

什么是“单抗”药物

文 / 上海市儿童医院 孙蕾 黄文彦

1986年，世界上首个单抗药物莫罗单抗获美国FDA批准上市，由此开启了单抗药物治疗的新时代。凭借特异性强、疗效显著及耐受性好等特点，经过30多年的发展，单抗药物在癌症及风湿免疫性疾病等领域取得了突破性的进展，在临床治疗中得到医患的极大认可。近年来，得益于国家医保政策的进一步覆盖，单抗药物的治疗成本大幅降低，更多的患者可以通过使用单抗药物治疗获益。

那么，到底什么是“单抗”呢？让我们简单地了解一下。

一、“单抗”的定义

单抗药物即单克隆抗体药物，是利用基因工程技术由单一免疫细胞（B淋巴细胞）产生的高度均一、仅针对一种特异性抗原表位的抗体。

二、单抗药物与传统化学药物的差异

在癌症、风湿免疫性疾病的治疗中，传统化学药物和生物药物各有所长，互相补充。

迄今为止，传统化学药物在临床上已应用了100余年，其一般通过化学合成获得，合成路线较长，总产率低。此外，传统化学药物治疗效果多存在局限，典型的如特异性不高、副作用明显。但是，传统化学药物具有分子量较小、结构简单、化学稳定性佳、免疫原性低等优点，所以目前仍广泛使用。

生物药物中包括单抗药物，近年来，单抗药物的发展尤其迅速。单抗药物的生物转化效率较高，具有疗效好、特异性高、毒副作用小、起效时间长等优点。不过，单抗药物均为大分子蛋白，其结构复杂易失活降解，且免疫原性较高，

临床使用上受到一定的限制。

三、单抗药物如何开发制备

开发单抗药物前，研究者需先对目标疾病的发病机制，以及特定蛋白和分子在疾病发生发展中的作用做充分了解，并由此选定特异性靶点；然后，针对选定的特异性靶点，再来制备单抗。目前，最常用的方法为杂交瘤技术：研究者利用细胞融合技术，将具有分泌特异性抗体能力的B细胞和具有无限生长能力的骨髓瘤细胞融合为B细胞杂交瘤。这种杂交瘤细胞具有上述两类细胞的特征——既像骨髓瘤细胞可在体外培养中无限增殖，又像B淋巴细胞能够分泌特异性抗体。之后，再对单个杂交瘤细胞进行克隆得到单克隆细胞系，而后者产生的抗体是针对同一抗原决定簇的高度同质抗体，即单克隆抗体，简称“单抗”。

现在,随着噬菌体抗体库技术、转基因小鼠技术等新技术在单抗制备过程中的应用,单抗药物已经实现了向人源化及全人源单抗的发展。

四、单抗药物如何发挥作用

单抗药物就像精确的制导导弹一样,可以特异性地与前期设计的目标靶点结合,进而发挥治疗作用。

具体来说,单抗药物由抗原结合域(Fab段)和可结晶区域(Fc段)组成。其中,抗原结合域像制导导弹的导航仪一样,可以引导单抗药物识别特异性生物靶点(包括游离在血液里面的靶点和分布在细胞表面的受体靶点)并与之结合。而可结晶区域就像制导导弹的炸药一样,能对结合的生物靶点发挥效应功能,如细胞毒性作用、吞噬作用等。

五、几种代表性单抗药物

1. 癌症治疗中的应用

单抗药物应用最广泛的领域就是癌症治疗。据统计,正进行临床研究和已上市的抗体药物中,约有一半用于癌症治疗。目前,抗体药物已成为癌症治疗最有效的手段之一。

(1) 利妥昔单抗是全球首个抗肿瘤单抗,可特异性地与表达在B淋巴细胞表面的CD20分子结合,进而杀伤癌细胞。上市以来,利妥昔单抗在治疗非霍奇金淋巴瘤、慢性淋巴细胞性白血病、风湿性关节炎、ANCA相关血管炎等多种疾病方面疗效显著,安全性较好,受到广泛认可。此外,已有不少临床研究

