

• 综 述 • DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2026. 16. 020

母细胞性浆细胞样树突状细胞肿瘤的研究进展^{*}

马 立 综述,赵明峰[△] 审校
天津市第一中心医院血液科,天津 300384

摘 要:母细胞性浆细胞样树突状细胞肿瘤(BPDCN)是一种起源于浆细胞样树突状细胞的罕见血液系统恶性肿瘤,具有高度侵袭性,患者总生存率低。传统上,常规化疗和干细胞移植是 BPDCN 患者的主要治疗方法,但复发频繁,靶向免疫治疗已成为临床研究中的重点。与正常造血干细胞相比,CD123 在 BPDCN 细胞上特异性过度表达,使其成为该疾病靶向免疫治疗的重要靶点。该文系统综述了 BPDCN 起源、发病机制、临床表现、诊断与鉴别诊断等基础诊疗要点,重点围绕 CD123 靶向治疗展开阐述,梳理了该靶点相关靶向药物和嵌合抗原受体(CAR)-T 细胞治疗在 BPDCN 中的研究进展。目前,BPDCN 现有治疗方案尚未显著改善患者的长期生存获益,仍存在有效治疗靶点匮乏、单一治疗手段疗效有限等主要问题,未来研究应侧重于探索多靶点治疗及多种方法联合应用等创新策略,进一步提升靶向治疗的可控性和安全性,以提高 BPDCN 患者的生存率。

关键词:母细胞性浆细胞样树突状细胞肿瘤; CD123; 靶向治疗; 综述

中图法分类号:R733 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2026)16-2290-09

Progress research of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm^{*}

Ma Li, Zhao Mingfeng[△]

Department of Hematology, Tianjin First Central Hospital, Tianjin 300384, China

Abstract: Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm (BPDCN) is a rare hematological malignancy originating from plasmacytoid dendritic cells, and it is highly aggressive, resulting in a low overall survival rate for patients. Traditionally, conventional chemotherapy and stem cell transplantation have been the primary methods for treating BPDCN patients, but recurrence occurs frequently, and targeted immunotherapy has become a focus in clinical research. Compared with normal hematopoietic stem cells, CD123 is specifically overexpressed in BPDCN cells, making it a key target for targeted immunotherapy against this disease. This article systematically reviews the fundamental aspects of diagnosis and treatment for BPDCN, including its origin, pathogenesis, clinical manifestations, as well as diagnosis and differential diagnosis, and it focuses on CD123-targeted therapy, summarizing the research progress of CD123-targeted drugs and chimeric antigen receptor (CAR)-T cell therapy in BPDCN. At present, existing treatments for BPDCN have failed to significantly improve patients' long-term survival benefits, and there are main challenges such as a scarcity of effective therapeutic targets and the limited efficacy of monotherapeutic approaches. Future research should focus on exploring innovative strategies such as multi-target therapy and combination therapy approaches, to further enhance the controllability and safety of targeted treatments, ultimately improving survival rates in patients with BPDCN.

Key words: blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm; CD123; targeted therapy; literature review

母细胞性浆细胞样树突状细胞肿瘤(BPDCN)是一种起源于浆细胞样树突状细胞(pDCs)、罕见的侵袭性血液肿瘤,仅占血液系统恶性肿瘤的 0.44%,生存率很低,平均生存期为 8~14 个月,以前将其归类于急性髓系白血病和相关前体细胞肿瘤^[1]。在 2022 年世界卫生组织(WHO)发布的《造血与淋巴组织肿瘤

分类(第 5 版)》中,BPDCN 被分类为树突状细胞和组织细胞肿瘤及与骨髓肿瘤相关的 pDCs 增殖,被认为是一种独立的疾病实体^[2]。目前,常规化疗和干细胞移植是治疗 BPDCN 患者的主要方法,但其复发频繁,总生存率低,凸显了探索新型治疗的迫切需求。近些年来免疫表型和分子谱分析的研究已经确定了

^{*} 基金项目:天津市临床重点专科建设项目;天津市医学重点学科建设项目(TJYXZDXK-3-001A-4)。

[△] 通信作者, E-mail: mingfengzhao@sina.com。

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1167.R.20260727.1347.004\(2026-07-27\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1167.R.20260727.1347.004(2026-07-27))

中文引用格式:马立,赵明峰.母细胞性浆细胞样树突状细胞肿瘤的研究进展[J].检验医学与临床,2026,23(16):2290-2298.

英文引用格式:Ma L, Zhao M F. Progress research of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm[J]. Lab Med Clin, 2026, 23(16): 2290-

CD123 等治疗靶点,靶向免疫疗法已成为临床研究中的重点。本文从 BPDCN 起源、发病机制、临床表现、诊断与鉴别诊断、治疗,尤其是 CD123 靶向治疗等方面进行综述,以提高对该病诊疗的认识。

1 起 源

树突状细胞起源于骨髓,是在循环、淋巴器官和各种组织中发现的多样化群体。髓系祖细胞可通过巨噬细胞-树突状细胞祖细胞(MDPs)分化为共同树突状细胞祖细胞(CDPs),也可直接分化为 CDPs;随后,CDPs 受谱系特异性调控信号控制进一步分化为常规树突状细胞(cDCs)或 pDCs^[3]。pDCs 只占树突状细胞种群的一小部分,大多数 pDCs 分布于淋巴结和扁桃体中,主要通过 Toll 样受体(TLR)-7 或 TLR-9 识别病毒核酸,活化后分泌大量 I 型干扰素(IFN-I)进而诱导 Th1 型免疫应答,发挥抗病毒防御功能。此外,pDCs 还可诱导调节性 T 细胞(Treg)分化并促进其产生白细胞介素(IL)-10 等因子,在免疫耐受中也发挥作用,表明其在免疫反应调节中具有潜在的双重作用^[4]。目前人们普遍认为 BPDCN 起源于 pDCs 非活化前体的恶性转化,导致非典型细胞的克隆扩增。在 BPDCN 中发现,抑制正常 pDCs 活化的基因 PTPRS 存在过表达,该基因可阻止免疫介导的炎症反应,这可能与 BPDCN 的免疫缺陷相关,此外,BPDCN 还表达部分 B 淋巴细胞相关基因,尽管其在 B 淋巴细胞分子信号传导中起关键作用,但认为其整体更接近 pDCs,且与髓系来源的静息态 pDCs 相似^[5]。

2 发病机制

BPDCN 的发病机制复杂,目前尚未完全阐明,一般认为与复杂细胞遗传学核型、多种基因频发突变、表观遗传调控程序失调及信号通路异常等有关。此外,近年来研究还提出了免疫微环境中 T 细胞耗竭和免疫逃逸的新机制。

