

抗体药物的发展与应用

杨懿祺, 张志高, 游小龙, 张婧, 林冠峰, 吴英松*

南方医科大学检验与生物技术学院, 广州 510515

摘要: 早期抗体药物是鼠源单克隆抗体, 存在免疫原性强、半衰期短等问题。历经数十年的发展, 抗体药物从最初的鼠源单抗, 逐步发展为人鼠嵌合抗体、人源化抗体及全人源化抗体。通过片段重组、位点修饰、药物偶联等方法, 科研人员研发了包括抗体融合蛋白、抗体偶联药物、双特异性抗体、小分子抗体片段等形式多样的抗体药物。抗体药物在恶性肿瘤、自身免疫病、感染性疾病的治疗上发挥重要作用。通过对抗体药物人源化历程, 不同类型的抗体结构和特点, 以及抗体药物在新型冠状病毒肺炎治疗中的应用进行综述, 并对抗体药物的发展前景进行展望, 以期为我国抗体药物的研发提供参考。

关键词: 抗体药物; 人源化; 抗体融合蛋白; 抗体偶联药物; 双特异性抗体; 小分子抗体片段; 新型冠状病毒肺炎

DOI: 10.19586/j.2095-2341.2021.0173

中图分类号: Q511, R97 文献标志码: A

Development and Application of Monoclonal Antibody-based Drug

YANG Yiqi, ZHANG Zhigao, YOU Xiaolong, ZHANG Jing, LIN Guanfeng, WU Yingsong*

School of Laboratory and Biotechnology, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China

Abstract: Monoclonal antibody-based drug at first were mouse-derived antibodies, with the problem of high immunogenicity and short serum half-lives. After the development of several decades, monoclonal antibody-based drug developed from murine antibodies to chimeric antibodies, humanised antibodies and full human antibodies. By recombining antibody fragments, modifying sites and conjugating drugs, researchers have developed different kinds of monoclonal antibody-based drug, which included antibody fusion protein, antibody-drug conjugates, bispecific antibodies and antibody fragments. All of them played important roles in the treatment of malignant tumour, autoimmune diseases and infectious diseases. This article summarized the humanization course of monoclonal antibody-based drug, the types of antibodies' construction and characteristics, the application of monoclonal antibody-based drug in the treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19), and offered a brief future perspective for monoclonal antibody-based drug. The paper was expected to provide references for the development of antibody-based drugs.

Key words: monoclonal antibody-based drug; humanization; antibody fusion protein; antibody-drug conjugates; bispecific antibodies; antibody fragments; COVID-19

抗体(antibody)又称免疫球蛋白,是由B淋巴细胞接受刺激后产生的糖蛋白,结构呈“Y”字型,具有特异性结合抗原的功能,在人体抵御外界感染性病原体中发挥重要作用。早在1890年,德国科学家 Emil Adolf von Behring 首次建立了血清免疫疗法用于治疗白喉,获得了首届诺贝尔生理学或医学奖,开创了人工被动免疫治疗的先河^[1]。

1975年, Kohler 和 Milstein 成功利用杂交瘤技术生产了单克隆抗体(monoclonal antibodies, mAbs)^[2], 这是一种由单一B细胞克隆产生的,高度均一、仅针对特定抗原表位的抗体。相较于多克隆抗体具有特异性强、纯度和效价高等优势。

随着人们对抗体的认识不断深入,单克隆抗体在临床治疗、体外诊断、科学研究等领域发挥重

收稿日期: 2021-10-15; 接受日期: 2021-11-25

基金项目: 广东省重点领域研发计划项目(2020B1111160002)。

联系方式: 杨懿祺 E-mail: yangyiqi2017@qq.com; * 通信作者 吴英松 E-mail: wg@smu.edu.cn

要作用,而抗体药物已经成为全球新药开发的热点。自1986年全球首个鼠源单克隆抗体药物莫罗莫那单抗(muromonab-CD3)经美国食品与药品监督管理局(US Food and Drug Administration, FDA)批准上市至今,抗体药物历经数十年的发展,已经成为生物药中增长最快的领域。目前,获FDA批准上市的抗体药物已超100个^[3],超80种抗体药物获国家药品监督管理局(National Medical Products Administration, NMPA)批准进口,国内自主研发并成功上市的国产抗体药物近10种(表1)。随着更多抗体药物的成功上市,适应证覆盖面进一步扩大,抗体药物市场蓬勃发展的同时也推动了医学的进步。

1 单克隆抗体药物的人源化历程

传统的单克隆抗体药物具有完整的抗体结构,包括决定抗体特异性和亲和力的抗原结合片段(fragment of antigen binding, Fab)和诱导抗体依赖的细胞介导的细胞毒性作用(antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC)、补体依赖的细胞毒性作用(complement dependent cytotoxicity, CDC)的可结晶片段(fragment crystallizable, Fc)。