证实,利妥昔单抗在特发性膜性肾病、激素依赖或频复发肾病综合征患者的治疗中,具有较好的尿蛋白缓解率。

(2) 曲妥珠单抗是首个应用于实体肿瘤的人源化单抗。该药可特异性地结合HER2受体,用于治疗HER2过表达的乳腺癌、转移性胃癌或胃食管交界腺癌,疗效显著。

此外,目前非常热门的PD-1/PD-L1免疫检查点抑制剂(包括纳武利尤单抗和帕博利珠单抗)均为人源化单抗,用于黑色素瘤、肾细胞癌、非小细胞肺癌等的治疗。

2. 风湿免疫性疾病治疗中的应用

单抗药物已经成为风湿免疫性疾病治疗中的主要选择。目前,常见的用于治疗风湿免疫性疾病的抗体药物为人肿瘤坏死因子(TNF)类、白细胞介素(IL)类等。

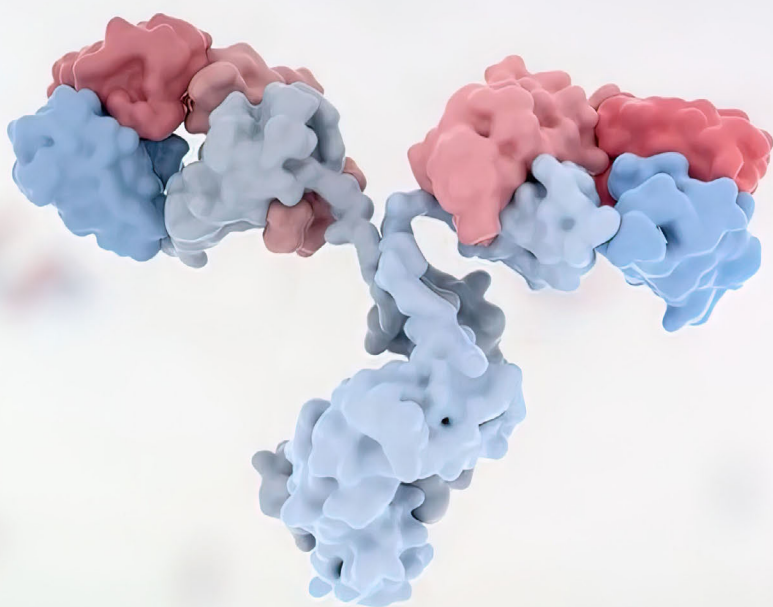
(1) TNF α 抗体药物包括靶向TNF- α 的英夫利西单抗、阿达木单抗等,用于治疗类风湿性关节炎、银屑病、炎症性肠病等多种风湿免疫性疾病。

(2) IL抗体药物包括托珠单抗、卡那单抗、司库奇尤单抗等。其中,托珠单抗为IL-6R拮抗剂,用于类风湿性关节炎的治疗。卡那单抗为IL-1 β 抑制剂,用于活动性全身型幼年特发性关节炎的治疗。近年来,以IL-17A抑制剂司库奇尤单抗为代表的白介素类生物制剂陆续获批,为儿童及成人银屑病的治疗提供了新的选择。

此外,B淋巴细胞刺激因子(BLyS)是系统性红斑狼疮的重要

靶点,靶向BLyS的贝利尤单抗是第一个用于治疗系统性红斑狼疮的抗体药物。

在我国政策扶持和技术推动下,国内单抗产业迎来了崭新的时代。紧跟全球抗体药物产业发展的浪潮,国内抗体药物产业已经实现了从基础研究到产业化的跨越,抗体药物产品逐渐增多,市场逐渐扩大,使更多患者能从单抗药物的治疗中获益。 **赛默飞**



相关链接：“单抗”的发展历程

单抗药物从问世之初的无人问津到如今已广泛应用于临床，经历了一段曲折的发展过程，包括鼠源性单抗、人鼠嵌合性单抗、人源化单抗和全人源单抗等四个阶段。在最早期，由于鼠源性单抗的免疫原性较强，易引起机体超强的免疫反应，限制了其广泛应用，也使抗体治疗陷入低潮。后来，随着分子生物学技术的发展，研究者通过DNA重组和蛋白工程技术对单抗进行人源化改造，将单抗的免疫原性有效降低，才使抗体治疗重新走近临床。

1997年，美国FDA批准了第一种人鼠嵌合性单抗利妥昔单抗，其在淋巴瘤和淋巴细胞白血病领域发挥了显著的治疗作用，成为首个“明星”单抗。1998年，全球第一种人源化单抗帕利珠单抗被美国FDA批准上市，自此，单抗药物进入了高速发展期。

