

双特异性抗体在多发性骨髓瘤免疫治疗中的研究进展

利浩, 王聪颖, 温才宁*

济宁医学院临床医学院, 山东 济宁

收稿日期: 2026年5月25日; 录用日期: 2026年6月18日; 发布日期: 2026年6月26日

摘要

多发性骨髓瘤是血液系统高发的恶性肿瘤, 治疗后容易耐药及复发。近年来, 免疫治疗尤其是双特异性抗体的应用, 为该疾病治疗带来了突破性进展, 显著改变了复发/难治性多发性骨髓瘤的治疗格局。本文系统综述双特异性抗体的作用机制、临床研究进展及当前面临的挑战, 并展望其未来发展方向, 以推动多发性骨髓瘤精准免疫治疗的进一步发展。

关键词

多发性骨髓瘤, 免疫治疗, 双特异性抗体

Advances in the Research of Bispecific Antibodies in Immunotherapy for Multiple Myeloma

Hao Li, Congying Wang, Caining Wen*

College of Clinical Medicine, Jining Medical University, Jining Shandong

Received: May 25, 2026; accepted: June 18, 2026; published: June 26, 2026

Abstract

Multiple myeloma is a highly prevalent malignant tumor in the hematological system. After treatment, it is prone to develop drug resistance and recurrence. In recent years, the application of immunotherapy, especially bispecific antibodies, has brought breakthrough progress in the treatment

*通讯作者。

文章引用: 利浩, 王聪颖, 温才宁. 双特异性抗体在多发性骨髓瘤免疫治疗中的研究进展[J]. 临床个性化医学, 2026, 5(3): 324-333. DOI: 10.12677/jcpm.2026.53213

of this disease, significantly altering the treatment landscape for relapsed/refractory multiple myeloma. This article systematically reviews the mechanism of action, clinical research progress and current challenges of bispecific antibodies, and looks forward to their future development directions, in order to promote the further advancement of precise immunotherapy for multiple myeloma.

Keywords

Multiple Myeloma, Immunotherapy, Bispecific Antibody

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

多发性骨髓瘤(Multiple Myeloma, MM)是一种以克隆浆细胞异常增殖为特征的恶性血液肿瘤,好发于老年人群,其发病率在血液系统恶性肿瘤中位居第二[1]。MM可诱发多器官损伤,如高钙血症、肾功能不全、贫血和骨病[2] [3]。近年来,随着对MM发病机制的深入研究,越来越多的证据表明其发生发展与免疫失调密切相关[4]。这一认识推动了免疫治疗方法在MM领域的广泛探索,衍生出包括单克隆抗体(mAb) [5]、双特异性抗体(bsAbs) [6]、嵌合抗原受体(CAR) T细胞疗法[7]以及个性化癌症疫苗[8]在内的多种新型免疫治疗策略,这些疗法正逐步改变MM的治疗格局。相较于传统单抗或“两药联合”治疗方案,双特异性抗体能够同时结合两个不同的靶点或同一个靶点的两个不同表位,从而提高靶向特异性,高效杀伤肿瘤细胞[9]。故本文重点阐述双特异性抗体在MM免疫治疗中的研究进展。

2. 双特异性抗体概述

双特异性抗体(bispecific antibody, BsAb)是一类能同时结合两种不同抗原或同一抗原上两个不同表位的工程化抗体,在20世纪80年代中期首次被描述。一般来说,双特异性抗体可划分为两类:一类是具有Fc区域的IgG样双抗,另一类则是不具备Fc区域的非IgG样双抗[10]。BsAb的治疗潜力源于其独特的作用机制,主要通过“桥接”不同的细胞或分子来实现。一是重定向免疫杀伤,将细胞毒性免疫细胞直接导向靶细胞;二是协同抑制双信号通路,有效阻断肿瘤的生长与逃逸;三是模拟功能性蛋白复合物,以恢复或调控关键的生理过程[11]。BsAb已在多个治疗领域展现出巨大潜力,尤其在血液学和肿瘤学领域。博纳吐单抗(blinatumomab)能够引导CD3+的T细胞精准识别并有效杀伤CD19+的急性淋巴细胞白血病(ALL)细胞,是全球首个获批的CD3 × CD19双特异性T细胞衔接器(BiTE),并且经临床研究证实(NCT02013167),其疗效优于标准化疗,能显著延长患者的总生存期[12]。埃万妥单抗(Amivantamab)是全球首个获批用于治疗非小细胞肺癌、同时靶向EGFR与MET的全人源双特异性抗体。它通过独特的胞外双靶点阻断机制,实现对两条关键信号通路的协同抑制,其疗效已在临床研究(NCT04538664)中被证实优于单纯化疗[13]。双特异性抗体作为抗体药物发展的重要里程碑,现已成为现代生物医药领域最具潜力的治疗模式之一,正在为无数患者带来新的希望。

3. 目前开发的双特异性抗体

3.1. 靶向BCMA × CD3的双特异性抗体

B细胞成熟抗原(BCMA)也常被称为CD269或TNFRSF17,主要表达在成熟B细胞和浆细胞表面,

是 MM 的既定治疗靶点。BCMA × CD3 双特异性抗体通过同时结合 T 细胞表面的 CD3 和骨髓瘤细胞表面的 BCMA，激活 T 细胞，随后穿孔素和颗粒酶释放，最终导致 MM 细胞死亡、溶解[14]。

