

权 利 要 求

1. 特异性结合 CD47 的抗体或其抗原结合片段，其中：

所述抗体包含选自以下重链可变区和轻链可变区中包含的 CDR 序列

- (1) SEQ ID NO:2 所示的重链可变区包含的 HCDR1, HCDR2 和 HCDR3,
和
SEQ ID NO:4 所示的轻链可变区包含的 LCDR1, LCDR2 和 LCDR3; 或
(2) SEQ ID NO:12 所示的重链可变区包含的 HCDR1, HCDR2 和 HCDR3,
和
SEQ ID NO:14 所示的轻链可变区包含的 LCDR1, LCDR2 和 LCDR3;
或
(3) SEQ ID NO:16 所示的重链可变区包含的 HCDR1, HCDR2 和 HCDR3,
和
SEQ ID NO:18 所示的轻链可变区包含的 LCDR1, LCDR2 和 LCDR3;
或
(4) SEQ ID NO:20 所示的重链可变区包含的 HCDR1, HCDR2 和 HCDR3,
和
SEQ ID NO:22 所示的轻链可变区包含的 LCDR1, LCDR2 和 LCDR3;
优选地，所述抗体包含：

HCDR1，其包含 SEQ ID NO:5 所示的序列，与所述序列具有至少 80%，优选 81%，82%，83%，84%，85%，86%，87%，88%，89%，90%，91%，92%，93%，94%，95%，96%，97%，98% 或 99% 以上序列同一性的序列，或与所述序列相比具有一个或多个（优选 1 个、2 个或 3 个）保守氨基酸突变（优选置换，插入或缺失）的氨基酸序列，或由其组成，

HCDR2，其包含 SEQ ID NO:6 所示的序列，与所述序列具有至少 80%，优选 81%，82%，83%，84%，85%，86%，87%，88%，89%，90%，91%，92%，93%，94%，95%，96%，97%，98% 或 99% 以上序列同一性的序列，或与所述序列相比具有一个或多个（优选 1 个、2 个或 3 个）保守氨基酸突变（优选置换，插入或缺失）的氨基酸序列，或由其组成，和

HCDR3，其包含 SEQ ID NO:7 所示的序列，与所述序列具有至少 80%，优选 81%，82%，83%，84%，85%，86%，87%，88%，89%，90%，91%，92%，

93%，94%，95%，96%，97%，98%或 99%以上序列同一性的序列，或与所述序列相比具有一个或多个（优选 1 个、2 个或 3 个）保守氨基酸突变（优选置换，插入或缺失）的氨基酸序列，或由其组成，并且所述抗体还包含：

LCDR1，其包含 SEQ ID NO:8 所示的氨基酸，或与所述序列具有至少 80%，优选 81%，82%，83%，84%，85%，86%，87%，88%，89%，90%，91%，92%，93%，94%，95%，96%，97%，98%或 99%以上序列同一性的序列，或与所述序列相比具有一个或多个（优选 1 个、2 个或 3 个）保守氨基酸突变（优选置换，插入或缺失）的氨基酸序列，或由其组成，

LCDR2，其包含 SEQ ID NO:9 所示的氨基酸序列，与所述序列具有至少 80%，优选 81%，82%，83%，84%，85%，86%，87%，88%，89%，90%，91%，92%，93%，94%，95%，96%，97%，98%或 99%以上序列同一性的序列，或与所述序列相比具有一个或多个（优选 1 个、2 个或 3 个）保守氨基酸突变（优选置换，插入或缺失）的氨基酸序列，或由其组成，和

LCDR3，其包含 SEQ ID NO:10 所示的序列，与所述序列具有至少 80%，优选 81%，82%，83%，84%，85%，86%，87%，88%，89%，90%，91%，92%，93%，94%，95%，96%，97%，98%或 99%以上序列同一性的序列，或与所述序列相比具有一个或多个（优选 1 个、2 个或 3 个）保守氨基酸突变（优选置换，插入或缺失）的氨基酸序列，或由其组成。

2. 权利要求 1 所述的抗体或其抗原结合片段，其中所述抗体还包含选自以下组成的组的重链可变区的框架区 FR 和轻链可变区的框架区 FR：

(1)所述重链可变区的框架区 FR 包含 FR-H1，FR-H2，FR-H3 和 FR-H4，其中 FR-H1 包含 SEQ ID NO:23 的氨基酸序列，或与 SEQ ID NO:23 所示的序列具有至少 80%，优选 81%，82%，83%，84%，85%，86%，87%，88%，89%，90%，91%，92%，93%，94%，95%，96%，97%，98%或 99%以上序列同一性的序列，或与 SEQ ID NO:23 所示的氨基酸序列相比具有一个或多个（优选 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 个）保守氨基酸突变（优选置换，插入或缺失）的氨基酸序列，或由其列组成；FR-H2 包含 SEQ ID NO:24 的氨基酸序列或与 SEQ ID NO:24 所示的序列具有至少 80%，优选 81%，82%，83%，84%，85%，86%，87%，88%，89%，90%，91%，92%，93%，94%，95%，96%，97%，98%或 99%以上序列同一性的序列，或与 SEQ ID NO:24 所示的氨基酸序列相比具有一个或多个（优选 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 个）保守

