

· 综 述 ·

抗呼吸道病毒单克隆抗体药物的研发进展及应用

周建花, 乐鑫 综述, 潘勇兵 审校

武汉生物制品研究所有限责任公司抗体研究室, 湖北 武汉 430207

摘要: 近年来, 呼吸道传染病在全球范围内暴发和流行, 严重危害人类健康, 其中因病毒感染导致的呼吸道传染病占很大比例。疫苗和常用抗病毒药物的使用是对抗病毒感染的有效途径, 但也存在滞后性和耐药性等问题, 针对呼吸道病毒性传染病的单克隆抗体为其临床治疗提供了新的策略。本文对抗呼吸道病毒单克隆抗体药物的研发进展及其在呼吸道病毒性传染病中的应用作一综述。

关键词: 呼吸道病毒性传染病; 呼吸道合胞病毒; 流感病毒; 冠状病毒; 单克隆抗体

中图分类号: R978.7 **文献标识码:** A **文章编号:** 1004-5503(2023)01-0089-09

Development progress and application of monoclonal antibody drugs against respiratory virus

ZHOU Jian-hua, YUE Xin, PAN Yong-bing

Antibody Laboratory, Wuhan Institute of Biological Products Co., LTD.,

Wuhan 430207, Hubei Province, China

Corresponding author: PAN Yong-bing, E-mail: yongbingpan@163.com

Abstract: In recent years, the outbreak and prevalence of respiratory infectious diseases in the world seriously endanger human health, among which the respiratory infectious diseases caused by viral infection account for a large proportion. The use of vaccines and common antiviral drugs is an effective way to fight viral infection, but there are also problems such as lag and drug resistance. Monoclonal antibodies against respiratory viral infections provide a new strategy for clinical treatment. This paper reviews the development of monoclonal antibody against respiratory virus and its application in respiratory viral infectious diseases.

Keywords: Respiratory viral infectious diseases; Respiratory syncytial virus (RSV); Influenza virus (IFV); Coronavirus (CoV); Monoclonal antibody

近年来, 呼吸道传染病在全球范围内频繁暴发, 严重危害人类健康, 其中, 因病毒感染导致的呼吸道传染病占很大比例。引起人急性呼吸道感染的病毒主要有 8 种: 呼吸道合胞病毒(respiratory syncytial virus, RSV)、流感病毒(influenza virus, IFV)、冠状病毒(coronavirus, CoV)、鼻病毒(rhinovirus, RV)、副流感病毒(parainfluenza virus, PIV)、腺病毒(adenovirus, AdV)、博卡病毒(boca virus, BoV)和偏肺病毒(metapneumovirus, MPV)^[1]。其中最常见的是 RSV 和 IFV, 近几年, CoV 引起的呼吸道传染病也备受关注。2002 年暴发的 SARS 疫情蔓延全球, 传染性高, 报告病例约 8 000 例, 总死亡率约为 10%^[2]; 2009 年暴发的甲型 H1N1 流感, 造成至少 19 个国家或地区的约 7 万例感

染病例, 并导致至少 2 500 例死亡^[3]; 2012 年报道的中东呼吸综合征是一种人畜共患疾病, 病死率高达 35%, 在全世界引起广泛关注^[4]; 2019 年 12 月, 因严重急性呼吸综合征冠状病毒 2(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2)引发的新型冠状病毒肺炎(Coronavirus Disease 2019, COVID-19)已造成全球大流行。据世界卫生组织(World Health Organization, WHO)的统计数据显示, 截至 2022 年 3 月 16 日, 已造成 4.6 亿确诊病例, 并导致至少 605 万例死亡^[5]。随着 SARS-CoV-2 各种突变株的不断出现, 全球疫情至今仍未见缓和。

接种疫苗仍是预防呼吸道传染病最有效的策略, 但疫苗从研发到临床试验以及广泛应用通常需要很长时间, 而且疫苗发挥作用的滞后性及研发的不确定性, 导致其有时不能提供即时的预防作用。

基金项目: 国家科技部重点专项(2020YFC0841800)。

通信作者: 潘勇兵, E-mail: yongbingpan@163.com

常用抗病毒药物也在呼吸道传染病的治疗中起到重要作用,但也存在一定的耐药性等问题。具有中和活性的单克隆抗体(简称单抗)相较于疫苗和常用抗病毒药物具有更强的特异性,而且可能只需单次给药即可达到预防或治疗的目的。单抗一方面快速靶向病毒或感染细胞,发挥中和作用,阻断病毒感染细胞,另一方面通过 Fc 段所介导的免疫效应对病毒感染细胞进行杀伤^[6],如抗体依赖性细胞介导的细胞毒作用(antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC)、补体依赖性细胞毒作用(complement-dependent cytotoxicity, CDC)和抗体依赖性细胞吞噬作用(antibody-dependent cellular phagocytosis, ADCP)等。因此,将单抗用于病毒性感染疾病的治疗是一个有效的策略。目前,全球有数千种单抗药物处于临床试验阶段,其中有 4 种抗呼吸道病毒的单抗已获批上市:预防和治疗小儿 RSV 感染的帕利珠单抗(Palivizumab)和治疗 SARS-CoV-2 感染的 3 种单抗或单抗组合。本文主要对 RSV、IFV 和 CoV 3 种常见的呼吸道病毒单抗的研发进展及应用作一综述,并重点探讨抗 SARS-CoV-2 单抗的研究进展。

1 抗 RSV 单抗

RSV 属于副黏病毒科肺病毒属,主要引起小于 6 月龄的婴儿患细支气管炎和肺炎等下呼吸道感染疾病,也是造成 5 岁以下儿童下呼吸道感染甚至死亡的第二大原因^[7]。至今尚无相关疫苗批准上市,而单抗是预防和治疗 RSV 感染的有效药物。目前,美国 MedImmune 公司研发的 Palivizumab 已批准用于 RSV 预防和治疗,还有多种 RSV 单抗药物处于临床研发阶段,见表 1。

Palivizumab 是美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准用于预防 RSV 的唯一单抗药物,属于人源化鼠 IgG 单抗,靶向 F 蛋白,可用于高风险儿童的 RSV 预防。RSV 研究小组发现,

