·生物医药前沿·

新型冠状病毒中和抗体的研发进展

乐　鑫[1,2],潘勇兵[1,2],杨晓明[2,3]
(1 武汉生物制品研究所,武汉 430207;2 国家联合疫苗工程技术研究中心,武汉 430207;
3 中国生物技术股份有限公司,北京 100029)

[摘要] 新型冠状病毒(SARS-CoV-2)已在全球范围广泛传播,对经济发展和人类生活造成了重大影响,开发安全有效的药物成为当务之急。中和抗体在部分病毒感染性疾病的临床应用中取得良好效果,既可用于 SARS-CoV-2 感染的短期预防,也可用于新型冠状病毒肺炎的治疗,具有重要的应用价值。目前国内外 SARS-CoV-2 中和抗体的研发进展迅速,多个抗体药物进入临床试验或投入紧急使用。本文主要从 SARS-CoV-2 中和抗体的靶点、筛选技术、药物研发进展及需要关注的问题等方面进行了总结。

[关键词] 新型冠状病毒;中和抗体;临床试验;免疫逃逸
[中图分类号] R978.7　[文献标志码] A　[文章编号] 1003-3734(2021)19-1752-07

Research and development progress of SARS-CoV-2 neutralizing antibody

YUE Xin[1,2], PAN Yong-bing[1,2], YANG Xiao-ming[2,3]
(1 *Wuhan Institute of Biological Products*, *Wuhan* 430207, *China*;2 *National Engineering Technology Research Center for Combined Vaccines*, *Wuhan* 430207, *China*;3 *China National Biotec Group Company Limited*, *Beijing* 100029, *China*)

[**Abstract**] Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) has widely spread around the world, exerting great impacts on economic growth and human life. It is the highest priority to develop safe and effective drugs. Neutralizing antibodies have achieved good results in previous clinical applications of some viral infectious diseases. They can be used not only for the short-term prevention of SARS-COV-2 infection, but also for the treatment of corona virus disease 2019 (COVID-19), showing important application value. At present, the research and development of SARS-CoV-2 neutralizing antibody has made its rapid progress in China and abroad. Many antibody drugs have entered clinical trials and been put into emergency use. This article mainly summarizes targets of SARS-CoV-2 neutralizing antibody, screening technologies, drug development progresses and problems to be concerned.

[**Key words**] SARS-CoV-2; neutralizing antibody; clinical trial; immune escape

自 2019 年 12 月首次报告新型冠状病毒(SARS-CoV-2)感染病例以来[1],新型冠状病毒肺炎(COVID-19)疫情已在全球范围广泛传播。世界卫生组织(WHO)的统计数据显示,截至 2021 年 9 月 9 日,全球累计感染人数已超过 2.22 亿,累计死亡人数超过 459 万,每周新增确诊病例超过 440 万。COVID-19 的大流行,已经对全球经济发展、人类生活方式以及各国医疗体系等诸多方面带来了深刻影响。

鉴于 COVID-19 的流行现状,全球多个研究团队及药物开发企业正在进行广泛合作,开展多方面的针对新冠肺炎预防和治疗的药物研发。疫情早期利用康复者血浆治疗的成功案例[2],以及瑞德西韦

[基金项目] 国家科技部重点专项资助项目(2020YFC0841800):2019-nCoV 感染恢复期患者特异血浆和特异免疫球蛋白制备
[作者简介] 乐鑫,男,博士,研究方向:治疗性单克隆抗体的开发。E-mail: bioyuexin@126.com。
[通讯作者] 杨晓明,男,博士生导师,研究方向:生物制品的开发与管理。E-mail: yangxiaoming@sinopharm.com。

在中国的临床试验结果未达预期[3]，使研究者更多关注于中和抗体的免疫治疗方法。具备中和活性的单克隆抗体拥有特异性好、安全性高、作用机制明确、便于大规模生产、能够同时用于预防和治疗等优点，在许多病毒感染性疾病的临床应用中取得了积极的效果[4-5]。目前国内外 SARS-CoV-2 中和抗体的研发进展迅速，已经有数百个治疗性抗体项目处于研发阶段，数十个处于临床试验阶段。本文就 SARS-CoV-2 刺突（spike，S）蛋白及其变异情况、SARS-CoV-2 中和抗体筛选技术、药物研发进展及需要关注的问题等方面作一综述。