2.1 细胞遗传学 BPDCN 患者常存在复杂的染色体畸变,常见异常包括 5q、6q、7p、9、12p、13q、15q 及 17 号染色体的缺失或重排。这些染色体区域的缺失可累及 G₁/S 细胞周期调控关键基因(如 CDKN2A/CDKN2B、CDKN1B)及肿瘤抑制基因(如 RB1、TP53),上述基因失活可能促进 BPDCN 的发生、发展^[6]。大约在 40% 的 BPDCN 病例中发现了在 8q24 处携带 MYC 基因的重排,或出现平衡性染色体易位 t(6;8)(p21;q24)^[7]。最常见的伴侣位点是 SUPT3H(6q21),它与 RUNX2 重叠。RUNX2 是一种高表达的超级增强子基因,8q24 重排将 RUNX2 调节区域置于 MYC 的上游,并推动其高表达,导致细胞增殖、生长加速和基因组不稳定。同时还在 BPDCN 中发现了高频率的 MYB 重排,它会使细胞周期失调并作为原癌基因发挥作用^[8]。研究发现,12 号染色体的短臂,即含有 ETV6 基因的 12p13 位点在 BPDCN 中相当普遍,12p13/ETV6 基因存在高频率的单等位基因缺

失与双等位基因缺失,提示这类基因突变可能参与 BPDCN 的发病过程,并提示这种突变可能是一种早期致病事件^[9]。

2.2 基因突变 BPDCN 中常见表观遗传调控基因(如 TET2、ASXL1、IDH1、IDH2)、肿瘤抑制基因(如 RB1、TP53、CDKN2A、CDKN1B)、转录调节因子(如 IKZF2、IKZF3、TCF4、SOX4、KMT2A)、RNA 剪接因子(如 SRSF2、ZRSR2、U2AF1 和 SF3B1)及癌基因(如 NRAS、KRAS、HES6、RUNX2、FLT3)的反复突变^[10-11]。BPDCN 中最常见的 2 个表观遗传基因是 ASXL1 和 TET2。与其他骨髓恶性肿瘤相比,BPDCN 中双等位基因 TET2 突变的频率更高。研究显示许多患者有 2 个或多个 TET2 突变,表明该肿瘤抑制因子功能丧失,低甲基化药物(如阿扎胞苷)对其有治疗作用^[12]。ASXL1 突变大多数位于催化结构域内或上游,这会导致蛋白质的 C 端截断,目前还无法可靠地推断出 ASXL1 和 TET2 突变之间的潜在相互作用,但推测二者可能同时发生在同一显性克隆中^[13]。IDH1 和 IDH2 突变见于 5%~10% 的 BPDCN 病例,并且可能被 IDH 抑制剂靶向治疗^[14]。与急性髓系白血病(AML)不同,BPDCN 中 DNMT3A 和 NPM1 突变罕见,仅极少数病例报道 FLT3 突变[包括点突变及内部串联重复(ITD)]^[11]。然而,在淋系白血病中高发的 IKZF1 基因为调控 pDC 前体细胞分化的转录因子编码基因,该基因频发突变与拷贝数缺失,致使编码蛋白功能受损、基因功能性失活,最终驱动细胞恶性转化^[15]。

2.3 表观遗传调控程序失调 BPDCN 表观遗传学基因程序失调是一个多层次、复杂的过程,以 DNA 甲基化全局异常为主要特征,同时伴随关键表观遗传调控因子突变、组蛋白修饰失衡和非编码 RNA 功能紊乱。这些改变相互作用,导致细胞周期失控、分化障碍和免疫逃逸,最终驱动 BPDCN 的发生和发展。临床中,DNA 甲基转移酶抑制剂、组蛋白去乙酰化酶抑制剂等针对表观遗传异常的治疗策略已显示出一定前景^[14]。BPDCN 还表现出非编码基因间 RNA 分子 lincRNA-3q 的过表达,这被认为可以激活和改变白血病干细胞的表观遗传编程。BRD4 是一种溴结构域和末端外(BET)结构域蛋白,与 lincRNA-3q 的启动子结合并调节 lincRNA-3q 表达^[16]。BET 抑制剂在动物模型中已被证明通过限制 lincRNA-3q 的作用来阻滞细胞周期进展;通过下调该分子的表达,BET 抑制剂可抑制 BPDCN 细胞的增殖^[17]。此外,在 pDCs 中,高度依赖转录因子 4(TCF4)可直接靶向 SPIB、IRF8、BDCA2、ILT7 等转录因子,这些基因反过来又会调控 TCF4 的表达。因此,这些因子共同构成了由 TCF4 调控的网络,维持 pDC 的谱系特性^[18]。目前 TCF4 调控网络机制尚不完全明确,但 TCF4 过表达已在 BPDCN 中得到一致证明,可能是 pDCs 向 BPDCN 转

化的驱动基因。BPDCN 细胞从其正常对应细胞 pDCs 中继承了 TCF4 靶向的转录程序,但在 BPDCN 中,TCF4 调控的 pDCs 特异性功能受损,转而支持癌基因表达程序,导致向 BPDCN 的恶性转化^[19]。BET 抑制剂通过抑制 BRD4 蛋白,特异性靶向 TCF4 转录网络,导致 TCF4 表达下调,研究证实 TCF4 下调会导致 BPDCN 特异性基因表达程序丧失,并诱导细胞凋亡,继而提出 TCF4/BRD4 轴是 BPDCN 的治疗脆弱性靶点,为开发新型表观遗传疗法提供了理论基础^[20]。

目前,现有的研究揭示细胞遗传学异常及表观遗传程序失调与 BPDCN 发生密切相关,其中表观遗传改变在疾病早期更为突出,为 BPDCN 的病理生物学机制提供了新见解。

2.4 细胞信号通路异常 研究发现,在原代 BPDCN 细胞中存在核转录因子(NF)- κ B 通路异常激活,以及周期蛋白 D1 基因(CCND1)和 B 细胞淋巴瘤-2 基因(BCL2)、干扰素调节因子 4(IRF4)表达同步上调^[21];丝裂原活化蛋白激酶激酶(MEK)/细胞外信号调节激酶(ERK)信号通路异常活化,BPDCN 细胞表面高表达的 CD123 与 IL-3 持续结合后,可激活 Ras-Raf-MEK-ERK 通路,进而激活促增殖、抗凋亡的相关转录因子,最终导致 BPDCN 细胞不受控制地增殖^[22]。另外,研究发现 BPDCN 中存在胆固醇代谢紊乱,特别是肝 X 受体(LXR)靶基因失活可能通过影响胆固醇免疫调节功能,参与肿瘤发生与免疫逃逸^[23]。

2.5 免疫微环境中 T 细胞耗竭和免疫逃逸 免疫系统是阻止癌症进展的主要屏障,它推动着肿瘤微环境中恶性细胞与 T 细胞之间免疫调节相互作用的进化。一项最新研究应用单细胞 RNA 测序(scRNA-seq)及 T 细胞受体富集关联克隆型测序(TREK-seq)技术分析 BPDCN 患者,结果显示其 T 细胞持续激活 α -干扰素(IFN- α)应答通路,并下调肿瘤坏死因子- α (TNF- α)通路,同时 CD8⁺ T 细胞耗竭显著增加^[24]。基于上述结果构建 BPDCN 肿瘤微环境调控模型证实,IFN- α 与 TNF- α 信号通路失衡可驱动 T 细胞克隆型扩增并诱导其耗竭,提示 BPDCN 细胞通过逃避免疫清除进而发生恶性增殖的新机制。