使用该抗体可将高危婴儿和儿童的 RSV 感染住院率降低 55%^[8]。SINGLETON 等^[9]的一项研究发现,早产儿使用 Palivizumab 进行预防,首次 RSV 感染住院率降低了 3 倍。值得注意的是,Palivizumab 在 RSV 流行季节需每月注射 1 剂,成本高昂,限制了其在整个婴幼儿群体中的应用。由 Palivizumab 通过亲和力和成熟技术获得的 Motavizumab,其中和 RSV 活性较 Palivizumab 更高,但由于严重的过敏反应及未能显示出明显优于 Palivizumab 的疗效,限制了 Motavizumab 的使用^[10]。

MEDI8897 是 AstraZeneca 正在开发的一种重组人源化 IgG1 / κ 单抗,是靶向于 F 蛋白特异性单抗 D25 的变体,拟开发用于整个婴儿群体的 RSV 预防。一项 II b 期临床研究结果显示,治疗 150 d 后,与安慰剂相比, MEDI8897 可使因 RSV 感染引起的下呼吸道疾病就诊率降低 70.1%,住院率降低 78.4%^[11]。截至目前, MEDI8897 已获国家药品监督管理局(National Medical Products Administration, NMPA)和 FDA 授予的突破性疗法认定,并被欧洲药品管理局授予优先药物资格。

Regeneron 也开发了一款靶向 F 蛋白的全人源单抗(REGN2222),但其 III 期临床研究因未能达到在婴儿中预防 RSV 感染的主要终点^[12],已被终止开发。MK-1654 是一种靶向 F 蛋白的人源 IgG1 单抗,在 I 期临床试验中,单次肌肉注射 300 mg 具有良好的安全性和耐受性^[13],目前正在进行 III 期临床试验。ALX-0171 是一种以高亲和力与 F 蛋白结合的纳米抗体三聚体,为首个通过雾化直接输送到肺部的纳米抗体治疗药物,其物理稳定性使其能够抵抗药物雾化时所需的极端条件;在 II b 期临床试验中, ALX-0171 虽可显著降低下呼吸道感染后的病毒载量,但并未改善早期临床症状,导致试验被提前终止^[14]。TNM001 由泰诺麦博生物技术有限公司研发,是我国首个针对 RSV 的全人源单抗,目前已获 FDA 和 NMPA 批准开展 I 期临床试验。

表 1 已批准或处于临床阶段的抗 RSV 单抗药物的研究进展

Tab. 1 Research progress of approved or clinically advanced monoclonal antibody drugs against RSV

抗体名称	抗体类型	研发机构	靶点	研发阶段
Palivizumab	人源化鼠 IgG 单抗	美国 MedImmune 公司	F 蛋白	1998 年上市
Motavizumab	人源化鼠 IgG 单抗	英国 AstraZeneca 公司	F 蛋白	临床 III 期
MEDI8897	人源化单抗	英国 AstraZeneca 公司和法国 Sanofi 公司	F 蛋白	临床 III 期
REGN2222	全人源单抗	美国 Regeneron 公司	F 蛋白	临床 III 期
MK-1654	人源化单抗	美国 Merck 公司	F 蛋白	临床 III 期
ALX-0171	全人源单抗	比利时 Ablynx 公司	F 蛋白	临床 II b 期
TNM001	人源化单抗	珠海泰诺麦博生物技术有限公司	F 蛋白	临床 I 期

注:英国 AstraZeneca 公司在 2007 年收购了美国 MedImmune 公司;法国 Sanofi 公司在 2018 年收购了比利时 Ablynx 公司。

2 抗 IFV 单抗

流行性感冒(以下简称流感)是由 IFV 引起的急性病毒性呼吸道传染病。根据 WHO 数据,季节性流感每年在全球造成 300 万~500 万严重病例和 29 万~65 万人死亡^[15],其中约 75% 的死亡病例由甲型 IFV 引起。自 1918 年以来,有明确证据的甲型流感大流行出现过 4 次:1918 年的 H1N1、1958 年的 H2N2、1967 年的 H3N2 和 2009 年的 H1N1^[16],IFV 通过快速的遗传漂变和重组以逃避免疫监视,仍为一个持续的公共健康威胁。目前对流感的防控策略主要包括疫苗的预防性接种和抗病毒药物的防治,季节性流感疫苗接种是预防 IFV 感染和流感并发症的最有效方法。但由于 IFV 时常发生抗原变异,疫苗毒株更新滞后且需每年接种,接种后需要一段时间才可发挥效应,而常用的抗病毒药物(如金刚烷胺和金刚乙烷等)存在广泛的耐药性,均导致不能有效预防流感的暴发和流行。近年来,以 IFV 血凝素(hemagglutinin, HA)为靶标的广谱性抗病毒中和抗体药物已取得明显进展,多个已进入临床研究阶段,见表 2。它们可作为疫苗的替代策略,为流感的有效预防和治疗提供新思路。

CT-P27 为 2 种单抗(CT-P22 和 CT-P23)的混合物,体外对多种甲型 IFV 株具有中和作用,在小鼠动物模型中具有很好的保护效果^[17]。THROSBY 等^[18]从人记忆 B 细胞噬菌体文库中筛选出 CR6261,其为针对 HA 茎部的广谱中和抗体;CR6261 对 H1、H2、H5、H6、H8 和 H9 亚型的 IFV 均具有一定的中和活

性,对小鼠致死剂量的 H1N1 和 H5N1 具有保护作用。EKIERT 等^[19]采用同样的方法分离到另一株单抗 CR8020,也是针对 HA 茎部的广谱中和抗体,对 H3、H7 和 H10 亚型的病毒均具有中和活性,小鼠实验表明,其对 H3N2 和 H7N7 感染具有预防和治疗效果。MHAA4549A 为针对 HA 上高度保守表位的抗体,已证明能中和所有季节性甲型 IFV,并在小鼠和雪貂攻毒试验中证明 H5N1 病毒感染后 72 h 有很好的治疗效果^[20]。MEDI8852 是可中和甲型 IFV 的 18 种亚型的单抗,可有效预防季节性 IFV 对小鼠的致死性感染;对雪貂的研究也显示,MEDI8852 在预防死亡、降低体温和减少临床症状方面优于常用的抗病毒药物,与常用抗病毒药物联合使用疗效最佳^[21]。VIS410 靶向 HA 上高度保守的表位,体外可中和 40 多种不同的毒株,单剂量 10 mg/kg 的攻毒试验中可保护小鼠免受奥司他韦耐药性的 IFV 感染死亡^[22];对雪貂的研究也表明,其可防止 H1N1 流感的气溶胶传播^[23]。