1 SARS-CoV-2 S 蛋白及其变异情况

同其他冠状病毒类似，SARS-CoV-2 的 S 糖蛋白在病毒感染中起主要作用。其在病毒表面形成同源三聚体，能够与靶细胞表面的人血管紧张素转化酶（angiotensin-converting enzyme，ACE）2 结合，介导病毒的入侵[6-7]。S 蛋白被宿主细胞的蛋白酶切割成 2 个亚基 S1 和 S2，S1 包含 N-端结构域（N-terminal domain，NTD）和受体结合结构域（receptor binding domain，RBD），RBD 和 ACE2 的相互作用，决定了病毒的宿主范围和细胞嗜性[8]。S2 包含一个融合肽（fusion peptide，FP）、2 个七肽重复序列（heptad repeat region，HR）HR1 和 HR2 以及 1 个跨膜结构域（transmembrane domain，TMD），负责病毒与细胞的融合（图 1）[9]。由于 S 蛋白在病毒感染中的关键作用，目前 SARS-CoV-2 中和抗体研发的大部分靶点集中在 S 蛋白及其上的 RBD，以通过竞争性结合来阻断 RBD 与 ACE2 的相互作用，达到中和病毒的目的[10]。

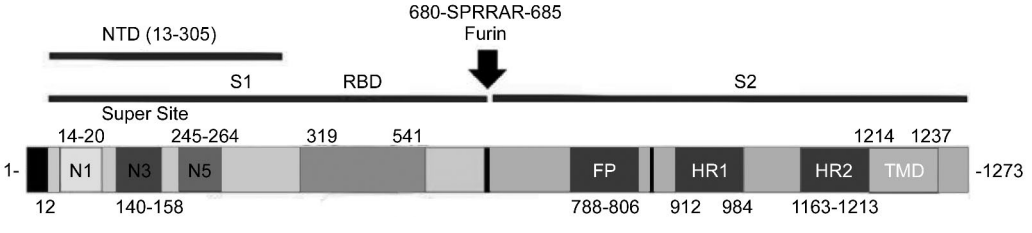


图 1 SARS-CoV-2 S 蛋白的结构

SARS-CoV-2 作为一种单链 RNA 病毒，相比 DNA 病毒有着更高的变异性，而 S 蛋白上关键位点的变异，有可能影响其与受体的结合，从而改变病毒的特性：如感染率、致死性、免疫逃逸效应等[11]。据 WHO 发布的报告，目前有 4 种值得关注的变异株（variant of concern，VOC）[12]：① α 变异株（B.1.1.7），其 S 蛋白主要携带 *D614G* 和 *N501Y* 等突变位点，致死性比原毒株高出 30%[13]。② β 变异株（B.1.351），其 S 蛋白主要携带 *N501Y*，*E484K*，*K417N* 等突变位点，具有较强的免疫逃逸能力，并对部分中和抗体产生抵抗[14]。③ γ 变异株（P.1），其 S 蛋白上的多个突变位点与 β 变异株相同或者相似（*CN501Y*，*E484K* 和 *K417T* 等），具有相似的免疫逃逸能力和较高的二次感染概率[15]。④ δ 变异株（B.1.617.2），S 蛋白上新增了 *L452R*，*T478K* 和 *P681R* 这 3 个重要突变位点，使其具有一定的免疫逃逸能力，传染性大大增强且更容易发展成重症[16]。截至 2021 年 8 月 24 日，δ 变异株已在全球 163 个国家和地区被检出，成为最新的全球主要流行毒株。随着病毒的不断变异，研究者需要考察当前变异株的流行情况，及时更新研发策略和评估标准，以保证中和抗体对病毒的阻断效果。

2 SARS-CoV-2 中和抗体筛选技术

中和抗体药物开发第一项也是最重要的一项工作就是抗体筛选。常用的全人源抗体筛选技术包括单个 B 细胞分选技术、噬菌体展示技术以及转基因小鼠技术等。以上技术各有优势，在当前 SARS-CoV-2 中和抗体的研发中均有应用。

单个 B 细胞分选技术是通过对康复者的 B 细胞进行分离，获得针对特异性抗原的单个 B 细胞，然后通过分子克隆的方法获取编码抗体重轻链的基因。该技术能够从外周血单个核细胞（peripheral blood mononuclear cell，PBMC）中快速、高通量地获得全人源抗体，且保留了重轻链的天然配对，因而成为了快速开发 SARS-CoV-2 中和抗体的首选技术。目前相当一部分进入临床阶段的 SARS-CoV-2 中和抗体是使用的该技术路线，包括礼来制药公司的 LY-CoV555[17] 和君实生物公司的 JS016[18] 等。

噬菌体展示技术是利用免疫或未经免疫的 B 细胞构建噬菌体文库，再筛选针对特定抗原的抗体。该技术能够根据需要定制筛选条件和压力，随着淘洗轮数的增加，最终获得高亲和力的抗体。该技术作为另一种重要的单抗筛选技术，也被应用于