3 临床表现

BPDCN 的发病呈双峰年龄分布;第 1 个高峰见于儿童及年轻成人^[25],性别分布均衡;第 2 个高峰多见于 65~70 岁老年人群,且男性患者占比较高^[26]。BPDCN 可累及多个部位,皮肤损害最为常见且常为首发表现。典型皮损为质地较硬的深紫色结节或斑块,好发于头皮、面部及上胸部。病变初期进展相对缓慢,但可迅速发生系统性播散,累及骨髓、外周血及淋巴结、脾脏、肝脏等髓外器官,也可累及中枢神经系统。

4 诊断与鉴别诊断

4.1 诊断 由于 BPDCN 具有临床和生物学异质性,

其诊断依赖于识别肿瘤细胞特定的免疫表型特征。流式细胞术(FCM)和免疫组织化学(IHC)是鉴定该肿瘤的主要手段。通常,BPDCN 细胞共表达 CD4、CD56 和 CD123,极少数病例可异常表达 CD5、CD7、CD33、TdT 和 CD79a。WHO 分类列出了原始细胞样 BPDCN 细胞的特征性阳性标志物(CD123、TCF4、TCL1、CD303、CD304、CD4 和 CD56)和阴性标志物(CD3、CD14、CD19、CD34、溶菌酶和髓过氧化物酶)。更新后的免疫表型诊断标准:在表达 CD4 和(或)CD56 的基础上,同时表达 CD123 及至少一种其他 pDC 标志物(TCF4、TCL1、CD303、CD304 之一);当 CD4 和 CD56 均不表达时,需至少表达以下任意 3 种阳性标志物:CD123、TCF4、TCL1、CD303、CD304,同时所有的阴性标志物均不表达^[27]。为提高 BPDCN 病理诊断的特异性,可采用双染色法弥补单一标志物检测的不足,提高活检标本的检测敏感性。具体策略包括 CD123/TCF4、CD123/SOX4 或 CD56/TCF4 双重染色^[28]。当活检组织不表达 CD4 和(或)CD56 经典免疫表型时,上述双重染色尤为重要。

4.2 鉴别诊断 BPDCN 的免疫表型标志物与多种血液肿瘤存在重叠,在临床特征及诊断标志物方面尤为相似,其中与 AML 的鉴别最为常见且困难,明确诊断具有挑战性。Beird 等^[29]通过转录组微阵列分析发现,pDCs 特异性基因 LAMP5、CCDC50 在 BPDCN 中的表达水平显著高于 AML;其血清细胞因子谱分析亦显示,BPDCN 患者嗜酸性粒细胞趋化因子(eotaxin)及 C-C 基序趋化因子 5(CCL5/RANTES)水平显著高于 AML。BPDCN 需与髓系肿瘤相关的成熟浆细胞样树突状细胞增殖(MPDCP)鉴别,后者可见于伴 RAS 突变的增殖型慢性粒单核细胞白血病。多数 BPDCN 上表达 CD56,而反应性成熟 pDCs (包括 MPDCP)中 CD56 常呈阴性^[30]。一项研究报告指出,SOX4 表达检测有助于鉴别 BPDCN 与反应性 pDCs,尤其对于 CD56 阴性的病例。该研究中所有 BPDCN 样本均呈 CD123/SOX4 双染色阳性,而反应性 pDCs 病例均为阴性^[28]。CD4、CD56 和 CD123 共表达亦可见于 AML 及伴单核细胞分化的髓系肉瘤(MS)。MS 和 AML 通常表达髓系标志物(如 MPO、CD34、CD117),但缺乏 pDC 标志物 TCL1;而 90% 以上的 BPDCN 表达 TCL1^[11]。此外,TCF4 亦可用于鉴别诊断:其在包括 AML 在内的其他髓系肿瘤中呈阴性,而在 BPDCN 中高表达,故可作为 BPDCN 的可靠诊断标志物^[31]。McQuaid 等^[32]的研究显示,BPDCN 强烈表达干扰素调节因子 8,该分子被认为是一种单核细胞和树突状细胞谱系的标志物,在鉴别诊断中的价值可能优于 CD123,可为 BPDCN 与髓外造血肿瘤(如 AML 髓外浸润)的鉴别提供依据。此外,其他可累及皮肤的血液系统恶性肿瘤,如 NK/T 细胞淋巴瘤及皮肤 T 细胞淋巴瘤,也需与 BPDCN 鉴别。与

BPDCN 不同,上述肿瘤通常 CD123 阴性;NK/T 细胞淋巴瘤可表达 T 细胞标志物并伴 EB 病毒(EBV)标志物(如 EBNA-1),而皮肤 T 细胞淋巴瘤则表达相应的 T 细胞标志物^[33]。

5 治疗

5.1 常规治疗 由于 BPDCN 罕见,目前尚无标准化治疗方案。传统上,化疗和造血干细胞移植(HSCT)是主要治疗手段。临床常借用 AML、急性淋巴细胞白血病(ALL)及非霍奇金淋巴瘤(NHL)的治疗方案。既往 BPDCN 多按 AML 方案治疗,但回顾性研究表明,ALL 方案较 AML 方案更易获得治疗缓解并改善长期生存,这可能与 ALL 方案中包含 L-天冬酰胺酶以及常规进行中枢神经系统预防有关^[34]。成年 BPDCN 患者依靠单独化疗产生持续缓解的可能性很低,故推荐经化疗获得完全缓解(CR)尤其是第 1 次完全缓解(CR1)的患者尽早行异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)以获得持续缓解。有研究指出,HSCT 后实现持续完全缓解的能力取决于患者承受清髓治疗的能力^[35]。对于一些老年患者,出于这个原因,在同种异体移植之前使用含氟达拉滨的方式或低剂量地塞米松、VP16、异环磷酰胺和卡铂进行低强度预处理^[36]。然而,即使这样仍有 30%~40% 患者 HSCT 后会出现复发,且复发后的预后极差,这种疾病的高复发性和难治性将 BPDCN 治疗带入了当今靶向模式时代。

5.2 CD123 靶向治疗 CD123 作为 IL-3 受体的 α 亚基,与 IL-3 结合激活 β 链,形成传递生命信号的异二聚体,导致多种途径的激活而参与 IL-3 信号传导。其中包括 Janus 激酶(JAK)/信号转导器和转录激活因子(STAT)、Ras/丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)和磷酸肌醇 3-激酶(PI3K),这些途径对于抗凋亡和细胞增殖信号传导尤为重要^[37]。CD123 在 AML 及几乎所有 BPDCN 病例中高表达,而在正常造血干细胞中表达率 <1%,使其成为理想的治疗靶点^[38]。CD123 在肿瘤细胞表面的高表达为开发靶向药物提供了基础,例如融合蛋白、抗体-药物偶联物(ADC)、双特异性抗体及 CD123 嵌合抗原受体(CAR)-T 细胞等。