同时,针对其他位点的单抗也取得了一定进展。如 TCN-032 是靶向保守表位基质蛋白 2 胞外域(matrix protein 2, M2)的抗体,攻毒试验中可保护小鼠免受 H5N1 和 H1N1 IFV 感染死亡^[24]。FG1-101-1A6 为全人源 IgG1 抗体,并不直接针对 IFV,而是针对病毒感染细胞表面的 TSG101 蛋白,其 I 期临床试验显示,在所有剂量水平下耐受良好。

以上 8 种单抗均为广谱单抗,此外还有很多正在开发的其他抗体^[25-26]。由于单抗成本高,用其进行广泛的被动免疫预防可能不切实际,但对于流感的治疗仍具有较大潜力。

表 2 与 IFV 相关单抗的研究进展

Tab. 2 Research progress of IFV-associated monoclonal antibodies

抗体名称	抗体类型	研发机构	靶点	研发阶段
CT-P27(CT-P22 / CT-P23)	全人源单抗组合	韩国 Celltrion	HA	临床 III 期
CR6261	全人源单抗	荷兰 Crucell	HA	临床 II 期
CR8020	全人源单抗	荷兰 Crucell	HA	临床 II 期
MHAA4549A	全人源单抗	美国 Genentech	HA	临床 II 期
MEDI8852	全人源单抗	美国 MedImmune	HA	临床 II 期
VIS410	人源化抗体	英国 Visterra Inc.	HA	临床 II 期
TCN-032	全人源单抗	美国 Theraclone Sciences	M2	临床 II 期
FG1-101-1A6	全人源单抗	美国 Functional Genetics Inc.	TSG101	临床 I 期

3 抗 CoV 单抗

CoV 在自然界中广泛存在,是导致呼吸道感染的主要病毒之一。CoV 是一种有包膜的正链 RNA 病毒,包括 4 个属: α 、 β 、 γ 和 δ ,能够感染包括人类在内的多种动物,引发人类轻度、自限性上呼吸道感染。其基因组编码多种非结构蛋白和 4 种主要结构蛋白:包括刺突蛋白(S 蛋白)、核衣壳蛋白(N 蛋白)、膜蛋白(M 蛋白)和小包膜蛋白(E 蛋白)等。S 蛋白是病毒附着并进入细胞的关键蛋白,从功能上可分为两个亚基,处在 N-末端的 S1 亚基负责病毒附着,处在 C-末端的 S2 亚基负责膜融合。S1 亚基中的受体结合域(receptor binding domain, RBD)含有用于诱导中和抗体的主要中和表位,是开发免疫治疗药物和疫苗的重要靶点。血管紧张素转化酶 2(angiotensin-converting enzyme 2, ACE2)是 SARS-CoV 和 SARS-CoV-2 的细胞受体,而二肽基肽酶 4(dipeptidyl peptidase 4, DPP4)是中东呼吸综合征冠状病毒(Middle East respiratory syndrome coronavirus, MERS-CoV)的细胞受体^[27]。

SARS-CoV、MERS-CoV 和 SARS-CoV-2 先后于 2002、2012 和 2019 年引发人类重大呼吸系统疾病。在短短 20 年间,CoV 已引发了 3 次严重的呼吸系统疾病暴发,目前,这 3 种 CoV 均已被列入 WHO 高威胁清单。

3.1 抗 SARS-CoV 单抗 目前,尚无批准上市的针对 SARS-CoV 的单抗药物,但已在实验室分离出多个具有强中和活性的单抗,见表 3。

CR3014 是通过噬菌体展示技术筛选得到的高亲和力抗体,通过阻止病毒与细胞受体 ACE2 相结合,减少雪貂肺部 SARS-CoV 感染,并进一步阻止肺部疾病进展^[28]。但后续 CR3014 发生了病毒逃逸,研究者又发现了其互补抗体 CR3022,二者组合有效避免了免疫逃逸,具有广谱中和效应,且不会引起抗体依赖增强(antibody-dependent enhancement, ADE)效应的发生^[29]。m396 和 S230.15 是从 SARS-CoV 感染的个体中分离出的单抗,可有效中和 GD03 株,保护小鼠模型、棕榈果子狸和人类免受 SARS-CoV 感染^[30]。人单抗 80R 和 S3.1 可通过阻断 RBD-ACE2 的相互作用保护小鼠模型免受 SARS-CoV 感染,但 GD03 株对其具有耐药性^[31]。此外,多个研究小组还在体外筛选出能特异性中和 SARS-CoV 的单抗。尽管以上单抗在细胞或动物模型中均具有很强的中和活性和保护作用,但因 SARS 疫情持续时间较短,未能开展相应的临床研究。

3.2 抗 MERS-CoV 单抗 MERS-CoV 单抗大多以 RBD 为靶点,少数靶向 N-末端结构域(N-terminal domain, NTD)和 S2 亚基,暂无单抗上市,大部分处于临床前和临床研究阶段,见表 4。

表 3 处于临床前研究阶段的抗 SARS-CoV 单抗药物

Tab. 3 Monoclonal antibody drugs against SARS-CoV in preclinical study

抗体名称	抗体类型	研发机构	靶点	研发阶段
CR3014	全人源单抗	美国 Crucell Holland BV	S1	临床前
CR3022	全人源单抗	美国 Crucell Holland BV	S1	临床前
m396 / S230.15	全人源单抗	美国 National Institutes of Health(NIH)	S1	临床前
80R	全人源单抗	美国 Dana-Farber Cancer Institute	S1	临床前
S3.1	全人源单抗	美国 The Institute for Research in Biomedicine	S1	临床前

