

呼吸道传染病治疗中抗体药物的研发进展

杨高松¹, 马东杰^{2*}

1. 石家庄市人民医院烧伤外科, 石家庄 050031;

2. 华北制药金坦生物技术股份有限公司, 石家庄 050035

摘要: 呼吸系统疾病影响着全世界数百万人, 主要病变发生在气管、支气管、肺部及胸腔, 病变轻者多咳嗽、胸痛, 重者呼吸困难、缺氧甚至呼吸衰竭, 可造成多种并发症, 导致患者严重残疾甚至死亡。治疗性抗体的临床使用为肺癌、哮喘以及各类呼吸道传染病等的治疗开辟了新途径。目前已有数十种抗体 (antibodies, Abs) 获得市场批准, 而且还有更多的抗体药物正在临床开发中。这些 Abs 中的大多数是针对哮喘、肺癌、慢性阻塞性肺病、特发性肺纤维化以及呼吸道传染病等疾病。其中, 呼吸道传染病的爆发具有传播迅猛、传染性强的特点, 常引发全球关注, 如当下肆虐全球的新型冠状病毒肺炎。针对呼吸道传染病的多种 Abs 为其临床治疗提供了新策略。基于此, 综述了已获准和正在临床开发的适用于治疗呼吸道传染病的 Abs, 通过综述抗体治疗的分子机制、优势和发展趋势, 以期对呼吸道传染病治疗中抗体药物的研发提供参考。

关键词: 抗体; 呼吸道传染病; 呼吸道合胞病毒; 流感病毒; 冠状病毒

DOI: 10.19586/j.2095-2341.2020.0026

Progress in Research and Development of Antibodies for Treatment of Respiratory Infectious Diseases

YANG Gaosong¹, MA Dongjie^{2*}

1. Department of Burns Surgery, Shijiazhuang People's Hospital, Shijiazhuang 050031, China;

2. North China Pharmaceutical Jintan Biotechnology Co., Ltd., Shijiazhuang 050035, China

Abstract: Respiratory diseases affect millions of people all over the world. The main lesions occur in trachea, bronchus, lung and chest. The mild ones have cough and chest pain, while the severe ones have dyspnea, hypoxia and even respiratory failure, resulting in a variety of complications leading to severe disability and even death. Clinical use of therapeutic antibodies has opened up a new way for the treatment of lung cancer, asthma and various respiratory infectious diseases. At present, dozens of antibodies (Abs) have been approved into the market, and more antibodies are under clinical development. Most of these Abs are aimed at asthma, lung cancer, chronic obstructive pulmonary disease, idiopathic pulmonary fibrosis and respiratory infectious diseases. Among them, the outbreak of respiratory infectious diseases has the characteristics of rapid spread and strong infectivity, which often causes global concern, such as coronavirus disease 2019 (COVID-19), which is now raging all over the world. A variety of Abs for respiratory infectious diseases provides new strategies for their clinical treatment. Based on this situation, Abs, which have been approved and are being developed clinically, were reviewed. The molecular mechanisms, advantages and development trend of antibody therapy were summarized in order to provide references for the research and development of Abs in the treatment of respiratory infectious diseases.

Key words: antibodies; respiratory infectious diseases; respiratory syncytial virus; influenza virus; coronavirus