5.2.1 CD123 靶向融合蛋白 Tagraxofusp(SL-401)是一种细胞因子-毒素融合蛋白,由 IL-3 与截短的白喉毒素重组融合而成。它通过与 IL-3 受体(CD123)结合进入细胞内,经蛋白水解裂解释放白喉毒素催化亚基,后者易位至细胞质,通过使延伸因子 2(EF2)发生 ADP-核糖基化而失活,进而阻断蛋白质合成,诱导肿瘤细胞死亡^[39]。临床试验显示,72% 的 BPDCN 初治患者具有完全的临床反应,其中 57% 的初治患者达到 CR,与以往结局相比有显著改善^[40]。2018 年,Tagraxofusp 被美国食品和药物管理局(FDA)批准为 ≥ 2 岁初治和复发/难治性(R/R)BPD-

CN 患者的 CD123 定向药物。此外,对于获得 CR 的患者,Tagraxofusp 充当了 allo-HSCT 的潜在桥梁,从而提高了某些病例的长期生存前景。虽然 Tagraxofusp 是 BPDCN 治疗的重要进展,但部分患者可产生耐药性,导致疾病在初期缓解后复发。耐药机制研究发现,DPH1 基因启动子高甲基化导致其表达下调,其下调可阻断白喉毒素与 EF2 的结合,导致 Tagraxofusp 耐药。研究显示,阿扎胞苷可以逆转因 DPH1 表达降低而导致的耐药性,表明阿扎胞苷可以恢复 DPH1 的表达及白喉酰胺途径,从而恢复对 Tagraxofusp 的敏感性^[41]。阿扎胞苷联合 Tagraxofusp 方案(近期进一步联合维奈托克组成三联方案)目前正处于早期临床试验阶段(NCT03113643),旨在评估上述联合方案治疗 BPDCN 的协同效应^[42]。Tagraxofusp 最严重的不良事件为毛细血管渗漏综合征(CLS),其发生与白蛋白水平降低相关,可通过密切监测和早期干预防控。

5.2.2 ADC IMGN632 是一种 ADC,是将抗 CD123 单克隆抗体(mAb)通过肽连接子与新型细胞毒性 DNA 烷化剂吡啶苯二氮䓬类伪二聚体(IGN)偶联组成。IMGN632 与 CD123 细胞结合并与 IGN 一起内化。一旦进入细胞,IGN 就会在不交联的情况下将 DNA 烷基化,并导致 CD123 特异性裂解活性^[43]。体内和体外试验均证明 IMGN632 对 BPDCN 具有有效的抗肿瘤活性。

一项评估 IMGN632 治疗复发/难治性(R/R) AML 及包括 BPDCN 在内的其他 CD123 阳性血液系统恶性肿瘤抗肿瘤活性的 I/II 期临床试验显示,在 2 期推荐剂量下,23 例可评估的 BPDCN 患者中,30% 获得客观缓解,缓解持续 3~9 个月且无需移植^[44]。复合完全缓解率为 22%[具体为 2 例 CR、1 例完全缓解伴血细胞计数不完全恢复(CRi)],另有 2 例部分缓解(PR);未观察到类似 Tagraxofusp 所致的严重 CLS,提示 IMGN632 耐受性改善。另外,BYON4413 是一种靶向 CD123 的新型 ADC,采用人源化 IgG1 抗体设计,可提供多卡霉素有效载荷。内化后细胞毒性剂诱导 DNA 烷基化,导致复制应激和细胞死亡^[45]。临床前研究表明,它能够选择性地消除 CD123 阳性原始细胞,同时保留 CD123 阴性细胞^[46]。与健康的 CD34⁺ 造血干细胞/祖细胞相比,BYON4413 对 AML 原始细胞具有更强的效力,凸显了其肿瘤特异性,但对 BPDCN 治疗的有效性仍需更多研究。

5.2.3 双特异性抗体 双特异性抗体已成为一种突破性的治疗策略,旨在同时靶向肿瘤和免疫细胞(例如 CD3)上的特定抗原。这些双特异性抗体通过促进 T 细胞 CD3 受体与癌细胞 CD123 抗原之间的结合,选择性募集并激活 T 细胞,使其聚集于恶性细胞附近,进而发挥靶向细胞杀伤效应。XmAb14045 是一种双特异性抗体,由 2 个抗原结合结构域组成:一个

识别 CD3, 一个识别 CD123。因此, 2 个抗原结合结构域分别发挥作用, 将表达 CD123 的肿瘤靶细胞与表达 CD3 的内源性 T 细胞桥接, 从而激活 T 细胞以介导对 CD123 阳性肿瘤靶细胞的特异性杀伤^[47]。目前, 一项针对 CD123 血液系统恶性肿瘤(包括 AML、BPDCN)的 R/R 患者进行的 XmAb14045 1 期临床试验(NCT02730312)正在评估中, 目前结果显示 XmAb14045 具有抗白血病活性的证据, 在优化剂量组中, CR/CR 达 23%, 显著高于低剂量组^[48]。同时该研究指出, 虽然 XmAb14045 表现出临床活性, 但细胞因子释放综合征(CRS)是其主要毒性, 需要谨慎管理。Flotetuzumab(MDG006)是一种基于双亲和力重定向抗体(DART)分子设计的双特异性抗体, 采用 DART 技术来激活 CD3⁺ T 细胞对抗 AML 细胞。在临床前模型和临床试验中均显示出有效的抗白血病活性^[49], 正在探索 CD123 靶向双特异性 T 细胞的治疗潜力, 将其自然免疫反应转向恶性 BPDCN 细胞。与 Flotetuzumab 相比, 另一种靶向 CD123 和 CD3 的双特异性抗体 APVO436 可促进更强效的 T 细胞活化与增殖, 并更有效地耗竭 CD123⁺ 细胞。更重要的是, 已有研究显示 APVO436 安全性更优, CRS 发生率更低^[50]。