表 4 处于临床前研究阶段的抗 MERS-CoV 单抗药物

Tab. 4 Monoclonal antibody drugs against MERS-CoV in preclinical study

抗体名称	抗体类型	研发机构	靶点	研发阶段
REGN3051 / REGN3048	全人源单抗	美国 Regeneron	RBD	临床 I 期
LCA60	全人源单抗	美国 Vir	RBD	临床前
m336	全人源单抗	上海复旦大学	RBD	临床前
MERS-4 / MERS-27	全人源单抗	中国香港大学	RBD	临床前
MCA1	全人源单抗	中国医学科学院	RBD	临床前
Mersmab 1	鼠源单抗	美国 University of Minnesota Medical School	RBD	临床前
Mab YS001	鼠源单抗	美国 University of Minnesota Medical School	RBD	临床前
3B11	鼠源单抗	美国 University of North Carolina	RBD	临床前

REGN3051 和 REGN3048 是 Regeneron 使用 VelocImmune 小鼠产生的两种全人源非竞争性单抗,此单抗组合在小鼠和绒猴模型上显示出对 MERS 病毒感染的预防和治疗效果^[32]。LCA60 是利用 B 细胞分离技术从感染者记忆 B 细胞中分离的具有强中和活性的单抗,在小鼠模型中具有很好的预防和治疗作用^[33]。m336 是通过噬菌体展示 Fab 抗体技术筛选得到的一种对 MERS-CoV 具有极强中和活性的全人源单抗,对其作用机制进行研究发现,病毒对其很难发生免疫逃逸^[34]。其他针对 MERS-CoV 的人源单抗 (MERS-4 和 MERS-27^[35]、MCA1^[36]等) 和鼠源单抗 (Mersmab1^[37]、MabYS001^[38]、3B11^[39]) 也在体内外显示出强中和活性。

3.3 抗 SARS-CoV-2 单抗 自 2019 年 12 月首次报告 SARS-CoV-2 感染病例以来,COVID-19 疫情已引起全球大流行。2 年多以来,国内外多家药企和研究机构已有多款单抗药物获批上市、取得紧急使用授权 (emergency use authorization, EUA) 或处于临床研究中,见表 5。

REGN-CoV 是 Regeneron 基于人源化转基因小鼠和单个 B 细胞分选技术,从 COVID-19 康复患者样本中筛选到的单抗,由 REGN10987 和 REGN10933 两种单抗组成,两种单抗同时且非竞争性结合 RBD 的不同表位,从而阻断 S 蛋白与 ACE2 的相互作用。REGN10933 结合在 RBD 的顶部,几乎完全覆盖了 ACE2 的结合位点,REGN10987 则结合于 RBD 的正面和左下方,并不直接干扰 ACE2^[40]。一项 III 期临床试验结果显示,其可降低非住院患者体内的病毒载量,尤其对于免疫应答尚未启动或基线病毒载量较高的患者效果较好^[41]。在另一项 III 期临床试验中,皮下注射 REGN-CoV 可降低确诊患者的密切接触者和无症状感染者感染的风险,且可缩短感染者体内病毒载量和疾病症状的持续时间^[42]。2020 年 11 月, FDA 向该中和抗体组合疗法颁发了 EUA; 2021 年 7 月和 11 月, REGN-CoV 分别在日本和欧盟获批上市。

LY-CoV555 为采用单个 B 细胞分选技术从 COVID-19 康复者 B 细胞中分离得到的单抗,用于轻到中度 COVID-19 患者的治疗安全性良好^[43], FDA 于 2020 年 11 月发布了该单抗的 EUA。随后,由于其对 SARS-CoV-2 变异株无效,该 EUA 于 2021 年 4 月被撤销。Eli Lilly 后将 LY-CoV555 和 LY-CoV016 共同引进,以期通过联合疗法抵抗 SARS-CoV-2 变异株逃逸。一项 II / III 期临床试验结果显示,该联合疗法在第 7 天显著降低了患者体内病毒载量,可使 COVID-19 住院和死亡风险降低 70%,且效果优于 LY-CoV555

单抗^[44-45]。2021 年 2 月, FDA 批准了该联合疗法的 EUA; 2021 年 5 月, 巴西药品及生物产品总局也授予该联合疗法的 EUA。

VIR-7831 是由美国 Vir 制药公司和 GSK 公司联合开发的全人源 SARS-CoV-2 中和抗体,其来源于 2003 年 SARS 康复患者体内分离的抗体 S309,对 SARS-CoV-2 保持有交叉中和活性^[46]。对 S309 的 Fc 段进行工程化改造后,得到的 VIR-7831 半衰期延长,肺部生物利用度提高,且靶向 S 蛋白保守表位,可有效避免病毒逃逸。CATHCART 等^[47] 研究发现, VIR-7831 对当前的流行变异毒株 (包括英国、南非与巴西发现的变种) 均保持活性。一项名为 COMET-ICE 的 II / III 期临床试验结果显示,与安慰剂组相比,接受 VIR-7831 单一疗法的患者住院率或死亡率降低了 85%,且患者耐受性良好^[48]。2021 年 5 月, FDA 对 VIR-7831 颁发了 EUA; 2021 年 12 月, VIR-7831 在欧盟获批。

AZD7442 由从 COVID-19 感染后恢复期患者体内分离的两株中和抗体 (AZD8895 和 AZD1061) 组合而成,该抗体组合由 Vanderbilt University 医学中心发现,并于 2020 年 6 月授权给 AstraZeneca 制药。一项名为 PROVENT 的 III 期临床试验结果显示,与安慰剂相比, AZD7442 可使出现 COVID-19 症状的风险降低 77%,且耐受性良好^[49]。AZD7442 的肌肉给药方式比其他静脉给药的单抗更具优势,且是第 1 个在 III 期临床试验中证明能够长期预防 COVID-19 的抗体组合疗法。2021 年 12 月 8 日, FDA 对 AZD7442 颁发了 EUA,用于 SARS-CoV-2 暴露前的预防,这是 FDA 批准的首个用于暴露前预防 COVID-19 的抗体疗法。