氨基酸突变（优选置换，插入或缺失）的氨基酸序列，或由其组成；FR-H3 包含 SEQ ID NO:25 的氨基酸序列或与 SEQ ID NO:25 所示的序列具有至少 80%，优选 81%，82%，83%，84%，85%，86%，87%，88%，89%，90%，91%，92%，93%，94%，95%，96%，97%，98%或 99%以上序列同一性的序列，或与 SEQ ID NO:25 所示的氨基酸序列相比具有一个或多个（优选 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 个）保守氨基酸突变（优选置换，插入或缺失）的氨基酸序列，或由其组成；FR-H4 包含 SEQ ID NO:26 的氨基酸序列，或与 SEQ ID NO:26 所示的序列具有至少 80%，优选 81%，82%，83%，84%，85%，86%，87%，88%，89%，90%，91%，92%，93%，94%，95%，96%，97%，98%或 99%以上序列同一性的序列，或与 SEQ ID NO:26 所示的氨基酸序列相比具有一个或多个（优选 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 个）保守氨基酸突变（优选置换，插入或缺失）的氨基酸序列或由其组成，

所述轻链可变区的框架区 FR 包含 FR-L1，FR-L2，FR-L3 和 FR-L4，其中 FR-L1 包含 SEQ ID NO:27 的氨基酸序列或与 SEQ ID NO:27 所示的序列具有至少 80%，优选 81%，82%，83%，84%，85%，86%，87%，88%，89%，90%，91%，92%，93%，94%，95%，96%，97%，98%或 99%以上序列同一性的序列，或与 SEQ ID NO:27 所示的氨基酸序列相比具有一个或多个（优选 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 个）保守氨基酸突变（优选置换，插入或缺失）的氨基酸序列，或由其组成；FR-L2 包含 SEQ ID NO:28 的氨基酸序列或与 SEQ ID NO:28 所示的序列具有至少 80%，优选 81%，82%，83%，84%，85%，86%，87%，88%，89%，90%，91%，92%，93%，94%，95%，96%，97%，98%或 99%以上序列同一性的序列，或与 SEQ ID NO:28 所示的氨基酸序列相比具有一个或多个（优选 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 个）保守氨基酸突变（优选置换，插入或缺失）的氨基酸序列，或由其组成；FR-L3 包含 SEQ ID NO:29 的氨基酸序列或与 SEQ ID NO:29 所示的序列具有至少 80%，优选 81%，82%，83%，84%，85%，86%，87%，88%，89%，90%，91%，92%，93%，94%，95%，96%，97%，98%或 99%以上序列同一性的序列，或与 SEQ ID NO:29 所示的氨基酸序列相比具有一个或多个（优选 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 个）保守氨基酸突变（优选置换，插入或缺失）的氨基酸序列，或由其组成；FR-L4 包含 SEQ ID NO:30 的氨基酸序列或与 SEQ ID NO:30 所示的序列具有至少 80%，优选 81%，82%，83%，84%，85%，86%，87%，88%，89%，90%，

91%，92%，93%，94%，95%，96%，97%，98%或99%以上序列同一性的序列，或与 SEQ ID NO:30 所示的氨基酸序列相比具有一个或多个（优选 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 个）保守氨基酸突变（优选置换，插入或缺失）的氨基酸序列，或由其组成；

(2)所述重链可变区的框架区 FR 包含 FR-H1, FR-H2, FR-H3 和 FR-H4, 其中 FR-H1 包含 SEQ ID NO:31 的氨基酸序列或与 SEQ ID NO:31 所示的序列具有至少 80%，优选 81%，82%，83%，84%，85%，86%，87%，88%，89%，90%，91%，92%，93%，94%，95%，96%，97%，98%或99%以上序列同一性的序列，或与 SEQ ID NO:31 所示的氨基酸序列相比具有一个或多个（优选 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 个）保守氨基酸突变（优选置换，插入或缺失）的氨基酸序列，或由其组成；FR-H2 包含 SEQ ID NO:32 的氨基酸序列或与 SEQ ID NO:32 所示的序列具有至少 80%，优选 81%，82%，83%，84%，85%，86%，87%，88%，89%，90%，91%，92%，93%，94%，95%，96%，97%，98%或99%以上序列同一性的序列，或与 SEQ ID NO:32 所示的氨基酸序列相比具有一个或多个（优选 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 个）保守氨基酸突变（优选置换，插入或缺失）的氨基酸序列，或由其组成；FR-H3 包含 SEQ ID NO:33 的氨基酸序列或与 SEQ ID NO:33 所示的序列具有至少 80%，优选 81%，82%，83%，84%，85%，86%，87%，88%，89%，90%，91%，92%，93%，94%，95%，96%，97%，98%或99%以上序列同一性的序列，或与 SEQ ID NO:33 所示的氨基酸序列相比具有一个或多个（优选 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 个）保守氨基酸突变（优选置换，插入或缺失）的氨基酸序列，或由其组成；FR-H4 包含 SEQ ID NO:34 的氨基酸序列或与 SEQ ID NO:34 所示的序列具有至少 80%，优选 81%，82%，83%，84%，85%，86%，87%，88%，89%，90%，91%，92%，93%，94%，95%，96%，97%，98%或99%以上序列同一性的序列，或与 SEQ ID NO:34 所示的氨基酸序列相比具有一个或多个（优选 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 个）保守氨基酸突变（优选置换，插入或缺失）的氨基酸序列，或由其组成，

