

# Caplacizumab 治疗免疫性血栓性血小板减少性紫癜的研究进展

田竑<sup>1,2,3,4</sup> 殷杰<sup>1,2,3,4</sup> 余自强<sup>1,2,3,4</sup>△

**[摘要]** 免疫性血栓性血小板减少性紫癜(immune thrombotic thrombocytopenic purpura, iTTP)是一种危及生命的免疫介导的血栓性微血管病,其特征为重度血小板减少、溶血性贫血和组织器官缺血。治疗性血浆置换联合糖皮质激素是目前 iTTP 的主要治疗手段,但部分患者治疗无效或复发。Caplacizumab 是一种新型纳米抗体,可与血管性血友病因子(vWF)的 A1 结构域结合,并特异性抑制 vWF 和血小板 GPIb 区之间的相互作用,从而减少 vWF 介导的微血栓形成。近年来,多项研究探索了其临床应用价值。该综述将详述 Caplacizumab 治疗 iTTP 的最新进展和治疗建议。

**[关键词]** 血栓性血小板减少性紫癜;纳米抗体;Caplacizumab

**DOI:**10.13201/j.issn.1004-2806.2023.11.015

**[中图分类号]** R558 **[文献标志码]** A

## Research update on Caplacizumab in the treatment of immune thrombotic thrombocytopenic purpura

TIAN Hong<sup>1,2,3,4</sup> YIN Jie<sup>1,2,3,4</sup> YU Ziqiang<sup>1,2,3,4</sup>

<sup>1</sup>National Clinical Research Center of Hematologic Diseases, Suzhou, 215006, China; <sup>2</sup>Jiangsu Institute of Hematology; <sup>3</sup>Department of Hematology, The First Affiliated Hospital of Soochow University; <sup>4</sup>NHC Key Laboratory of Thrombosis and Hemostasis)

Corresponding author: YU Ziqiang, E-mail: yuziqiang@suda.edu.cn

**Abstract** Immune thrombotic thrombocytopenic purpura (iTTP) is a life-threatening immune-mediated thrombotic microvascular disease characterized by severe thrombocytopenia, hemolytic anemia and organ ischemia. Although therapeutic plasma exchange combined with corticosteroids is the main treatment for iTTP at present, some patients still suffer from treatment failure and/or relapse. It is urgent to solve this unmet medical need. Caplacizumab is a novel nanoantibody that binds to the A1 domain of von Willebrand factor (vWF) and specifically inhibits the interaction between vWF and the GPIb domain of platelets, thereby reducing vWF-mediated microthrombosis. In recent years, many studies have explored its clinical value. This review will summarize the latest progress and treatment recommendations of Caplacizumab in the treatment of iTTP.

**Key words** thrombotic thrombocytopenic purpura; nanobody; Caplacizumab

血栓性血小板减少性紫癜(thrombotic thrombocytopenic purpura, TTP)是一种危及生命的血栓性微血管病,表现为重度血小板减少症、溶血性贫血和组织器官缺血。TTP 根据病因学分为遗传性 TTP (congenital TTP, cTTP) 和免疫性 TTP (immune-mediated TTP, iTTP)。此前无有效制剂获批用于治疗 iTTP,因此解决此尚未满足的医

疗需求刻不容缓。Caplacizumab 于 2018 年 8 月被欧盟批准上市治疗 iTTP;2019 年 2 月美国 FDA 批准其 iTTP 的适应证;Caplacizumab 于 2020 年 11 月 19 日被国家药品监督管理局(National Medical Products Administration, NMPA)列入第 3 批临床急需境外新药名单,有望近期在国内获批上市。

### 1 背景介绍

TTP 是一种罕见病,全球的年发病率为 3~6 例/100 万人/年<sup>[1-2]</sup>。该疾病在儿童(<18 岁)中的发病率仅为成人的 3%<sup>[3]</sup>。TTP 的临床表现不一,一般起病骤急且病程进展快,其病理特征为小动脉

<sup>1</sup> 国家血液系统疾病临床医学研究中心(江苏苏州,215006)

