CRS | 63 | 51 | 55.1 | 26.1 |
| ICANS | 少见 | 罕见 | 罕见 | 罕见 |
| 中性粒细胞减少 | 27 | 23.6 | 30.7 | 27.3 |
| 感染 | - | 25.5 | 64.6 | - |

6. 讨论及结语

格菲妥单抗的 CD20 抗原逃逸已被确认为一个关键性的耐药机制。研究表明[19], 基线 CD20 阴性即提示不良预后, 且进展后再活检时 CD20 丢失率高达 89.5%。Grigg [32]等人发现, 在格菲妥单抗治疗期间出现疾病进展的患者中, 约 59%发生了 CD20 丢失, 且 CD20 阴性患者的总生存期显著更短。这些数据表明, CD20 的表达具有预测疗效的潜力, CD20 丢失是治疗期间高频出现且高度提示预后不良的事件。即使格菲妥单抗在 CD20 低抗原密度下仍发挥疗效[33], 部分肿瘤细胞仍可能在治疗期间通过丢失靶抗原来躲避杀伤, 从而导致耐药。格菲妥单抗的强大杀伤力对 CD20 阳性克隆构成了强烈的选择压力, 从而富集了 CD20 阴性克隆, 导致典型的“抗原逃逸”[32]。在同类药物莫妥珠单抗相关研究中[34], 从分子层面揭示了 CD20 丢失与 *MS441* 基因的转录下调或截短突变直接相关, 为此机制提供了生物学解释。需注意, CD20 抗原逃逸在多线治疗后, 尤其是在 CAR-T 治疗后可能更为凸显[32], 在 CAR-T 输注后 90 天内使用格菲妥单抗的疗效欠佳。但也有研究[19]发现前线有无 CAR-T 治疗史的患者在生存获益上无统计学差异, 提示格菲妥单抗是 CAR-T 治疗失败后的有效选择。综上, 治疗时机和患者 T 细胞的功能状态以及 CD20 抗原逃逸可能共同决定了格菲妥单抗的疗效。

T 细胞耗竭状态会影响格菲妥单抗疗效。研究证明[18] [21], 既往接受过苯达莫司汀或 CAR-T 治疗可能导致 T 细胞数量减少或功能受损, 进而可能削弱疗效。然而, Cartron 等人研究发现[16], 即使在 CAR-T 治疗失败(常伴随 T 细胞扩增不良或耗竭)的患者中, 格菲妥单抗依然能取得较高疾病缓解率, 提示肿瘤微环境内残留的 T 细胞仍可被有效激活。相关研究[10]进一步证实部分 R/R DLBCL 患者在格菲妥单抗治疗期间出现了外周血残余 CAR-T 细胞的重新扩增, 提示该药具有激活甚至协同残余 CAR-T 细胞的潜力。格菲妥单抗一方面可驱动 T 细胞活化和增殖[12], 另一方面研究显示[35], 肿瘤微环境中的 CD8⁺ T 细胞会上调 PD-1、Tim-3、Lag-3 等 T 细胞耗竭标志物, 但通过联合化疗(如 GemOx)或免疫调节剂(如 PD-1/Lag-3 双抗), 能够减轻耗竭, 并增强 T 细胞的杀伤功能与持久性。因此, 未来有必要通过联合用药策略来干预其耗竭进程, 以期提高疾病缓解率。

格菲妥单抗作为一种创新的 2:1 结构 CD20/CD3 双特异性抗体, 以其独特的作用机制和“固定疗程、现成可用”的优势, 在 R/R DLBCBL 的治疗中带来了深度、持久且迅速的临床缓解。无论是作为多线治疗失败后的单药挽救治疗, 还是与化疗或新型药物联合, 格菲妥单抗均展现出了改善预后的巨大潜力, 给不适合移植或 CAR-T 失败患者提供了新的治疗希望。主要不良反应 CRS 和 ICANS 通过预处理、阶梯剂量递增及分级管理策略已变得总体可控, 但治疗相关的感染及血液学毒性仍需高度警惕并及时处理, 尤其是在联合治疗中。