所述轻链可变区的框架区 FR 包含 FR-L1, FR-L2, FR-L3 和 FR-L4, 其中 FR-L1 包含 SEQ ID NO:35 的氨基酸序列或与 SEQ ID NO:35 所示的序列具有至少 80%，优选 81%，82%，83%，84%，85%，86%，87%，88%，89%，90%，91%，92%，93%，94%，95%，96%，97%，98%或99%以上序列同一性的序

列, 或与 SEQ ID NO:35 所示的氨基酸序列相比具有一个或多个(优选 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 个)保守氨基酸突变(优选置换, 插入或缺失)的氨基酸序列, 或由其组成; FR-L2 包含 SEQ ID NO:36 的氨基酸序列或与 SEQ ID NO:36 所示的序列具有至少 80%, 优选 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 或 99% 以上序列同一性的序列, 或与 SEQ ID NO:36 所示的氨基酸序列相比具有一个或多个(优选 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 个)保守氨基酸突变(优选置换, 插入或缺失)的氨基酸序列, 或由其组成; FR-L3 包含 SEQ ID NO:37 的氨基酸序列或与 SEQ ID NO:37 所示的序列具有至少 80%, 优选 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 或 99% 以上序列同一性的序列, 或与 SEQ ID NO:37 所示的氨基酸序列相比具有一个或多个(优选 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 个)保守氨基酸突变(优选置换, 插入或缺失)的氨基酸序列, 或由其组成; FR-L4 包含 SEQ ID NO:38 的氨基酸序列或与 SEQ ID NO:38 所示的序列具有至少 80%, 优选 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 或 99% 以上序列同一性的序列, 或与 SEQ ID NO:38 所示的氨基酸序列相比具有一个或多个(优选 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 个)保守氨基酸突变(优选置换, 插入或缺失)的氨基酸序列, 或由其组成;

(3) 所述重链可变区的框架区 FR 包含 FR-H1, FR-H2, FR-H3 和 FR-H4, 其中 FR-H1 包含 SEQ ID NO:39 的氨基酸序列或与 SEQ ID NO:39 所示的序列具有至少 80%, 优选 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 或 99% 以上序列同一性的序列, 或与 SEQ ID NO:39 所示的氨基酸序列相比具有一个或多个(优选 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 个)保守氨基酸突变(优选置换, 插入或缺失)的氨基酸序列, 或由其组成; FR-H2 包含 SEQ ID NO:40 的氨基酸序列或与 SEQ ID NO:40 所示的序列具有至少 80%, 优选 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 或 99% 以上序列同一性的序列, 或与 SEQ ID NO:40 所示的氨基酸序列相比具有一个或多个(优选 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 个)保守氨基酸突变(优选置换, 插入或缺失)的氨基酸序列, 或由其组成; FR-H3 包

含 SEQ ID NO:41 的氨基酸序列或与 SEQ ID NO:41 所示的序列具有至少 80%，优选 81%，82%，83%，84%，85%，86%，87%，88%，89%，90%，91%，92%，93%，94%，95%，96%，97%，98%或 99%以上序列同一性的序列，或与 SEQ ID NO:41 所示的氨基酸序列相比具有一个或多个（优选 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 个）保守氨基酸突变（优选置换，插入或缺失）的氨基酸序列，或由其组成；FR-H4 包含 SEQ ID NO:42 的氨基酸序列或与 SEQ ID NO:42 所示的序列具有至少 80%，优选 81%，82%，83%，84%，85%，86%，87%，88%，89%，90%，91%，92%，93%，94%，95%，96%，97%，98%或 99%以上序列同一性的序列，或与 SEQ ID NO:42 所示的氨基酸序列相比具有一个或多个（优选 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 个）保守氨基酸突变（优选置换，插入或缺失）的氨基酸序列，或由其组成，