5.2.4 CD123 CAR-T 细胞 CAR-T 细胞疗法已成为癌症免疫治疗的变革性策略, 在治疗 B 淋巴细胞恶性肿瘤方面已经取得重大突破。针对 BPDCN 和 AML 等血液恶性肿瘤患者, CD123 CAR-T 细胞治疗目前正处于广泛研究及临床试验阶段。该技术通过基因工程修饰患者自体 T 细胞, 使其表达靶向 CD123 的特异性 CAR, 从而精准识别并杀伤 BPDCN 细胞。改造后的 CAR-T 细胞迁移至肿瘤部位后, 其 CAR 的单链抗体可变区(scFv)与 BPDCN 细胞表面 CD123 高亲和力结合, 诱导 CAR 分子聚集并激活细胞内信号级联, 发挥细胞毒性效应^[51]。研究表明, 脐带血来源的 CD34 细胞用 CD123 CAR-T 细胞处理时, 正常造血祖细胞的集落形成不会受到损害, 证明 CD123 CAR-T 细胞不靶向正常的 CD34 祖细胞^[52]。第 2 代 CD28/4-1BB CAR-T 细胞靶向 BPDCN 细胞表面过表达的 CD123 IL-3 受体 α 链, 在体外对 BPDCN 原始细胞表现出显著的细胞毒性能力, 进一步证实了他们在减少 BPDCN 负荷方面有效, 而不会引起显著的靶上/肿瘤外毒性作用^[53]。在“City of Hope”进行的 1 期临床试验(NCT02159495), 主要目标是测试 CD123 CAR-T 细胞对 R/R AML 组和 BPDCN 组患者的安全性和有效性, 结果显示, 2 组患者对治疗的耐受性良好, 并表现出可逆毒性, 没有 ≥ 3 级 CRS 出现^[54]。2018 年 12 月, FDA 授予“City of Hope”孤儿药称号, 为用于治疗 AML 和 BPDCN 的 CAR-T 细胞产品。基于上述研究, 靶向 CD123 的 CAR-T 细胞疗法在 AML 和 BPDCN 中已初步证实其可行性与安全性。

CAR-T 细胞通过特异性免疫杀伤机制发挥作用, 不依赖肿瘤细胞的增殖周期, 对化疗耐药的 BPD-CN 细胞仍具有杀伤效应^[55]。此外, 与 Tagraxofusp 作为移植前桥接治疗的潜在应用相比, CAR-T 细胞治疗在 R/R 患者中可能更有效地清除体内残留肿瘤细胞, 实现深度缓解甚至 MRD 阴性状态, 从而为后续 HSCT 创造有利条件。既往研究表明, CAR-T 细胞治疗后获得 MRD 阴性的患者, 后续桥接 HSCT 可显著改善生存获益^[56]。对于无法获得自体 CAR-T 细胞的患者, 该领域的新进展是开发 TCR $\alpha\beta$ 阴性的同种异体通用型 CAR-T(如 UCART123)。其采用健康供体来源的 T 细胞, 经转录激活因子样效应核酸酶(TALEN)技术敲除 TCR α 链恒定区(TRAC)基因, 以消除 TCR $\alpha\beta$ 表面表达, 降低移植物抗宿主病风险; 同时搭载 RQR8 蛋白作为“安全开关”, 在出现严重 CRS 时可通过利妥昔单抗清除 CAR-T 细胞, 为临床应用提供安全保障^[57]。此前的研究已证实, TRAC 基因敲除(KO)不会影响 CAR-T 细胞的活性, 但能消除发生移植物抗宿主反应(GVHD)的潜在风险^[58]。在临床前模型中, UCART123 对 BPDCN 表现出显著的活性; 而其临床试验正在进行中, 特别关注安全性和不良反应, 对于那些自体难以产生 T 细胞的患者, 该方法可能会产生特殊的价值。

CAR-T 细胞疗法在血液肿瘤治疗中显示出巨大潜力, 但仍面临诸多挑战。CRS 和神经毒性等危及生命的不良反应仍是安全性方面的主要问题。为此, 目前的临床试验侧重于改进 CAR 结构、优化剂量及探索可预测疗效或毒性的生物标志物。UniCAR02-T 靶向 CD123 阳性血液系统恶性肿瘤(针对复发性 AML 和 BPDCN)的临床试验(NCT04230265)目前正在进行, 它采用了一种独特的方法, 将 UniCAR-T 细胞与 CD123 重组抗体衍生物分子(TM123)的特异性靶向相结合, 仅当 CAR-T 细胞与 TM123 同时存在时才会产生抗肿瘤活性, 通过暂停 TM123 输注可快速中止 CAR-T 细胞功能, 控制 CRS, 显示了其“安全开关”的作用, 提高了 CAR-T 治疗的特异性和安全性^[59]。另一个关键问题是抗原逃逸, 即肿瘤细胞下调或丢失 CAR-T 细胞靶向的抗原(如 BPDCN 中的 CD123), 从而导致疾病复发。同样值得关注的是脱靶毒性, 当正常上皮细胞或造血细胞低水平表达 CD123 时, CAR-T 细胞可产生脱靶效应并攻击这些健康组织。为解决上述问题, 研究人员正致力于开发新型工程化 CAR 设计, 如双靶向系统、逻辑门控受体及可诱导安全开关; 同时探索检查点抑制剂或细胞因子调节剂的联合疗法, 以克服免疫抑制性肿瘤微环境(TME), 进而提高 CAR-T 细胞的安全性与持久性^[60]。

尽管 CD123 靶向治疗改变了 BPDCN 的治疗, 但抗原丢失是任何靶向单一抗原免疫疗法的常见逃逸

机制,会导致早期复发。因此,需要开发针对其他 BPDCN 相关抗原靶点,以开展多靶向疗法。

5.3 CD303 靶向治疗

5.3.1 CD303 诊断意义 CD303,也称为 BDCA-2、DLEC 或 CLEC4C,是在人类 pDCs 上发现的一种独特的 II 型 C 型凝集素受体(CLR)。它的作用是导致 TLR-7 或 TLR-9 诱导 IFN- I 的产生,并协助 TLR-7/9 识别微生物和协调炎症免疫反应。值得注意的是,与 CD123 和 CD56 等其他标志物不同,CD303 在 pDCs 未成熟状态下的表达量较高,所以在几乎所有 BPDCN 病例中都有表达,这种特异性使 CD303 成为 BPDCN 诊断与治疗中的理想靶点^[61]。在临床实践中,CD303 的免疫组化染色通常与其他 pDCs 标志物(如 CD123 和 TCL1)一起进行,以证实 BPDCN 的诊断。

5.3.2 CD303 靶向治疗 除了诊断用途之外,CD303 正逐渐成为 BPDCN 的治疗靶点。Ch122A2 和 BIIB059 等单克隆抗体特异性靶向恶性 pDCs 表面的 CD303,通过抗体依赖性细胞毒性(ADCC)和补体依赖性细胞毒性(CDC)等机制导致肿瘤细胞破坏^[62],这种精确靶向方法增强了治疗特异性并减少了潜在的不良反应。另外,当 CD303 被抗体靶向交联后,会启动下游 Syk-SLP65-PLC γ 2 信号轴,负向调控 TLR-7/9 介导的 IRF7 激活,从而显著减少 IFN- I 的产生,恢复 TME 的免疫原性^[63],并且诱导 pDCs 成熟,增强抗原呈递,激活 CD4⁺/CD8⁺ T 细胞的抗肿瘤免疫应答,抑制肿瘤增殖。现已证明 MEK1/2 抑制剂可增强抗 CD123 免疫治疗疗效^[64],该逻辑可延伸至 CD303 靶向治疗。二者协同作用,MEK1/2 抑制剂降低 BPDCN 细胞免疫抑制性,使 CD303 靶向药(如 BIIB059)触发的 ADCC/CDC 效应更强;而 CD303 交联诱导的促炎信号可进一步增强 MEK 抑制后的 T 细胞活化,形成互补。虽然 CD303 的特定信号作用仍在研究中,但小干扰 RNA 偶联物[如 CpG(A)-STAT3]等小分子抑制剂,通过诱导 TLR-9 依赖性基因沉默和增强树突状细胞(包括 pDCs)的免疫反应^[61]以降低 BPDCN 细胞活性并控制肿瘤进展,未来有望产生新型疗法。