3.1.1. Teclistamab

特立妥单抗(Teclistamab)是首个被批准用于治疗复发难治性多发性骨髓瘤(RRMM)的 CD3 × BCMA 双特异性抗体，该药物由强生公司开发，已获美国食品药品监督管理局(FDA)批准，单药适用于既往至少接受过三线治疗的 RRMM 成人患者[15] [16]。MajesTEC-1 是一项单臂、开放性、多中心、I/II 期无缝设计的关键临床试验(NCT03145181)，共纳入 165 例既往接受过≥3 线治疗的 RRMM 患者。患者在接受阶梯剂量递增(0.06 mg/kg → 0.3 mg/kg)后，给予 1.5 mg/kg 皮下注射，每周一次(QW)，以评估 Teclistamab 的安全性及有效性。研究显示，中位随访 14.1 个月，总缓解率(ORR)为 63.0%，其中完全缓解或更好达 39.4%。常见不良事件包括细胞因子释放综合征、中性粒细胞减少症、血小板减少症、感染、贫血以及神经毒性事件[17]，见表 1。III 期临床试验(NCT05083169)则比较了 Teclistamab 联合 Daratumumab 与标准治疗方案(DPd 或 DVd)在接受过 1~3 线治疗的 RRMM 患者中的疗效和安全性。MajesTEC-3 试验共纳入 587 例患者进行随机分组，结果显示，相较于 DPd 或 DVd 组，Teclistamab-Daratumumab 组的无进展生存期显著延长，36 个月无进展生存率达 83.4%，且完全缓解率(81.8%)、总缓解率(89.0%)及微小残留病阴性率(58.4%)等关键指标均显著优于对照组。在安全性方面，联合组严重不良事件发生率为 70.7% (对照组 62.4%)，主要为中性粒细胞减少和感染[18]。特立妥单抗不仅严重不良反应多为低级可逆，其整体疗效、安全性亦显著优于传统 CAR-T 疗法，有望助力更多患者实现功能性治愈[19]。

3.1.2. Elranatamab

埃纳妥单抗(Elranatamab)是一款皮下注射、固定剂量的靶向 BCMA 的双特异性抗体药物，在三种药物暴露后的 RRMM 患者中展现出了深度且持久的疗效，并且已于 2023 年获 FDA 的批准。来自单臂 II 期 MagnetisMM-3 研究(BCMA 初治队列，n = 123, NCT04649359)显示，在治疗的第一周采用 12 mg 和 32 mg 的两次启动剂量方案后，每周皮下注射 76 mg 的 Elranatamab 可诱导早期、深度且持久的反应，ORR 达到 61.0%，35% 的患者达到≥CR。中位随访 14.7 个月，中位反应持续时间、无进展生存期和总生存期均未达到。将 50 名患者转为双周给药，80% 的患者在转换后至少 6 个月仍有应答，其中常见不良事件有感染、细胞因子释放综合征、贫血和中性粒细胞减少[20]，见表 1。在 BCMA 双特异性抗体中，埃纳妥单抗的中位无进展生存期截止目前是最长的，它的问世，为患者提供一种新的治疗选择。

3.1.3. Linvoseltamab

Linvoseltamab 是第三个 BCMA × CD3 bsAb，于 2025 年 4 月获欧盟首批，同年 7 月获 FDA 加速批准用于治疗 RRMM 成人患者。Naresh Bumma 等人提出了一项 I/II 期首次人体试验(NCT03761108)，用以评估 linvoseltamab 治疗 RRMM 的安全性和有效性。该试验分为 50 mg 和 200 mg 两个剂量队列，200 mg 队列(n = 117)中位随访 14.3 个月，ORR 为 71%，≥CR 率为 50%，中位缓解持续时间为 29.4 个月，其中最常见的不良事件是细胞因子释放综合征[21]，见表 1。Linvoseltamab 凭借高缓解率(71%)、低 CRS 风险，有望成为 RRMM 末线治疗的新选择。

3.1.4. ABBV-383

ABBV-383 是一种 BCMA × CD3 双特异性 T 细胞接合剂，可抑制 BCMA 活性并激活 T 细胞表面糖蛋白 CD3 复合物。Anita D'Souza 等人开展了 ABBV-383 的第一个人体 I 期、多中心、开放性临床试验(NCT03933735)，该试验设置了剂量递增阶段和剂量扩展阶段。参与试验的患者共有 124 例，其中剂量递增阶段的患者(剂量范围为 0.025~120 mg)有 73 例，剂量扩展阶段的患者(剂量为 60 mg)有 51 例。结果显

示, 在 40 mg 治疗剂量下, ORR 为 68%, 非常好的部分缓解率(VGPR)为 54%, 中位缓解持续时间和无进展生存期均未达到(中位随访: 10.8 个月), 这表明 ABBV-383 在 RRMM 患者中具有良好耐受性, 中性粒细胞减少症、贫血、细胞因子释放综合征和疲劳是 ABBV-383 常见的治疗不良事件[22], 见表 1。目前 ABBV-383 处于 III 期临床阶段(NCT06158841), 若 III 期成功, 其将成为首款每月一次静脉给药的 BCMA 双抗[23]。

3.1.5. IBI379

学者 Keke Fei 等人最近开发了一种双特异性 T 细胞接合物 IBI379, 它呈不对称的类 IgG 结构, 以 BCMA 和 CD3 为靶点, 消耗 BCMA 阳性 B 细胞, 抑制 MM 肿瘤生长。其半衰期约为 128 h, 在体内具有良好的稳定性, 对人体的治疗指数在 3.26 左右, 存在一定的安全窗口[24], 见表 1。截至目前, IBI379 仍处于临床前阶段, 尚未申报 IND。