所述轻链可变区的框架区 FR 包含 FR-L1，FR-L2，FR-L3 和 FR-L4，其中 FR-L1 包含 SEQ ID NO:43 的氨基酸序列，或与 SEQ ID NO:43 所示的序列具有至少 80%，优选 81%，82%，83%，84%，85%，86%，87%，88%，89%，90%，91%，92%，93%，94%，95%，96%，97%，98%或 99%以上序列同一性的序列，或与 SEQ ID NO:43 所示的氨基酸序列相比具有一个或多个（优选 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 个）保守氨基酸突变（优选置换，插入或缺失）的氨基酸序列或由其组成；FR-L2 包含 SEQ ID NO:44 的氨基酸序列，或与 SEQ ID NO:44 所示的序列具有至少 80%，优选 81%，82%，83%，84%，85%，86%，87%，88%，89%，90%，91%，92%，93%，94%，95%，96%，97%，98%或 99%以上序列同一性的序列，或与 SEQ ID NO:44 所示的氨基酸序列相比具有一个或多个（优选 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 个）保守氨基酸突变（优选置换，插入或缺失）的氨基酸序列或由其组成；FR-L3 包含 SEQ ID NO:45 的氨基酸序列，或与 SEQ ID NO:45 所示的序列具有至少 80%，优选 81%，82%，83%，84%，85%，86%，87%，88%，89%，90%，91%，92%，93%，94%，95%，96%，97%，98%或 99%以上序列同一性的序列，或与 SEQ ID NO:45 所示的氨基酸序列相比具有一个或多个（优选 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 个）保守氨基酸突变（优选置换，插入或缺失）的氨基酸序列或由其组成；FR-L4 包含 SEQ ID NO:46 的氨基酸序列，或与 SEQ ID NO:46 所示的序列具有至少 80%，优选 81%，82%，83%，84%，85%，86%，87%，88%，89%，90%，91%，92%，93%，94%，95%，96%，97%，98%或 99%以上序列同一性的序

列，或与 SEQ ID NO:46 所示的氨基酸序列相比具有一个或多个（优选 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 个）保守氨基酸突变（优选置换，插入或缺失）的氨基酸序列或由其组成；

(4)所述重链可变区的框架区 FR 包含 FR-H1, FR-H2, FR-H3 和 FR-H4，其中 FR-H1 包含 SEQ ID NO:47 的氨基酸序列，或与 SEQ ID NO:47 所示的序列具有至少 80%，优选 81%，82%，83%，84%，85%，86%，87%，88%，89%，90%，91%，92%，93%，94%，95%，96%，97%，98%或 99%以上序列同一性的序列，或与 SEQ ID NO:47 所示的氨基酸序列相比具有一个或多个（优选 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 个）保守氨基酸突变（优选置换，插入或缺失）的氨基酸序列或由其组成；FR-H2 包含 SEQ ID NO:48 的氨基酸序列，或与 SEQ ID NO:48 所示的序列具有至少 80%，优选 81%，82%，83%，84%，85%，86%，87%，88%，89%，90%，91%，92%，93%，94%，95%，96%，97%，98%或 99%以上序列同一性的序列，或与 SEQ ID NO:48 所示的氨基酸序列相比具有一个或多个（优选 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 个）保守氨基酸突变（优选置换，插入或缺失）的氨基酸序列或由其组成；FR-H3 包含 SEQ ID NO:49 的氨基酸序列，或与 SEQ ID NO:49 所示的序列具有至少 80%，优选 81%，82%，83%，84%，85%，86%，87%，88%，89%，90%，91%，92%，93%，94%，95%，96%，97%，98%或 99%以上序列同一性的序列，或与 SEQ ID NO:49 所示的氨基酸序列相比具有一个或多个（优选 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 个）保守氨基酸突变（优选置换，插入或缺失）的氨基酸序列或由其组成；FR-H4 包含 SEQ ID NO:50 的氨基酸序列，或与 SEQ ID NO:50 所示的序列具有至少 80%，优选 81%，82%，83%，84%，85%，86%，87%，88%，89%，90%，91%，92%，93%，94%，95%，96%，97%，98%或 99%以上序列同一性的序列，或与 SEQ ID NO:50 所示的氨基酸序列相比具有一个或多个（优选 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 个）保守氨基酸突变（优选置换，插入或缺失）的氨基酸序列或由其组成，

所述轻链可变区的框架区 FR 包含 FR-L1, FR-L2, FR-L3 和 FR-L4，其中 FR-L1 包含 SEQ ID NO:51 的氨基酸序列，或与 SEQ ID NO:51 所示的序列具有至少 80%，优选 81%，82%，83%，84%，85%，86%，87%，88%，89%，90%，91%，92%，93%，94%，95%，96%，97%，98%或 99%以上序列同一性的序列，或与 SEQ ID NO:51 所示的氨基酸序列相比具有一个或多个（优选 1、2、