5.4 CD56 靶向治疗 多数 BPDCN 上表达 CD56,而在正常组织中表达有限,使其成为一种治疗靶点。目前,一项针对 CD56 恶性肿瘤(包括 BPDCN)的 2 期临床试验(NCT02420873)已经开放,使用的是洛伏妥珠单抗美坦辛,是一种与细胞毒载荷美坦辛偶联靶向 CD56 的 ADC。一旦与 CD56 细胞结合并且偶联物随后被内化,美坦辛就会被释放抑制微管蛋白聚合,从而导致肿瘤细胞凋亡^[65]。但 CD56 表达相对较弱,未来可能会关注双靶点,同时靶向 CD56 和 CD123 以有效针对 BPDCN 细胞。

5.5 其他治疗方法 BCL2 抑制剂维奈托克、低甲基

化剂 5-氮杂胞苷阿扎胞苷、下调 NF- κ B 通路激活的蛋白酶体抑制剂硼替佐米、免疫检查点抑制剂 PD-1 等药物,目前都已在 BPDCN 治疗中显示了一定的潜力。

6 总结与展望

6.1 总结 BPDCN 属于罕见病,本文系统综述其基础诊疗要点,着重综述了新型靶向药物及 CD123 CAR-T 细胞疗法新进展,指出组织病理学/免疫表型分析的联合应用已成为 BPDCN 诊断的主要手段。而鉴于其高侵袭性和现有治疗效果的有限性,导致 BPDCN 患者预后仍然较差,使用靶向治疗成为必然趋势。

6.2 现阶段研究存在的问题

6.2.1 耐药性与复发性仍是核心问题 CD123 靶向疗法虽推动治疗进展,但部分患者会因抗原逃逸、通路激活或基因甲基化介导等机制产生耐药,且复发率较高,尤其是 R/R 患者,即使采用新型治疗方案,缓解持续时间仍然较短,严重影响长期预后。

6.2.2 精准治疗体系不完善 治疗靶点单一,主要依赖 CD123、CD303、CD56 等替代靶点的临床应用研究尚不深入,患者筛选策略不成熟,难以实现个体化治疗适配,无法充分提升治疗的特异性。

6.2.3 联合治疗策略尚未规范化 多靶点协同治疗、多方案联合应用仍处于探索阶段,最优药物组合、剂量疗程、适用人群尚未明确,相关临床数据仍较匮乏。

6.2.4 安全性与治疗可及性有待提升 现有治疗方案存在一定安全隐患,如 tagraxofusp 相关 CLS、CAR-T 细胞治疗缺乏完善的安全开关结构等,治疗可控性仍有待提升。

6.3 未来发展趋势展望

6.3.1 精准化 未来将重点探索 CD303、CD56 等新的诊断和治疗的替代靶点,以及通路功能评估等生物标志物,制订患者筛选策略以增强治疗的特异性和疗效,最终拓宽精准医疗在 BPDCN 中的临床适用性。

6.3.2 联合化 依托多靶点协同作用,推动靶向治疗与表观遗传药物、免疫检查点抑制剂等多种治疗策略的联合应用,破解抗原逃逸与通路激活导致的耐药难题,降低复发风险。

6.3.3 安全化 通过优化药物-毒素结构、构建 CAR-T 治疗安全开关等方式,进一步提升靶向治疗的可控性和安全性。

随着精准化、联合化、安全化三大核心方向的深入研究,未来靶向免疫治疗的不断发展有望更有效地提高 BPDCN 患者生存率,推动该病诊疗进入新阶段。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献 马立:负责文献收集、论文起草及修改;赵明峰:论文指导、审阅和校准。

参考文献

[1] Vardiman J W, Thiele J, Arber D A, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes[J]. *Blood*, 2009, 114(5): 937-951.

[2] Khoury J D, Solary E, Abla O, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: myeloid and histiocytic/dendritic neoplasms[J]. *Leukemia*, 2022, 36(7): 1703-1719.

[3] Cabeza-Cabrerizo M, Cardoso A, Minutti C M, et al. Dendritic cells revisited[J]. *Annual Rev Immunol*, 2021, 39: 131-166.

[4] Bencze D, Fekete T, Pázmándi K. Type I interferon production of plasmacytoid dendritic cells under control[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(8): 4190.

[5] Lee Y J, Kim Y, Park S H, et al. Plasmacytoid dendritic cell neoplasms[J]. *Blood Res*, 2023, 58(S1): 90-95.

[6] Yin C C, Pemmaraju N, You M J, et al. Integrated clinical Genotype-Phenotype characteristics of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm[J]. *Cancers*, 2021, 13(23): 5888.

[7] Lourenco C, Resetca D, Redel C, et al. MYC protein interactors in gene transcription and cancer[J]. *Nature Rev Cancer*, 2021, 21(9): 579-591.

[8] Booth C A G, Bouyssou J M, Togami K, et al. BPDCN MYB fusions regulate cell cycle genes, impair differentiation, and induce myeloid-dendritic cell leukemia[J]. *JCI Insight*, 2024, 9(24): e183889.

[9] Tang Z, Li Y, Wang W, et al. Genomic aberrations involving 12p/ETV6 are highly prevalent in blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasms and might represent early clonal events[J]. *Leuk Res*, 2018, 73: 86-94.

[10] Jain A, Sweet K. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2023, 21(5): 515-521.

[11] Wang W, Xu J, Khoury J D, et al. Immunophenotypic and molecular features of acute myeloid leukemia with plasmacytoid dendritic cell differentiation are distinct from blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm[J]. *Cancers*, 2022, 14(14): 3375.

[12] Stölzel F, Fordham S E, Nandana D, et al. Biallelic TET2 mutations confer sensitivity to 5'-azacitidine in acute myeloid leukemia[J]. *JCI Insight*, 2023, 8(2): e150368.

[13] Zhang X, HIS E D, Crane G M, et al. Biallelic TET2 mutations and canonical ASXL1 mutations are frequent and cooccur in blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm (BPDCN): an institutional experience and review of literature[J]. *EJHaem*, 2023, 4(1): 236-240.

[14] Künstner A, Schwarting J, Witte H M, et al. Genome-wide DNA methylation-analysis of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm identifies distinct molecular features[J]. *Leukemia*, 2024, 38(5): 1086-1098.

[15] Bastidas Torres A N, Cats D, Mei H, et al. Whole genome analysis uncovers recurrent IKZF1 inactivation and aberrant cell adhesion in blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm[J]. *Genes Chromosomes Cancer*, 2020, 59(5): 295-308.

[16] 罗福仪, 李燕. 母细胞性浆细胞样树突状细胞肿瘤的研究进展[J]. *中国医学科学院学报*, 2024, 46(6): 949-957.