BR II -196 和 BR II -198 是清华大学与深圳市第三人民医院及腾盛博药医药技术有限公司合作,利用单个 B 细胞分选技术从 COVID-19 康复患者体内获得的一对非竞争性 SARS-CoV-2 单抗组合,并对其 Fc 段进行改造,延长了半衰期,且降低了 ADE 发生风险。针对中国出现的由变异株 Delta 引起的新冠疫情,该公司自 2021 年 6 — 12 月期间,向中国多省份捐赠了近 3 000 人份单抗组合,救治了近 900 例患者。目前,该疗法的 II 期临床试验已在国内完成,数据暂未披露。在国外, NIH 支持的 II / III 期临床试验结果显示,与安慰剂相比,该联合疗法能使疾病进展高风险的门诊患者住院及死亡的复合终点降低 80%,且其安全性优于安慰剂组^[50]。基于这一积极的临床试验数据,该公司于 2021 年 10 月向 FDA 提交了 BR II -196 / BR II -198 联合疗法的 EUA 申请,同时于 2021 年 12 月 8 日获得 NMPA 的上市批准。

此外,还有很多针对 SARS-CoV-2 的中和抗体获批进入临床研究。如 Celltrion 与韩国疾病控制和预防中心合作研发的 CT-P59(已在欧盟获批上市)、Tychan 的 TY027、Sorrento 的 STI-1499、SAB 的 SAB-185、上海君实生物医药科技股份有限公司的 JS016 和 JS026、神州细胞工程有限公司的 SCTA01、北京大学与丹序生物制药有限公司合作的 DXP-593 和 DXP-604、绿叶制药集团有限公司的 LY-Cov Mab、迈威生物科技股份有限公司的 MW33、复宏汉霖生物技术有限公司的 HLX70、济民可信集团有限公司的 JMB2002、和铂医药有限责任公司的 ABBV-47D11 和国药集团中国生物武汉生物制品研究所有限责任公司的 2B11 等。

除了以上靶向 SARS-CoV-2 S 蛋白的中和抗体,还有一些其他不同靶点或不同类型的抗体也表现出

良好的治疗潜力。如瑞士 Roche 集团的 Tocilizumab,其不直接针对 SARS-CoV-2,而是通过靶向结合 IL-6R,阻断 IL-6 信号传导发挥抗炎作用,FDA 已批准其 EUA,用于治疗 COVID-19 住院患者,抑制其体内过度活跃的免疫反应。复宏汉霖生物技术有限公司自主开发的 HLX71 为 C-末端带有 IgG1-Fc 的重组人 ACE2 融合蛋白,目前已获得 FDA 批准进入临床试验^[51]。IGMBiosciences 公司将 IgG-14 抗体转化为 IgM-14 抗体,IgM 经鼻给药的方式提高了在小鼠模型中的疗效,同时也减少了耐药性,可有效中和 IgG-14 逃逸病毒^[52]。三优生物医药(上海)有限公司与上海之江生物科技股份有限公司合作研发的 SYZJ001,将靶向 RBD 的全人源 IgG 抗体和人源纳米抗体分子组成双特异性抗体,在小鼠实验中可有效中和 Delta 变异株,且具有良好的安全性^[53]。

表 5 已批准或处于临床阶段的抗 SARS-CoV-2 单抗药物

Tab. 5 Approved or clinically advanced monoclonal antibody drugs against SARS-CoV-2

抗体名称	抗体类型	研发机构	靶点	研发阶段
REGN-CoV (REGN10999 / REGN10987)	全人源单抗组合	美国 Regeneron	RBD	FDA 颁发 EUA 欧盟、 日本获批上市
LY-CoV555 / LY-CoV016	全人源单抗组合	美国 EliLilly / 上海君实生物医药科技股份有限公司	RBD	FDA 颁发 EUA
VIR-7831	全人源单抗	美国 Vir / 英国 GSK	RBD	FDA 颁发 EUA 欧盟 营销授权
AZD7442(AZD8895 / AZD1061)	全人源单抗组合	英国 AstraZeneca / 美国 VanderbiltUniversity	RBD	FDA 紧急使用授权
CT-P59	全人源单抗	韩国 Celltrion	RBD	欧盟获批上市
TY027	全人源单抗	新加坡 Tychan	RBD	临床 III 期
STI-1499	全人源单抗	美国 Sorrento Therapeutics Inc.	RBD	临床 I 期
SAB-185	全人源单抗	美国 SAB	RBD	临床 I 期
BR II -196 / BR II -198	全人源单抗组合	腾盛博药医药技术有限公司 / 清华大学	RBD	NMPA 获批上市
JS016	全人源单抗	上海君实生物医药科技股份有限公司	RBD	临床 III 期
JS026	全人源单抗			临床 I 期
SCTA01	全人源单抗	神州细胞工程有限公司	RBD	临床 II / III 期
DXP-593 / DXP-604	全人源单抗组合	北京大学 / 丹序生物制药有限公司	RBD	临床 II 期
LY-CovMab	全人源单抗	绿叶制药集团有限公司	RBD	临床 II 期
MW33	全人源单抗	迈威生物科技股份有限公司	RBD	临床 II 期
HLX70	全人源单抗	复宏汉霖生物技术有限公司	RBD	临床 I 期
JMB2002	全人源单抗	济民可信集团有限公司	RBD	临床 I 期
ABBV-47D11	全人源单抗	和铂医药有限责任公司	RBD	临床 I 期
2B11	全人源单抗	国药集团中国生物武汉生物制品研究所有限责任公司	RBD	临床 I 期

4 总结与展望

新发呼吸道病毒正在持续威胁人类健康和社会经济发展,在无法预测下一种新发传染病何时、何地、以何种形式出现的前提下,需制定多种防治策略。单抗以其特异性好、安全性高、作用机制明确且易于大规模制备等优势,尤其适用于应对缺乏疫苗的新发传染病大流行^[54]。