SARS-CoV-2 中和抗体的研发。本实验室即采用该技术,筛选获得了多株识别不同表位、具有高亲和力和中和活性的单抗[19]。此外,噬菌体展示技术还能与纳米抗体技术相结合,获得一类分子量小、稳定性高、中和效力强的新型纳米抗体,这类抗体的研发正在积极推进中[20]。

转基因小鼠技术是利用基因编辑技术将人的抗体基因引入小鼠,然后用抗原免疫小鼠,经由常规的杂交瘤筛选即可得到全人源抗体。该技术无需人源化处理,抗体经过体内成熟,具有较高的亲和力。再生元制药公司的鸡尾酒抗体 RGEN-COV2,就是利用人源化转基因小鼠联合单个 B 细胞分选技术筛选得到[21]。

3 靶向 RBD 的 SARS-CoV-2 中和抗体分类

目前处于临床阶段的 SARS-CoV-2 中和抗体均是靶向 SARS-CoV-2 S 蛋白上的 RBD。研究显示,许多从 COVID-19 康复者体内分离出的中和抗体都具有针对 RBD 的模式化抗体克隆型,其中 *VH3-53* 和 *VH3-66* 基因编码的克隆型占比最高[22],此外也有曾在 SARS-CoV 患者体内分离出的 *VH3-30* 基因编码的克隆型[23]。借助低温电子显微技术解构不同的 SARS-CoV-2 中和抗体-RBD 蛋白复合物,可将靶向 RBD 的中和抗体分为 4 种类型:① 只能结合向上构象 RBD 的中和抗体,由 *VH3-53* 基因编码,带有短的 CDRH3 区域,能在 S 蛋白三聚体内交联邻近的 RBD,实现更紧密的结合。② 能够同时结合向上和向下构象 RBD 的中和抗体,由 *VH3-53* 基因编码,带有长的 CDRH3 区域,其与第一类抗体都能识别 ACE2 结合位点,通过直接竞争阻断 ACE2 和 RBD 结合。③ 结合在 ACE2 位点以外的中和抗体,可在空间上干扰 ACE2 和 RBD 的相互作用,能够与前两类抗体在治疗中联合使用,发挥协同作用。④ 能够结合 RBD 但不阻断与 ACE2 结合的中和抗体,这类抗体的识别表位多位于 S 蛋白的保守区域,通过其他方式发挥中和效应,对病毒变异导致的免疫逃逸具有更好的耐受性[24]。

4 SARS-CoV-2 中和抗体药物研发进展

4.1 国外处于临床研究阶段的主要 SARS-CoV-2 中和抗体药物 目前 SARS-CoV-2 中和抗体药物的研发进展迅速,国外已经有多家抗体药物进入Ⅲ期临床试验,并有 3 个单抗或单抗组合获得了美国 FDA 的紧急使用授权,见表 1。

表 1 进入Ⅲ期临床试验的 SARS-CoV-2 中和抗体药物汇总

开发者	产品	试验号	临床研究阶段
再生元制药公司	REGN-COV2	NCT04425629	Ⅱ/Ⅲ期
	(REGN10933 + REGN10987)	NCT04426695	Ⅱ/Ⅲ期
		NCT04381936	Ⅲ期
		NCT04452318	Ⅲ期
礼来制药公司/AbCellera 公司/美国国家过敏和传染病研究所(NIAID)	LY-CoV555	NCT04518410	Ⅱ/Ⅲ期
		NCT04501978	Ⅲ期
		NCT04497987	Ⅲ期
		NCT04796402	Ⅳ期
礼来制药公司/君实生物公司	LY-CoV555/LY-CoV016	NCT04427501	Ⅱ/Ⅲ期
		NCT04497987	Ⅲ期
Vir 公司/GSK 公司	VIR-7831	NCT04545060	Ⅱ/Ⅲ期
		NCT04913675	Ⅲ期
		NCT04501978	Ⅲ期
AstraZeneca 公司/范德堡大学医学中心	AZD7442	NCT04723394	Ⅲ期
	(AZD8895 + AZD1061)	NCT04625972	Ⅲ期
		NCT04625725	Ⅲ期
		NCT04315948	Ⅲ期
		NCT04518410	Ⅱ/Ⅲ期
		NCT04501978	Ⅲ期
Celltrion 公司	CT-P59	NCT04602000	Ⅱ/Ⅲ期
腾盛博药公司/清华大学	BRII-196/BRII-198	NCT04518410	Ⅱ/Ⅲ期
		NCT04501978	Ⅲ期