<sup>2</sup> 江苏省血液研究所

<sup>3</sup> 苏州大学附属第一医院血液科

<sup>4</sup> 国家卫生健康委员会血栓与止血重点实验室

通信作者:余自强, E-mail: yuziqiang@suda.edu.cn

△ 审校者

和毛细血管中形成富含血小板的血栓,引起器官缺血(主要涉及大脑、心脏和肾脏)和导致神经系统、异常血小板减少及微血管病性溶血性贫血(microangiopathic hemolytic anemia, MAHA),如果不及进行治疗,死亡率超过 90%<sup>[4-6]</sup>。

去整合素和金属蛋白酶与血小板反应蛋白 1 型基序成员 13(a disintegrin and metalloprotease with a thrombospondin type 1 motif member 13, ADAMTS13)本身与 TTP 的发生、诊断、治疗及预后皆密切相关。ADAMTS13 的活性超过 20% 可以基本排除 TTP,而低于 10% 时即可明确诊断 TTP,介于 10%~20% 则需根据病史并结合临床表现来判断<sup>[6]</sup>。TTP 根据病因学分为 cTTP 和 iTTP,大多数 TTP 患者为获得性(免疫性),约占 95%<sup>[6-7]</sup>。iTTP 由抗 ADAMTS13 自身抗体引起,即由自身抗体介导的 ADAMTS13 活性抑制或加速清除所致<sup>[6]</sup>;多为原发性,但也可能继发于感染、药物、肿瘤、自身免疫性疾病、造血干细胞移植等<sup>[6]</sup>。iTTP 典型的器官受累部位包括中枢神经系统(认知缺陷、抑郁)、心脏(动脉高血压)、肾脏(蛋白尿、血尿、管型尿、血尿素氮及肌酐升高),也可能影响皮肤、肌肉和胃肠道等<sup>[6,8]</sup>。

## 2 iTTP 的标准治疗及新型 vWF 纳米抗体 Caplacizumab

过去 iTTP 的死亡率高达 90%,随着治疗性血浆置换(therapeutic plasma exchange, TPE)成为 iTTP 的主要治疗手段,该病的死亡率大幅下降至 20% 以下<sup>[4]</sup>。目前国内外指南均推荐 iTTP 患者采用 TPE 和免疫抑制剂(IST)(如糖皮质激素和利妥昔单抗)联合治疗<sup>[6,9]</sup>。对于初诊的 iTTP 患者,ISTH 指南建议 TPE 加上糖皮质激素或在 TPE 加糖皮质激素的基础上联合利妥昔单抗。对于复发患者的治疗,ISTH 指南推荐在 TPE 加糖皮质激素基础上加用利妥昔单抗<sup>[10]</sup>。虽然 TPE 联合糖皮质激素是 iTTP 患者前期治疗的基础,但部分患者在对这种治疗获得初始反应后,仍可能恶化和(或)复发<sup>[4]</sup>。

目前 TTP 的治疗主要是通过血浆置换(以清除血液中 ADAMTS13 抑制物或 IgG 抗体及其他致病因素)补充 ADAMTS13,以及免疫抑制剂来抑制相关抗体的产生。那么针对血小板和超长 vWF 结合形成微血栓这一病理过程是否有可以作为治疗的靶点来进一步纠正 TTP 的病理过程呢?近年来,抑制血小板与内皮下胶原的初始黏附为防止血栓形成提供了一种治疗策略:vWF 一方面通过与暴露的胶原结合,另一方面通过其 A1 结构域与血小板表面的 GPIb-IX-V 复合体结合,在黏附中发挥关键作用<sup>[10]</sup>。在体外和体内研究中,已经证明了几种以 GPIb-vWF-A1 轴为靶点的化合物的抗