3.1.6. AMG420

AMG420 是全球首个进入临床的 BCMA × CD3 双特异性 T 细胞衔接器, 用于复发/难治性多发性骨髓瘤的治疗[25]。在 42 例 RRMM 患者的剂量递增试验中, AMG 420 缓解率达到 70%, 包括 50%的 MRD 阴性完全缓解, 最大耐受剂量(MTD)为 400 mg/d, 由于其持续静脉输注的给药方式与感染风险, 该项目止步于 I 期[26], 见表 1。最后, Alnuctamab 是另一种靶向 BCMA × CD3 的双特异性抗体, 在针对复发/难治性多发性骨髓瘤患者的 I 期研究 CC-93269-MM-001 中显示出良好的抗肿瘤活性, 可实现深度缓解, 然而, 该项目已终止进一步临床开发[27]。

Table 1. Horizontal comparison of different bispecific antibodies targeting BCMA

表 1. BCMA 靶点下不同双抗药物的横向对比

药物名称	分子结构特点	标准给药频率	关键疗效指标			关键安全性数据		
			客观缓解率 (ORR)	中位无进展生存期(mPFS)	微小残留病 (MRD)阴性率	≥3 级 CRS 发生率	≥3 级 ICANS 发生率	≥3 级感染发生率
Teclistamab	基于 DuoBody 平台的 1+1 非对称 IgG4 双抗, 经 PAA 突变去除 Fc 效应功能	递增剂量: 0.06 mg/kg, 0.3 mg/kg (间隔 2~4 天, 完成后 2~4 天开始全剂量) 维持剂量: 1.5 mg/kg, 每周一次, 皮下注射	63%	11.3 个月	26.7%	0.6%	0%	44.8%
Elranatamab	基于人源化 IgG2Δa 骨架的异源二聚体双特异性抗体, 通过将靶向 BCMA 和 CD3 的两种不同单抗的四条链组装成一个完整的全分子, 并以 5 对链间二硫键稳定其结构	初始阶段: 皮下注射, 经两次递增启动剂量后, 每周 1 次 76 mg, 每 28 天为一个周期 维持阶段: 持续应答的患者在 6 个周期后切换为每 2 周 1 次给药	61.0%	未达到	在达到≥CR 且可评估 MRD 的患者中(n = 29), MRD 阴性率为 89.7%	0%	0%	39.8%
Linvoseltamab	一种全人源 IgG4 抗体, 保持了 IgG4 天然的低效应功能	初始阶段: 每周 1 次静脉输注 维持阶段: 每 2 周 1 次静脉输注 强化响应患者: 治疗 24 周后达到≥非常好的部分缓解(VGPR)者, 可改为每 4 周 1 次给药	200 mg 剂量组: 71% 50 mg 剂量组: 48%	200 mg 剂量组: 未达到, 12 个月无进展生存率为 70.0%	在 200 mg 剂量组中, 达到 ≥CR 的患者中: 采用 clonoSEQ 检测: 90.5%, 采用 EuroFlow 或 clonoSEQ 检测: 92.9%	200 mg 剂量组: 0.9%, 总体 CRS 发生率 46% (35%为 1 级, 10.3%为 2 级)	200 mg 剂量组: 2.6%, 总体 ICANS 发生率 7.7% (2.6%为 1 级, 2.6%为 2 级)	200 mg 剂量组: 33.3%, 感染发生率随治疗时间延长而降低, 6 个月 3~4 级感染率降至 4%~8%

续表

ABBV-383	唯一采用“2+1”非对称结构的 BCMA × CD3 双抗：双价高亲和力结合 BCMA、单价低亲和力结合 CD3，并采用全人源 IgG4 骨架与沉默 Fc 以延长给药间隔	静脉输注(1~2 小时)，无阶梯剂量，每 3 周一次。	总体人群(n = 122): 57% 60 mg 扩展队列(n = 49): 59% ≥40 mg 剂量组(n = 79): 68%	在 ≥40 mg 剂量递增 + 扩展队列(n = 81)和 60 mg 扩展队列(n = 51)中，中位 PFS 均未达到(NR) 总体人群(N = 124)的中位 PFS 为 10.4 个月(范围: 5.0~19.2 个月)	达到 CR/sCR 且可评估 MRD 的患者(n = 11): 73% ≥40 mg 剂量组中可评估 MRD 的患者(n = 5): 均在 ≤10 ⁻⁶ 灵敏度下实现 MRD 阴性 CR	总体人群: 2% ≥40 mg 剂量组: 4%	未明确报告	25%
IBI379	一种不对称的 scFv-Fc 双特异性抗体，由一个完整的抗 BCMA 抗体与一个抗 CD3 的单链可变区(scFv)融合而成，其 Fc 结构域完整，可介导效应功能	研发阶段：临床前研究 小鼠模型：每周 1 次腹腔注射(H929 模型给药 3 周，Daudi-BCMA 模型给药 2 周) 食蟹猴模型：每周 1 次皮下注射，共给药 2 次	尚未报道	尚未报道	尚未报道	尚未报道	尚未报道	尚未报道
AMG420	一种非 IgG 型双特异性抗体，由两个 scFv 直接串联而成，分别单价结合 BCMA 和 CD3，且不含 Fc 段	每周期 6 周(4 周持续静脉输注 + 2 周停药)，最多 10 个周期	整体 ORR: 31% 最大耐受剂量(MTD, 400 mg/d) ORR: 70%	未报告	整体 MRD 阴性 CR 率: 14% 400 mg/d 剂量组 MRD 阴性 CR 率: 50%	2%	未明确报告	33%