再生元制药公司的 REGN-COV2 是由 2 种单抗(REGN10933 和 REGN10987)组成的鸡尾酒抗体,其基于人源化转基因小鼠和单个 B 细胞分选技术,并经过结合能力、中和效果、三维结构等多方面筛选得到,被用于 COVID-19 的治疗和预防[21]。REGN10987 和 REGN10933 同时且非竞争性结合 RBD 的不同表位,从而阻断 S 蛋白和 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 则作用于 RBD 的一侧,并不直接干扰 ACE2。2020 年 10 月,REGN-COV2 抗体鸡尾酒疗法的一项Ⅱ/Ⅲ期临床试验结果显示,其能够降低非住院患者体内的病毒载量,尤其对免疫应答尚未启动或基线病毒载量较高的患者疗效更为显著[25]。2020 年 11 月,FDA 对 REGN-COV2 颁发了紧急使用授权。2021 年 4 月,REGN-COV2 的一项 COVID-19 确诊患者密切接触者和无症状感染者预防性给药的Ⅲ期临床试验取得了较好的效果,皮下注射该药物将症状性感染的风险分别降低了 81% 和 31%。

礼来制药公司的单抗组合为 2 株引进的 SARS-CoV-2 中和抗体 LY-CoV555 和 LY-CoV016。LY-CoV555 由加拿大 AbCellera 公司和美国国家过敏和传染病研究所联合研发,其在源于 COVID-19 康复者 B 细胞的 500 多株候选单抗中经亲和力筛选获得[17],靶向 S 蛋白的 RBD 区域。另一株单抗 LY-CoV016 由君实生物公司和中国科学院微生物研究所联合研发,同样来自 COVID-19 康复者 B 细胞,靶向 S 蛋白的一个不同表位[18],以期获得与 LY-CoV555 的协同作用。2021 年 1 月,LY-CoV555 和 LY-CoV016 抗体鸡尾酒疗法的Ⅱ/Ⅲ期临床试验结果发表:该疗法显著降低了病毒载量,减轻了临床症状,且效果优于 LY-CoV555 单药[26]。2021 年 2 月,FDA 颁发了该疗法的紧急使用授权。

VIR-7831 是由 Vir 制药公司和葛兰素史克(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 康复者体内分离的抗体 S309,并对 SARS-CoV-2 保持有中和活性[23]。该中和抗体靶向 SARS-CoV 和 SARS-CoV-2 S 蛋白上的高度保守表位,故而在很大程度上避免了由突变引发的免疫逃逸。另外,经过 Fc 段的工程化改造,VIR-7831 在肺部具有较高的生物利用度,半衰期也得到了延长。2021 年 6 月,Vir 公司和 GSK 公司宣布了一项Ⅲ期临床试验结果:门诊 COVID-19 患者单剂量静脉注射 VIR-7831,使住院超过 24 h 或 d 29 因任何原因死亡的风险减少 79%,达到了主要终点。2021 年 5 月,FDA 对 VIR-7831 颁发了紧急使用授权。

4.2 国内处于临床研究阶段的 SARS-CoV-2 中和抗体药物 COVID-19 疫情暴发以来,国内科研机构和药企克服重重困难,积极投入到 SARS-CoV-2 中和抗体的研发,获得了许多原创性科研成果,有多个抗体药物进入到临床试验阶段。

JS016 由君实生物公司和中国科学院微生物研究所联合研发,礼来制药公司于 2020 年 5 月购买了其在大中华区以外的临床开发、生产和商业化独占许可,给其定名为 etesevimab(LY-CoV016)。2021 年初礼来公司披露了 LY-CoV555 和 LY-CoV016 抗体鸡尾酒疗法的Ⅲ期临床试验结果,随后获得了 FDA 对于该疗法的紧急使用授权。目前,JS016 正在国内开展Ⅰb/Ⅱ期单药的临床试验,尚未在国内批准商业化应用。

DXP-593 和 DXP-604 是由百济神州公司与丹序生物公司合作开发的 SARS-CoV-2 中和抗体,这 2 株单抗由北京大学基因组学高级创新中心借助高通量单细胞测序,从 COVID-19 康复者血液中筛选得到[27]。其中和 SARS-CoV-2 的确切机制尚不清楚,推测其与 BD-368-2 的作用机制类似,即阻断 ACE2 和 S 蛋白的结合。2020 年 11 月,一项 DXP-593 单药的Ⅱ期临床试验已率先启动。此外,DXP-593 和 DXP-604 抗体鸡尾酒疗法的Ⅰ期临床试验也于同期开展。