血栓作用,但到目前为止只有 ALX-0081(即 Caplacizumab)等 3 种候选药物在人体中进行了评估<sup>[10]</sup>。其中,Caplacizumab 在基因改造的大肠杆菌中产生,约 28 kDa,由 2 个相同的人源化构建模块组成,通过三丙氨酸连接体连接<sup>[11]</sup>;纳米抗体是羊驼外周血液中发现的一种天然缺失轻链的抗体,结构包含 1 个重链可变区和 2 个常规的 CH2 及 CH3 区<sup>[12-13]</sup>;其分子量仅为全长抗体的 1/10,且组织穿透力强;纳米抗体与人源 VHs 的氨基酸序列高度同源且免疫原性低,内部含有多个二硫键,此二硫键使之有高稳定性、耐高温和耐渗透压等特性<sup>[14]</sup>。Caplacizumab 为双价纳米抗体(bispecific nanobody, BsNb),能结合 2 个抗原表位。BsNb 是基因工程对纳米抗体进行双特异性抗体的设计后,再由计算机模拟进行体外亲和力和筛选,从而获得的高亲和力抗体序列<sup>[14]</sup>。相较于单价抗体,BsNb 可以同时识别 2 种不同的抗原表位,具有双靶点信号阻断、降低免疫逃逸与耐药性的优势,从而增强了特异性、靶向性和功能性,还能够减少脱靶,更有利于药物发挥其高效作用<sup>[14-15]</sup>。Caplacizumab 与 vWF 的 A1 结构域结合,并特异性抑制 vWF 和血小板 GPIb-IX-V 位点之间的相互作用,从而减少 vWF 介导的血小板黏附和聚集、血小板消耗及血管血栓形成<sup>[4,13,16]</sup>。

目前 NMPA 已将 Caplacizumab 列入第 3 批临床急需境外新药名单。有望近期获批上市,作为首个专门治疗 iTTP 的药物,是当前 TTP 治疗方案的重要补充,同时满足了目前 iTTP 亟待满足的需求。下面我们就 Caplacizumab 的临床研发进展进行总结和解读,以帮助临床医生快速了解这一新型疗法的临床证据和价值。

## 3 Caplacizumab 关键研究

### 3.1 临床前研究

在临床前模型中,Caplacizumab 通过和靶向超大 vWF 的 A1 区结合,抑制 vWF 与血小板糖蛋白 GPIb 受体结合,从而防止血小板黏附、阻止微血管血栓形成、减少血小板消耗并使血小板计数正常化<sup>[4]</sup>。此外,Caplacizumab 在体内外均具有较强的活性。急性冠状动脉综合征患者服用标准抗血栓药物后的血液灌注实验显示 Caplacizumab 使血小板黏附完全受到抑制。在一个用于检验狒狒急性血栓形成和手术出血的治疗模型中,Caplacizumab 显示出比目前上市的抗血栓药物更好的疗效和安全性<sup>[10]</sup>。临床前数据表明,Caplacizumab 具有较高的疗效和更好的安全性。

### 3.2 I 期研究(药代动力学研究)

Caplacizumab 可以通过静脉或皮下使用。健康志愿者在静脉给药后,药物表现出非线性药代动力学,并符合二室模型。20 例健康志愿者每天

1 次皮下注射 10 mg Caplacizumab 后,给药后 6~7 h 达到最大血清浓度,第 1 次给药后即达到稳态。皮下给药后,该药物在体循环中迅速且几乎完全吸收,iTTP 患者的分布容积为 6.33 L<sup>[4]</sup>。Caplacizumab 的半衰期取决于浓度和靶水平<sup>[4]</sup>,健康志愿者单次静脉注射 10 mg 后,使用模型独立方法估计平均清除率为(769±343) mL/h,平均终末半衰期为(19.2±7.5) h<sup>[17]</sup>;vWF 抗原的水平决定了循环中残留的 Caplacizumab 靶复合物的水平<sup>[4]</sup>。靶向结合的 Caplacizumab 主要通过肝脏分解代谢,而非结合的 Caplacizumab 则主要通过肾脏清除<sup>[4]</sup>。

### 3.3 II 期研究(TITAN 研究)

TITAN II 期研究<sup>[18]</sup>是一项纳入 75 例患者,评估 Caplacizumab 对 iTTP 患者疗效和安全性的随机对照研究,2 组受试者在 TPE 期间及其后 30 d 内,分别皮下注射 Caplacizumab(10 mg/d)或安慰剂。主要终点为血小板计数恢复正常的时间,次要终点包括病情恶化和复发。与安慰剂组比较,Caplacizumab 组达缓解时间显著缩短(中位时间减少 39%, $P=0.005$ )。Caplacizumab 组中有 3 例患者病情加重,安慰剂组中有 11 例患者病情加重。Caplacizumab 组比安慰剂组出血相关的不良反应(54% vs 38%)更常见,大部分为轻至中度;2 组其他不良反应的发生率相似。在 Caplacizumab 组中,有 8 例受试者在结束研究给药后 1 个月内复发,其中 7 例在给药结束时 ADAMTS13 活性水平低于 10%,此研究结果也提示 ADAMTS13 活性水平可作为决定是否延长治疗期的监测指标。此外,TITAN 研究也证实,Caplacizumab 可迅速抑制微血栓的形成,Caplacizumab 组的器官损伤标记物比安慰剂组消退得更快。

