

抗新型冠状病毒中和抗体药物的研究进展

金春杰 王平平

吉林省人民医院 吉林长春 130000

【摘要】新型冠状病毒为2019年发生的公共卫生事件,对身体健康和生命的负面伤害都非常明显,世卫组织在2020年1月也将其归纳为突发公共卫生事件。目前在全球范围内新冠病毒感染的患者数量仍在持续增加,远超2003年的非典。此外对新冠病毒来说,传播的速度非常快,而且感染风险高,目前来说仍没有特效药物,随着研究的不断进展,中和抗体药物在治疗新冠病毒中有很明显效果。所以本文主要讲述中和抗体药物的相关进展。

【关键词】抗新型冠状病毒;中和抗体药物;研究进展

全球范围内都受到新冠病毒的危害,在感染病毒后,症状表现非常多,常见的咳嗽、胸闷、胃肠道症状、嗅觉缺失等,部分患者症状发生1周左右可能会持续进展,出现急性呼吸窘迫综合征,严重时直接死亡。目前针对新冠病毒的治疗在不断研究,缺乏特效的抗病毒类药物,以对症治疗为主,所以抗病毒治疗是临床非常重要的课题^[1]。中和抗体药物在治疗新冠病毒中受到关注,B淋巴细胞生成的物质和病毒表面抗体实现结合,对病原体黏附宿主细胞受体实现抑制,对病毒免疫因子也能实现改变,加快病毒消亡。目前中和抗体药物在临床研究中发现一定的效果,从感染患者恢复期血浆中获取到病毒抗体,然后制备技术合成中和抗体药物,对新冠病毒载体数量能实现控制,有希望成为彻底治疗新冠病毒肺炎的方法^[2]。目前部分国家已经研制出相应的药物,批准上市应用。

一、中和抗体药物种类

(一) DXP-604

DXP-604是北大谢晓亮团队和丹序生物的研究结果,应用高通量单细胞测序技术对感染患者康复期筛选中和抗体,在2021年11月,DXP-604通过相关部门的批准,应用在北京地坛医院的临床治疗中,开展国内的临床II期研究,部分新冠感染者在治疗期间,病毒载量检查发现病毒数量减少明显,而且呼吸困难、嗅觉等减退改善显著,有部分患者实现康复。所以在一线的临床治疗中,DXP-604可能成为新冠特效药,值得关注的是很多药物对病毒的一对抗体实现预防,避免发生逃逸,而DXP-604药物是单抗体防范变异病毒,药物成本相对比其他部分药物更低,原型就是机体存在的中和抗体,在和新冠病毒对抗中,机体内的免疫机制会派遣对应的中和抗体实现控制^[3]。北大团队和国药集团深入合作,将其推广到海外开展试验。

(二) 别布特洛单抗

别布特洛单抗为礼来制药公司的研究,从高通量B细胞中得出,属于S蛋白单克隆中和抗体。在2022年开展的临床II期研究中,别布特洛单抗对新冠病毒以及变异株的研究通过FDA的批准,将别布特洛单抗作为紧急使用药物,12周岁以上,体重40千克以上的高风险重症患者为用药指征。

(三) 卡西瑞单抗

卡西瑞单抗是再生元制药公司研制,免疫转基因小鼠中得到的抗体,在2021年8月再生元在NEJM杂志中发表临床III期试验结果,1200毫克剂量药物对新冠病毒家庭接触感染预防参与者的研究中得出:被感染参

与者症状疾病的持续时间缩短,753名研究者的联合抗体治疗中11名出现感染,2-4周时间点,抗体注射组中2名发生感染,总体预防病毒感染的效果比较理想,而且还缩短症状改善的时间,减少高病毒载量^[4]。在2021年12月,再生元公司在NEJM杂志发表卡西瑞单抗的治疗效果。在2021年7月,卡西瑞单抗通过FDA的批准,将其作为12周岁以上、体重40千克以上的新冠病毒暴露预防治疗中。

(四) SCTA01

SCTA01是神州细胞工程有限公司重组SARS-CoV-2 RBD免疫小鼠抗体库中得出,SCTA01内部分出现变化,影响到抗体依赖性。在I期的临床研究中,33名对象应用SCTA01治疗,开展84天随访调查,发生不良事件8例,未出现严重的毒性反应,所以剂量50毫克每千克为安全,患者的耐受也比较好,目前开展后期研究。

(五) VIR-7831

VIR-7831是双重作用的单抗,阻断病毒进入到健康细胞中,对被感染细胞潜力起到控制,在2021年3月葛兰素史克和Vir生物技术向美国食品和药物管理局提交申请,将VIR-7831单抗应用在轻度中度新冠感染的成年和青少年人群中。