目前, 国家医保局官宣格菲妥单抗已被正式纳入《国家基本医疗保险、生育保险和工伤保险药品目录(2025 年)》, 于 2026 年 1 月 1 日起实施, 极大提升药物可及性和经济性。未来仍需开展更大规模前瞻性研究, 探索疗效预测生物标志物以筛选优势人群、最佳治疗线数、联合方案和安全管理的优化及耐药机制。格菲妥单抗的成功, 标志着 R/R DLBCL 治疗已进入双特异性抗体时代, 为患者带来了新的生存希望。

参考文献

- [1] Lu, T., Zhang, J., Xu-Monette, Z.Y. and Young, K.H. (2023) The Progress of Novel Strategies on Immune-Based Therapy in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Experimental Hematology & Oncology*, **12**, Article No. 72. <https://doi.org/10.1186/s40164-023-00432-z>
- [2] Kanas, G., Ge, W., Quek, R.G.W., Keeven, K., Nersesyan, K. and Jon E. Arnason, (2021) Epidemiology of Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) and Follicular Lymphoma (FL) in the United States and Western Europe: Population-Level Projections for 2020-2025. *Leukemia & Lymphoma*, **63**, 54-63. <https://doi.org/10.1080/10428194.2021.1975188>

- [3] Shirley, M. (2023) Glofitamab: First Approval. *Drugs*, **83**, 935-941. <https://doi.org/10.1007/s40265-023-01894-5>
- [4] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会组织编写. 中国临床肿瘤学会(CSCO)淋巴瘤诊疗指南[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2024.
- [5] Falchi, L., Vardhana, S.A. and Salles, G.A. (2023) Bispecific Antibodies for the Treatment of B-Cell Lymphoma: Promises, Unknowns, and Opportunities. *Blood*, **141**, 467-480. <https://doi.org/10.1182/blood.2021011994>
- [6] Sam, J., Hofer, T., Kuettel, C., Claus, C., Thom, J., Herter, S., et al. (2024) CD19-CD28: An Affinity-Optimized CD28 Agonist for Combination with Glofitamab (CD20-TCB) as Off-The-Shelf Immunotherapy. *Blood*, **143**, 2152-2165. <https://doi.org/10.1182/blood.2023023381>
- [7] Fangazio, M., Ladewig, E., Gomez, K., Garcia-Ibanez, L., Kumar, R., Teruya-Feldstein, J., et al. (2021) Genetic Mechanisms of HLA-I Loss and Immune Escape in Diffuse Large B Cell Lymphoma. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **118**, e2104504118. <https://doi.org/10.1073/pnas.2104504118>
- [8] Bacac, M., Colombetti, S., Herter, S., Sam, J., Perro, M., Chen, S., et al. (2018) CD20-TCB with Obinutuzumab Pre-treatment as Next-Generation Treatment of Hematologic Malignancies. *Clinical Cancer Research*, **24**, 4785-4797. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-18-0455>
- [9] 高罗华@(格菲妥单抗注射液)最新产品说明书[EB/OL]. https://assets.roche.com/f/249469/x/b1b00214e4/gefeituodankangzhusheye_20250930.pdf, 2025-09-30.
- [10] Djeblji, N., Parrott, N., Jaminion, F., O'Jeanson, A., Guerini, E. and Carlile, D. (2023) Evaluation of the Potential Impact on Pharmacokinetics of Various Cytochrome p450 Substrates of Increasing il-6 Levels Following Administration of the T-Cell Bispecific Engager Glofitamab. *CPT: Pharmacometrics & Systems Pharmacology*, **13**, 396-409. <https://doi.org/10.1002/psp4.13091>
- [11] Hutchings, M., Morschhauser, F., Iacoboni, G., Carlo-Stella, C., Offner, F.C., Sureda, A., et al. (2021) Glofitamab, a Novel, Bivalent CD20-Targeting T-Cell-Engaging Bispecific Antibody, Induces Durable Complete Remissions in Relapsed or Refractory B-Cell Lymphoma: A Phase I Trial. *Journal of Clinical Oncology*, **39**, 1959-1970. <https://doi.org/10.1200/jco.20.03175>