### 3.4 III 期研究(HERCULES 研究)

HERCULES III 期研究是一项双盲、随机、多中心对照研究,旨在评价 Caplacizumab 治疗 iTTP 的疗效和安全性<sup>[19]</sup>。该研究纳入了 145 例 iTTP 患者,在 TPE 期间随机接受 Caplacizumab 或安慰剂治疗(第 1 次 TPE 开始前静脉注射 10 mg,其后每天皮下注射 10 mg 直到最后 1 次 TPE 后 30 d),中位治疗持续时间 35 d。主要预后终点为血小板计数恢复正常且此后连续 5 d 停止血浆置换所需的时间。Caplacizumab 组血小板计数正常化的中位时间显著短于安慰剂组(2.69 d vs 2.88 d, $P=0.01$ )。Caplacizumab 组满足次要预后终点(包括试验治疗期间 TTP 相关死亡、TTP 复发或血栓栓塞事件)的患者明显比安慰剂组少(12% vs 49%, $P<0.001$ )。在试验期间 Caplacizumab 组较安慰剂组 iTTP 的复发率下降了 67%(12% vs 38%, $P<0.001$ )。Caplacizumab 组没有患者发生难治性病例(安慰剂组 3 例)。此外,Caplacizumab 组患

者需要血浆置换次数较少(5.8 d vs 9.4 d),住院时间较短(9.9 d vs 14.4 d);与安慰剂组患者的 35.9 L 血浆用量比较,Caplacizumab 组的血浆用量为 21.3 L,比安慰剂组少 41%。Caplacizumab 最常见的不良反应是黏膜和皮肤出血,Caplacizumab 组中 65%的患者和 48%的安慰剂组患者曾出现黏膜和皮肤出血。常报道的不良反应(>15%)包括鼻出血(32.4%)、荨麻疹(16.9%)、头痛(22.5%)和牙龈出血(18.3%)。此外,研究中只有 1 例(1.4%)患者发生出血性脑梗死。共 120 例患者(60 例在双盲期间的 Caplacizumab 组,34 例在双盲期间的安慰剂组,26 例在开放标签的 Caplacizumab 组)检测停药时 ADAMTS13 活性水平,其中有 29 例(24.0%)在停药时 ADAMTS13 仍严重缺乏;在这 29 例患者中,有 9 例患者在随访期间复发。Caplacizumab 组比安慰剂组的器官损伤标记物(乳酸脱氢酶、心肌肌钙蛋白 I 和血清肌酐)恢复得更快。

在 iTTP 患者中,Caplacizumab 治疗后产生的抗药物抗体(anti-drug antibody, ADA)可由患者产生,也可能来自 TPE 治疗。在 TITAN II 期和 HERCULES III 期临床研究中,各有 9%和 3%的 Caplacizumab 组患者检测到 ADA<sup>[18-19]</sup>;且其药代动力学和药效学曲线没有受到影响,表明 ADA 没有中和和活性<sup>[18]</sup>。因此,目前未发现这些 ADA 对临床疗效或安全性有明显影响,也未发现与 ADA 相关的严重不良反应<sup>[16]</sup>。

### 3.5 III 期随访研究(Post-HERCULES 研究)

Post-HERCULES III 期随访研究在完成 HERCULES 研究的患者中开展,旨在评价 Caplacizumab 的长期安全性和疗效,以及重复使用 Caplacizumab 治疗复发 iTTP 的安全性和疗效<sup>[20]</sup>。本研究共纳入 104 例 iTTP 患者,随访 3 年,在 iTTP 复发的情况下,患者可以接受开放标签的 Caplacizumab 与 TPE 和 IST;研究并评估 TTP 相关事件(定义为复发、死亡率或主要血栓栓塞事件)。研究结果显示,Caplacizumab 治疗 TTP 复发的安全性与在 HERCULES 研究中观察到的一致。Caplacizumab + TPE + IST 组的长期安全性与 IST + TPE 组相似,而 iTTP 的复发率降低(Caplacizumab 组 8%;TPE + IST 组 28%)。此外,该研究显示重复使用 Caplacizumab 是有效的且安全性良好。