3.2. 靶向 GPRC5D × CD3 的双特异性抗体

C 类 5 组成员 D (GPRC5D)，一种在几种骨髓瘤细胞系和 MM 患者的骨髓浆细胞中表达的跨膜受体蛋白[28]。研究发现，GPRC5D 的 mRNA 在 MM 细胞系中大量存在，而在其他肿瘤类型中观察到的表达则相对较少，这使 GPRC5D 成为 MM 免疫治疗策略中有潜力的靶标[29]。靶向 GPRC5D × CD3 的 bsAb 通过同时结合 T 细胞表面 CD3 和骨髓瘤细胞表面 GPRC5D，介导两者间特异性桥接，激活 T 细胞免疫应答，实现对肿瘤的精准靶向杀伤。

3.2.1. Talquetamab

Talquetamab 由强生公司开发，是一种双特异性 IgG4 抗体。作为首个用于治疗 RRMM 的 GPRC5D × CD3 bsAb 抗体，其加速批准基于一项 I 期临床试验(NCT03399799)。该研究共纳入 232 名 MM 患者，所有患者均采用静脉或皮下给药方式接受 Talquetamab 治疗。试验结果显示，405 μg/kg 每周一次组中位随访 11.7 个月，ORR 70% (95% CI: 51~85)，≥VGPR 57%，≥CR 23%，中位持续应答时间 10.2 个月；800 μg/kg 每两周一次组中位随访 4.2 个月，ORR 64% (95% CI: 48~78)，≥VGPR 52%，≥CR 23%，中位持续应答时间 7.8 个月。Talquetamab 具有可控的安全性，常见的不良反应有细胞因子释放综合征、皮肤相关事件和记忆障碍，这给 RRMM 患者带来了新的治疗希望[30]。

3.2.2. RG6234

RG6234 是第二代 GPRC5D × CD3 双抗，可采用静脉或皮下注射。该抗体采用“2+1”结构，即含有两个 GPRC5D 结合域和一个 CD3 结合域，能以高亲和力与 MM 细胞结合[31]。目前，RG6234 正在进行 I 期临床试验(NCT04557150)，尚未获批上市。

3.2.3. LBL-034

LBL-034 是一种靶向 GPRC5D 和 CD3 的双特异性抗体,用于治疗复发/难治性多发性骨髓瘤。目前,LBL-034 已获 FDA 和国家药品监督管理局(NMPA)批准,正在开展一项单臂、多中心、开放标签、剂量递增的 I/II 期临床研究(NCT06049290) [32]。

除了上述 GPRC5D×CD3 双特异性抗体, Urara Tomita 等人构建了一种新的靶向 GPRC5D 和 CD3 的双抗 BsAb5003,其包含三个不同组成部分:低亲和力 CD3 scFv、高亲和力 GPRC5D Fab 及无效应 Fc 域,它可作为 T 细胞接合剂,有效杀伤 MM 细胞系和原代 MM。在体内模型中, BsAb5003 显著抑制了肿瘤生长,0.1 mg/kg 剂量下 5/6 小鼠肿瘤实现了完全缓解,且与免疫调节药物(IMiDs)联用可增强其疗效,这表明, BsAb5003 单药或联合 IMiDs 可能成为广泛 MM 患者的有效治疗策略[33]。靶向 GPRC5D × CD3 的双特异性抗体是近年来多发性骨髓瘤治疗领域的一个重要进展,它为 RRMM 患者带来了实质性的新选择。

3.3. 靶向 FcRH5 × CD3 的双特异性抗体

FcRH5,亦称 FcRL5 或 CD307,是一种主要表达于 B 细胞谱系的同源 Fc 受体,其稳定存在于正常与恶性的浆细胞中,这种独特的表达谱使其成为治疗 B 细胞恶性肿瘤(如多发性骨髓瘤)的有效治疗靶点 [34]。靶向 FcRH5 × CD3 的双特异性抗体是一类将 T 细胞重定向至 FcRH5⁺骨髓瘤细胞的“现成型”免疫疗法,目前进度最快、资料最全的代表为 Cevostamab [35]。一项剂量递增的 I 期研究(NCT03275103)的初始数据显示, Cevostamab 治疗 RRMM 显示出良好的疗效和安全性平衡。该试验共 160 名患者,采用了单步和双步递增给药方案。单步递增方案在第 1 周期第 1 天(C1D1)给予 0.05~3.6 mg,第 1 周期第 8 天(C1D8)给予目标剂量 0.15~198 mg;双步递增方案在 C1D1 给予 0.3~1.2 mg, C1D8 给予 3.6 mg,第 1 周期第 15 天(C1D15)给予目标剂量 60~160 mg,后续周期给予全目标剂量,共 17 个周期。在 132~198 mg 目标剂量水平, ORR 达 56.7%, VGPR 为 33.3%。中位缓解持续时间(MOR)为 11.5 个月,最常见的不良反应是细胞因子释放综合征(CRS) [36]。上述数据表明, Cevostamab 在治疗 RRMM 患者时展现出了一定的疗效,且有望成为多发性骨髓瘤治疗的新趋势。

