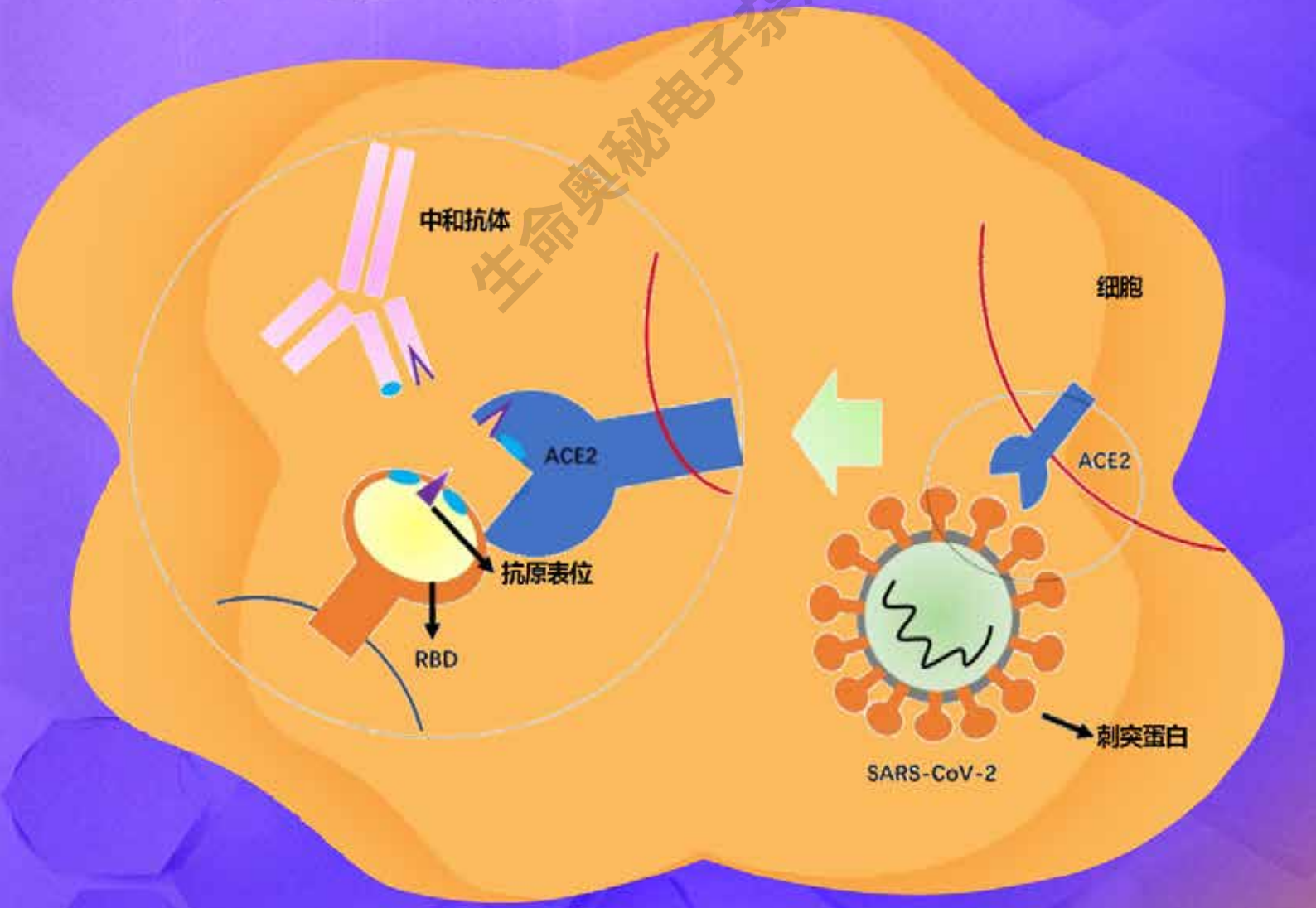
生命奥秘

总140期 2022/05
LIFEOMICS

单克隆抗体治疗新冠病毒感染的最新进展

生命奥秘电子杂志



无奇不有
生命世界
阅读生命
走进科学

生命奥秘电子杂志

目录 CONTENTS

专题：单克隆抗体治疗新冠病毒感染的最新进展

前言 01

一、简介 02

1. 单克隆抗体的作用原理 02

2. 单克隆抗体在疾病治疗中的应用 03

二、单克隆抗体治疗新冠病毒的最新进展 07

1. 单克隆抗体在新冠病毒感染治疗中的地位和重要性 07

2. 用于治疗新冠病毒感染的单克隆抗体产品的种类及其疗效 09

三、单克隆抗体治疗新冠病毒感染目前面临的挑战及应对策略 21

1. 单克隆抗体治疗新冠病毒感染面临的主要挑战 21

2. 应对当前挑战的策略 23

四、未来的前景 24

1. 新冠病毒流行趋势的分析 24

2. 单克隆抗体疗法未来发展的方向 24

生命奥秘电子杂志

本刊文章主要由国外网站文章编译而成，如有版权问题，请版权所有人与本刊联系。
凡本刊所载文章，版权归作者本人和本刊所有，如需转载，请注明作者及出处“生命奥秘”。
本刊提供的任何信息都不能作为医疗凭证和依据，仅供科研参考。

专题

单克隆抗体治疗新冠病毒感染的最新进展

特约编辑：叶景佳，女，博士，研究方向：肿瘤生物治疗及发病机制

生命奥秘电子杂志

前言

自第一批2019新冠病毒感染病例(COVID-19)报告以来，全球新冠病毒(SARS-CoV-2)感染的累计确诊人数已超过5亿，累计死亡人数超过600万。2020年底，首个SARS-CoV-2主要变异株的鉴定又表明病毒演化已进入一个新阶段。为减轻新冠病毒对公共卫生、经济和社会的持续影响，全球科学家积极研究开发各种疫苗和疗法。其中，有“生物导弹”之称的单克隆抗体，在治疗COVID-19方面表现出巨大的潜力，目前已有多种基于新冠病毒单克隆抗体的特效药和疗法获批上市。本文介绍了应用单克隆抗体治疗新冠病毒的最新进展和发展前景。