- [12] Bröske, A.E., Korfi, K., Belousov, A., Wilson, S., Ooi, C., Bolen, C.R., et al. (2022) Pharmacodynamics and Molecular Correlates of Response to Glofitamab in Relapsed/refractory Non-Hodgkin Lymphoma. *Blood Advances*, **6**, 1025-1037. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2021005954>
- [13] FDA (2023) Glofitamab-Gxbm(Columvi) Prescribing Information. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/761309s000lbl.pdf
- [14] Dickinson, M.J., Carlo-Stella, C., Morschhauser, F., Bachy, E., Corradini, P., Iacoboni, G., et al. (2022) Glofitamab for Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *New England Journal of Medicine*, **387**, 2220-2231. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2206913>
- [15] Song, Y., Zhang, H., Huang, H., Zhang, Q., Jing, H., Wang, C., et al. (2023) Glofitamab Monotherapy Induces High Complete Response Rates and Manageable Safety in Chinese Patients with Heavily Pretreated Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Haematologica*, **109**, 1269-1273. <https://doi.org/10.3324/haematol.2023.283802>
- [16] Cartron, G., Houot, R., Al Tabaa, Y., Le Bras, F., Ysebaert, L., Choquet, S., et al. (2025) Glofitamab in Refractory or Relapsed Diffuse Large B Cell Lymphoma after Failing CAR-T Cell Therapy: A Phase 2 LYSA Study. *Nature Cancer*, **6**, 1173-1183. <https://doi.org/10.1038/s43018-025-00941-2>
- [17] Rentsch, V., Seipel, K., Banz, Y., Wiedemann, G., Porret, N., Bacher, U., et al. (2022) Glofitamab Treatment in Relapsed or Refractory DLBCL after CAR T-Cell Therapy. *Cancers*, **14**, Article 2516. <https://doi.org/10.3390/cancers14102516>
- [18] Shumilov, E., Wurm-Kuczera, R., Kerkhoff, A., Wang, M., Melchardt, T., Holtick, U., et al. (2025) Safety and Efficacy of Glofitamab for Relapsed/Refractory Large B-Cell Lymphoma in a Multinational Real-World Study. *Blood Advances*, **9**, 3865-3877. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2024014903>
- [19] Brooks, T.R., Zabor, E.C., Bedelu, Y.B., Yang, X., Karimi, Y.H., Nedved, A.N., et al. (2025) Real-World Outcomes of Patients with Aggressive B-Cell Lymphoma Treated with Epcoritamab or Glofitamab. *Blood*, **146**, 2177-2188. <https://doi.org/10.1182/blood.2025029117>
- [20] 王宇, 肖蓉, 毛妍, 叶雪梅, 郑博月, 李慧. 格菲妥单抗单药治疗复发难治弥漫大 B 细胞淋巴瘤的效果及安全性[J]. 白血病·淋巴瘤, 2025, 34(10): 601-605.
- [21] Gurion, R., Guz, D., Kedmi, M., Perry, C., Avivi, I., Horowitz, N.A., et al. (2025) Efficacy and Safety of Glofitamab in Patients with R/R DLBCL in Real Life Setting—A Retrospective Study. *Annals of Hematology*, **104**, 3821-3827. <https://doi.org/10.1007/s00277-025-06438-3>
- [22] Abramson, J.S., Ku, M., Hertzberg, M., Huang, H., Fox, C.P., Zhang, H., et al. (2024) Glofitamab Plus Gemcitabine and Oxaliplatin (GemOX) versus Rituximab-GemOX for Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (STAR-GLO): A Global Phase 3, Randomised, Open-Label Trial. *The Lancet*, **404**, 1940-1954.