3.4. 靶向 NK 细胞的双抗

靶向自然杀伤(NK)细胞的双特异性抗体治疗 MM 是当前免疫治疗的前沿方向之一,尤其在 T 细胞疗法面临制造复杂、毒性较高或抗原逃逸等挑战时, NK 细胞提供了一个替代或互补的效应平台。该类双抗通过同时结合肿瘤细胞表面抗原(如 BCMA、CD38、GPRC5D 等)和 NK 细胞表面激活受体(主要是 CD16A),将 NK 细胞精准导向至肿瘤靶细胞,诱导抗体依赖性细胞毒性(ADCC)和细胞因子释放,从而实现肿瘤杀伤。

3.4.1. BCMA×CD16a: RO7297089

CD16A 也被称为 FcγRIIIa,是人类 NK 细胞的一种有效的细胞毒性受体[37]。RO7297089 是一种双特异性四价抗体,其能够以高亲和力结合 CD16A,重定向 NK 细胞的细胞毒性并增强巨噬细胞的吞噬作用,最终诱导 BCMA 阳性 MM 细胞裂解[38]。一项 I 期临床试验(NCT04434469)结果表明, RO7297089 在 RRMM 患者中耐受性良好,安全性可控,并显示出初步的抗肿瘤活性。27 名患者接受了每周 60~1850 mg 的静脉输注,未达最大耐受剂量(MTD)。药代动力学研究显示,在 1080 mg 及更高剂量时,药代动力学呈现非线性特征。其中,2 例(7%)达部分缓解,2 例(7%)达微小缓解,14 例(52%)疾病稳定。最常见的不良事件包括贫血、输注相关反应以及血小板减少症[39]。尽管该实验样本量较小,但上述疗效数据仍表明, RO7297089 可能是一种具有良好安全性的新型治疗选择,可解决 MM 未满足的需求。

3.4.2. BCMA × NKp30: CTX-8573

NKp30 (又称 NCR3 或 CD337)是 NK 细胞表面一种关键的活化性受体, 通过识别并结合相应配体, 有效激活 NK 细胞的细胞毒性效应, 从而杀伤肿瘤细胞[40]。CTX-8573 是一种靶向 BCMA 与 NKp30 的双特异性抗体, 通过 NKp30 与 CD16A 的双激活信号极高效地动员 NK/ $\gamma\delta$ T 细胞对 BCMA⁺骨髓瘤细胞实施 ADCC 和细胞因子释放。该分子目前仍处于临床前(药物发现/候选优化)阶段, 尚未申报新药临床试验申请(IND)。

4. 耐药机制及临床序贯策略

以 B 细胞成熟抗原(BCMA)为靶点的治疗方案, 包括嵌合抗原受体(CAR)T 细胞治疗与双特异性抗体(BsAbs), 虽然为复发/难治性多发性骨髓瘤(RRMM)患者带来了前所未有的缓解率, 但大部分患者最终仍会复发。目前复发的相关机制可归为三大类: 肿瘤固有因素(抗原相关)、T 细胞功能障碍, 以及肿瘤微环境抑制[41]。

肿瘤内在耐药机制主要包括 BCMA 表达下调/缺失(如 TNFRSF17 基因突变)、 γ -分泌酶介导的 BCMA 脱落、胞啃作用(trogocytosis)以及抗凋亡通路的激活[41]。遗传性 BCMA 缺失是最常见的抗原逃逸机制, 其中编码 BCMA 的 TNFRSF17 基因发生双等位基因缺失尤为典型。Lee 等人利用 TNFRSF17 转导的细胞系模型证实, 可溶性 BCMA (sBCMA)水平、表面 BCMA 密度、肿瘤负荷以及双特异性抗体(BsAb)的剂量强度共同参与了原发性耐药的形成[42]。另一关键耐药机制是 γ -分泌酶介导的 BCMA 脱落, γ -分泌酶可将 BCMA 从细胞表面裂解并释放可溶性 BCMA(sBCMA), 后者与 CAR-T 细胞或双抗结合, 降低效应细胞与膜结合型 BCMA 的有效亲和力, 从而促使抗原阳性肿瘤发生免疫逃逸。这一过程不仅直接降低了肿瘤表面的 BCMA 密度, 还削弱了免疫治疗的识别与杀伤效能[43]。20 世纪 70 年代胞啃作用被发现, 它是一种细胞间通过直接接触交换细胞膜及部分胞质的动态过程, 通过传递免疫抑制分子等途径影响 CAR-T 细胞的治疗效果[44]。此外, 细胞内信号通路的异常改变同样可诱发内在耐药性, 在恶性浆细胞中, 抗凋亡蛋白(BCL-2、BCL-XL、MCL-1、Survivin)的表达上调, 可通过抑制治疗所诱导的程序性细胞死亡促进肿瘤耐药的发生[41]。T 细胞耗竭是 BCMA 靶向治疗的关键耐药机制之一, 其核心特征为 T 细胞功能逐渐丧失。主要表现出抑制性受体的高表达、效应功能的全面下降、代谢及表观遗传重塑三大特征。T 细胞衰竭通过多维度机制削弱 BCMA 靶向免疫治疗的持久应答, 是导致复发的重要生物学基础。值得一提的是, 肿瘤免疫微环境在 BCMA 靶向治疗耐药中也发挥着不可或缺的作用[41] [45]。

在 CAR-T 细胞疗法与双特异性抗体均适用的情况下, 应优先选择 CAR-T 作为首次 T 细胞免疫治疗。该策略有助于最大程度地实现深度缓解并延长无进展生存期(PFS), 同时保留双特异性抗体作为有效的后线挽救手段。当必须采用双抗序贯治疗时, 靶点轮换优于同靶点序贯, 需要注意的是, 两次治疗需间隔至少 6 个月, 以保证 T 细胞功能恢复[46]。在 CAR-T 制备过程中, 单采前应避免使用双抗, 以免影响 CAR-T 细胞的制备成功率。此外, 个体化灵活调整同样至关重要[47], 而后线靶点的多样化储备则是应对耐药的关键所在。