随着工业经济的发展, 大气污染加剧, 同时由于不良生活习惯 (如吸烟)、人口老龄化等因素的影响, 近年来, 呼吸系统疾病 (如肺癌、支气管哮

喘、慢性阻塞性肺疾病等) 的发病率逐年增加, 使得呼吸系统疾病成为全球主要死亡原因之一。根据世界卫生组织 (World Health Organization,

收稿日期: 2020-03-04; 接受日期: 2020-07-10

联系方式: 杨高松 E-mail: youngtaltree@sina.com; * 通信作者 马东杰 E-mail: malab123@163.com

WHO)的资料,预计到2030年,4种最常见的致命性肺部疾病,肺炎、结核、肺癌和慢性阻塞性肺病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD),将占全球死亡人数的五分之一,其中呼吸道传染病(respiratory tract infections, RTIs)致死人数占有相当高的比例^[1]。呼吸道传染病是指病原体从鼻腔、咽喉等呼吸道感染侵入而引起的传染性疾病,主要病原体有病毒、细菌、支原体和衣原体等^[2]。由流感病毒、麻疹病毒、结核杆菌等引发的大部分呼吸道传染病是可防可控可治的,但也有部分呼吸道传染病仍无法得到有效防治。如人类冠状病毒(human coronavirus, HCoV)株 HCoV-229E、HCoV-OC43、HCoV-NL63 和 HCoV-HKU1,通常会导致轻度上呼吸道感染,类似普通感冒^[3]。但是,2002—2003年在我国流行的严重急性呼吸综合征冠状病毒(severe acute respiratory syndrome coronavirus, SARS-CoV)、2012年和2015年分别在沙特阿拉伯和韩国流行的中东呼吸综合征冠状病毒(middle east respiratory syndrome coronavirus, MERS-CoV)以及当下2020年正在肆虐全球的新型冠状病毒(novel coronavirus pneumonia, NCP; 亦称为 COVID-19)均因来势凶猛、传播迅捷,短短几周时间就可能形成区域性扩散,引起了全球关注。由于没有特效药物,这些感染给临床治疗带来了巨大挑战。在候选药物中,病原体或其毒性因子的特异性抗体(antibodies, Abs)具有诸多优势:①当疫苗和常规药物既不可用也无效时, Abs可能为 RTIs 提供预防或治疗的新策略^[4];②因 Abs 抗原靶标高度保守,其可能会降低耐药性的产生;③Abs 有望替代疫苗,为机体提供长期免疫保护^[5]。基于此,本文综述了已有的抗呼吸道传染病的治疗性抗体的开发和使用,以期对呼吸道传染病治疗中抗体药物的研发提供参考。

1 抗细菌毒素的抗体研发进展

细菌可产生内毒素、外毒素及侵袭性酶,这与细菌的致病性密切相关^[6]。使用抗细菌毒素抗体治疗细菌感染,是常见的治疗策略之一^[7]。1896年,《柳叶刀》杂志认为利用白喉毒素抗体治疗白喉是“19世纪在急性传染病的医学治疗中最重要的进步”^[7]。因此,许多研究者设计和开发细菌毒素特异性 Abs 以用于中和细菌毒素的致病

作用。

金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)是机会病原体,当机体出现免疫功能低下的情况时可引发疾病。其最严重的临床表现与住院患者的肺炎有关,医院获得性感染或社区获得性感染难以治疗,并且耐甲氧西林金黄色葡萄球菌的流行可能使情况更为复杂,且死亡率高^[8]。为了克服宿主肺部组织的防御,金黄色葡萄球菌能产生多种毒素。其中,成孔的 α -毒素(α -toxin, AT)是关键毒力因子,一旦与其受体 ADAM10 结合, AT 可通过在靶标上皮细胞、内皮细胞和免疫细胞的质膜上形成孔来诱导细胞死亡、造成机体组织损伤等^[8-9]。为了预防或治疗金黄色葡萄球菌相关疾病,研究者利用全人源的 AT 特异性 IgG1 Abs MEDI4893^[10] 和 Salvecin (tosatoxumab, AR-301)^[11] 来阻断 AT 与 ADAM10 的结合。MEDI4893 处于 II 期临床试验^[10]; Salvecin 已完成 I/II a 期临床试验,这两种抗体都已被证明是安全的^[11-12]。

炭疽杆菌(*Bacillus anthracis*)属于需氧芽孢杆菌属(*Bacillus*),能引起动物及人类的炭疽病。以气溶胶方式散布的炭疽芽孢,以感染途径不同可分为皮肤型、肠型和肺型3种,其中,肺型炭疽是通过吸入炭疽芽孢所致,潜伏期一般为12 h~12 d,平均2~5 d,这3种类型的炭疽均有可能致死^[13]。吸入炭疽芽孢后,病情发展迅速,并同时产生毒素,其中保护性抗原(proTECTIVE antigen, PA)与靶细胞表面的炭疽受体结合,然后产生具有细胞毒性的致死因子和浮肿因子^[14]。研究表明,PA在炭疽致病机制中发挥着核心作用,因此,PA是极好的治疗靶点^[15]。现有 Raxibacumab 和 Obiltoxaximab 抗体用于预防炭疽^[14]。2012年, FDA 批准 Raxibacumab(抗人炭疽杆菌 PA)上市,但因对照临床人体试验无法通过伦理委员会审核未能开展,因此, Raxibacumab 药效仅在动物模型中得到证实^[6]。在针对新西兰白兔和食蟹猕猴的实验中,预防性或治疗性静脉输注 Raxibacumab 可以有效降低炭疽气溶胶激发后的死亡率^[15]。在健康志愿者中进行了 Raxibacumab 安全性和药代动力学(pharmacokinetics, PK)的研究,只有少数短暂不良反应^[16]。2016年3月,嵌合 IgG1 Obiltoxaximab 单抗也获得批准,其药效在动物模型中得到证实,并对健康志愿者进行单独/