3、4、5、6、7、8、9 或 10 个) 保守氨基酸突变(优选置换, 插入或缺失) 的氨基酸序列或由其组成; FR-L2 包含 SEQ ID NO:52 的氨基酸序列, 或与 SEQ ID NO:52 所示的序列具有至少 80%, 优选 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 或 99% 以上序列同一性的序列, 或与 SEQ ID NO:52 所示的氨基酸序列相比具有一个或多个(优选 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 个) 保守氨基酸突变(优选置换, 插入或缺失) 的氨基酸序列或由其组成; FR-L3 包含 SEQ ID NO:53 的氨基酸序列, 或与 SEQ ID NO:53 所示的序列具有至少 80%, 优选 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 或 99% 以上序列同一性的序列, 或与 SEQ ID NO:53 所示的氨基酸序列相比具有一个或多个(优选 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 个) 保守氨基酸突变(优选置换, 插入或缺失) 的氨基酸序列或由其组成; FR-L4 包含 SEQ ID NO:54 的氨基酸序列, 或与 SEQ ID NO:54 所示的序列具有至少 80%, 优选 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 或 99% 以上序列同一性的序列, 或与 SEQ ID NO: 54 所示的氨基酸序列相比具有一个或多个(优选 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 个) 保守氨基酸突变(优选置换, 插入或缺失) 的氨基酸序列或由其组成。

3. 权利要求 1 或 2 所述的抗体或其抗原结合片段, 其中所述抗体包括:

(1) 重链可变区, 其包含下述序列或由下述序列组成:

SEQ ID NO:2 所示的氨基酸序列, 或

与 SEQ ID NO:2 所示的序列具有至少 85%, 优选 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 或 99% 以上序列同一性的序列, 或

与 SEQ ID NO:2 所示的氨基酸序列相比具有一个或多个(优选 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29 或 30 个) 保守氨基酸突变(优选置换, 插入或缺失) 的氨基酸序列, 和

轻链可变区, 其包含下述序列或由下述序列组成:

SEQ ID NO:4 所示的氨基酸序列, 或

与 SEQ ID NO:4 所示的序列具有至少 85%, 优选 86%, 87%, 88%, 89%,

90%，91%，92%，93%，94%，95%，96%，97%，98%或 99%以上序列同一性的序列，或

与 SEQ ID NO:4 所示的氨基酸序列相比具有一个或多个（优选 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29 或 30 个）保守氨基酸突变（优选置换，插入或缺失）的氨基酸序列；

（2）重链可变区，其包含下述序列或由下述序列组成：

SEQ ID NO:12 所示的氨基酸序列，或

与 SEQ ID NO:12 所示的序列具有至少 85%，优选 86%，87%，88%，89%，90%，91%，92%，93%，94%，95%，96%，97%，98%或 99%以上序列同一性的序列，或

与 SEQ ID NO:12 所示的氨基酸序列相比具有一个或多个（优选 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29 或 30 个）保守氨基酸突变（优选置换，插入或缺失）的氨基酸序列，和

轻链可变区，其包含下述序列或由下述序列组成：

SEQ ID NO:14 所示的氨基酸序列，或

与 SEQ ID NO:14 所示的序列具有至少 85%，优选 86%，87%，88%，89%，90%，91%，92%，93%，94%，95%，96%，97%，98%或 99%以上序列同一性的序列，或

与 SEQ ID NO:14 所示的氨基酸序列相比具有一个或多个（优选 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29 或 30 个）保守氨基酸突变（优选置换，插入或缺失）的氨基酸序列；

（3）重链可变区，其包含下述序列或由下述序列组成：

SEQ ID NO:16 所示的氨基酸序列，或

与 SEQ ID NO:16 所示的序列具有至少 85%，优选 86%，87%，88%，89%，90%，91%，92%，93%，94%，95%，96%，97%，98%或 99%以上序列同一性的序列，或

与 SEQ ID NO:16 所示的氨基酸序列相比具有一个或多个（优选 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、

22、23、24、25、26、27、28、29 或 30 个) 保守氨基酸突变(优选置换, 插入或缺失)的氨基酸序列, 和

轻链可变区, 其包含下述序列或由下述序列组成:

SEQ ID NO:18 所示的氨基酸序列, 或

与 SEQ ID NO:18 所示的序列具有至少 85%, 优选 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%或 99%以上序列同一性的序列, 或

与 SEQ ID NO:18 所示的氨基酸序列相比具有一个或多个(优选 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29 或 30 个)保守氨基酸突变(优选置换, 插入或缺失)的氨基酸序列;

(4) 重链可变区, 其包含下述序列或由下述序列组成:

SEQ ID NO:20 所示的氨基酸序列, 或

与 SEQ ID NO:20 所示的序列具有至少 85%, 优选 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%或 99%以上序列同一性的序列, 或