5. 结语

多发性骨髓瘤的免疫治疗已步入新时代, 尤其是双特异性抗体的迅速发展正深刻改变着该疾病的治疗格局。近年来, BsAb 在针对 RRMM 患者治疗中取得了显著的临床效果, 已然成为备受关注的治疗新选择。然而, BsAb 在研发和临床应用过程中仍面临诸多挑战, 例如部分患者会出现对现有靶点的耐药现象, 其机制通常涉及靶点表达下调或抗原丢失。为克服耐药问题, 未来的研究方向主要聚焦于以下几方面: 一是探索联合治疗方案; 二是开发针对新靶点的双特异性抗体; 三是构建能同时靶向多个抗原(如

BCMA、CD38 及 CD3)的三特异性抗体。与此同时, 基于细菌外膜囊泡、外泌体等新型递送平台的免疫治疗策略也展现出巨大潜力, 有望为未来治疗提供新的突破路径。

参考文献

- [1] Kumar, S.K., Rajkumar, V., Kyle, R.A., van Duin, M., Sonneveld, P., Mateos, M., *et al.* (2017) Multiple Myeloma. *Nature Reviews Disease Primers*, **3**, Article No. 17046. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.46>
- [2] 赵艺涵, 孙旭杭, 赵琳, 等. 外泌体 miRNA 治疗多发性骨髓瘤的作用与机制[J]. 中国组织工程研究, 2025, 29(31): 6743-6752.
- [3] Cowan, A.J., Green, D.J., Kwok, M., Lee, S., Coffey, D.G., Holmberg, L.A., *et al.* (2022) Diagnosis and Management of Multiple Myeloma: A Review. *JAMA*, **327**, 464-477. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.0003>
- [4] 王珺, 刘爱春. 多发性骨髓瘤的免疫治疗研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2022, 30(12): 2263-2267.
- [5] Sorgiovanni, I., Del Giudice, M.L., Galimberti, S. and Buda, G. (2025) Monoclonal Antibodies in Relapsed-Refractory Multiple Myeloma. *Pharmaceuticals*, **18**, Article 145. <https://doi.org/10.3390/ph18020145>
- [6] Klein, C., Brinkmann, U., Reichert, J.M. and Kontermann, R.E. (2024) The Present and Future of Bispecific Antibodies for Cancer Therapy. *Nature Reviews Drug Discovery*, **23**, 301-319. <https://doi.org/10.1038/s41573-024-00896-6>
- [7] Ludwig, H., Terpos, E., van de Donk, N., Mateos, M., Moreau, P., Dimopoulos, M., *et al.* (2023) Prevention and Management of Adverse Events during Treatment with Bispecific Antibodies and CAR T Cells in Multiple Myeloma: A Consensus Report of the European Myeloma Network. *The Lancet Oncology*, **24**, e255-e269. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(23\)00159-6](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(23)00159-6)
- [8] Pao, S.-C., Chu, M.-T. and Hung, S.-I. (2022) Therapeutic Vaccines Targeting Neoantigens to Induce T-Cell Immunity against Cancers. *Pharmaceutics*, **14**, Article 867. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14040867>
- [9] Zhou, Y., Penny, H.L., Kroenke, M.A., Bautista, B., Hainline, K., Chea, L.S., *et al.* (2022) Immunogenicity Assessment of Bispecific Antibody-Based Immunotherapy in Oncology. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, **10**, e004225. <https://doi.org/10.1136/jitc-2021-004225>
- [10] 肖婉婷, 张春燕, 田彪, 等. 复发/难治性多发性骨髓瘤免疫治疗新策略: GPRC5D 双特异性抗体[J]. 中国癌症防治杂志, 2024, 16(4): 399-404.
- [11] 李永超, 杨昭. 双特异抗体药物研发现状及发展对策[J]. 生物技术进展, 2023, 13(3): 353-358.
- [12] Kantarjian, H., Stein, A., Gökbuget, N., Fielding, A.K., Schuh, A.C., Ribera, J., *et al.* (2017) Blinatumomab versus Chemotherapy for Advanced Acute Lymphoblastic Leukemia. *New England Journal of Medicine*, **376**, 836-847. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1609783>
- [13] Zhou, C., Tang, K., Cho, B.C., Liu, B., Paz-Ares, L., Cheng, S., *et al.* (2023) Amivantamab Plus Chemotherapy in NSCLC with EGFR Exon 20 Insertions. *New England Journal of Medicine*, **389**, 2039-2051. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2306441>
- [14] Frerichs, K.A., Broekmans, M.E.C., Marin Soto, J.A., van Kessel, B., Heymans, M.W., Holthof, L.C., *et al.* (2020) Preclinical Activity of JNJ-7957, a Novel BCMA×CD3 Bispecific Antibody for the Treatment of Multiple Myeloma, Is Potentiated by Daratumumab. *Clinical Cancer Research*, **26**, 2203-2215. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-19-2299>
- [15] Touzeau, C., Krishnan, A.Y., Moreau, P., Perrot, A., Usmani, S.Z., Manier, S., *et al.* (2024) Efficacy and Safety of Teclistamab in Patients with Relapsed/refractory Multiple Myeloma after BCMA-Targeting Therapies. *Blood*, **144**, 2375-2388. <https://doi.org/10.1182/blood.2023023616>
- [16] Firestone, R., Lesokhin, A.M. and Usmani, S.Z. (2023) An Embarrassment of Riches: Three FDA-Approved Bispecific Antibodies for Relapsed Refractory Multiple Myeloma. *Blood Cancer Discovery*, **4**, 433-436. <https://doi.org/10.1158/2643-3230.bcd-23-0176>
- [17] Moreau, P., Garfall, A.L., van de Donk, N.W.C.J., Nahi, H., San-Miguel, J.F., Oriol, A., *et al.* (2022) Teclistamab in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *New England Journal of Medicine*, **387**, 495-505. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2203478>
- [18] Costa, L.J., Bahlis, N.J., Perrot, A., Nooka, A.K., Lu, J., Pawlyn, C., *et al.* (2026) Teclistamab Plus Daratumumab in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *New England Journal of Medicine*, **394**, 739-752. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2514663>
- [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研究进展[J]. 中国实验血液学杂志, 2024, 32(3): 952-956.
- [20] Lesokhin, A.M., Tomasson, M.H., Arnulf, B., Bahlis, N.J., Miles Prince, H., Niesvizky, R., *et al.* (2023) Elranatamab in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: Phase 2 Magnetism-3 Trial Results. *Nature Medicine*, **29**, 2259-2267.