- [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(24\)01774-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(24)01774-4)
- [23] Hutchings, M., Sureda, A., Bosch, F., Larsen, T.S., Corradini, P., Avigdor, A., *et al.* (2025) Efficacy and Safety of Glofitamab Plus Polatuzumab Vedotin in Relapsed/Refractory Large B-Cell Lymphoma Including High-Grade B-Cell Lymphoma: Results from a Phase Ib/II Trial. *Journal of Clinical Oncology*, **43**, 3788-3798. <https://doi.org/10.1200/jco-25-00992>
- [24] Zhou, D., Yu, W., Xie, M., Ghoushi, E., Hu, X., Huang, X., *et al.* (2025) Glofitamab Combined with Tislelizumab in Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma: A Single-Center Pilot Trial. *Blood Cancer Journal*, **15**, Article No. 188. <https://doi.org/10.1038/s41408-025-01404-8>
- [25] Godfrey, J.K., Gao, L., Shouse, G., Song, J.Y., Pak, S., Lee, B., *et al.* (2024) Glofitamab Stimulates Immune Cell Infiltration of CNS Tumors and Induces Clinical Responses in Secondary CNS Lymphoma. *Blood*, **144**, 457-461. <https://doi.org/10.1182/blood.2024024168>
- [26] Gilbert, A., Bousset, I., Bardet, H., Amorim, S., Lachenal, F., Lemonnier, F., *et al.* (2025) Safety and Efficacy of CD3xCD20 Bispecific Antibody for the Treatment of Primary and Secondary Central Nervous System Lymphoma Patients: A Multicentric Retrospective Study. *Blood*, **146**, 1018-1018. <https://doi.org/10.1182/blood-2025-1018>
- [27] Peng, Y. and Tang, X. (2025) Relapsed or Refractory Central Nervous System Lymphoma Successfully Treated by Glofitamab Combined with Lenalidomide. *Frontiers in Oncology*, **15**, Article 185271. <https://doi.org/10.3389/fonc.2025.1685271>
- [28] Jamois, C., Turner, D.C., Gibiansky, L., Li, F., Menuet, J., Pereira, L.R., *et al.* (2025) Tocilizumab Dosing for Management of T Cell-Engaging Bispecific Antibody-related CRS in Patients with R/R B-Cell NHL. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, **118**, 917-927. <https://doi.org/10.1002/cpt.3751>
- [29] Thieblemont, C., Karimi, Y.H., Ghesquieres, H., Cheah, C.Y., Clausen, M.R., Cunningham, D., *et al.* (2024) Epcoritamab in Relapsed/Refractory Large B-Cell Lymphoma: 2-Year Follow-Up from the Pivotal EPCORE NHL-1 Trial. *Leukemia*, **38**, 2653-2662. <https://doi.org/10.1038/s41375-024-02410-8>
- [30] Kim, W.S., Kim, T.M., Cho, S., Jarque, I., Iskierka-Jażdżewska, E., Poon, L.M., *et al.* (2025) Odronextamab Monotherapy in Patients with Relapsed/Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma: Primary Efficacy and Safety Analysis in Phase 2 ELM-2 Trial. *Nature Cancer*, **6**, 528-539. <https://doi.org/10.1038/s43018-025-00921-6>
- [31] Bartlett, N.L., Assouline, S., Giri, P., Schuster, S.J., Cheah, C.Y., Matasar, M., *et al.* (2023) Mosunetuzumab Monotherapy Is Active and Tolerable in Patients with Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Blood Advances*, **7**, 4926-4935. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2022009260>
- [32] Grigg, S., Minson, A., Prins, E. and Dickinson, M.J. (2024) Relapse after Glofitamab Has a Poor Prognosis and Rates of CD20 Loss Are High. *British Journal of Haematology*, **205**, 122-126. <https://doi.org/10.1111/bjh.19455>
- [33] Cancemi, G., Campo, C., Caserta, S., Rizzotti, I. and Mannina, D. (2025) Single-Agent and Associated Therapies with Monoclonal Antibodies: What about Follicular Lymphoma? *Cancers*, **17**, Article 1602. <https://doi.org/10.3390/cancers17101602>
- [34] Schuster, S.J., Huw, L., Bolen, C.R., Maximov, V., Polson, A.G., Hatzi, K., *et al.* (2024) Loss of CD20 Expression as a Mechanism of Resistance to Mosunetuzumab in Relapsed/Refractory B-Cell Lymphomas. *Blood*, **143**, 822-832. <https://doi.org/10.1182/blood.2023022348>
- [35] Sam, J., Leclercq-Cohen, G., Gebhardt, S., Surowka, M., Herter, S., Lechner, K., *et al.* (2025) Preclinical Advances in Glofitamab Combinations: A New Frontier for Non-Hodgkin Lymphoma. *Blood*, **146**, 1824-1836. <https://doi.org/10.1182/blood.2025028863>