与 SEQ ID NO:20 所示的氨基酸序列相比具有一个或多个(优选 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29 或 30 个)保守氨基酸突变(优选置换, 插入或缺失)的氨基酸序列, 和

轻链可变区, 其包含下述序列或由下述序列组成:

SEQ ID NO:22 所示的氨基酸序列, 或

与 SEQ ID NO:22 所示的序列具有至少 85%, 优选 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%或 99%以上序列同一性的序列, 或

与 SEQ ID NO:22 所示的氨基酸序列相比具有一个或多个(优选 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29 或 30 个)保守氨基酸突变(优选置换, 插入或缺失)的氨基酸序列。

4. 权利要求 1-3 任一项所述的抗体或其抗原结合片段, 其中所述抗体或其抗原结合片段包含如下所示的 HCDR1-3 和 LCDR1-3:

重链可变区的 3 个 CDR 区的氨基酸序列如下：

HCDR1: GYTFTSYW (SEQ ID NO:5),

HCDR2: IDPSDSET (SEQ ID NO:6),

HCDR3: ARLYRWYFDV (SEQ ID NO:7); 和

轻链可变区的 3 个 CDR 区的氨基酸序列如下：

LCDR1: EIVGTY (SEQ ID NO:8),

LCDR2: GAS (SEQ ID NO:9),

LCDR3: GQSYNFPYT (SEQ ID NO:10)。

5. 权利要求 1-4 任一项所述的抗体或其抗原结合片段，其中所述抗体还包含重链恒定区和轻链恒定区，且所述恒定区来自不是鼠类的物种，例如来自人抗体，优选来自人 IgG 或 IgM，更优选 IgG1，优选地，所述重链恒定区为 Ig gamma-1 chain C region, ACCESSION: P01857 (SEQ ID NO:58) 或 Ig gamma-4 chain C region, ACCESSION: P01861.1 (SEQ IDNO:56); 所述轻链恒定区为 Ig kappa chain C region, ACCESSION: P01834 (SEQ ID NO:57)。

6. 权利要求 1-5 任一项所述的抗体或其抗原结合片段，其中所述抗体包含选自以下组成的组的重链和轻链：

- (1) SEQ ID NO:59 表示的重链和 SEQ ID NO:60 表示的轻链；
- (2) SEQ ID NO:61 表示的重链和 SEQ ID NO:62 表示的轻链；
- (3) SEQ ID NO:63 表示的重链和 SEQ ID NO:64 表示的轻链；
- (4) SEQ ID NO:65 表示的重链和 SEQ ID NO:66 表示的轻链；
- (5) SEQ ID NO:67 表示的重链和 SEQ ID NO:68 表示的轻链；和
- (6) SEQ ID NO:69 表示的重链和 SEQ ID NO:70 表示的轻链。

7. 权利要求 1-6 任一项所述的抗体或其抗原结合片段，其中所述抗体还包含按照 EU 编号系统在 234 和/或 235 位点引入的氨基酸突变。

8. 权利要求 1-7 任一项所述的抗体或其抗原结合片段，其中所述抗体按照 EU 编号系统包含突变 L234A 和/或 L235A。

9. 权利要求 8 所述的抗体或其抗原结合片段，其中所述抗体包含选自以下组成的组的重链和轻链：

- (1) SEQ ID NO:59 表示的重链和 SEQ ID NO:60 表示的轻链；
- (2) SEQ ID NO:61 表示的重链和 SEQ ID NO:62 表示的轻链；和
- (3) SEQ ID NO:63 表示的重链和 SEQ ID NO:64 表示的轻链。

10. 分离的多肽，其包含：

(1) SEQ ID NO:5, 6 和 7 所示的序列，其中所述多肽作为抗人 CD47 的抗体的一部分，特异性结合人 CD47，所述抗体还包含 SEQ ID NO:8, 9 和 10 所示的序列；

(2) SEQ ID NO:8, 9 和 10 所示的序列，其中所述多肽作为抗人 CD47 的抗体的一部分，特异性结合人 CD47，所述抗体还包含 SEQ ID NO:5, 6 和 7 所示的序列；

(3) 选自 SEQ ID NO: 2, 12, 16 或 20 所示的序列或与所述序列具有至少 85%，优选 86%，87%，88%，89%，90%，91%，92%，93%，94%，95%，96%，97%，98%或 99%以上序列同一性的序列，或与所述序列相比具有一个或多个（优选 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29 或 30 个）保守氨基酸突变（优选置换，插入或缺失）的氨基酸序列，其中所述多肽作为抗人 CD47 的抗体的一部分，特异性结合人 CD47，所述抗体还分别对应包含选自 SEQ ID NO: 4, 14, 18 或 22 所示的序列或与所述序列具有至少 85%，优选 86%，87%，88%，89%，90%，91%，92%，93%，94%，95%，96%，97%，98%或 99%以上序列同一性的序列，或与所述序列相比具有一个或多个（优选 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29 或 30 个）保守氨基酸突变（优选置换，插入或缺失）的氨基酸序列；或者