多次给药,或联合标准抗生素使用,进行药物安全性验证^[17]。在推荐剂量为 $16 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 时,Obiltoximab 会引起 11% 和 0.9% 的健康受试者中的超敏反应和过敏反应,这提示了用药前应合理使用苯海拉明^[17]。Raxibacumab 和 Obiltoximab 均可靶向并阻断 PA 与其受体的结合,并已在成年人中与常规抗菌药物联合用于肺炎的治疗^[18]。

2 抗呼吸道合胞病毒的抗体研发进展

病原性细菌和病毒表面均具有保守的抗原决定簇,这些决定簇可用于亚单位疫苗等的开发,也是治疗性 Abs 研发的靶标。抗体药物的主要作用机理是利用宿主免疫系统,通过补体固定和调控吞噬作用来清除病原体^[19]。

呼吸道合胞病毒(respiratory syncytial virus, RSV)是引发全球儿童和老年人呼吸道感染的主要原因之一,其疾病特征与季节性流感相似^[20]。目前尚无有效的针对 RSV 感染的疫苗,抗 RSV 的药物也很有限。Palivizumab (IgG1) 是唯一被 FDA 批准的抗 RSV 的 Ab^[21]。它通过与 RSV 融合蛋白(F-蛋白)结合,阻止病毒包膜与宿主细胞膜之间的融合,从而中和病毒颗粒的作用。在 2 项重要的临床试验中,Palivizumab 的使用可使呼吸道合胞病毒引发肺炎的住院频率(相对于安慰剂组)分别降低 39% 和 78%^[21]。对于支气管、肺发育不良的儿童,以及具有血液动力学改变的先天性心脏病儿童或早产儿(胎龄小于 35 周的儿童),在预期的 RSV 流行季节开始之前,应采取 Palivizumab 预防措施^[22]。但自 Palivizumab 获批以来,其临床使用的有效性和成本效益问题一直受到质疑,而且 Palivizumab 的价格昂贵。

为了避免这些问题,研究者开发了具有更高亲和力或更长半衰期的第二代和第三代的抗体 Motavizumab、MEDI557 以及 REGN2222。然而,因为安全性和免疫原性等问题,已经停止了莫妥珠单抗 Motavizumab(亲和力高于 Palivizumab 20 倍)和 MEDI557(Motavizumab 的人源化抗体)的临床试验研究工作。其中,Motavizumab 会引起超敏反应,因此未能获得 FDA 批准^[23];对于 MEDI557,Medimmune 公司已发布了鼻内接受 RSV 感染的成年人 I 期临床试验,但是该研究由于数据不可

靠或无法解释而被终止^[23]。Motavizumab 临床研究停止以后,REGN2222(靶向 F 蛋白的全人源 IgG1)是唯一已进入 III 期临床试验的 RSV 特异性药物^[24]。不幸的是,再生元制药(雷杰纳荣制药公司)在 2017 年 8 月宣布,该研究尚未达到预防婴儿 RSV 感染的主要终点,并且 REGN2222 的临床开发也被终止^[25]。

MEDI8897,衍生自 D25,而 D25 是直接从小鼠 B 细胞中分离的抗 RSV Fab 型抗体^[24],MEDI8897 结合力比 Palivizumab 高 100 倍。MEDI8897 在其 Fc 区域内有 1 个 YTE 取代基,可以增强 Abs 与新生儿 Fc 受体的结合,从而延长了其血清半衰期^[24]。MEDI8897 已在一项针对健康早产儿的 II 期临床试验中进行评估^[24]。ALX-0171 是一个 42 kD 的抗 RSV 三价域 Ab(属结构域抗体, domain Ab, dAb; nanobodyTM),其机理同 Palivizumab 一样,都是结合 RSV 的 F 蛋白,ALX-0171 的新颖之处在于吸入给药^[26]。吸入途径在 RTIs 的治疗中,具有起效快、直达病灶、靶抗原附近的药物浓度高、向全身扩散相对较低等优势,这可能会减少副作用的发生。许多研究认为通过肺部施用 Abs 来治疗 RTIs 是具有前景和潜力的,但也强调了与气溶胶相关的技术问题,需要确保活性 Abs 的有效递送^[26]。在不同动物模型中,ALX-0171 的局部递送在预防或治疗环境中均有效,可明显降低病毒载量和肺损伤^[27]。ALX-0171 在健康成人的 I 期临床试验研究结果表明,该药物是安全且具有良好的耐受性;且随后的一项剂量递增的 II 期临床研究结果显示,ALX-0171 可有效降低 RSV 感染者的病毒载量^[28]。

3 抗流感病毒的抗体研发进展

流感病毒,每年引起数百万病例,死亡率为 2%~20%^[29]。尽管针对季节性或大流行性流感的疫苗,已经为全世界的人群提供了免疫力,但因为病毒变异快(疫苗种类需要进行年度调整)和高危人群(幼儿、老年人和免疫功能低下的患者)自身免疫力差,导致疫苗的保护作用有限。