早期单克隆抗体药物是以莫罗莫那单抗为代表的鼠源单抗,用于治疗器官移植后的急性排斥反应,但由于具有较短的半衰期和较强的免疫原性,易诱发人抗鼠抗体(human anti-mouse antibody, HAMA)反应而被迫退出市场^[4]。为了使抗体药物更好地应用于临床,抗体人源化改造的步伐从未停止,经历了鼠源性、人鼠嵌合性、人源化和全人源化4个阶段^[5]。

人鼠嵌合抗体通过基因重组技术,保留了鼠源的可变区以保证抗体特异性和亲和力,而恒定区为人源成分以减低免疫原性。目前市场份额较大的人鼠嵌合抗体药物是1997年上市的利妥昔单抗(rituximab-CD20),该抗体药物通过ADCC和CDC杀死肿瘤细胞,适用于非霍奇金淋巴瘤和慢性淋巴细胞白血病。

基于CDR移植技术^[6],人源化抗体将人源化部分提高到95%,仅保留动物来源的部分可变区(即骨架区),进一步降低了免疫原性。代表性药物是1998年批准上市的曲妥珠单抗(trastuzumab-HER2),用于治疗乳腺癌,通过阻断HER2信号通

路,抑制肿瘤生长。2008年,我国首个自主研发的人源化抗体药物尼妥珠单抗(nimotuzumab-EGFR)上市,用于鼻咽癌的治疗,打破了国外对抗体药物垄断的局面。

全人源化抗体完全由人类基因编码,显著减低了免疫原性,主要依赖于抗体展示技术和转基因小鼠技术^[7]。2002年,经噬菌体展示文库筛选得到的阿达木单抗(adalimumab-TNF α)成为首个经FDA获批上市的全人源化抗体,因其广泛的适应证和连续多年排名第一的销量而有“药王”之称,至今仍具有巨大的发展潜力。

2 新型抗体药物的类型及特点

随着现代生物技术的发展及对抗体结构和功能认识的不断深入,研究人员通过不同抗体片段的组合、对抗体表面的位点进行修饰、偶联小分子药物或其他化学物质等策略,发展了数量庞大的抗体结构形式,并各有优势。包括抗体融合蛋白(antibody fusion protein)、抗体偶联药物(antibody-drug conjugate, ADC)、双特异性抗体(bispecific antibody, BsAb)、小分子抗体片段等。

2.1 抗体融合蛋白

抗体融合蛋白是指通过DNA重组技术,将目的蛋白基因与抗体片段基因相连并表达的重组蛋白,具有抗体的特性及融合功能蛋白的活性。由于直接由基因编码表达为完整的融合蛋白,其优势在于蛋白与抗体连接稳定,结合均一^[8]。根据抗体结构的不同,可以将抗体融合蛋白分为完整抗体融合蛋白和抗体片段融合蛋白^[9],且以Fc融合蛋白最多见。

Fc融合蛋白的抗体Fc段可以通过增大融合蛋白的分子量及FcRn介导的再循环机制延长药物半衰期^[10-11],提高融合蛋白的稳定性,还可以发挥Fc段特有的细胞毒性作用杀伤肿瘤细胞^[12]。另外,Fc段也有助于融合蛋白生产过程中的表达和检测^[11]。

研究发现,细胞因子及其受体有治疗疾病的潜能,但受限于治疗窗口较窄,而细胞因子受体与抗体融合组成的重组抗体细胞因子受体融合蛋白能有效解决该问题,目前相关研究多处在临床前或早期临床研究阶段^[9]。现已上市且应用广泛的重组抗体细胞因子受体融合蛋白是重组人II型肿瘤坏