近 20 年来,针对不同病毒的许多单抗均开展了临床试验,但大规模应用于临床的单抗仍较少,可能的原因有以下几点:①单抗的高成本限制了其临床广泛使用,如 Palivizumab 的高昂成本使其只能用于高危儿童 RSV 感染的预防^[55]。②病毒变异及免疫逃逸的风险。病毒在宿主体内正常复制或抗体治疗过程中,由于选择压力的作用会产生变异,导致单抗药物失效。如 SARS-CoV-2 变异株 Omicron 的流行,各已上市和处于临床阶段的抗体药物均面临巨大挑战。已有体外研究表明,对于 Omicron 变异株,除 Vir-7831 和 DXP-604 还保留中和活性外,Regeneron、Eli Lilly 和 AstraZeneca 的联合单抗均呈现出不同程度的失效^[56]。③体外细胞和体内动物模型的可预测性不足。很多单抗在疾病模型的攻毒保护试验中均具备良好的防治效果,但在临床试验中却屡屡失败。如 ALX-071 以其喷雾制剂直达肺部的优势,在棉鼠中阻断病毒复制效果优于 Palivizumab,却因其 II 期临床试验未能改善疾病早期症状而终止临床开发^[14]。提示需加深体内发病机制的基础研究,指导构建新的疾病模型。④可能的临床副作用,如病毒感染中存在的 ADE 风险^[57-58]。有研究通过在 Fc 段引入 LALA 突变或使用纳米抗体^[59-60],可降低 ADE 的风险。

针对呼吸道病毒性传染病,疫苗研发的滞后性及不确定性,常用抗病毒药物可能的耐药性,使得单抗药物成为重要的预防和治疗手段,有时甚至会成为首选药物^[61]。对于已有传染病,需加强体内发病机制的研究,开发更加可靠的体内外评价模型,为开展临床研究提供依据;对于新发传染病,最主要的挑战是如何在短时间内开发出高效的单抗并迅速推向临床。随着抗体工程技术的快速发展,单抗的研发平台更加多样,研发策略更加完善,研发周期进一步缩短,相信在不久的将来,会有更多单抗药物上市,用于呼吸道病毒性传染病的预防和治疗。

参考文献

[1] LI Z J, ZHANG H Y, REN L L, *et al.* Etiological and epidemio-

- logical features of acute respiratory infections in China [J]. *Nat Commun*, 2021, 12 (1): 5026.
- [2] SCHAFER A, BARIC R S, FERRIS M T. Systems approaches to Coronavirus pathogenesis [J]. *Curr Opin Virol*, 2014, 6: 61-69.
- [3] VAN KERKHOVE M D, VANDEMAELE K A, SHINDE V, *et al.* Risk factors for severe outcomes following 2009 influenza A (H1N1) infection: a global pooled analysis [J]. *PLoS Med*, 2011, 8 (7): e1001053. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001053.
- [4] LI F, DU L. MERS Coronavirus: An emerging zoonotic virus [J]. *Viruses*, 2019, 11 (7): 663.
- [5] World Health Organization. WHO Coronavirus (COVID-19) dashboard [EB/OL]. (2022-03-18) [2022-03-18]. <https://covid-19.who.int/>.
- [6] HANGARTNER L, ZINKERNAGEL R M, HENGARTNER H. Antiviral antibody responses: the two extremes of a wide spectrum [J]. *Nat Rev Immunol*, 2006, 6 (3): 231-243.
- [7] LI Y, JOHNSON E K, SHI T, *et al.* National burden estimates of hospitalisations for acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children in 2019 among 58 countries: a modelling study [J]. *Lancet Respir Med*, 2021, 9 (2): 175-185.
- [8] NULL D, BIMLE C, WEISMAN L, *et al.* Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants [J]. *Pediatrics*, 1998, 102 (3): 531-537.
- [9] SINGLETON R, DOOLEY L, BRUDEN D, *et al.* Impact of palivizumab prophylaxis on respiratory syncytial virus hospitalizations in high risk Alaska Native infants [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2003, 22 (6): 540-545.
- [10] CARBONELL-ESTRANY X, SIMOES E A, DAGAN R, *et al.* Motavizumab for prophylaxis of respiratory syncytial virus in high-risk children: a noninferiority trial [J]. *Pediatrics*, 2010, 125 (1): e35-51. DOI: 10.1542/peds.2008-1036.
- [11] GRIFFIN M P, YUAN Y, TAKAS T, *et al.* Single-dose nirsevimab for prevention of RSV in preterm infants [J]. *N Engl J Med*, 2020, 383 (5): 415-425.
- [12] SIMOES E A F, FORLEO-NETO E, GEBA G P, *et al.* Suptavumab for the prevention of medically attended respiratory syncytial virus infection in preterm infants [J]. *Clin Infect Dis*, 2021, 73 (11): e4400-e4408. DOI: 10.1093/cid/ciaa951.
- [13] ALIPRANTIS A O, WOLFORD D, CARO L, *et al.* A phase 1 randomized, double-blind, placebo-controlled trial to assess the safety, tolerability, and pharmacokinetics of a respiratory syncytial virus neutralizing monoclonal antibody MK-1654 in healthy adults [J]. *Clin Pharmacol Drug Dev*, 2021, 10 (5): 556-566.
- [14] CUNNINGHAM S, PIEDRA P A, MARTINON-TORRES F, *et al.* Nebulised ALX-0171 for respiratory syncytial virus lower