BRII-196 和 BRII-198 是由清华大学、深圳市第三人民医院和腾盛博药公司合作,利用单个 B 细胞分选技术从 COVID-19 患者中筛选得到的单抗组合,其通过靶向 RBD,阻断 S 蛋白和 ACE2 的结合[28]。目前,BRII-196 和 BRII-198 抗体鸡尾酒疗法在国内的Ⅱ期临床试验正在进行,并在美洲多国启动了Ⅲ期临床试验。近日,该疗法的国际Ⅲ期临床试验中期数据发布:在 837 例高风险 COVID-19 门诊患者中,与安慰剂组相比,治疗组的住院及死亡风险降低 78%。该药物是目前国内临床研究进展最快的 SARS-CoV-2 中和抗体药物。

此外,国内还有神州细胞公司的 SCTA01、复宏汉霖公司的 HLX70、绿叶制药公司的 LY-CovMab 等多个 SARS-CoV-2 中和抗体药物进入到临床试验阶段[29]。

4.3 其他 SARS-CoV-2 中和抗体的研发进展 除了以上进入临床阶段的中和抗体,还有一些其他不

同靶点或者不同类型的抗体也表现出良好的治疗潜力。Suryadevara 等[30]鉴定出 2 株靶向 S 蛋白 NTD 的单抗,其通过抑制感染周期中的吸附后步骤实现对病毒的中和作用。在小鼠感染模型中,预防和治疗性单药给药、或与 RBD 单抗联合给药,对 SARS-CoV-2 感染都具有良好的保护作用,且完整的 Fc 效应功能是实现最佳保护力所必须的,此类单抗为设计抗体鸡尾酒疗法提供了更多的选择。Kang 等[31]从 COVID-19 康复者血液中分离出了首个全人源 SARS-CoV-2 核衣壳(nucleocapsid,N)蛋白的高亲和力单抗,通过离体的补体激活实验,证明该抗体能够特异性阻断 N 蛋白诱导的补体过度激活,为开发重症 COVID-19 患者新的治疗方案提供了理论基础。Gasparo 等[32]开发出了一种双特异性抗体,其源于 COVID-19 康复者 B 细胞,靶向 RBD 上 2 个非重叠表位,能有效中和 SARS-CoV-2 及其变异株,并降低小鼠肺部病毒载量,缓解病理损伤,提供了一种具有鸡尾酒疗法优势的单药策略。Ku 等[33]基于 IgG 单抗设计了一种 IgM 中和抗体,其中和效力是亲本 IgG 的 230 倍以上,且对多种变异株有效,该抗体在小鼠模型中经单次滴鼻给药,能有效预防和治疗 SARS-CoV-2 感染,显示出理想的药动学和安全性,为后续 IgM 抗体的鼻腔用药治疗提供了数据支持。Huang 等[34]构建了一种 ACE2-Fc 融合蛋白,其作为诱饵蛋白,可通过抑制 SARS-CoV-2 S 蛋白介导的细胞融合和合胞体形成,阻断病毒入侵,还能促进 NK 细胞活化和诱导 ADCC。复宏汉霖公司自主开发的 HLX71 也属于 ACE2-Fc 融合蛋白,目前已经获得 FDA 批准进入临床试验。

5 需要关注的问题

5.1 病毒的变异和免疫逃逸 目前,多个 SARS-CoV-2 变异株已在全球范围内出现和广泛流行,不同变异株对各种中和抗体的敏感性各不相同。有研究表明,B.1.1.7 变异株的 *N501Y* 突变仅影响少数靶向 RBD 的单抗,而 B.1.351 变异株却能抵抗靶向 NTD 中超抗原位点和 RBD 中受体结合基序的多个单抗(包括 LYCoV555 和 REGN10933)[35]。B.1.351 的这种抗性很大程度上与 *E484K* 突变相关,而 P.1 变异株也携带相同的突变,故而可能拥有类似的免疫逃逸特性。对于最近流行的 B.1.617.2 变异株,从已有的研究结果来看,部分单抗对其保持了良好的中和活性[36],但仍需要保持警惕和充分评估。

病毒变异会导致单一抗体疗法的失败风险增高,由于 LY-CoV555 对 B.1.351 和 P.1 变异株的中和效力不佳,美国 FDA 于 2021 年 4 月撤销了礼来公司 LY-CoV555 单药的紧急使用授权,这使得研究者和药企更加专注于针对多个抗原表位的单抗组合。非竞争性的抗体鸡尾酒疗法是防止病毒免疫逃逸的有效策略[37],有研究表明 REGN10933 和 REGN10987 的单抗组合以及 CoV2-2196 和 CoV2-2130 的单抗组合对变异株 B.1.1.7 和 B.1.351 保持有中和效果[38]。为应对病毒的不断变异,还需要开发出更多有效的单抗组合方案。此外,探索靶向病毒其他蛋白(如 N 蛋白)单抗的治疗潜力[31],也可作为 SARS-CoV-2 抗体药物研发的新思路。