表1 部分已上市的具有代表性的抗体药物
Table 1 Some representative antibody drugs on the market

中文名	药物名称	商品名	类型	针对靶点	上市年份	适应症	国内应用	特点
莫罗莫单抗	Muromonab	爱欧山	鼠源单抗	CD3	1986	器官移植后的急性排斥反应	已停产	FDA批准的首个单克隆抗体药物
阿昔单抗	Abciximab	Reopro	人鼠嵌合抗体	GP II b/III a	1994	在经皮冠状动脉介入治疗过程中用于预防心脏缺血并发症	未获批进口	FDA批准的首个人鼠嵌合抗体药物,Fab抗体片段
利妥昔单抗	Rituximab	美罗华	人鼠嵌合抗体	CD20	1997	非霍奇金淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病	2019年实现国产	—
曲妥珠单抗	Trastuzumab	赫赛汀	人源化单抗	HER2	1998	乳腺癌	2020年实现国产	—
依那西普	Etanercept	恩利	抗体融合蛋白	TNF	1998	类风湿性关节炎、银屑病、强直性脊柱炎	已获批进口	2005年国产相似药益赛普上市
阿达木单抗	Adalimumab	修美乐	全人源单抗	TNFα	2002	类风湿性关节炎、强直性脊柱炎	2019年实现国产	FDA批准的首个全人源化抗体药物,被称为“药王”
美妥昔单抗	Metuximab	利卡汀	鼠源单抗	HAb18G	2006	晚期肝癌	自主研发	碘 ¹³¹ I标记,F(ab') ₂ 抗体片段
培塞利珠单抗	Certolizumab pegol	Cimzia	人源化单抗	TNFα	2008	克罗恩病、类风湿性关节炎、银屑病关节炎及强直性脊柱炎	已获批进口	F(ab') ₂ 抗体片段
尼妥珠单抗	Nimotuzumab	泰欣生	人源化单抗	EGFR	2008	鼻咽癌	自主研发	首个国产人源化抗体药物
卡妥索单抗	Catumaxomab	Removab	双特异性抗体	EpCam*CD3	2009	恶性腹水	2014年停止销售,2017年退市	FDA批准的首个Trionabs双特异性抗体药物
维布妥昔单抗	Brentuximab vedotin, BV	安适利	抗体偶联药物	CD30	2011	淋巴瘤	已获批进口	—
恩美曲妥珠单抗	Trastuzumab emtansine, T-DM1	赫赛莱	抗体偶联药物	HER2	2013	乳腺癌	已获批进口	我国首个获批进口的抗体偶联药物
博纳吐单抗/贝林妥欧单抗	Blinatumomab	Blinicyto	双特异性抗体	CD3*CD19	2014	急性淋巴细胞白血病	已获批进口	BiTE抗体
艾美赛珠单抗	Emicizumab	舒友立乐	双特异性抗体	FIXa*FX	2017	A型血友病	已获批进口	ART-Ig抗体
卡拉西单抗	Caplacizumab	卡比利维	单域抗体	vWF	2019	获得性血栓性血小板减少性紫癜	未获批进口	全球首个获批上市的单域抗体药物
埃万妥单抗	Amivantamab	Rybrevant	双特异性抗体	EGFR*c-MET	2021	EGFR突变的非小细胞肺癌	未获批进口	DuoBody抗体
维迪西妥单抗	Disitamab vedoti	爱地希	抗体偶联药物	HER2	2021	局部晚期或转移性胃癌	自主研发	首个国产抗体偶联药物

注:HER2—人表皮生长因子受体2;TNFα—肿瘤坏死因子α;HAb18G—肝癌相关抗原;EGFR—表皮生长因子受体;EpCam—上皮细胞粘附分子;FIXa—活化的凝血因子IX;FX—凝血因子X;vWF—血管性血友病因子;c-MET—细胞间质上皮转换因子。

死因子受体-抗体融合蛋白——依那西普(etanercept-TNF),属于Fc融合蛋白,适应证为类风湿性关节炎、银屑病、强直性脊柱炎。另外,各种来源于细菌、病毒的毒素也可以与抗体融合组成抗体融合蛋白,通过干扰细胞的蛋白合成发挥功能。重组免疫毒素也是一类重要的抗体融合蛋白,它是全抗体或抗体片段与蓖麻毒素等生物毒素蛋白的融合蛋白。目前已获批上市的重组免疫毒素有remitoro、lumoxiti、vicineum,主要用于血液系统肿瘤^[8]。

2.2 抗体偶联药物

抗体偶联药物是一类由高特异性和亲和力的单克隆抗体、稳定的连接头(linker)、高效的细胞毒性化学药物(cytotoxic chemical agent)三部分组成的靶向生物药剂^[13]。通过单克隆抗体的靶向作用特异结合肿瘤细胞,释放细胞毒性药物,杀死肿瘤细胞^[14],从而实现药物的高速靶向运输、精准杀伤肿瘤细胞、减少全身不良反应的目的。

人源IgG1型抗体凭借其较弱的免疫原性、较好的亲和力和特异性、较长的半衰期,能诱发ADCC和CDC的特点而常被应用于ADC^[15-16]。连接头的选择对ADC的效能和安全性有重要影响,需要保证其在循环中的稳定性和到达靶点后有效释放药物,以胺键、肽键或二硫键较常见^[17]。常见的细胞毒性药物类型主要有微管蛋白抑制剂和DNA损伤试剂^[5]。