[17] Chen N C, Borthakur G, Pemmaraju N. Bromodomain and extra-terminal (BET) inhibitors in treating myeloid neoplasms[J]. *Leuk Lymphoma*, 2021, 62(3): 528-537.

[18] Wilson N R, Konopleva M, Khoury J D, et al. Novel therapeutic approaches in blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm (BPDCN): era of targeted therapy[J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2021, 21(11): 734-740.

[19] Cheng W, Yu T, Tang A, et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: progress in cell origin, molecular biology, diagnostic criteria and therapeutic approaches[J]. *Curr Med Sci*, 2021, 41(3): 405-419.

[20] Ceribelli M, Hou Z E, Kelly P N, et al. A druggable TCF4- and BRD4-dependent transcriptional network sustains malignancy in blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm[J]. *Cancer Cell*, 2016, 30(5): 764-778.

[21] Künstner A, Schwarting J, Witte H M, et al. Integrative molecular profiling identifies two molecularly and clinically distinct subtypes of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm[J]. *Blood Cancer J*, 2022, 12(7): 101.

[22] Fei F, Telatar M, Tomasian V, et al. Genetic characteristics of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: a single institution experience[J]. *Oncotarget*, 2025, 16(6): 495-507.

[23] Renosi F, Roggy A, Giguelay A, et al. Transcriptomic and genomic heterogeneity in blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasms: from ontogeny to oncogenesis[J]. *Blood Adv*, 2021, 5(5): 1540-1551.

[24] DePasquale E A K, Ssozi D, Ainciburu M, et al. Single-cell multiomics reveals clonal T-cell expansions and exhaustion in blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 809414.

[25] Cuglievan B, Connors J, He J S, et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: a comprehensive review in pediatrics, adolescents, and young adults (AYA) and an update of novel therapies[J]. *Leukemia*, 2023, 37(9): 1767-1778.

[26] Togami K, Chung S S, Madan V, et al. Sex-biased ZRSR2 mutations in myeloid malignancies impair plasmacytoid dendritic cell activation and apoptosis[J]. *Cancer Discov*, 2022, 12(2): 522-541.

[27] Wang W, Khoury J D, Miranda R N, et al. Immunophenotypic characterization of reactive and neoplastic plasmacytoid dendritic cells permits establishment of a ten-color flow cytometric panel for initial workup and residual disease evaluation of blastic plasmacytoid dendritic cell neo-

- plasm[J]. *Haematologica*, 2021, 106(4): 1047-1055.
- [28] Wu S J, Sadigh S, Lane A A, et al. Expanding the immunophenotypic spectrum of neoplastic and reactive plasmacytoid dendritic cells[J]. *Am J Clin Pathol*, 2023, 159(5): 455-463.
- [29] Beird H C, Khan M, Wang F, et al. Features of non-activation dendritic state and immune deficiency in blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm (BPDCN)[J]. *Blood Cancer J*, 2019, 9(12): 99.
- [30] Pollyea D A, Altman J K, Assi R, et al. Acute myeloid leukemia, version 3. 2023, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2023, 21(5): 503-513.
- [31] Sukswai N, Aung P P, Yin C C, et al. Dual expression of TCF4 and CD123 is highly sensitive and specific for blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm[J]. *Am J Clin Pathol*, 2019, 43(10): 1429-1437.
- [32] McQuaid D C, Panse G, Wang W L, et al. Global assessment of IRF8 as a novel cancer biomarker[J]. *Human Pathol*, 2022, 122: 1-10.
- [33] Shai S, Marlise R L, Naseema G, et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm(BPDCN): 2025 update on diagnosis, pathophysiology, risk assessment, and management[J]. *Am J Hematol*, 2025, 100(8): 1408-1422.
- [34] Pemmaraju N, Wilson N R, Khoury J D, et al. Central nervous system involvement in blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm[J]. *Blood*, 2021, 38(15): 1373-1377.
- [35] Bashir Q, Milton D R, Popat U R, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for patients with blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm (BPDCN)[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2022, 57(1): 51-56.
- [36] Adimora I J, Wilson N R, Pemmaraju N, et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm(BPDCN): a promising future in the era of targeted therapeutics[J]. *Cancer*, 2022, 128(16): 3019-3026.
- [37] Bôle-Richard E, Pemmaraju N, Caël B, et al. CD123 and more: how to target the cell surface of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm[J]. *Cancers*, 2022, 14(9): 2287.
- [38] Pelosi E, Castelli G, Testa U. CD123 a therapeutic target for acute myeloid leukemia and blastic plasmocytoid dendritic neoplasm[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(3): 2718.
- [39] Pemmaraju N, Madanat Y F, Rizzieri D, et al. Treatment of patients with blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm (BPDCN): focus on the use of tagraxofusp and clinical considerations[J]. *Leuk Lymphoma*, 2024, 65(5): 548-559.
- [40] Díaz Acedo R, Domínguez Muñoz M Á, Navajas Laguna C, et al. Tagraxofusp as first-line treatment for blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm[J]. *Leuk Lymphoma*, 2022, 63(7): 1762-1764.
- [41] Togami K, Pastika T, Stephansky J, et al. DNA methyltransferase inhibition overcomes diphthamide pathway deficiencies underlying CD123-targeted treatment resistance[J]. *J Clin Invest*, 2019, 129(11): 5005-5019.
- [42] Lane A A, Stein A S, Garcia J S, et al. Safety and efficacy of combining tagraxofusp (SL-401) with azacitidine or azacitidine and venetoclax in a phase 1b study for CD123 positive AML, MDS, or BPDCN[J]. *Blood*, 2021, 138: 2346.
- [43] Pemmaraju N, Martinelli G, Todisco E, et al. Experience with IMG632, a novel cd123-targeting antibody-drug conjugate (ADC), in frontline patients with blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm (BPDCN)[J]. *Blood*, 2021, 138: 1284.
- [44] Daver N G, Montesinos P, DeAngelo D J, et al. Pivekimab sunirine (IMGN632), a novel CD123-targeting antibody-drug conjugate, in relapsed or refractory acute myeloid leukaemia: a phase 1/2 study[J]. *Lancet Oncol*, 2024, 25(3): 388-399.
- [45] van der Lee M M C, van Achtenberg T, Hersmus K, et al. BYON4413, an in vivo active CD123-targeting antibody-drug conjugate, combines effectively with azacitidine and venetoclax in acute myeloid leukemia cell lines[J]. *Cancer Res*, 2024, 84(6 Suppl): 3129.
- [46] van der Lee M M C, van Achtenberg T, Brouwers-Vos A, et al. Potent in vitro and in vivo efficacy of BYON4413, a duba-based antibody-drug conjugate targeting CD123 in acute myeloid leukemia[J]. *Blood*, 2023, 142(Suppl 1): 2795.
- [47] Wang Y, Xiao L, Yin L, et al. Diagnosis, treatment, and genetic characteristics of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: a review[J]. *Medicine*, 2023, 102(7): e32904.
- [48] Ravandi F, Bashey A, Foran J, et al. Phase 1 study of vibecotamab identifies an optimized dose for treatment of relapsed/refractory acute myeloid leukemia[J]. *Blood Adv*, 2023, 7(21): 6492-6505.
- [49] Zanotta S, Galati D, De Filippi R, et al. Breakthrough in blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm cancer therapy owing to precision targeting of CD123[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(3): 1454.
- [50] Watts J, Lin T L, Mims A, et al. Post-hoc analysis of pharmacodynamics and single-agent activity of CD3xCD123 bispecific antibody APVO436 in relapsed/refractory AML and MDS resistant to HMA or venetoclax plus HMA[J]. *Front Oncol*, 2022, 11: 806243.
- [51] Gao C, Li X, Xu Y, et al. Recent advances in CAR-T cell therapy for acute myeloid leukaemia[J]. *J Cell Mol Med*, 2024, 28(9): e18369.
- [52] Fredon M, Poussard M, Büchle S, et al. Impact of scFv on functionality and safety of third-generation CD123 CAR T cells[J]. *Cancer Immunol Res*, 2024, 12(8): 1090-1107.
- [53] Bôle R E, Fredon M, Büchle S, et al. CD28/4-1BB CD123