- respiratory tract infection in hospitalised children: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2b trial [J]. *Lancet Respir Med*, 2021, 9 (1): 21-32.
- [15] National Immunization Advisory Committee (NIAC) Technical Working Group (TWG), Influenza Vaccination TWG. Technical guidelines for seasonal influenza vaccination in China (2021-2022) [J]. *Chin J Epidemiol*, 2021, 42 (10): 1722-1749. (in Chinese)
国家免疫规划技术工作组流感疫苗工作组. 中国流感疫苗预防接种技术指南(2021—2022) [J]. *中华流行病学杂志*, 2021, 42 (10): 1722-1749.
- [16] CLEMENTI N, CRISCUOLO E, CASTELLI M, *et al.* Influenza B-cells protective epitope characterization: a passkey for the rational design of new broad-range anti-influenza vaccines [J]. *Viruses*, 2012, 4 (11): 3090-3108.
- [17] YI K S, CHOI J A, KIM P, *et al.* Broader neutralization of CT-P27 against influenza A subtypes by combining two human monoclonal antibodies [J]. *PLoS One*, 2020, 15 (7): e0236172. DOI: 10.1371/journal.pone.0236172.
- [18] THROSBY M, VAN DEN BRINK E, JONGENELEN M, *et al.* Heterosubtypic neutralizing monoclonal antibodies cross-protective against H5N1 and H1N1 recovered from human IgM+ memory B cells [J]. *PLoS One*, 2008, 3 (12): e3942. DOI: 10.1371/journal.pone.0003942.
- [19] EKIERT D C, FRIESEN R H, BHABHA G, *et al.* A highly conserved neutralizing epitope on group 2 influenza A viruses [J]. *Science*, 2011, 333 (6044): 843-850.
- [20] GUPTA P, KAMATH A V, PARK S, *et al.* Preclinical pharmacokinetics of MHAA4549A, a human monoclonal antibody to influenza A virus, and the prediction of its efficacious clinical dose for the treatment of patients hospitalized with influenza A [J]. *MAbs*, 2016, 8 (5): 991-997.
- [21] SPARROW E, FRIEDE M, SHEIKH M, *et al.* Passive immunization for influenza through antibody therapies, a review of the pipeline, challenges and potential applications [J]. *Vaccine*, 2016, 34 (45): 5442-5448.
- [22] BARANOVICH T, JONES J C, RUSSIER M, *et al.* The hemagglutinin stem-binding monoclonal antibody VIS410 controls influenza virus-induced acute respiratory distress syndrome [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2016, 60 (4): 2118-2131.
- [23] GERHARD W, MOZDZANOWSKA K, ZHARIKOVA D. Prospects for universal influenza virus vaccine [J]. *Emerg Infect Dis*, 2006, 12 (4): 569-574.
- [24] GRANDEA A G, LSEN O A, COX T C, *et al.* Human antibodies reveal a protective epitope that is highly conserved among human and nonhuman influenza A viruses [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107 (28): 12658-12663.
- [25] TAN G S, LEE P S, HOFFMAN R M, *et al.* Characterization of a broadly neutralizing monoclonal antibody that targets the fusion domain of group 2 influenza A virus hemagglutinin [J]. *J Virol*, 2014, 88 (23): 13580-13592.
- [26] DREYFUS C, LAURSEN N S, KWAKS T, *et al.* Highly conserved protective epitopes on influenza B viruses [J]. *Science*, 2012, 337 (6100): 1343-1348.
- [27] PAULESCI, MARSTON H D, FAUCIA S. Coronavirus infections—more than just the common cold [J]. *Jama*, 2020, 323 (8): 707-708.
- [28] TER MEULEN J, BAKKER A B, VAN DEN BRINK E N, *et al.* Human monoclonal antibody as prophylaxis for SARS coronavirus infection in ferrets [J]. *Lancet*, 2004, 363 (9427): 2139-2141.
- [29] TER MEULEN J, VAN DEN BRINK E N, POON L L, *et al.* Human monoclonal antibody combination against SARS coronavirus: synergy and coverage of escape mutants [J]. *PLoS Med*, 2006, 3 (7): e237. DOI: 10.1371/journal.pmed.0030237.
- [30] ZHU Z, CHAKRABORTI S, HE Y, *et al.* Potent cross-reactive neutralization of SARS coronavirus isolates by human monoclonal antibodies [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007, 104 (29): 12123-12128.
- [31] YANG Z Y, WERNER H C, KONG W P, *et al.* Evasion of antibody neutralization in emerging severe acute respiratory syndrome coronaviruses [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2005, 102 (3): 797-801.
- [32] DE WIT E, FELDMANN F, OKUMURA A, *et al.* Prophylactic and therapeutic efficacy of mAb treatment against MERS-CoV in common marmosets [J]. *Antiviral Res*, 2018, 156: 64-71.
- [33] CORTI D, ZHAO J, PEDOTTI M, *et al.* Prophylactic and postexposure efficacy of a potent human monoclonal antibody against MERS coronavirus [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2015, 112 (33): 10473-10478.
- [34] YING T, PRABAKARAN P, DU L, *et al.* Junctional and allele-specific residues are critical for MERS-CoV neutralization by an exceptionally potent germline-like antibody [J]. *Nat Commun*, 2015, 6: 8223.
- [35] JIANG L, WANG N, ZUO T, *et al.* Potent neutralization of MERS-CoV by human neutralizing monoclonal antibodies to the viral spike glycoprotein [J]. *Sci Transl Med*, 2014, 6 (234): 234-259.
- [36] CHEN Z, BAO L, CHEN C, *et al.* Human neutralizing monoclonal antibody inhibition of Middle East respiratory syndrome coronavirus replication in the common marmoset [J]. *J Infect Dis*, 2017, 215 (12): 1807-1815.
- [37] DU L, ZHAO G, YANG Y, *et al.* A conformation-dependent neutralizing monoclonal antibody specifically targeting receptor-binding domain in Middle East respiratory syndrome coronavirus spike protein [J]. *J Virol*, 2014, 88 (12): 7045-7053.
- [38] OHNUMA K, HAAGMANS B L, HATANO R, *et al.* Inhibition of Middle East respiratory syndrome coronavirus infection by anti-