但ADC仍存在一些有待改进,包括化学

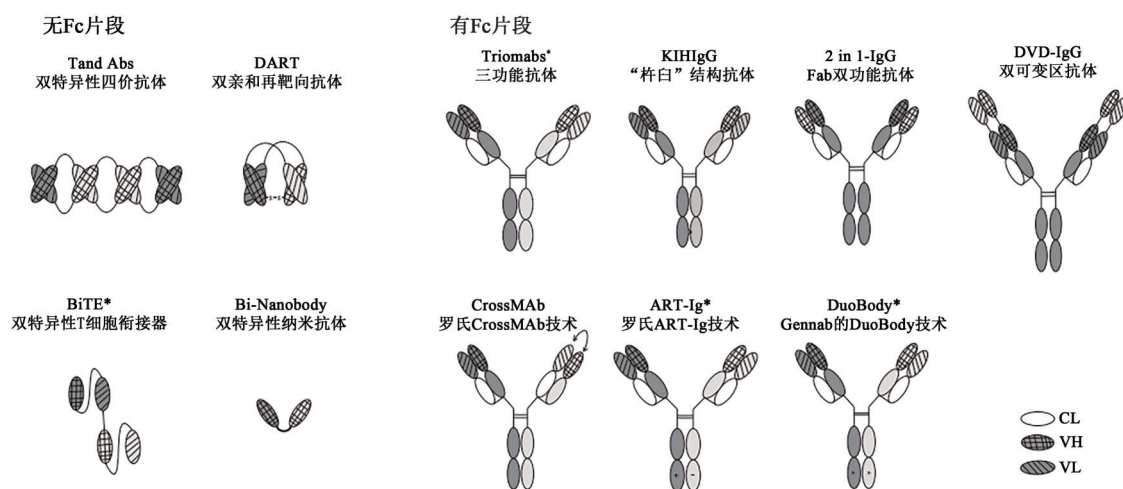
偶联的方法导致细胞毒性药物与抗体偶联比例(drug-to-antibody ratio, DAR)不稳定^[10],连接头不稳定导致的脱靶毒性^[17],以及药物释放后扩散杀伤周围正常细胞的旁观者效应^[5]。

在临床应用上,FDA已批准的ADC共10个,主要针对血液系统肿瘤和实体瘤,包括白血病、淋巴瘤、乳腺癌、泌尿系统肿瘤^[18]等。目前我国已经获批进口的ADC有恩美曲妥珠单抗(trastuzumab emtansine-HER2)和维布妥昔单抗(brentuximab vedotin-CD30),分别针对乳腺癌和淋巴瘤发挥功能^[19]。2021年,我国首个自主研发ADC维迪西妥单抗(disitamab vedotin-HER2)上市,用于局部晚期或转移性胃癌。

2.3 双特异性抗体

双特异性抗体是一类可以同时识别和结合两种不同抗原的新型抗体。相比于传统单克隆抗体,双特异性抗体通过诱导细胞相互靠近,增强杀伤作用,还可以结合同一细胞表面不同抗原,减少脱靶效应。

已经上市或在研发的双特异性抗体种类繁多,形式多样(图1)。根据是否含Fc段将双特异性抗体分为两类。一类是含Fc段的双特异性抗体,其与传统抗体结构类似,但两个Fab区可以结合不同抗原,稳定性好、亲和力强、半衰期较长,包括Triomabs、KIHlgG、DVD-IgG、2 in 1-IgG、CrossMAb、DuoBody和ART-IG等。另一类是不含Fc段的双特异性抗体,由Fab或更小的片段构成,具有



注:CL—轻链恒定区(constant light chain),VH—重链可变区(variable heavy chain),VL—轻链可变区(variable light chain),颜色深浅代表抗体来源不同。已经有成功上市产品的双特异性抗体形式用*标注。

图1 不同形式的双特异性抗体

Fig.1 Different types of bispecific antibodies

分子量小、穿透力强、半衰期短等特点,如 Tand-Abs、DART、BiTE、Bi-Nanobody 等^[20-21]。

已经获批上市的双特异性抗体药物主要通过介导免疫细胞杀伤,促进蛋白形成功能性复合体,干扰信号通路发挥作用。通过双特异性的结合位点使靶细胞(如肿瘤细胞)和免疫细胞(如T细胞)结合,准确定位,激活免疫细胞发挥杀伤作用^[22]。2009年上市的卡妥索单抗(catumaxomab-EpCam*CD3)和2014年上市的博纳吐单抗(blinatumomab-CD3*CD19)均通过该机制发挥作用,分别适用于恶性腹水和急性淋巴细胞白血病。2017年上市的艾美赛珠单抗(emicizumab-FIXa*FX)通过促进蛋白形成功能性复合体发挥作用。该抗体可以桥接凝血因子IXa和凝血因子X,促进凝血酶生成,用于A型血友病的常规预防。2021年获批上市的埃万妥单抗(amivantamab-EGFR*c-MET)则通过阻断信号通路和介导免疫细胞杀伤双重抗癌,适用于EGFR突变的非小细胞肺癌。

2.4 小分子抗体片段

小分子抗体片段包括以下几种:抗原结合片段、单链可变区(single-chain fragment variable, scFv)和单域抗体,具有体积小、穿透能力强、特异性强、免疫原性弱、易于基因工程改造和表达生产等特点^[23]。其半衰期短、易清除的缺点可以通过结合不同的小分子和肽段适当增加分子大小来弥补,在延长其半衰期的同时,也能够拓宽其功能,增强效能^[24-25]。抗体片段的制备方法包括体外酶消化法、多种表达系统表达以及噬菌体展示技术。其中,大肠杆菌表达系统具有生产成本低、产量高、生产效率高的特点^[26]。