5.2 抗体依赖性增强效应(antibody-dependent enhancement, ADE) 在 SARS-CoV-2 的疫苗和治疗性抗体研发中,一个需要重点关注的潜在风险是 ADE 效应。ADE 可增加多种病毒感染的严重程度,包括呼吸道合胞病毒[39]、麻疹[40]和登革热病毒[41]等。ADE 在人冠状病毒感染中的确切作用尚不清楚,有体外研究显示,表达 FcR 的单核细胞或巨噬细胞能够增加对 SARS-CoV 和 MERS-CoV 病毒粒子的摄取[42-43]。最近针对 SARS-CoV-2 的研究发现,部分中和抗体和非中和抗体在特定细胞的体外实验中显示出增强感染的活性,但在动物实验中却能够阻断病毒复制,仅在少数个体中表现出高炎性浸润[44]。目前在非人灵长类动物实验中尚未观察到 ADE,临床上也未发现明确病例,需要进一步监测体内抗体含量与病毒载量及炎症水平的相关性。

ADE 产生机制尚不完全清楚,有观点认为可能与体内预存的低亲和力和低中和活性抗体相关[45]。在免疫治疗的实施过程中,诱导或输注高剂量和高中和活性的抗体,能够降低 ADE 的风险。有研究尝试对 Fc 段进行改造,通过引入 *LALA* 突变等方法,降低 Fc 介导的肺损伤的风险[18]。然而,也有研究发现相比于 *LALA* 突变体,野生型中和抗体的治疗效果更佳,其完整的 Fc 结构能够在体内发挥多种免疫调节功能[46]。此外,还有研究者将注意力集中在新型的纳米抗体上[20],这种抗体不仅具有良好的中和活性,而且由于缺乏 Fc 结构域,能有效避免 ADE 效应。

5.3 对重症患者治疗效果欠佳 从现有的临床试验结果来看,包括再生元公司和礼来公司的多种 SARS-CoV-2 中和抗体药物对轻症非住院患者具有良好的效果,但对重症住院患者疗效不佳。再生元

制药公司近期披露的一项Ⅲ期临床试验结果显示,对于未产生天然免疫应答(血清学阴性)的COVID-19住院患者,REGN-COV2疗法可将死亡风险降低20%,并缩短住院天数。但当针对对象从血清阴性患者扩大到整个住院患者组时,未能观察到以上获益[47]。需要注意的是,以上研究中血清学阴性患者仅占全部住院患者的1/3。多数重症患者在病情发展后期体内都存在中和抗体,但由于免疫系统过度激活会引发细胞因子风暴(cytokine release syndrome,CRS),最终导致多器官衰竭并危及生命[48]。所以,在COVID-19疾病早期就进行中和抗体的免疫治疗,能够收到更好的效果。

6 总结与展望

尽管目前有多种技术路线的SARS-CoV-2疫苗上市或被批准紧急使用,但由于病毒的变异,现有疫苗并不能提供完全的保护。开发具有高中和活性的抗体药物,既可用于SARS-CoV-2感染的短期预防,也可用于COVID-19疾病的治疗,在全球COVID-19疫情防控上具有重要的价值。为应对SARS-CoV-2的持续突变以及变异株在全球的流行,需要开发更多针对不同位点,特别是保守位点的广谱单抗[49]及单抗组合。对抗体进行基因工程改造,则能够规避可能的ADE风险。

目前进入后期临床试验的都是靶向SARS-CoV-2 S蛋白IgG亚型的中和抗体,除此以外,基于IgM,IgA,IgY的中和抗体、双特异性抗体、纳米抗体、ACE2-Fc融合蛋白等其他形式的抗体已经在多个临床前研究中展现出了较大潜力。随着更多种类的抗体药物进入临床研究,我们对于COVID-19的预防和治疗将拥有更多新的选择。

[参 考 文 献]

[1] ZHOU P, YANG XL, WANG XG, *et al*. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin[J]. *Nature*, 2020, 579(7798):270 - 273.

[2] DUAN K, LIU B, LI C, *et al*. Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients[J]. *Proc Natl Acad Sci*, 2020, 117(17):9490 - 9496.

[3] WANG Y, ZHANG D, DU G, *et al*. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial[J]. *Lancet*, 2020, 395(10236): 1569 - 1578.

[4] GAUDINSKI MR, COATES EE, NOVIK L, *et al*. Safety, tolerability, pharmacokinetics, and immunogenicity of the therapeutic monoclonal antibody mAb114 targeting Ebola virus glycoprotein (VRC 608): an open-label phase 1 study[J]. *Lancet*, 2019, 393(10174):889 - 898.