CAR T cells in blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm [J]. *Leukemia*, 2020, 34(12):3228-3241.

[54] Budde L E, Song J, Real M D, et al. Abstract PR14: CD123CAR displays clinical activity in relapsed/refractory (r/r) acute myeloid leukemia (AML) and blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm (BPDCN): safety and efficacy results from a phase 1 study [J]. *Cancer Immunol Res*, 2020, 8(4 Suppl):PR14.

[55] Poussard M, Philippe L, Fredon M, et al. BPDCN: when polychemotherapy does not compromise allogeneic CD123 CAR-T cell cytotoxicity [J]. *eJHaem*, 2021, 2(1): 125-130.

[56] Yang T, Dong Y, Shi J, et al. Sequential allogeneic HSCT after CAR-T therapy for relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia patients: a long-term follow-up result [J]. *J Adv Res*, 2025, 78:461-469.

[57] Pemmaraju N, Wilson N R, Senapati J, et al. CD123-directed allogeneic chimeric-antigen receptor T-cell therapy (CAR-T) in blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm (BPDCN): clinicopathological insights [J]. *Leukemia Res*, 2022, 121:106928.

[58] Cai T Y, Gouble A, Black K L, et al. Targeting CD123 in blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm using allogeneic anti-CD123 CAR T cells [J]. *Nature Communications*, 2022, 13(1):2228.

[59] Löff S, Dietrich J, Meyer J E, et al. Rapidly switchable universal CAR-T cells for treatment of CD123-positive leukemia [J]. *Mol Ther Oncolytics*, 2020, 17:408-420.

[60] Khan T H, Muhammad N, Tarique M, et al. The role of cancer-specific target antigens in CAR T cell therapy in hematological malignancies [J]. *Curr Tissue Microenviron Rep*, 2024, 5(2):61-67.

[61] Galati D, Zanotta S, Florio F, et al. Immunotherapies targeting CD123 and CD303: a new frontier in treating blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm [J]. *Int J Mol Sci*, 2025, 26(6):2732.

[62] Fournier N, Jacque E, Fontayne A, et al. Improved in vitro and in vivo activity against CD303-expressing targets of the chimeric 122A2 antibody selected for specific glycosylation pattern [J]. *mAbs*, 2018, 10(4):651-663.

[63] Wilson N R, Bover L, Konopleva M, et al. CD303 (BDCA-2): a potential novel target for therapy in hematologic malignancies [J]. *Leuk Lymphoma*, 2022, 63(1):19-30.

[64] Dennison L, Ruggieri A, Mohan A, et al. Context-dependent immunomodulatory effects of MEK inhibition are enhanced with t-cell agonist therapy [J]. *Cancer Immunol Res*, 2021, 9(10):1187-1201.

[65] Xue T, Budde L E. Immunotherapies targeting CD123 for blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm [J]. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2020, 34(3):575-587.

(收稿日期: 2025-12-28 修回日期: 2026-06-08)
(编辑: 陈秋莲 熊欣然)

(上接第 2289 页)

[34] Tenório J R, Duarte N T, Andrade N S, et al. Assessment of bone metabolism biomarkers in serum and saliva of cirrhotic patients [J]. *Clin Oral Investig*, 2022, 26(2): 1861-1868.

[35] Vasikaran S D. Current perspectives on biomarkers in metabolic bone disease [J]. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2025, 32(4):133-134.

[36] Starrach T, Santl A, Seifert K V R, et al. Perimenopausal bone loss is associated with ovulatory activity—results of the PeKnO study (perimenopausal bone density and ovulation) [J]. *Diagnostics (Basel)*, 2022, 12(2):305.

[37] Kim M J, Kim S, Kim J J, et al. Accelerated bone loss in late reproductive-aged and perimenopausal women with vitamin D insufficiency [J]. *J Bone Miner Metab*, 2025, 43(2):86-95.

[38] Zhong Y, Li J, Luo J, et al. Advances in bone turnover markers (P I NP and CTX) in optimizing anti-resorptive and anabolic therapies against osteoporosis [J]. *Discov Med*, 2021, 32(167):149-154.

[39] Zhuge L F, Chen L L, Pan W P. Effects of isoflavone interventions on bone metabolism in perimenopausal and postmenopausal women: an umbrella review of Meta-analyses of randomized controlled trials [J]. *Endocr Pract*, 2025, 31(2):226-235.

[40] Sipilä S, Törmäkangas T, Sillanpää E, et al. Muscle and bone mass in middle-aged women: role of menopausal status and physical activity [J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2020, 11(3):698-709.

[41] Wang X Y, Zhang R Z, Wang Y K, et al. An updated overview of the search for biomarkers of osteoporosis based on human proteomics [J]. *J Orthop Transl*, 2024, 49:37-48.

[42] Mei Z D, Dong X, Qian Y, et al. Association between the metabolome and bone mineral density in a Chinese population [J]. *EBioMedicine*, 2020, 62:103111.

[43] Choi J Y, Han E, Yoo T K. Application of ChatGPT-4 to oculomics: a cost-effective osteoporosis risk assessment to enhance management as a proof-of-principles model in 3PM [J]. *EPMA J*, 2024, 15(4):659-676.

[44] Yang J, Wu J. Discovery of potential biomarkers for osteoporosis diagnosis by individual omics and multi-omics technologies [J]. *Expert Rev Mol Diagn*, 2023, 23(6):505-520.

[45] Liu J, Yang J Y, Wu Q, et al. Review of osteokines in spinal cord injury: potential biomarkers during rehabilitation [J]. *J Orthop Surg Res*, 2025, 20(1):64.

(收稿日期: 2025-12-30 修回日期: 2026-06-15)
(编辑: 陈秋莲 熊欣然)