(六) 安巴韦单抗/罗米司韦单抗

清华大学和深圳第三人民医院共同研究,从康复患者机体内选择两株全人源单克隆中和抗体,在试验研究发现,安巴韦单抗/罗米司韦单抗对gamma、delta变异株的中和活性比较好。腾盛博药医药在2021年10月的相关研究发现,837例对象安巴韦单抗/罗米司韦单抗对和安慰剂治疗做出比较,发生不良反应3.8%,所以安巴韦单抗/罗米司韦单抗对轻度中度新冠感染患者能降低死亡的风险。在2021年12月安巴韦单抗/罗米司韦单抗通过国家药品监督管理局的批准,主要治疗轻型、普通伴随进展类的高风险成人和青少年。

(七) 埃特司韦单抗

埃特司韦单抗是我国科学院微生物研究所和上海君实生物医药研制,是重组全人源抗新冠病毒单克隆中和抗体,在临床I期的研究中发现,40名健康成人在接受不同剂量药物治疗,埃特司韦单抗2.5-50毫克每千克范围单剂量的耐受比较好,应用单细胞测序技术从新冠病毒康复期患者异性记忆B细胞获取到JS026中和抗体,发现该抗体和鸡尾酒疗法能提升新冠病毒部分变种的控制效果,目前JS026批准临床研究试验^[5]。

二、中和抗体药物存在的优点与不足挑战

（一）中和抗体药物的优点

目前新冠病毒疫苗产品在临床中得到应用，实现预防免疫的作用，但是疫苗接种扩大，发生的不良反应越来越多，常见的恶心呕吐、红肿、乏力、疼痛等，部分人群发生严重不良反应，主要有休克、死亡等，影响到疫苗的接种率^[6]。目前新冠病毒不断发生变异的情况，所以在抗击疫情中面对的挑战非常明显，在不断研究中对 SARS-CoV-2 药物的开发一直在进行，研制针对性的药物提升战胜疫情的可能性。中和抗体药物治疗特异性比较明显，而且安全度比较高，作用机制比较明确，大规模生产的难度比较低，在预防和治疗中都能获取到良好的效果，所以优点比较多，也为中和抗体药物的研究提供新方向。目前多种类的中和抗体药物得到应用，通过药物治疗提升抗病毒感染治疗的成功率。

（二）重症患者临床效果研究不足

目前研制的大部分中和抗体类药物的试验研究效果主要适合轻中度的非住院新冠病毒感染患者，而重症类型的疗效研究不理想。在相关研究发现，如果过度激活免疫系统，会发生细胞因子的混乱，威胁到多器官和生命安全，增加抗病毒失败的风险。此外抗体依赖增强效应中和抗体治疗中也是关注的重点，该情况出现在登革热治疗过程中，但是导致其发生原因并不是非常明确，所以针对部分患者来说，在治疗期间存在一定的风险^[7]。Weinreich 等学者在相关研究对 REGN-COV2 未产生内源性免疫应答情况患者对比已经发生免疫应答的情况，治疗效果存在一定的差异，所以在注射 REGN-COV2 药物后，没有发生内源免疫应答的效果更好。但是针对该研究结果来说，血清学阴性占比在 42%，很多重症患者在发病后机体内抗体和外源抗体产生协同拮抗。在相关研究中也发现安巴韦单抗在治疗新冠病毒感染患者中，对总体预后的改善不太明显，而对该类患者做出的亚组分析中，59%的患者（301/513）血浆内 SARS-CoV-2 内源抗体为阴性，安巴韦单抗药物对该类患者的预后改善有一定的积极作用，新冠病毒感染患者越早开始中和抗体免疫治疗其效果可能越好^[8]。在两项相关研究中发现，巴尼韦单抗对新冠感染患者治疗中，SARS-CoV-2 内源抗体为阴性患者应用上述药物治疗，效果更明显。目前中和抗体药物在新冠感染的治疗中部分结果存在相似性，但是研究对象的数量有限，而且针对病毒亚组的分析并不全面，所以多项结论存在一定的误差。目前我国安巴韦单抗/罗米司韦单抗应用在临床治疗中，对晚期感染的患者也有一定的疗效，但是针对重症患者的治疗未被批准。