1994年,第2个获批上市的抗体药物阿昔单抗(abciximab-GP II b/III a)是由哺乳动物细胞表达重组人鼠嵌合IgG抗体,经木瓜蛋白酶消化获得显著降低其免疫原性的Fab片段,用于治疗克罗恩病及类风湿性关节炎的培塞利珠单抗(certolizumab pegol-TNF α)是来源于大肠杆菌表达系统的人源化F(ab')₂。我国自主研发的美妥昔单抗(metuximab-HAb18G)是鼠源F(ab')₂,偶联碘^[131I]用于治疗晚期肝癌。

scFv抗体片段是由抗体重链的可变区(VH)与轻链的可变区(VL)在一段肽链的连接下构成的小分子抗体。如双特异性T细胞衔接器(bispecific T cell engager)类型的双特异性抗体——博

纳吐单抗也属于小分子抗体范畴。

单域抗体(single-domain antibody, SdAb)是只包含单一可变区(VH/VL)的抗体。第一个单域抗体是从骆驼科动物体内发现的,又称纳米抗体(nanobody)。单域抗体体积小、穿透能力强、能够结合传统抗体所不能触及的位点,如结合酶的活性中心^[27-28],进入实体肿瘤内部^[24],穿过血脑屏障^[29],为免疫治疗提供了新的思路。单域抗体稳定性强,可以耐受极端pH、高离子强度、蛋白酶存在、高温^[30-33]等极端情况。2019年,首个单域抗体药物卡拉西单抗(caplacizumab-vWF)获批上市,用于获得性血栓性血小板减少性紫癜的治疗。

3 抗体药物在新型冠状病毒肺炎治疗中的应用

抗体药物在肿瘤杀伤、自身免疫病治疗、移植后免疫抑制均发挥重要作用,其在感染性疾病,尤其是病毒感染相关疾病的预防和治疗中,也有不可替代的作用^[34]。

当前,新型冠状病毒肺炎(coronavirus disease 2019, COVID-19,以下简称新冠肺炎)疫情蔓延全球,严重威胁人们的身体健康和生命安全。而新型冠状病毒(SARS-CoV-2,以下简称新冠病毒)中和抗体是人类对抗病毒的有力武器,在疾病的预防和治疗中都发挥了重要作用。目前已经获批使用的新冠病毒中和抗体药物(以下简称新冠抗体药物)共6个(图2),适应证为具有进展至重度或住院高风险的轻、中度COVID-19成年患者^[35-37]。

新冠抗体药物来源包括:恢复期患者血浆、基因工程重组抗体以及转基因人源化小鼠。由于恢复期患者来源的中和抗体有活性及浓度的差异,难以标准化,来源珍贵,推广困难^[37]。利用基因工程技术及转基因人源化小鼠生产抗体则是更好的选择。如利用噬菌体展示技术可以高效、低成本、大批量地生产抗体药物。

不同机构研发的新冠抗体药物靶点为新冠病毒表面刺突蛋白的不同位点。使用单一的抗体药物容易诱导病毒变异和进化,从而对现有的中和抗体产生逃逸^[38]。如bamlanivimab单独使用导致的新冠逃逸突变率达10%^[37]。为此,科学家们提出了两种解决方案。一是研发针对病毒刺突保守位点

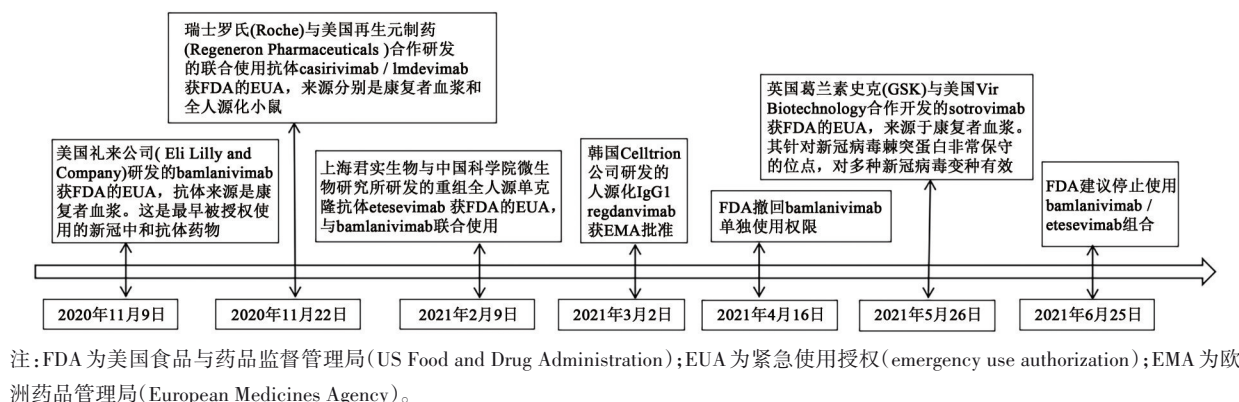


图2 新冠抗体药物发展时间轴

Fig. 2 Timeline of antibody drug development of COVID-19

的抗体药物^[39],如 sotrovimab,其针对的保守位点若突变会影响病毒的功能,但通常保守位点难以接触及开发。另一解决方案为“鸡尾酒疗法”,通过联用针对不同位点的多种抗体来避免逃逸。如抗体药物组合 bamlanivimab/etesevimab 和 casirivimab/imdevimab。但由于病毒变异性较强,bamlanivimab/etesevimab 组合在获批近5个月后被FDA建议停止使用。