此外,在 Caplacizumab 用药安全性方面,仅 1%的受试者出现严重出血,如鼻出血、牙龈出血、上消化道出血和子宫出血。总体而言,Caplacizumab 组约 58%的患者发生出血事件,而安慰剂组约为 43%;出血发生在不同的系统中,与治疗持续时间无关。大多数出血事件呈自限性,会完全好

转。对患有潜在凝血障碍(例如血友病、其他凝血因子缺乏)的患者使用 Caplacizumab 需要进行密切临床监测。此外, Caplacizumab 与抗凝药物联合用药时,会增加出血概率。接受 Caplacizumab 治疗并出现严重出血(包括危及生命和致命的出血)的患者中,主要是同时使用抗血小板药物或抗凝剂<sup>[16]</sup>。若出现显著出血,则需中止使用 Caplacizumab。若有需要,可使用 vWF 浓缩物来快速纠正止血。在进行择期手术、牙科手术或其他侵入性操作之前,应暂停 Caplacizumab 7 d;如果需要紧急手术,可以考虑使用 vWF 浓缩物来止血<sup>[16]</sup>。在结束的 II 及 III 期关键研究中仅 1 例患者因严重鼻出血使用 vWF 浓缩物进行止血处理,其余患者均不需要特殊干预。

### 3.6 Caplacizumab 的主要真实世界研究

#### 3.6.1 Caplacizumab 在真实世界中的应用

Coppo 等<sup>[21]</sup>的研究证实,结合 TPE、免疫抑制和 Caplacizumab 的三联疗法可减少 iTTP 的不良后果并减轻照护负担。研究纳入 90 例 iTTP 患者,三联疗法中,达主要复合终点(诊断后 30 d 内的难治性和死亡)的患者比例为 2.2%,而历史对照患者为 12.2% ( $P < 0.01$ )。此外,三联疗法组的患者病情恶化程度较轻、血小板计数恢复的速度更快(1.8 倍)、TPE 次数更少和血浆用量更低、住院天数更短(缩短 41%)。

另外,英国的一项 Caplacizumab 真实世界研究回顾性纳入 85 例 iTTP 患者(4 例儿童)的数据<sup>[22]</sup>。将真实临床环境中的患者特征和结果与临床试验终点及 Caplacizumab 上市前历史数据结果进行比较。血小板计数正常化的中位时间(3 d)、TPE 应用时间(7 d)和住院时间(12 d)与 RCT 数据具有可比性。与历史结果相比,TPE 的中位时间和从 TPE 开始到血小板计数正常化的时间更短 ( $P < 0.05$ )。其中,85 例患者中有 5 例复发,这 5 例患者的 ADAMTS13 活性均持续低于 5 IU/dL。在 26 例患者的 31 次不良反应中,有 17 次(55%)为出血事件,5 次(16%)血栓性事件(2 次与 Caplacizumab 无关);死亡率为 6% (5/85),无 Caplacizumab 相关死亡。此外,60% 的患者观察到神经精神功能的改善(最常见的症状为抑郁和焦虑),与该药物的器官保护特性一致。这一真实世界的证据为临床实践提供了有价值的信息。

#### 3.6.2 Caplacizumab 或可隔日给药治疗的探索

Kühne 等<sup>[23]</sup>在 25 例德国和奥地利 iTTP 患者的回顾性队列中,分析了 Caplacizumab 隔日给药的效果和安全性。结果显示大多数患者的血小板计数可维持正常,5 例患者出现 iTTP 恶化或复发并开始每日使用 Caplacizumab 治疗。在每日给药治疗 3~4 周后,可以采用隔日给药。此外,在 24 和