(4) 选自 SEQ ID NO: 4, 14, 18 或 22 所示的序列或与所述序列具有至少 85%，优选 86%，87%，88%，89%，90%，91%，92%，93%，94%，95%，96%，97%，98%或 99%以上序列同一性的序列，或与所述序列相比具有一个或多个（优选 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29 或 30 个）保守氨基酸突变（优选置换，插入或缺失）的氨基酸序列，其中所述多肽作为抗人 CD47 的抗体的一部分，特异性结合人 CD47，所述单克隆抗体还对应包含选自 SEQ ID NO: 2, 12, 16 或 20 所示的序列或与所述序列具有至少 85%，优选 86%，87%，88%，89%，90%，91%，92%，93%，94%，95%，96%，97%，98%或 99%以上序列同一性的序列，或与所述序列相比具有一个或多个（优选 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、

23、24、25、26、27、28、29 或 30 个) 保守氨基酸突变(优选置换, 插入或缺失)的氨基酸序列。

11. 权利要求 1-10 任一项所述的抗体或其抗原结合片段, 其中所述抗原结合片段选自 Fab、Fab'、F(ab')₂、Fd、Fv、dAb、Fab/c、互补决定区(CDR)片段、单链抗体(例如, scFv)、双价抗体或结构域抗体。

12. 权利要求 1-11 任一项所述的抗体或其抗原结合片段, 其中所述抗体是人源化抗体、嵌合抗体、多特异性抗体(例如双特异性抗体)。

13. 权利要求 1-12 任一项所述的抗原或其抗原结合片段, 其中所述抗体以小于大约 10^{-5} M, 例如小于大约 10^{-6} M、 10^{-7} M、 10^{-8} M、 10^{-9} M 或 10^{-10} M 或更小的 KD 结合人 CD47 蛋白。

14. 权利要求 1-13 任一项所述的抗原或其抗原结合片段, 其中所述抗体以小于大约 100 nM, 例如小于大约 10 nM、1 nM、0.9 nM、0.8 nM、0.7 nM、0.6 nM、0.5 nM、0.4 nM、0.3 nM、0.2 nM、0.1 nM 或更小的 EC₅₀ 结合人 CD47 蛋白。

15. 编码多肽的分离的多核苷酸, 所述多肽选自:

(1) 包含 SEQ ID NO:5, 6 和 7 所示的序列的多肽, 其中所述多肽作为抗人 CD47 的抗体的一部分, 特异性结合人 CD47, 所述抗体还包含 SEQ ID NO:8, 9 和 10 所示的序列;

(2) 包含 SEQ ID NO:8, 9 和 10 所示的序列的多肽, 其中所述多肽作为抗人 CD47 的抗体的一部分, 特异性结合人 CD47, 所述抗体还包含 SEQ ID NO:5, 6 和 7 所示的序列;

(3) 包含选自 SEQ ID NO:2, 12, 16 或 20 所示的序列或与所述序列具有至少 85%, 优选 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%或 99%以上序列同一性的序列的多肽, 或与所述序列相比具有一个或多个(优选 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29 或 30 个)保守氨基酸突变(优选置换, 插入或缺失)的氨基酸序列的多肽, 其中所述多肽作为抗人 CD47 的抗体的一部分, 特异性结合人 CD47, 所述抗体还分别对应包含选自 SEQ ID NO: 4, 14, 18 或 22 所示的序列或与所述序列具有至少 85%, 优选 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%或 99%以上序列同一性的序列, 或与所述序列相比具有一个或多个

(优选 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29 或 30 个) 保守氨基酸突变(优选置换, 插入或缺失) 的氨基酸序列; 或

(4) 包含选自 SEQ ID NO: 4, 14, 18 或 22 所示的序列或与所述序列具有至少 85%, 优选 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%或 99%以上序列同一性的序列的多肽, 或与所述序列相比具有一个或多个(优选 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29 或 30 个) 保守氨基酸突变(优选置换, 插入或缺失) 的氨基酸序列的多肽, 其中所述多肽作为抗人 CD47 的抗体的一部分, 特异性结合人 CD47, 所述抗体还分别对应包含选自 SEQ ID NO: 2, 12, 16 或 20 所示的序列或与所述序列具有至少 85%, 优选 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%或 99%以上序列同一性的序列, 或与所述序列相比具有一个或多个(优选 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29 或 30 个) 保守氨基酸突变(优选置换, 插入或缺失) 的氨基酸序列。

16. 权利要求 15 所述的分离的多核苷酸, 其中

(1) 所述多核苷酸分子包含下述序列或由下述序列组成: SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:11, SEQ ID NO:15 或 SEQ ID NO:19 所示的核苷酸序列, 或与所述序列具有至少 85%, 优选 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%或 99%以上序列同一性的序列;