4 展望

经过数十年的发展,抗体药物研发生产技术逐渐成熟与完善,抗体药物在生物治疗药物的市场上占据重要地位,具有广阔的发展前景。抗体药物研发领域以下几点有待发展和完善。

4.1 完善抗体技术,提高基因工程来源抗体药物比例

以人血浆来源的抗体药物成分复杂,来源稀少,不能满足巨大的市场需求,且存在伦理问题和潜在的危險性,而来源于动物的抗体药物免疫原性较强,容易引起过敏反应,如我国抗狂犬病毒免疫球蛋白(rabies immunoglobulin, RIG)主要来源于供浆员血浆和马血清,不可避免存在以上问题^[41-42]。因此,利用基因工程技术生产抗体是有效的解决方案,其技术成熟,可以对抗体进行改造,流程规范,易于标准化大规模生产。如重组抗狂犬病毒单克隆抗体(rRIG)相关产品 SIIRMAb (Rabishield) 和 RabiMabs (Twinrab) 已分别于2016年和2019年在印度上市,但至今未获批进口^[43]。在中国,由华北制药集团研制的重组人源抗狂犬病毒单抗注射液(rh-

RIG)于2021年8月获国家药品监督管理局批准上市,相比于印度的鼠源性RIG,其人源化改造进一步减低了免疫原性。同时,基于基因工程技术大量生产的狂犬抗体能有效缓解我国巨大的RIG供应压力,降低RIG价格,提高暴露人群注射RIG的接受度和完成度。

4.2 发展多特异性抗体,避免位点突变逃逸,减少不良反应

病毒及肿瘤的位点突变造成的逃逸是导致单位点抗体药物失效的常见原因。如针对狂犬病毒具有多种病毒株和不同表位现象,世界卫生组织(World Health Organization, WHO)推荐,RIG制剂应是含有结合病毒多个中和表位的多株单抗组合成“鸡尾酒”式混合制剂,以保证单抗制剂对不同基因型病毒株的有效性。新冠抗体药物的联合使用也证实了这一点。即便如此,“鸡尾酒”治疗策略仍存在许多问题,如多种抗体药物混用导致药物毒性增强而特异性未明显提高^[21]。多特异性抗体是含有针对两种或两种以上具有不重叠表位的单克隆抗体产品,相比单位点抗体具有多功能和多特异性,可作为单一组分药剂靶向针对多种抗原,是更为先进和令人期待的新型抗体药物。在肿瘤治疗中,同时靶向多个受体或信号通路的多特异性抗体可以提高抗体结合肿瘤细胞的成功率。在病毒性感染中,多特异性抗体能够覆盖更多的抗原表位,对不同病毒株起效,也可避免病毒获得性突变逃逸。研究表明,HIV三特异性抗体相比于多种单抗药物混合使用有更高的中和效能^[44]。因此,相比于单位点抗体混合联用,多特异性抗体不良反应大大降低,活性更好,具有广阔的前景。

4.3 抗体药物与多种治疗策略联合使用,提高疗效

在临床应用中,不同抗体药物最佳使用剂量和应用时间还有待探索,使用抗体药物带来的不良反应也不可忽视,主要包括抗体药物的免疫原性引起的免疫反应、诱发细胞因子风暴、血细胞数量变化等^[45],除了优化抗体本身,结合有效的治疗策略辅助抗体药物的使用以减少不良反应、提高药物治疗效果也是重要的措施。抗体药物在临床实际应用上也可以通过不同治疗策略的联合使用来进行一些尝试和探索,包括不同抗体药物之间的联合、抗体药物与传统化学药物的联合、抗体药物与外科手术的联合,期望在临床实际工作中相辅相成以发挥最大的效能。

4.4 建立流程,完善规范,联动合作,提高效率

目前,抗体药物的研发仍存在不少问题,包括研究缺乏创新、新的靶点难以开发、研发成本高、成功率低、临床研究进展缓慢、缺乏规范的标准等。目前主要以人源化抗体研发技术较成熟且成功上市产品占比较大。不少新型抗体药物创新性较强,研发流程尚不成熟,多处于临床前研究阶段,相关管理规定尚未出台,在一定程度上限制了抗体药物的发展。结合本次应对新冠疫情的经验,有研究认为,在流行病出现早期,研究机构与企业联动合作,加速研发有效的抗体药物是控制流行病进一步发展的的重要手段^[37, 39]。