在这种情况下,需要开发特异性的抗体,靶点通常是血凝素(hemagglutinin, HA),有研究显示这些抗体可以在体外中和流感病毒,并在体内提供保护作用^[30]。特异性 Abs 靶向 HA 的特定保

守序列,适用于多种不同的流感病毒株^[31]。与 HA 结合后,Abs 在空间上抑制病毒颗粒与宿主细胞表面的粘附,防止病毒与宿主细胞膜的融合,从而抑制病毒传播。此外,Abs 还通过与新形成的 HA 颗粒结合,阻止病毒出芽和成熟^[31]。该策略用于目前处于 II 期临床研究的抗体:MEDI8852^[32]、MHAA4549A^[31]、CR-6261、CT-P27 以及 VIS-410^[31]。

4 针对冠状病毒的抗体研发进展

冠状病毒(coronavirus, CoV),属巢状病毒目(Nidovirales)冠状病毒科(Coronaviridae),是一组高度多样化的、有包膜的、正义单链 RNA 病毒,可导致机体的呼吸道、肠道、肝和神经系统的严重损伤^[33]。CoV 分为 4 个属: α 冠状病毒、 β 冠状病毒、 γ 冠状病毒和 δ 冠状病毒。自 2002 年至今,出现了 3 种新型 β -CoV 感染引起的肺炎,即严重急性呼吸综合征(由 SARS-CoV 引起)、中东呼吸综合征(由 MERS-CoV 引起)和新型冠状病毒肺炎(COVID-19)(由 SARS-CoV-2 引起)。由于缺乏有效的药物或治疗方法,且这 3 种冠状病毒引发的肺炎具有高传染性、高发病率和死亡率高,因此,急需研发新的药物来治疗冠状病毒感染^[34]。

冠状病毒进入宿主细胞是由跨膜刺突糖蛋白(spikeprotein, S 蛋白)介导的,其中 S 蛋白形成从病毒表面突出的同型三聚体。S 蛋白包含 2 个功能性亚基:S1 和 S2,其中,S1 亚基负责与宿主细胞受体结合,S2 亚基负责病毒包膜和细胞膜融合^[35]。研究显示,冠状病毒进入易感细胞是复杂的过程,需要 S 蛋白的受体结合和蛋白质水解过程协同作用以促进病毒-细胞融合^[36]。

研究表明,通过转基因小鼠,得到针对 S 蛋白的特异性 B 细胞,可产生靶向 SARS-CoV 不同区域的单克隆抗体^[26]。这些单克隆抗体中的大多数是通过靶向 S1 亚基受体结合区(receptorbinding domain, RBD)上的特定表位,以抑制病毒与细胞受体的结合;而另一些单克隆抗体可以与 S2 亚基结合,阻断病毒与细胞的融合^[37]。虽然这些单克隆抗体的结合位点和机制不同,但在体外或小动物模型中均具有中和活性,并降低了病毒滴度^[38]。而且,接受了含有中和抗

体的恢复期血浆的 SARS 患者的出院率显著提高^[39]。

现有的研究认为,抗 MERS-CoV 的抗体,可以阻止病毒附着,并加速了感染 BALB/c 小鼠肺部的 MERS-CoV 病毒的清除^[40]。LCA60 抗体是使用细胞克隆技术,基于从 MERS 感染患者中获得的 B 细胞开发的,被认为可以有效治疗 MERS-CoV 感染^[41]。针对 MERS-CoV S1 亚基 RBD 上不同表位的单克隆抗体也已开发,结合 2 种或 2 种以上抗体具有协同作用,靶向非交叉耐药性抗原决定簇或 S 蛋白不同区域,可以帮助减少病毒突变逃逸^[3]。已有研究报道了 7 种中和抗体和 2 种单克隆抗体(MERS-4 和 MERS-27),是针对 RBD 的特异性抑制剂,对 MERS-CoV 表现出强大的中和活性^[3]。而另外 2 种潜在的单克隆抗体,REGN3051 和 REGN3048,也已在动物模型中被证明对控制 MERS-CoV 感染有效^[42-43]。有研究表明,基于 S1 亚基开发的单克隆抗体对 MERS-CoV 感染的人二肽基肽酶 4(dipeptidyl peptidase-IV, DPP4)转基因小鼠和表达人 DPP4 的腺病毒载体转导的小鼠具有保护作用^[44]。但这些抗体的安全性和对患者的治疗效果还需进一步评估。此外,针对 DPP4 的单克隆和多克隆抗体可抑制人支气管上皮细胞的 MERS-CoV 感染^[45]。已显示出针对 MERS-CoV 活性的其他单克隆抗体包括:1E9、IF8、3A1、3B12、3C12、3B11、M14D3、3B11-N、m336、m337、m338、hMs-1 和 4C2 h^[37,43,46-48]。