(2) 所述多核苷酸分子包含下述序列或由下述序列组成: SEQ ID NO:3, SEQ ID NO:13, SEQ ID NO:17 或 SEQ ID NO:21 所示的核苷酸序列或与所述序列具有至少 85%, 优选 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%或 99%以上序列同一性的序列。

17. 载体, 其包含权利要求 15 或 16 所述的多核苷酸分子。

18. 宿主细胞, 其包含权利要求 15 或 16 所述的多核苷酸分子, 或者权利要求 17 所述的载体。

19. 制备权利要求 1-14 任一项所述的抗体或其抗原结合片段的方法, 其包括在合适的条件下权利要求 18 的宿主细胞, 以及从细胞培养物中回收所述抗体或其抗原结合片段的步骤。

20. 抗体偶联物,其包括权利要求 1-14 任一项所述的抗体或其抗原结合片段,以及与所述抗体或其抗原结合片段偶联的偶联部分,所述偶联部分为纯化标签(如 His 标签)、细胞毒性剂,或可检测的标记。优选地,所述偶联部分为放射性同位素、发光物质、有色物质、酶或聚乙二醇。

21. 多特异性抗体,优选双特异性抗体,其包括权利要求 1-14 任一项所述的抗体或其抗原结合片段,以及针对其他抗原和/或其他抗原表位的抗体或抗原结合片段。

22. 融合蛋白,其包括权利要求 1-14 任一项所述的抗体或其抗原结合片段。

23. 试剂盒,其包括权利要求 1-14 任一项所述的抗体或其抗原结合片段,或者包括权利要求 20 所述的抗体偶联物、权利要求 21 所述的多特异性抗体或权利要求 22 所述的融合蛋白。

24. 权利要求 23 所述的试剂盒,所述试剂盒还包括第二抗体,其特异性识别所述抗体或其抗原结合片段;任选地,所述第二抗体还包括可检测的标记,例如放射性同位素、发光物质、有色物质、酶或聚乙二醇。

25. 杂交瘤细胞株以及由其产生的单克隆抗体,所述杂交瘤细胞为杂交瘤细胞株 LT012,其保藏编号为 CCTCC NO:2018135。

26. 权利要求 1-14 任一项所述的抗体或其抗原结合片段,权利要求 20 所述的抗体偶联物、权利要求 21 所述的多特异性抗体或权利要求 22 所述的融合蛋白检测人 CD47 在样品中的存在或其水平,或在制备检测人 CD47 在样品中的存在或其水平的试剂盒中的用途。

27. 药物组合物,其包含权利要求 1-14 任一项所述的抗体或其抗原结合片段,权利要求 20 所述的抗体偶联物、权利要求 21 所述的多特异性抗体或权利要求 22 所述的融合蛋白;可选地,其还包括药学上可接受的载体和/或赋形剂。

28. 权利要求 1-14 任一项所述的抗体或其抗原结合片段,权利要求 20 所述的抗体偶联物、权利要求 21 所述的多特异性抗体或权利要求 22 所述的融合蛋白在制备如下药物中的用途:

阻断人 CD47 与人 SIRP α 结合的药物,

阻断人 CD47 活性或下调其水平的药物,或者

阻断人 SIRP α 与 CD47 结合所介导的细胞学反应的药物。

29. 权利要求 1-14 任一项所述的抗体或其抗原结合片段,权利要求 20 所述的抗体偶联物、权利要求 21 所述的多特异性抗体或权利要求 22 所述的融合

蛋白在治疗肿瘤中的用途，或在制备治疗肿瘤的药物中的用途，所述肿瘤优选为表达 CD47 的肿瘤，优选癌症，例如恶性血液肿瘤或实体瘤，更优选淋巴瘤、结肠癌或乳腺癌；更优选非霍奇金淋巴瘤，进一步更优选 B 细胞淋巴瘤细胞。

30. 权利要求 29 的所述的用途，所述药物为适于注射的形式，优选是适于通过皮下注射、皮内注射、静脉内注射、肌肉注射或病灶内注射施用的形式。

31. 体内或体外方法，包括施加包含权利要求 1-14 任一项所述的抗体或其抗原结合片段、权利要求 20 所述的抗体偶联物、权利要求 21 所述的多特异性抗体或权利要求 22 所述的融合蛋白的细胞的步骤，或给予有需求的受试者以有效量的所述抗体或其抗原结合片段，所述抗体偶联物，所述多特异性抗体或所述融合蛋白的步骤，所述方法选自如下各项：

阻断 CD47 与人 SIRP α 的结合的方法，

阻断人 CD47 活性或下调其水平的方法，或者

阻断人 SIRP α 与 CD47 结合所介导的细胞学反应的方法。