抗体药物已呈现出蓬勃发展的态势,随着技术的革新与标准的完善,难题终将逐个被攻破,成为更加有效、精准、个性化的治疗手段,更广泛地应用于临床。

参 考 文 献

- [1] HIFUMI T, YAMAMOTO A, ATO M, *et al.*. Clinical serum therapy: benefits, cautions, and potential applications[J]. *Keio J. Med.*, 2017, 66(4): 57-64.
- [2] KOHLER G, MILSTEIN C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity[J]. *Nature*, 1975, 256(5517): 495-497.
- [3] MULLARD A. FDA approves 100th monoclonal antibody product[J]. *Nat. Rev. Drug Discov.*, 2021, 20(7): 491-495.
- [4] ECKER D M, JONES S D, LEVINE H L. The therapeutic monoclonal antibody market[J]. *MAbs*, 2015, 7(1): 9-14.
- [5] BAAH S, LAWS M, RAHMAN K M. Antibody-drug conjugates-a tutorial review[J/OL]. *Molecules*, 2021, 26(10): 2943. [2021-11-25]. <https://doi.org/10.3390/molecules26102943>.
- [6] SAFDARI Y, FARAJNIA S, ASGHARZADEH M, *et al.*. Antibody humanization methods-a review and update[J]. *Biotechnol. Genet. Eng. Rev.*, 2013, 29: 175-186.
- [7] MINISTRO J, MANUEL A M, GONCALVES J. Therapeutic antibody engineering and selection strategies[J]. *Adv. Biochem. Eng. Biotechnol.*, 2020, 171: 55-86.
- [8] WU T, ZHU J. Recent development and optimization of *Pseudomonas aeruginosa* exotoxin immunotoxins in cancer therapeutic applications[J/OL]. *Int. Immunopharmacol.*, 2021, 96: 107759. [2021-11-25]. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.107759>.
- [9] YOUNG P A, MORRISON S L, TIMMERMAN J M. Antibody-cytokine fusion proteins for treatment of cancer: engineering cytokines for improved efficacy and safety[J]. *Semin Oncol.*, 2014, 41(5): 623-636.
- [10] TAO H Y, WANG R Q, SHENG W J, *et al.*. The development of human serum albumin-based drugs and relevant fusion proteins for cancer therapy[J]. *Int. J. Biol. Macromol.*, 2021, 187: 24-34.
- [11] WEIDLE U H, SCHNEIDER B, GEORGES G, *et al.*. Genetically engineered fusion proteins for treatment of cancer[J]. *Cancer Genom. Proteom.*, 2012, 9(6): 357-372.
- [12] RATH T, BAKER K, DUMONT J A, *et al.*. Fc-fusion proteins and FcRn: structural insights for longer-lasting and more effective therapeutics[J]. *Crit. Rev. Biotechnol.*, 2015, 35(2): 235-254.
- [13] KHATTAK Z E, HASHMI H, KHAN S I, *et al.*. Dawn of a new era of antibody-drug conjugates and bispecific T-cell engagers for treatment of multiple myeloma: a systematic review of literature[J]. *Ann. Hematol.*, 2021, 100(9): 2155-2172.
- [14] PONZIANI S, Di VITTORIO G, PITARI G, *et al.*. Antibody-drug conjugates: the new frontier of chemotherapy[J]. *Int. J. Mol. Sci.*, 2020, 21(15): 5510.
- [15] WANG W, WANG E Q, BALTHASAR J P. Monoclonal antibody pharmacokinetics and pharmacodynamics[J]. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 2008, 84(5): 548-558.
- [16] KHONGORZUL P, LING C J, KHAN F U, *et al.*. Antibody-drug conjugates: a comprehensive review[J]. *Mol. Cancer Res.*, 2020, 18(1): 3-19.
- [17] TANG H, LIU Y, YU Z, *et al.*. The analysis of key factors related to ADCs structural design[J/OL]. *Front. Pharmacol.*, 2019, 10: 373 [2021-11-25]. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00373>.
- [18] HAFEEZ U, PARAKH S, GAN H K, *et al.*. Antibody-drug conjugates for cancer therapy[J]. *Molecules*, 2020, 25(20): 4764.??
- [19] 王佳玉, 孙永琨, 朱铁楠, 等. 抗体药物偶联物治疗恶性肿瘤临床应用专家共识(2020版)[J]. *中华肿瘤杂志*, 2021, 43(1): 78-91.
- [20] 李耿, 刘晓志, 王志明, 等. 双特异性抗体药物应用进展[J]. *生物技术进展*, 2015, 5(6): 420-424.
- [21] LABRIJN A F, JANMAAT M L, REICHERT J M, *et al.*. Bispecific antibodies: a mechanistic review of the pipeline[J]. *Nat. Rev. Drug Discov.*, 2019, 18(8): 585-608.
- [22] 薛雯, 贾宇, 江一帆, 等. 免疫检查点抑制剂在肿瘤治疗中的研究进展[J]. *生物技术进展*, 2019, 9(4): 341-349.
- [23] KLEIN A, KOVACS M, MUSKOTAL A, *et al.*. Nanobody-displaying flagellar nanotubes[J]. *Sci. Rep.*, 2018, 8(1): 3584.
- [24] HARMSEN M M, DE HAARD H J. Properties, production,