到目前为止,针对新型冠状病毒(SARS-CoV-2)的所有免疫治疗尝试,包括血浆疗法(获得的多克隆抗体)、促进 T 细胞成熟的多肽激素、免疫球蛋白、ACE2 免疫粘附素和抗白介素-6 的单克隆抗体^[49]。其他已被用于对抗 SARS-CoV 临床研究的干预措施,如病毒载体、纳米载体、灭活全病毒、DNA 疫苗和单克隆抗体,同样有望被用于对抗 SARS-CoV-2^[50],其中,作为首选的免疫治疗方法,单克隆抗体的抗 SARS-CoV-2 的有效性尚未得到验证。

5 抗其他靶点的抗体研发进展

为了提供足够的毒株和疾病覆盖,研究人员已经在考虑利用其他细菌抗原来开发抗 RTIs 的 Abs。研究表明,铜绿假单胞菌可以形成生物膜

(即细胞外聚合物基质),从而增加病原体对抗菌治疗的抵抗力,并且对其在肺环境中的生存至关重要,而3种主要的胞外多糖(PsI、Pel和藻酸盐)对于生物膜的形成至关重要^[51]。

铜绿假单胞菌的胞外多糖PsI和三型分泌系统(type 3 secretion system, T3SS) PcrV的结构蛋白,在其发挥毒力中都起着重要作用。双特异性IgG1 Ab(MEDI3902)来源于scFv的抗原结合位点,可同时结合PsI^[52]和PcrV^[53]。MEDI3902可以抑制铜绿假单胞菌与宿主细胞的结合,可增强巨噬细胞的吞噬作用,并阻止铜绿假单胞菌向宿主细胞的胞质溶胶中注入遗传毒性毒力因子^[52]。在一项随机双盲、安慰剂对照的I期临床研究中,发现MEDI3902具有适当的安全性和PK曲线,并于2014年获得FDA的快速批准^[52]。正在进行的II期临床试验正在研究MEDI3902在治疗中的功效,用于预防临床使用呼吸机患者的院内感染^[51-52]。

藻酸盐已成为开发人源IgG1 Ab Aerucin[®]的新靶点^[51]。临床前研究证据表明,与抗脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)的IgM Aerumab[®]相比, Aerucin[®]会阻碍生物膜形成,并表现出增强的补体激活作用^[54]。Aerucin[®]已完成I期安全性和PK试验,正在进行一项针对双肺、插管性肺炎患者的随机双盲的II期临床试验,进一步对Aerucin[®]作为抗生素的辅助推定功效进行研究^[51]。

6 展望

数十年来,由于广谱抗生素的滥用导致耐药菌的出现,同时,具有创新作用方式的新型抗感染药的开发较少。这极大地使RTIs的治疗复杂化,人类现在面临回到抗生素时代的风险。除减少现有的治疗方案外,管理抗药性RTIs的费用很高,并且给负担沉重的医疗系统带来了巨大压力。在这种情况下,RTIs的治疗具有挑战性,迫切需要新的治疗方法,包括使用Abs。

目前在对抗RTIs中只有3个Abs(Palivizumab、Obiltoximab、Raxibacumab)获得了许可,10个抗体已停产^[16]。临床实验失败的Abs,未能实现诺贝尔奖得主Paul Ehrlich提出应对RTI“魔术子弹”的愿望。可能的原因有:首先,

抗原靶点的选择存在诸多不确定性;其次,靶向病原体多种抗原的抗体使用,无疑具有更强杀菌活性和覆盖范围,但这必将使临床开发复杂化和治疗成本增加;再次,如果临床使用靶向单一抗原的单价抗体,可能其削弱病原体的效果不足。抗RTIs Abs无法从临床前研究转化为临床试验或无法完成临床开发的原因,还可能由于RTIs鼠模型的可预测性不足。尽管在动物和基于细胞的模型中对肺部感染的发病机理进行了广泛研究,但人类发病机理的细节仍然难以捉摸。因此,要成功研发更有效的抗体治疗,还需要进一步研究其发病机制,这将有助于正确靶点的选择。

抗生素耐药性和新型传染病的出现,以及免疫功能受损患者的治疗,都急需新的治疗方法或新型药物。其中,单克隆抗体是非常有前景的治疗药物,单克隆抗体可以参与杀死或中和病原微生物、清除受感染细胞,有助于消除感染。单克隆抗体将成为治疗方案的理想选择。此外,现有呼吸道感染疾病,常采用疫苗和抗生素进行疾病的预防和治疗。基于单克隆抗体的新疗法,也将逐渐证明其价值并产生重大影响。因为,单克隆抗体能够为免疫低下或免疫缺陷患者提供抗感染治疗,以及在治疗严重病毒感染中,如新型冠状病毒肺炎,单克隆抗体也将为药物开发人员提供新的研发方向。