（三）病毒变异与免疫逃逸

目前来说多 SARS-CoV-2 变异毒株在全球范围内流行，患者的数量也在持续增加，感染范围在不断扩大，对不同变异病株来说，抗体的敏感性存在差异。在相关研究中发现，贝塔变异株（B.1.351）对靶向 NTD 超抗原位点能产生抵抗的作用，RBD 受体能结合多单抗，目前流行的 SARS-CoV-2 变异株、奥密克戎（B.1.1.529）的明显特征为 S 蛋白位置发现多突变点，数量超过 30，其中 15 个突变点位在中和抗体药物的主要结合点，说明奥密克戎变异株出现免疫逃逸的可能性更高^[9]。对病毒来说，出现免疫逃逸的后果比较严重，导致病毒在全球范围内会不断传播，发生感染、再次感染等不良情况，病毒在不断变异中，外界适应性也会提升，从而增加对机体的负面伤害，增加发病率和死亡率。SARS-CoV-2 变异株在应用单一抗体治疗中失败的情况比较多。Ho 等学者在开展的相关研究中，阿尔法（B.1.1.7）变异株存在 LY-CoV555 完全丧失中和活性

的情况，双抗 REGN-COV2、sotrovimab 对部分变异株能产生中和的影响，但是中和效果不明显。2021 年 12 月腾盛博药生物科技发表新体外嵌合病毒实验研究中，安巴韦单抗针对奥密克戎变异株的活性为下降的表现，但是罗米司韦单抗受到的影响比较小，也说明安巴韦单抗联合方法对奥密克戎变异株的活性产生影响^[10]。

三、结束语

新冠病毒在全球范围内流行，对人们的身体健康造成非常严重的伤害，也耗费大量的财力，但是病毒感染控制情况不乐观，所以世界各国都承担非常大的压力，很多患者也因此失去生命。中和抗体药物主要有 7 种，获批紧急使用。在更多抗体药物在治疗中为研究阶段，在预防和治理新冠病毒中作用比较强。随着新冠病毒感染范围的不断扩大，SARS-CoV-2 变异株的抗体治疗有限制，存在不足，病毒发生变异，出现免疫逃逸、抗体依赖性增强效应等情况，所以在研发和应用中和抗体药物期间，需要对病毒变异的情况作出跟进，对流行病学作出详细的调查，及时发现更多结合不同位点的广谱单抗或双抗疗法。对中和抗体药物来说，机体内生成内源性抗体情况的患者疗效比较差，所以在药物治疗期间，需要开展常规的体内检查等，获取到更多的相关信息，为中和抗体疗法的开展提供相应的基础^[11]。在提升重症新冠病毒感染的疗效来说，对抗体改造等实现改变，提升体内药效，改变药理学特性，这也需要更多学者倾注心血。

参考文献：

- [1] 那一凡, 金鹏飞, 倪倩, 等. 抗新型冠状病毒中和抗体药物的研究进展[J]. 中国医院用药评价与分析, 2022, 22(11): 1400-1403.
- [2] 王跃, 严景华, 史瑞. 抗新型冠状病毒中和抗体药物临床研究进展[J]. 生物工程学报, 2022, 38(6): 2061-2068.
- [3] 单思思, 杨子卿, 张林琦. 美国 FDA 紧急使用授权 (EUA) 批准的新冠病毒抗体药物研发进展[J]. 中国医药导刊, 2022, 24(1): 9-15.
- [4] 李思聪, 聂小燕, 韩晟, 等. 抗新型冠状病毒药物研究进展[J]. 药品评价, 2020, 17(4): 19-24.
- [5] 喻伟艳, 许跃强, 李建军, 等. 新型冠状病毒的糖基化, 糖受体识别及糖链抑制剂发现[J]. 生物工程学报, 2022, 38(9): 16-16.
- [6] 史瑞, 严景华. 抗新型冠状病毒单克隆中和抗体药物研发进展[J]. 中国生物工程杂志, 2021, 41(6): 129-135.
- [7] 梁红远, 周旭. 抗新型冠状病毒中和抗体研究进展[J]. 国际生物制品学杂志, 2021, 44(1): 1-6.
- [8] 余琪, 王磊, 王祥喜. 病毒结构解析: 为新冠新药研制奠定基础[J]. 前沿科学, 2020, 14(2): 25-31.
- [9] 周泽奇, 王祥斌, 张喜庆, 等. 中和抗体在新型冠状病毒肺炎治疗中的重要意义: 进展与展望(英文)[J]. 中国药学: 英文版, 2021, 30(2): 20-20.
- [10] 徐偲瑜, 唐丹. 新型冠状病毒疫苗及抗体药物研发进展[J]. 生物医学工程学杂志, 2022, 39(5): 1059-1064.
- [11] 陈智伟, 陈敏红, 谢迺鸿, 等. 新型冠状病毒肺炎患者恢复期 P BMC 中 SARS-CoV-2 中和抗体检测分析[J]. 中国现代药物应用, 2022, 16(21): 51-53.