[5] DOMACHOWSKE JB, KHAN AA, ESSER MT, *et al*. Safety, tolerability and pharmacokinetics of MEDI8897, an extended half-life single-dose respiratory syncytial virus prefusion F-targeting monoclonal antibody administered as a single dose to healthy preterm infants[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2018, 37(9):886 - 892.

[6] KE Z, OTON J, QU K, *et al*. Structures and distributions of SARS-CoV-2 spike proteins on intact virions[J]. *Nature*, 2020, 588(7838):498 - 502.

[7] TORTORICI MA, VEESLER D. Structural insights into coronavirus entry[J]. *Adv Virus Res*, 2019, 105:93 - 116.

[8] WALL AC, PARK YJ, TORTORICI MA, *et al*. Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein[J]. *Cell*, 2020, 181(2):281 - 292.

[9] WRAPP D, WANG N, CORBETT KS, *et al*. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation[J]. *Science*, 2020, 367(6483):1260 - 1263.

[10] DEJNIRATTISAI W, ZHOU D, GINN HM, *et al*. The antigenic anatomy of SARS-CoV-2 receptor binding domain[J]. *Cell*, 2021, 184(8):2183 - 2200.

[11] HARVEY WT, CARABELLI AM, JACKSON B, *et al*. SARS-CoV-2 variants, spike mutations and immune escape[J]. *Nat Rev Microbiol*, 2021, 19(7):409 - 424.

[12] WHO. Tracking SARS-CoV-2 variants[EB/OL]. [2021 - 09 - 22]. https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/.

[13] VOLZ E, MISHRA S, CHAND M, *et al*. Assessing transmissibility of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 in England[J]. *Nature*, 2021, 593(7858):266 - 269.

[14] TEGALLY H, WILKINSON E, GIOVANETTI M, *et al*. Emergence and rapid spread of a new severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2 (SARS-CoV-2) lineage with multiple spike mutations in South Africa[J]. *MedRxiv*, 2020, doi: 10.1101/2020.12.21.20248640.

[15] SABINO EC, BUSS LF, CARVALHO MPS, *et al*. Resurgence of COVID-19 in Manaus, Brazil, despite high seroprevalence[J]. *Lancet*, 2021, 397(10273):452 - 455.

[16] VAIDYANATHAN G. Coronavirus variants are spreading in India-what scientists know so far[J]. *Nature*, 2021, 593(7859): 321 - 322.

[17] JONES BE, BROWN-AUGSBURGER PL, CORBETT KS, *et al*. LY-CoV555, a rapidly isolated potent neutralizing antibody, provides protection in a non-human primate model of SARS-CoV-2 infection[J]. *BioRxiv*, 2020, doi: 10.1101/2020.09.30.318972.

[18] 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.

[19] PAN Y, DU J, LIU J, *et al*. Screening of potent neutralizing antibodies against SARS-CoV-2 using convalescent patients-derived phage-display libraries[J]. *Cell Discov*, 2021, 7(1):57.

[20] SUN D, SANG Z, KIM YJ, *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.

[21] HANSEN J, BAUM A, PASCAL KE, *et al*. Studies in humanized mice and convalescent humans yield a SARS-CoV-2 antibody cocktail[J]. *Science*, 2020, 369(6506):1010 - 1014.

[22] KIM SII, NOH J, KIM S, *et al*. Stereotypic neutralizing VH antibodies against SARS-CoV-2 spike protein receptor binding domain in COVID-19 patients and healthy individuals[J]. *Sci Transl Med*, 2021, 13(578):eabd6990.

[23] PINTO D, PARK YJ, BELTRAMELLO M, *et al*. Cross-neutralization of SARS-CoV-2 by a human monoclonal SARS-CoV antibody[J]. *Nature*, 2020, 583(7815):290 - 295.

[24] BARNES CO, JETTE CA, ABERNATHY ME, *et al*. SARS-CoV-2 neutralizing antibody structures inform therapeutic strategies[J]. *Nature*, 2020, 588(7839):682 - 687.