参 考 文 献

- [1] TROEGER C, FOROUZANFAR M H, RAO P C, *et al.* Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory tract infections in 195 countries: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015[J]. *Lancet Infect. Dis.*, 2017, 17(11): 1133-1161.
- [2] BEHZADI M A, LEYVAGRADO V H. Overview of current therapeutics and novel candidates against influenza, respiratory syncytial virus, and Middle East respiratory syndrome coronavirus infections[J/OL]. *Front. Microbiol.*, 2019, 10: 1327 [2020-07-24]. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.01327>.
- [3] JIANG L, WANG N, ZUO T, *et al.* Potent neutralization of MERS-CoV by human neutralizing monoclonal antibodies to the viral spike glycoprotein[J/OL]. *Sci. Transl. Med.*, 2014, 6(234): 234ra59 [2020-07-24]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24778414/>. DOI: 10.1126/scitranslmed.3008140.
- [4] PELEGRIN M, NARANJOGOMEZ M, PIECHACZYK M, *et al.* Antiviral monoclonal antibodies: can they be more than simple neutralizing agents? [J]. *Trends Microbiol.*, 2015, 23

- (10): 653–665.
- [5] MUSTAFA S, BALKHY H H, GABERE M N, *et al.*. Current treatment options and the role of peptides as potential therapeutic components for Middle East Respiratory Syndrome (MERS): a review[J]. J. Infect. Public Health, 2018, 11(1): 9–17.
 - [6] MIGONE T, BOLMER S D, ZHONG J, *et al.*. Added benefit of raxibacumab to antibiotic treatment of inhalational anthrax[J]. Antimicrob. Agents Chemother., 2015, 59(2): 1145–1151.
 - [7] DOLMAN C E. The Donald T. Fraser Memorial Lecture, 1973. Landmarks and pioneers in the control of diphtheria[J]. Can. J. Public Health, 1973, 64(4): 317–336.
 - [8] GRGURICH P, HUDCOVA J, LEI Y, *et al.*. Management and prevention of ventilator-associated pneumonia caused by multidrug-resistant pathogens[J]. Expert Rev. Respir. Med., 2012, 6(5): 533–555.
 - [9] YOONG P, TORRES V J. The effects of *Staphylococcus aureus* leukotoxins on the host: cell lysis and beyond[J]. Curr. Opin. Microbiol., 2013, 16(1): 63–69.
 - [10] TKACZYK C, SEMENOVA E, SHI Y, *et al.*. Alanine scanning mutagenesis of the MEDI4893 (Suvratumab) epitope reduces alpha toxin lytic activity *in vitro* and *Staphylococcus aureus* fitness in infection models [J/OL]. Antimicrob. Agents Chemother., 2018, 62(11): e01033–18 [2020–07–24]. <https://aac.asm.org/content/62/11/e01033-18>. DOI: 10.1128/AAC.01033-18.
 - [11] FRANCOIS B, MERCIER E, GONZALEZ C, *et al.*. Safety and tolerability of a single administration of AR-301, a human monoclonal antibody, in ICU patients with severe pneumonia caused by *Staphylococcus aureus*: first-in-human trial [J]. Intens. Care Med., 2018, 44(11): 1787–1796.
 - [12] ISHIDA T, JOH T, UIKE N, *et al.*. Defucosylated anti-CCR4 monoclonal antibody (KW-0761) for relapsed adult T-Cell leukemia-lymphoma: a multicenter phase II study[J]. J. Clin. Oncol., 2012, 30(8): 837–842.
 - [13] MOAYERI M, LEPLA S H. Cellular and systemic effects of anthrax lethal toxin and edema toxin[J]. Mol. Aspects Med., 2009, 30(6): 439–455.
 - [14] CASADEVALL A. Antibodies for defense against biological attack[J/OL]. Nat. Biotechnol., 2002, 20(2): 114 [2020–07–24]. <https://doi.org/10.1038/nbt0202-114>.
 - [15] COREY A, MIGONE T, BOLMER S D, *et al.*. *Bacillus anthracis* protective antigen kinetics in inhalation spore-challenged untreated or levofloxacin/raxibacumab-treated New Zealand white rabbits[J]. Toxins, 2013, 5(1): 120–138.