- CD26 monoclonal antibody [J]. *J Virol*, 2013, 87 (24): 13892-13899.
- [39] TANG X C, AGNIHOTHRAM S S, JIAO Y, *et al.* Identification of human neutralizing antibodies against MERS-CoV and their role in virus adaptive evolution [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111 (19): E2018-2026. DOI: 10.1073/pnas.1402074111.
- [40] HANSEN J, BAUM A, PASCAL K E, *et al.* Studies in humanized mice and convalescent humans yield a SARS-CoV-2 antibody cocktail [J]. *Science*, 2020, 369 (6506): 1010-1014.
- [41] WEINREICH D M, SIVAPALASINGAM S, NORTON T, *et al.* REGN-COV2, a neutralizing antibody cocktail, in outpatients with covid-19 [J]. *N Engl J Med*, 2021, 384 (3): 238-251.
- [42] O'BRIEN M P, FORLEO-NETO E, MUSSER B J, *et al.* Subcutaneous REGEN-COV antibody combination to prevent covid-19 [J]. *N Engl J Med*, 2021, 385 (13): 1184-1195.
- [43] CHEN P, NIRULA A, HELLER B, *et al.* SARS-CoV-2 neutralizing antibody LY-CoV555 in outpatients with covid-19 [J]. *N Engl J Med*, 2021, 384 (3): 229-237.
- [44] GOTTLIEB R L, NIRULA A, CHEN P, *et al.* Effect of bamlanivimab as monotherapy or in combination with etesevimab on viral load in patients with mild to moderate COVID-19: A randomized clinical trial [J]. *Jama*, 2021, 325 (7): 632-644.
- [45] DOUGAN M, NIRULA A, AZIZAD M, *et al.* Bamlanivimab plus etesevimab in mild or moderate covid-19 [J]. *N Engl J Med*, 2021, 385 (15): 1382-1392.
- [46] PINTO D, PARK Y J, BELTRAMELLO M, *et al.* Cross-neutralization of SARS-CoV-2 by a human monoclonal SARS-CoV antibody [J]. *Nature*, 2020, 583 (7815): 290-295.
- [47] CATHCART A L, HAVENAR-DAUGHTON C, LEMPP F A, *et al.* The dual function monoclonal antibodies VIR-7831 and VIR-7832 demonstrate potent in vitro and in vivo activity against SARS-CoV-2 [J]. *BioRxiv*, 2021; 434607. DOI: <https://doi.org/10.1101/2021.03.09.434607>.
- [48] GUPTA A, GONZALEZ-ROJAS Y, JUAREZ E, *et al.* Early treatment for covid-19 with SARS-CoV-2 neutralizing antibody sotrovimab [J]. *N Engl J Med*, 2021, 385 (21): 1941-1950.
- [49] The Lancet Infectious Diseases. Unmet need for COVID-19 therapies in community settings [J]. *Lancet Infect Dis*, 2021, 21 (11): 1471.
- [50] Bii Biosciences Limited. Bii Biosciences Limited announces that the National Health Commission has included ambavizumab / romisizumab combination therapy in the COVID-19 Protocol (Trial Version 9) [EB/OL]. (2011-03-16) [2022-03-18]. <http://cn.briibio.com/news-detail.php?id=763#news>. (in Chinese) 腾盛博药生物科技有限公司. 腾盛博药宣布国家卫生健康委员会将安巴韦单抗 / 罗米司韦单抗联合疗法纳入《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第九版)》[EB/OL]. (2011-03-16) [2022-03-18]. <http://cn.briibio.com/news-detail.php?id=763#news>
- #news
- [51] YUE X, PAN Y B, YANG X M. Development of SARS-CoV-2 neutralizing antibody [J]. *Chin J New Drugs*, 2021, 30 (19): 1752-1758. (in Chinese) 乐鑫, 潘勇兵, 杨晓明. 新型冠状病毒中和抗体的研发进展 [J]. *中国新药杂志*, 2021, 30 (19): 1752-1758.
- [52] KU Z, XIE X, HINTON P R, *et al.* Nasal delivery of an IgM offers broad protection from SARS-CoV-2 variants [J]. *Nature*, 2021, 595 (7869): 718-723.
- [53] Sanyou Biomedicine (Shanghai) Co., LTD. Targeting the SARS-CoV-2 antibodies against coronavirus and its diagnosis and testing purposes [EB/OL]. (2020-05-06) [2022-03-18]. <https://www.sanyoubio.com/news-list37.php>. (in Chinese) 三优生物医药(上海)有限公司. 靶向 SARS-CoV-2 冠状病毒的抗体及其诊断和检测用途 [EB/OL]. (2020-05-06) [2022-03-18]. <https://www.sanyoubio.com/news-list37.php>.
- [54] RAJ G M, PRIYADARSHINI R, MURUGESAN S, *et al.* Monoclonal antibodies against infectious microbes: so long and too little! [J]. *Infect Disord Drug Targets*, 2021, 21 (1): 4-27.
- [55] ZHU Q, MCLELLAN J S, KALLEWAARD N L, *et al.* A highly potent extended half-life antibody as a potential RSV vaccine surrogate for all infants [J]. *Sci Transl Med*, 2017, 9 (388): eaaj1928. DOI: 10.1126/scitranslmed.aaj1928.
- [56] CAO Y L, WANG J, JIAN F C, *et al.* Omicron escapes the majority of existing SARS-CoV-2 neutralizing antibodies [J]. *Nature*, 2022, 602 (7898): 657-663.
- [57] KIM H W, CANCHOLA J G, BRANDT C D, *et al.* Respiratory syncytial virus disease in infants despite prior administration of antigenic inactivated vaccine [J]. *Am J Epidemiol*, 1969, 89 (4): 422-434.
- [58] LI D, EDWARDS R J, MANNE K, *et al.* In vitro and in vivo functions of SARS-CoV-2 infection-enhancing and neutralizing antibodies [J]. *Cell*, 2021, 184 (16): 4203-4219, e32. DOI: 10.1016/j.cell.2021.06.021.
- [59] SHI R, SHAN C, DUAN X, *et al.* A human neutralizing antibody targets the receptor-binding site of SARS-CoV-2 [J]. *Nature*, 2020, 584 (7819): 120-124.
- [60] SUN D, SANG Z, KIM Y J, *et al.* Potent neutralizing nanobodies resist convergent circulating variants of SARS-CoV-2 by targeting diverse and conserved epitopes [J]. *Nat Commun*, 2021, 12 (1): 4676.
- [61] PELEGRIN M, NARANJO-GOMEZ M, PIECHACZYK M. Antiviral monoclonal antibodies: Can they be more than simple neutralizing agents? [J]. *Trends Microbiol*, 2015, 23 (10): 653-665.