48 h 后, Caplacizumab 对 vWF 活性有足够的抑制作用,符合先前发表的药代动力学结果。

#### 3.6.3 探索 Caplacizumab 的使用可否减少患者对 TPE 的需求

Völker 等<sup>[24]</sup>回顾性观察研究分析德国 29 个医疗中心的 60 例患者在 iTTP 急性疾病期使用 Caplacizumab 的疗效。Caplacizumab 可使血小板计数快速正常化(中位数 3 d,平均 3.78 d)。在疾病初发和首次治疗后出现恶化或复发的患者中,可以使用无 TPE 治疗方案且总体疗效良好。在 HERCULES 研究中,所有患者都需要在血小板计数恢复正常后继续 TPE 治疗 2 d,而本研究的数据表明,当血小板上升到  $100 \times 10^9/L$  至  $150 \times 10^9/L$  以上时,可停止使用 TPE。此真实世界数据证实了 Caplacizumab 的使用可以减少患者对 TPE 的需求,并支持一线使用 Caplacizumab;亦即所有 iTTP 急性发作的患者应立即使用 Caplacizumab,同时血小板上升到  $100 \times 10^9/L$  以上即可停止 TPE。

Völker 等<sup>[25]</sup>的另一个研究观察了 6 例德国和奥地利女性患者在 7 次 iTTP 发作(2 次初发 iTTP,5 次为复发)的情况下接受 Caplacizumab 治疗(未使用 TPE)。结果显示在首次使用 Caplacizumab 后,血小板计数快速增加,在 17 h 内翻倍,在 84 h 后血小板计数恢复正常。同时,微血管病变也获得缓解。因此,在开始 Caplacizumab 治疗后血小板计数增加且器官功能稳定的 iTTP 急性发作患者中,可能可延迟或不同时进行 TPE 治疗。

然而,需要强调的是,此结论仍须进一步的临床试验来验证,当前证据表明 TPE 联合 IST 依然是治疗的基石。目前一项三期临床试验(MAYARI 研究)正在进行中,该研究旨在评估 iTTP 患者在不使用一线 TPE 的情况下使用 Caplacizumab 和 IST 治疗的疗效和安全性<sup>[26]</sup>。此相关研究意义重大,因为目前临床上仍面临血浆短缺的问题,如果 Caplacizumab 联合 IST 治疗能取得良好的效果,未来有望为临床治疗带来很大的帮助。

## 4 小结

Caplacizumab 满足了 iTTP 治疗上缺乏针对发病机制的特效靶向药物的临床需求。iTTP 急性发作后,患者长期患病的状态对其生活质量产生负面影响;目前认为 TPE 可以置换出 ADAMTS13 抗体,而 IST 可以减少和阻断抗体产生,达到缓解疾病的目的。但 IST 的局限性在于起效延迟,需要至少 3~7 d 的时间才能达到充分的 B 细胞耗竭,且需要更长的时间才能恢复 ADAMTS13 活性水平。新型纳米抗体 Caplacizumab 能阻断 vWF 和血小板结合生成微血栓,保护重要脏器及其功能;其联合 TPE 及激素可以较快速阻断微血栓形成,保护重要脏器的同时,达到对因治疗及缓解疾病的

目的。因此, Caplacizumab、TPE 及 IST 在治疗 TTP 上可以形成互补。本文回顾了 Caplacizumab 目前最新的临床研究和真实世界的数据,将有助于 Caplacizumab 用于治疗 iTTP 的临床实践。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参考文献