 - [16] RAJ G M, PRIYADARSHINI R, MURUGESAN S, *et al.*. Monoclonal antibodies against infectious microbes: so long and too little! [J/OL]. Infect. Disord. Drug Targets, 2020: 32164518 [2020–07–24]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32164518/>. DOI: 10.2174/1871526520666200312154649.
 - [17] YAMAMOTO B J, SHADIACK A M, CARPENTER S, *et al.*. Obiltoximab prevents disseminated *Bacillus anthracis* infection and improves survival during pre- and postexposure prophylaxis in animal models of inhalational anthrax [J]. Antimicrob. Agents Chemother., 2016, 60(10): 5796–5805.
 - [18] NORRIS M H, BLACKBURN J K. Raxibacumab: a panacea for anthrax disease? [J/OL]. Lancet Infect. Dis., 2020: S147330992030164X [2020–07–24]. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30164-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30164-X).
 - [19] JOVCEVSKA I, MUYLDERMANS S. The therapeutic potential of nanobodies[J]. BioDrugs, 2020, 34(1): 11–26.
 - [20] FALSEY A R, HENNESSEY P A, FORMICA M A, *et al.*. Respiratory syncytial virus infection in elderly and high-risk adults[J]. N. Engl. J. Med., 2005, 352(17): 1749–1759.
 - [21] BRADY M T, BYINGTON C L, DAVIES H D, *et al.*. Updated guidance for palivizumab prophylaxis among infants and young children at increased risk of hospitalization for respiratory syncytial virus infection[J]. Pediatrics, 2014, 134(2): 415–420.
 - [22] FELTES T F, CABALKA A K, MEISSNER H C, *et al.*. Palivizumab prophylaxis reduces hospitalization due to respiratory syncytial virus in young children with hemodynamically significant congenital heart disease [J]. J. Pediatr., 2003, 143(4): 532–540.
 - [23] RAMILO O, LAGOS R, SAEZLLORENS X, *et al.*. Motavizumab treatment of infants hospitalized with respiratory syncytial virus infection does not decrease viral load or severity of illness[J]. Pediatr. Infect. Dis. J., 2014, 33(7): 703–709.
 - [24] KWAKKENBOS M J, DIEHL S A, YASUDA E, *et al.*. Generation of stable monoclonal antibody-producing B cell receptor-positive human memory B cells by genetic programming[J]. Nat. Med., 2010, 16(1): 123–128.
 - [25] REGENERON. Regeneron to discontinue development of suptavumab for respiratory syncytial virus [EB/OL]. <https://investor.regeneron.com/news-releases/news-release-details/regeneron-discontinue-development-suptavumab-respiratory?ReleaseID=1037184>, 2017–08–14.
 - [26] RESPAUD R, VECCELLIO L, DIOT P, *et al.*. Nebulization as a delivery method for mAbs in respiratory diseases[J]. Expert Opin. Drug Del., 2015, 12(6): 1027–1039.
 - [27] DETALLE L, STOHR T, PALOMO C, *et al.*. Generation and characterization of ALX-0171, a potent novel therapeutic nanobody for the treatment of respiratory syncytial virus infection[J]. Antimicrob. Agents Chemother., 2016, 60(1): 6–13.
 - [28] QUE Y A, LAZAR H, WOLFF M, *et al.*. Assessment of panobacumab as adjunctive immunotherapy for the treatment of nosocomial *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia[J]. Eur. J. Clin. Microbiol., 2014, 33(10): 1861–1867.
 - [29] EKIERT D C, BHABHA G, ELSLIGER M, *et al.*. Antibody recognition of a highly conserved influenza virus epitope[J]. Science, 2009, 324(5924): 246–251.
 - [30] 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.
 - [31] MCBRIDE J, LIM J J, BURGESS T, *et al.*. Phase 2 randomized trial of the safety and efficacy of MHAA4549A, a broadly neutralizing monoclonal antibody, in a human influenza