[25] WEINREICH DM, 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.
[26] GOTTLIEB RL, 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.
[27] CAO Y, SU B, GUO X, *et al*. Potent neutralizing antibodies against SARS-CoV-2 identified by high-throughput single-cell sequencing of convalescent patients' B cells[J]. *Cell*, 2020, 182(1):73 – 84.
[28] JU B, ZHANG Q, GE J, *et al*. Human neutralizing antibodies elicited by SARS-CoV-2 infection[J]. *Nature*, 2020, 584(7819):115 – 119.
[29] ClinicalTrials. gov. ClinicalTrials. gov is a resource provided by the U. S. National Library of Medicine[EB/OL]. [2021 – 09 – 06]. https://clinicaltrials. gov/ct2/home.
[30] SURYADEVARA N, SHRIHARI S, GILCHUK P, *et al*. Neutralizing and protective human monoclonal antibodies recognizing the N-terminal domain of the SARS-CoV-2 spike protein[J]. *Cell*, 2021, 184(9):2316 – 2331.
[31] KANG S, YANG M, HE S, *et al*. A SARS-CoV-2 antibody curbs viral nucleocapsid protein-induced complement hyperactivation[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1):2697.
[32] GASPARO RD, PEDOTTI M, SIMONELLI L, *et al*. Bispecific IgG neutralizes SARS-CoV-2 variants and prevents escape in mice[J]. *Nature*, 2021, 593(7859):424 – 428.
[33] KU Z, XIE X, HINTON PR, *et al*. Nasal delivery of an IgM offers broad protection from SARS-CoV-2 variants[J]. *Nature*, 2021, 595(7869):718 – 723.
[34] HUANG KY, LIN MS, KUO TC, *et al*. Humanized COVID-19 decoy antibody effectively blocks viral entry and prevents SARS-CoV-2 infection[J]. *EMBO Mol Med*, 2021, 13(1):e12828.
[35] HO D, WANG P, LIU L, *et al*. Increased resistance of SARS-CoV-2 variants B. 1. 351 and B. 1. 1. 7 to antibody neutralization[J]. *Res Sq*, 2021, PMID: 33532763.
[36] PLANAS D, VEYER D, BAIDALIUK A, *et al*. Reduced sensitivity of SARS-CoV-2 variant Delta to antibody neutralization[J]. *Nature*, 2021,596(7871):276 – 280.
[37] BAUM A, FULTON BO, WLOGA E, *et al*. Antibody cocktail to SARS-CoV-2 spike protein prevents rapid mutational escape seen with individual antibodies[J]. *Science*, 2020, 369(6506):1014 – 1018.
[38] CHAQROUN A, HARTARD C, SCHVOERER E. Anti-SARS-CoV-2 vaccines and monoclonal antibodies facing viral variants[J]. *Viruses*, 2021,13(6):1171.
[39] KIM HW, CANCHOLA JG, BRANDT CD, *et al*. Respiratory syncytial virus disease in infants despite prior administration of antigenic inactivated vaccine[J]. *Am J Epidemiol*, 1969, 89(4):422 – 434.
[40] TOLTZIS P. 50 Years ago in the journal of pediatrics: atypical exanthem after exposure to natural measles: eleven cases in children previously inoculated with killed vaccine[J]. *J Pediatr*, 2018, 193:84.
[41] DEJNIRATTISAI W, JUMNAINSONG A, ONSIRISAKUL N, *et al*. Cross-reacting antibodies enhance dengue virus infection in humans[J]. *Science*, 2010, 328(5979):745 – 748.
[42] YIP MS, LEUNG HL, LI PH, *et al*. Antibody-dependent enhancement of SARS coronavirus infection and its role in the pathogenesis of SARS[J]. *Hong Kong Med J*, 2016, 22(3 Suppl 4):S25 – S31.
[43] WAN Y, SHANG J, SUN S, *et al*. Molecular mechanism for antibody-dependent enhancement of coronavirus entry[J]. *J Virol*, 2020, 94(5): e02015 – e02019.
[44] LI D, EDWARDS RJ, 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.
[45] ARVIN AM, FINK K, SCHMID MA, *et al*. A perspective on potential antibody-dependent enhancement of SARS-CoV-2[J]. *Nature*, 2020, 584(7821):353 – 363.
[46] ULLAH I, PREVOST J, LADINSKY MS, *et al*. Live imaging of SARS-CoV-2 infection in mice reveals neutralizing antibodies require Fc function for optimal efficacy[J]. *BioRxiv*, 2021, doi: 10.1101/2021.03.22.436337.
[47] Regeneron Pharmaceuticals Inc. Regen-Cov™ (Casirivimab and Imdevimab) phase 3 recovery trial meets primary outcome, improving survival in hospitalized COVID-19 patients lacking an immune response to SARS-COV-2[EB/OL]. [2021 – 06 – 16]. https://investor. regeneron. com/news-releases/news-release-details/regen-covtm-casirivimab-and-imdevimab-phase-3-recovery-trial.
[48] HUANG C, WANG Y, LI X, *et al*. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China[J]. *Lancet*, 2020, 395(10223):497 – 506.
[49] STARR TN, CZUDNOCHOWSKI N, LIU Z, *et al*. SARS-CoV-2 RBD antibodies that maximize breadth and resistance to escape[J]. *Nature*, 2021, PMID: 34261126.

编辑:王宇梅/接受日期:2021 – 09 – 06