- [1] Scully M, Yarranton H, Liesner R, et al. Regional UK TTP registry: correlation with laboratory ADAMTS 13 analysis and clinical features[J]. *Br J Haematol*, 2008, 142(5):819-826.
- [2] Pollissard L, Shah A, Punekar RS, et al. Burden of illness among Medicare and non-Medicare US populations with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura[J]. *J Med Econ*, 2021, 24(1):706-716.
- [3] Reese JA, Muthurajah DS, Kremer Hovinga JA, et al. Children and adults with thrombotic thrombocytopenic purpura associated with severe, acquired Adamts13 deficiency: comparison of incidence, demographic and clinical features[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2013, 60(10):1676-1682.
- [4] Elverdi T, Eskazan AE. Caplacizumab as an emerging treatment option for acquired thrombotic thrombocytopenic purpura[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2019, 13:1251-1258.
- [5] 王文, 何杨. 血栓性血小板减少性紫癜治疗的研究进展[J]. *中国实验血液学杂志*, 2022, 30(1):314-318.
- [6] 中华医学会血液学分会血栓与止血学组. 血栓性血小板减少性紫癜诊断与治疗中国指南(2022年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2022, 43(1):7-12.
- [7] 韩悦, 戚嘉乾. 血栓性血小板减少性紫癜诊治进展[J]. *临床血液学杂志*, 2021, 34(1):5-8.
- [8] 李蓉蓉, 白秋江. 首个治疗成年获得性血栓性血小板减少性紫癜的纳米抗体药物 caplacizumab[J]. *中国药师*, 2020, 23(3):520-523.
- [9] Zheng XL, Vesely SK, Cataland SR, et al. ISTH guidelines for treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura[J]. *J Thromb Haemost*, 2020, 18(10):2496-2502.
- [10] Ulrichs H, Silence K, Schoolmeester A, et al. Antithrombotic drug candidate ALX-0081 shows superior preclinical efficacy and safety compared with currently marketed antiplatelet drugs[J]. *Blood*, 2011, 118(3):757-765.
- [11] van Bockstaele F, Holz JB, Revets H. The development of nanobodies for therapeutic applications[J]. *Curr Opin Investig Drugs*, 2009, 10(11):1212-1224.
- [12] Li BX, Qin XH, Mi LZ. Nanobodies: from structure to applications in non-injectable and bispecific biotherapeutic development[J]. *Nanoscale*, 2022, 14(19):7110-7122.
- [13] 陈霞, 赵建中, 王松. 首个纳米抗体药 Caplacizumab 的研发历程[J]. *中国临床药理学杂志*, 2021, 37(18):2535-2539.
- [14] 原博, 王杰文, 康广博, 等. 双特异性纳米抗体的研究进展及其应用[J]. *中国生物工程杂志*, 2021, 41(2):78-88.
- [15] 孙山, 谭星, 庞晓燕, 等. 纳米抗体技术应用的最新进展[J]. *生物工程学报*, 2022, 38(3):855-867.
- [16] Ablynx NV. CABLIVI(caplacizumab-yhdp)FDA Label[EB/OL]. (2022-02-23) [2022-04-01]. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2022/761112\\_s009lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/761112_s009lbl.pdf).
- [17] Sargentini-Maier ML, de Decker P, Tersteeg C, et al. Clinical pharmacology of caplacizumab for the treatment of patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura [J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2019, 12(6):537-545.
- [18] Peyvandi F, Scully M, Kremer Hovinga JA, et al. Caplacizumab for acquired thrombotic thrombocytopenic Purpura[J]. *N Engl J Med*, 2016, 374(6):511-522.
- [19] Scully M, Cataland SR, Peyvandi F, et al. Caplacizumab treatment for acquired thrombotic thrombocytopenic Purpura [J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(4):335-346.
- [20] Scully M, de la Rubia J, Pavenski K, et al. Long-Term Safety and Efficacy of Caplacizumab for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura(aTTP): The Post-HERCULES Study[J]. *Blood*, 2021, 138:2080.
- [21] Coppo P, Bubenheim M, Azoulay E, et al. A regimen with caplacizumab, immunosuppression, and plasma exchange prevents unfavorable outcomes in immune-mediated TTP[J]. *Blood*, 2021, 137(6):733-742.
- [22] Dutt T, Shaw RJ, Stubbs M, et al. Real-world experience with caplacizumab in the management of acute TTP[J]. *Blood*, 2021, 137(13):1731-1740.
- [23] Kühne L, Kaufeld J, Völker LA, et al. Alternate-day dosing of caplacizumab for immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura[J]. *J Thromb Haemost*, 2022, 20(4):951-960.
- [24] Völker LA, Kaufeld J, Miesbach W, et al. Real-world data confirm the effectiveness of caplacizumab in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura [J]. *Blood Adv*, 2020, 4(13):3085-3092.
- [25] Völker LA, Brinkkoetter PT, Knöbl PN, et al. Treatment of acquired thrombotic thrombocytopenic purpura without plasma exchange in selected patients under caplacizumab[J]. *J Thromb Haemost*, 2020, 18(11):3061-3066.
- [26] Sriya G, Angela H, Menapace Laurel A, et al. A phase 3 study to evaluate the efficacy and safety of caplacizumab without first-line therapeutic plasma exchange in adults with immune-mediated thrombotic thrombocytopenic Purpura [J]. *Blood*, 2022, 140(S1):2770-2771.

(收稿日期:2022-11-09)

(本文编辑:阮方)