- A virus challenge model [J/OL]. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2017, 61(11): e01154–17 [2020–07–24]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28807912/>. DOI: 10.1128/AAC.01154–17.
- [32] MALLORY R M, ALI S O, TAKAS T, *et al.*. A phase 1 study to evaluate the safety and pharmacokinetics of MEDI8852, an anti-influenza A monoclonal antibody, in healthy adult volunteers[J]. *Biologicals*, 2017, 50: 81–86.
- [33] ZHAO Z, ZHANG F, XU M, *et al.*. Description and clinical treatment of an early outbreak of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Guangzhou, PR China[J]. *J. Med. Microbiol.*, 2003, 52(8): 715–720.
- [34] XU R, HE J, EVANS M R, *et al.*. Epidemiologic clues to SARS origin in China[J]. *Emerg. Infect. Dis.*, 2004, 10(6): 1030–1037.
- [35] HOFFMANN M, KLEINWEBER H, SCHROEDER S, *et al.*. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor[J]. *Cell*, 2020, 181(2): 271–280.
- [36] SUNGNAK W, HUANG N, BÉCAVIN C, *et al.*. SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes[J]. *Nat. Med.*, 2020, 26(5): 681–687.
- [37] COUGHLIN M M, PRABHAKAR B S. Neutralizing human monoclonal antibodies to severe acute respiratory syndrome coronavirus: target, mechanism of action, and therapeutic potential[J]. *Rev. Med. Virol.*, 2012, 22(1): 2–17.
- [38] 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/OL]. *Nat. Commun.*, 2015, 6(1): 8223 [2020–07–24]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4571279/>. DOI:10.1038/ncomms9223.
- [39] BLEECKER E R, FITZGERALD J M, CHANEZ P, *et al.*. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting β_2 -agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2016, 388(10056): 2115–2127.
- [40] ZHAO J, LI K, WOHLFORDLENANE C L, *et al.*. Rapid generation of a mouse model for Middle East respiratory syndrome[J]. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2014, 111(13): 4970–4975.
- [41] DE WIT E, FELDMANN F, HORNE E, *et al.*. Prophylactic efficacy of a human monoclonal antibody against MERS-CoV in the common marmoset[J]. *Antivir. Res.*, 2019, 163: 70–74.
- [42] PASCAL K E, COLEMAN C M, MUJICA A O, *et al.*. Pre- and postexposure efficacy of fully human antibodies against Spike protein in a novel humanized mouse model of MERS-CoV infection[J]. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2015, 112(28): 8738–8743.
- [43] JOHNSON R F, BAGCI U, KEITH L, *et al.*. 3B11-N, a monoclonal antibody against MERS-CoV, reduces lung pathology in rhesus monkeys following intratracheal inoculation of MERS-CoV Jordan-n3/2012[J]. *Virology*, 2016, 490: 49–58.
- [44] KHALSE M, GANAPATHY B. Effect of dipeptidyl peptidase 4 inhibitors on cardiovascular events in type-2 diabetes patients with renal impairment: a systematic review and meta-analysis[J]. *Indian J. Endocrinol. Metab.*, 2020, 24(2): 143–149.
- [45] SAKAMOTO S, TANAKA H, MORIMOTO S, *et al.*. Towards the prophylactic and therapeutic use of human neutralizing monoclonal antibodies for Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV)[J/OL]. *Ann. Transl. Med.*, 2015, 3(3): 35 [2020–07–24]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4356854/>. DOI: 10.3978/j.issn.2305–5839.2015.01.15.
- [46] TANG X, AGNIHOTHRAM 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. USA*, 2014, 111(19): 2018–2026.
- [47] QIU H, SUN S, XIAO H, *et al.*. Single-dose treatment with a humanized neutralizing antibody affords full protection of a human transgenic mouse model from lethal Middle East respiratory syndrome (MERS)-coronavirus infection[J]. *Antivir. Res.*, 2016, 132: 141–148.
- [48] LI Y, WAN Y, LIU P, *et al.*. A humanized neutralizing antibody against MERS-CoV targeting the receptor-binding domain of the spike protein[J]. *Cell Res.*, 2015, 25(11): 1237–1249.
- [49] ZHANG Q, WANG Y, QI C, *et al.*. Clinical trial analysis of 2019-nCoV therapy registered in China[J]. *J. Med. Virol.*, 2020, 92(6): 540–545.
- [50] YONG C Y, ONG H K, YEAP S K, *et al.*. Recent advances in the vaccine development against Middle East respiratory syndrome-coronavirus[J/OL]. *Front. Microbiol.*, 2019, 10: 1781 [2020–07–24]. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.01781>.
- [51] RYDER C, BYRD M S, WOZNIAC D J, *et al.*. Role of polysaccharides in *Pseudomonas aeruginosa* biofilm development[J]. *Curr. Opin. Microbiol.*, 2007, 10(6): 644–648.
- [52] DIGIANDOMENICO A, KELLER A E, GAO C, *et al.*. A multifunctional bispecific antibody protects against *Pseudomonas aeruginosa*[J/OL]. *Sci. Transl. Med.*, 2014, 6(262): 262ra155 [2020–07–24]. <https://stm.sciencemag.org/content/6/262/262ra155.full>. DOI: 10.1126/scitranslmed.3009655.
- [53] WARRENER P, VARKEY R, BONNELL J, *et al.*. A novel anti-PcrV antibody providing enhanced protection against *Pseudomonas aeruginosa* in multiple animal infection models[J]. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2014, 58(8): 4384–4391.
- [54] PIER G B, BOYER D, PRESTON M J, *et al.*. Human monoclonal antibodies to *Pseudomonas aeruginosa* alginate that protect against infection by both mucoid and nonmucoid strains[J]. *J. Immunol.*, 2004, 173(9): 5671–5678.