- <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02528-9>
- [21] Bumma, N., Richter, J., Jagannath, S., Lee, H.C., Hoffman, J.E., Suvannasankha, A., *et al.* (2024) Linvoseltamab for Treatment of Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. *Journal of Clinical Oncology*, **42**, 2702-2712. <https://doi.org/10.1200/jco.24.01008>
- [22] D'Souza, A., Shah, N., Rodriguez, C., Voorhees, P.M., Weisel, K., Bueno, O.F., *et al.* (2022) A Phase I First-in-Human Study of ABBV-383, a B-Cell Maturation Antigen × CD3 Bispecific T-Cell Redirecting Antibody, in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. *Journal of Clinical Oncology*, **40**, 3576-3586. <https://doi.org/10.1200/jco.22.01504>
- [23] Waldschmidt, J.M., Rasche, L., Kortüm, K.M. and Einsele, H. (2025) Comprehensive Review of Bispecific Antibody Constructs in Multiple Myeloma: Affinities, Dosing Strategies and Future Perspectives. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*, **25**, 309-315. <https://doi.org/10.1016/j.clml.2024.11.012>
- [24] Fei, K., Ni, H., Zhu, M., Kuang, Z., Wu, M., Wu, Z., *et al.* (2022) IBI379, a Novel B Cell Maturation Antigen/CD3 Bispecific T-Cell Engager, Displays High Antitumor Efficacy in Preclinical Models of Multiple Myeloma. *Cancer Letters*, **536**, 215663. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2022.215663>
- [25] Verkleij, C.P.M., Frerichs, K.A., Broekmans, M., Absalah, S., Maas-Bosman, P.W.C., Kruyswijk, S., *et al.* (2020) T-cell Redirecting Bispecific Antibodies Targeting BCMA for the Treatment of Multiple Myeloma. *Oncotarget*, **11**, 4076-4081. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.27792>
- [26] Topp, M.S., Duell, J., Zugmaier, G., Attal, M., Moreau, P., Langer, C., *et al.* (2020) Anti-b-Cell Maturation Antigen Bite Molecule AMG 420 Induces Responses in Multiple Myeloma. *Journal of Clinical Oncology*, **38**, 775-783. <https://doi.org/10.1200/jco.19.02657>
- [27] Kiesel, B., Osawa, M., Masilamani, M., Bar, M., Hsu, K., Godwin, C., *et al.* (2024) Informing the Recommended Phase III Dose of Alnuctamab, a CD3 × BCMA T-Cell Engager, Using Population Pharmacokinetics and Exposure-Response Analysis. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, **116**, 866-874. <https://doi.org/10.1002/cpt.3353>
- [28] Mailankody, S., Devlin, S.M., Landa, J., Nath, K., Diamonte, C., Carstens, E.J., *et al.* (2022) GPRC5D-Targeted CAR T Cells for Myeloma. *New England Journal of Medicine*, **387**, 1196-1206. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2209900>
- [29] Zhou, D., Wang, Y., Chen, C., Li, Z., Xu, K. and Zhao, K. (2024) Targeting GPRC5D for Multiple Myeloma Therapy. *Journal of Hematology & Oncology*, **17**, Article No. 88. <https://doi.org/10.1186/s13045-024-01611-z>
- [30] Chari, A., Minnema, M.C., Berdeja, J.G., Oriol, A., van de Donk, N.W.C.J., Rodríguez-Otero, P., *et al.* (2022) Talquetamab, a T-Cell-Redirecting GPRC5D Bispecific Antibody for Multiple Myeloma. *New England Journal of Medicine*, **387**, 2232-2244. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2204591>
- [31] Eckmann, J., Fauti, T., Biehl, M., Zabaleta, A., Blanco, L., Lelios, I., *et al.* (2025) Forimtamig, a Novel GPRC5D-Targeting T-Cell Bispecific Antibody with a 2 + 1 Format, for the Treatment of Multiple Myeloma. *Blood*, **145**, 202-219. <https://doi.org/10.1182/blood.2024025987>
- [32] 安嘉颖, 潘萌萌, 欧阳皖雁, 等. 靶向 GPRC5D 治疗多发性骨髓瘤的研究进展[J]. 中华血液学杂志, 2024, 45(9): 883-888.
- [33] Tomita, U., Ishimoto, Y., Ri, M., Kawase, Y., Hizukuri, Y., Maru, C., *et al.* (2024) A Novel T Cell-Redirecting Anti-GPRC5D × CD3 Bispecific Antibody with Potent Antitumor Activity in Multiple Myeloma Preclinical Models. *Scientific Reports*, **14**, Article No. 5135. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-55143-0>
- [34] Ise, T., Nagata, S., Kreitman, R.J., Wilson, W.H., Wayne, A.S., Stetler-Stevenson, M., *et al.* (2007) Elevation of Soluble CD307 (IRTA2/FcRH5) Protein in the Blood and Expression on Malignant Cells of Patients with Multiple Myeloma, Chronic Lymphocytic Leukemia, and Mantle Cell Lymphoma. *Leukemia*, **21**, 169-174. <https://doi.org/10.1038/sj.leu.2404445>
- [35] Zhao, J., Ren, Q., Liu, X., Guo, X. and Song, Y. (2023) Bispecific Antibodies Targeting BCMA, GPRC5D, and FCRH5 for Multiple Myeloma Therapy: Latest Updates from ASCO 2023 Annual Meeting. *Journal of Hematology & Oncology*, **16**, Article No. 92. <https://doi.org/10.1186/s13045-023-01489-3>
- [36] Ravi, G. and Costa, L.J. (2022) Bispecific T-Cell Engagers for Treatment of Multiple Myeloma. *American Journal of Hematology*, **98**, S13-S21. <https://doi.org/10.1002/ajh.26628>
- [37] Pahl, J.H.W., Koch, J., Götz, J., Arnold, A., Reusch, U., Gantke, T., *et al.* (2018) CD16A Activation of NK Cells Promotes NK Cell Proliferation and Memory-Like Cytotoxicity against Cancer Cells. *Cancer Immunology Research*, **6**, 517-527. <https://doi.org/10.1158/2326-6066.cir-17-0550>
- [38] Kakiuchi-Kiyota, S., Ross, T., Wallweber, H.A., Kiefer, J.R., Schutten, M.M., Adedeji, A.O., *et al.* (2022) A BCMA/CD16A Bispecific Innate Cell Engager for the Treatment of Multiple Myeloma. *Leukemia*, **36**, 1006-1014. <https://doi.org/10.1038/s41375-021-01478-w>
- [39] Plesner, T., Harrison, S.J., Quach, H., Lee, C., Bryant, A., Vangsted, A., *et al.* (2023) Phase I Study of Safety and Pharmacokinetics of RO7297089, an Anti-BCMA/CD16A Bispecific Antibody, in Patients with Relapsed, Refractory