- and applications of camelid single-domain antibody fragments[J]. *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, 2007, 77(1): 13-22.
- [25] 陈哲浩, 李林鸿, 曹王丽, 等. 单域抗体的特性及其临床开发进展[J]. *中国新药杂志*, 2019, 28(21): 2581-2587.
- [26] RADER C. Overview on concepts and applications of Fab antibody fragments[J/OL]. *Curr. Protocols Protein Sci.*, 2009, 6: 9 [2021-11-25]. <https://doi.org/10.1002/0471140864.ps0609s55>.
- [27] DUMOULIN M, CONRATH K, Van MEIRHAEGHE A, *et al.* Single-domain antibody fragments with high conformational stability[J]. *Protein Sci.*, 2002, 11(3): 500-515.
- [28] MUYLDERMANS S, CAMBILLAU C, WYNS L. Recognition of antigens by single-domain antibody fragments: the superfluous luxury of paired domains[J]. *Trends Biochem. Sci.*, 2001, 26(4): 230-235.
- [29] DEEKEN J F, LOSCHER W. The blood-brain barrier and cancer: transporters, treatment, and Trojan horses[J]. *Clin. Cancer Res.*, 2007, 13(6): 1663-1674.
- [30] HARMSSEN M M, VAN SOLT C B, VAN ZIJDERVELD-VAN B A, *et al.* Selection and optimization of proteolytically stable llama single-domain antibody fragments for oral immunotherapy[J]. *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, 2006, 72(3): 544-551.
- [31] JESPERS L, SCHON O, FARM K, *et al.* Aggregation-resistant domain antibodies selected on phage by heat denaturation[J]. *Nat. Biotechnol.*, 2004, 22(9): 1161-1165.
- [32] LIU J L, ZABETAKIS D, LEE A B, *et al.* Single domain antibody-alkaline phosphatase fusion proteins for antigen detection--analysis of affinity and thermal stability of single domain antibody[J]. *J. Immunol. Methods*, 2013, 393(1-2): 1-7.
- [33] ARBABI-GHAHROUDI M, TO R, GAUDETTE N, *et al.* Aggregation-resistant VHs selected by in vitro evolution tend to have disulfide-bonded loops and acidic isoelectric points[J]. *Protein Eng. Des. Sel.*, 2009, 22(2): 59-66.
- [34] 杨高松, 马东杰. 呼吸道传染病治疗中抗体药物的研发进展[J]. *生物技术进展*, 2020, 10(5): 441-447.
- [35] PALMA M. Perspectives on passive antibody therapy and peptide-based vaccines against emerging pathogens like SARS-CoV-2[J]. *Germes*, 2021, 11(2): 287-305.
- [36] KREUZBERGER N, HIRSCH C, CHAI K L, *et al.* SARS-CoV-2-neutralising monoclonal antibodies for treatment of COVID-19[J]. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2021, 9: 13825.
- [37] HURT A C, WHEATLEY A K. Neutralizing antibody therapeutics for COVID-19[J/OL]. *Viruses*, 2021, 13(4): 628 [2021-11-25]. <https://doi.org/10.3390/v13040628>.
- [38] LI D, SEMPOWSKI G D, SAUNDERS K O, *et al.* SARS-CoV-2 neutralizing antibodies for COVID-19 prevention and treatment[J]. *Annu. Rev. Med.*, 2021, 44(1): 7-17.
- [39] JAWORSKI J P. Neutralizing monoclonal antibodies for COVID-19 treatment and prevention[J]. *Biomed. J.*, 2021, 44(1): 7-17.
- [40] ALEEM A, SLENER A K. Monoclonal Antibody Therapy For High-Risk Coronavirus (COVID 19) Patients With Mild To Moderate Disease Presentations[M]. Statpearls Publishing, 2021.
- [41] PUBLICATIONWHO. Rabies vaccines: WHO position paper—recommendations[J]. *Vaccine*, 2010, 28(44): 7140-7142.
- [42] 殷文武, 王传林, 陈秋兰, 等. 狂犬病暴露预防处置专家共识[J]. *中华预防医学杂志*, 2019(7):668-679.
- [43] 卞论, 林冠峰, 吴英松. 抗狂犬病毒中和抗体研究进展[J]. *生物技术进展*, 2020,10(4):339-344.
- [44] KHAN S N, SOK D, TRAN K, *et al.* Targeting the HIV-1 Spike and Coreceptor with Bi- and trispecific antibodies for single-component broad inhibition of entry[J/OL]. *J. Virol.*, 2018, 92(18): e00384-18. [2021-11-25]. <https://doi.org/10.1128/JVI.00384-18>.
- [45] SINGH S, KUMAR N K, DWIWEDI P, *et al.* Monoclonal antibodies: a review[J]. *Curr. Clin. Pharmacol.*, 2018, 13(2): 85-99.