- Multiple Myeloma. *Clinical Hematology International*, **5**, 43-51. <https://doi.org/10.1007/s44228-022-00023-5>
- [40] Shao, Y., Zhang, Y., Cao, J., He, J., He, Q., Lei, Y., *et al.* (2025) NKp30: A Key Membrane Molecule in the Fight against Cancer and Infection. *The FASEB Journal*, **39**, e70856. <https://doi.org/10.1096/fj.202501490r>
- [41] Tedder, B. and Bhutani, M. (2025) Resistance Mechanisms to BCMA Targeting Bispecific Antibodies and CAR T-Cell Therapies in Multiple Myeloma. *Cells*, **14**, Article 1077. <https://doi.org/10.3390/cells14141077>
- [42] Lee, H., Durante, M., Skerget, S., Vishwamitra, D., Benaoudia, S., Ahn, S., *et al.* (2024) Impact of Soluble BCMA and Non-t-Cell Factors on Refractoriness to BCMA-Targeting T-Cell Engagers in Multiple Myeloma. *Blood*, **144**, 2637-2651. <https://doi.org/10.1182/blood.2024026212>
- [43] Pont, M.J., Hill, T., Cole, G.O., Abbott, J.J., Kelliher, J., Salter, A.I., *et al.* (2019) Γ -Secretase Inhibition Increases Efficacy of BCMA-Specific Chimeric Antigen Receptor T Cells in Multiple Myeloma. *Blood*, **134**, 1585-1597. <https://doi.org/10.1182/blood.2019000050>
- [44] Kim, J., Park, S., Kim, J., Kim, Y., Yoon, H.M., Rayhan, B.R., *et al.* (2025) Trogocytosis-Mediated Immune Evasion in the Tumor Microenvironment. *Experimental & Molecular Medicine*, **57**, 1-12. <https://doi.org/10.1038/s12276-024-01364-2>
- [45] 刘夏鑫, 徐子真, 李军民. T 细胞耗竭在血液系统肿瘤中的最新研究进展[J]. 中国实验血液学杂志, 2025, 33(2): 606-611.
- [46] van de Donk, N.W.C.J., Moreau, P., San-Miguel, J.F., Mateos, M., Dimopoulos, M.A., Zweegman, S., *et al.* (2025) Sequencing BCMA- and Gprc5d-Targeting Immunotherapies in Multiple Myeloma: Practical Guidance from the European Myeloma Network. *HemaSphere*, **9**, e70260. <https://doi.org/10.1002/hem3.70260>
- [47] Mohan, M., Van Oekelen, O., Akhtar, O.S., Cohen, A. and Parekh, S. (2024) Charting the Course: Sequencing Immunotherapy for Multiple Myeloma. *American Society of Clinical Oncology Educational Book*, **44**, e432204. https://doi.org/10.1200/edbk_432204