一、简介

1. 单克隆抗体的作用原理

抗体是机体在抗原的刺激下，由B细胞产生的免疫球蛋白，可以帮助免疫系统识别并中和抗原或其它外来物质。抗体由两条重链和两条轻链构成，分为可变区和恒定区，可变区就是识别及结合抗原的部位，抗体能否识别新冠病毒就由可变区决定。抗体与抗原结合后，可以在体内起到中和毒素、阻断病原体入侵、清除病原微生物等作用。基于这一特性，抗体在疾病的诊断、治疗和研究中都得到了广泛的应用。

例如在新冠肺炎诊疗中采用的康复者血浆疗法，本质上就是抗体治疗。其原理是当病毒感染人体时，人体免疫系统针对入侵的病毒产生免疫应答反应，激活B细胞产生抗体，发挥各种免疫功能。当病人康复时，其血清或者血浆中便含有针对该病毒的抗体，经过分离处理后，将富含中和抗体(neutralizing antibodies, NAb)的血浆输注给其他患者，从而发挥治疗作用。近年来，在SARS、H5N1禽流感、埃博拉和中东呼吸综合征(MERS)等疾病的治疗过程中，都采用过康复者血浆疗法。

由于抗原分子常含多种抗原表位，天然产生的抗体也包括针对多种不同抗原的抗体，称为多克隆抗体。多克隆抗体虽易于获取，但特异性不高，也难以大量制备。在用于临床治疗时，如果其中混有非中和抗体，反而会干扰抗原的清除。在使用康复者血浆疗法时，不同患者的血浆存在差异，难以标准化血浆剂量的中和效价，导致治疗的结果不可预测。这些都限制了多克隆抗体在治疗中的应用。

相对于血浆疗法或多克隆抗体治疗，针对SARS-CoV-2开发单克隆抗体(monoclonal antibody, mAb) 是更适合患者治疗以及疫情控制的快速可靠的方法。

单克隆抗体(mAb)为源自单个B细胞克隆并识别单个独特表位的抗体。1975年，Kohler和Milstein首先建立了杂交瘤技术，为治疗性单克隆抗体的发展奠定基础。通过这种技术筛选出的单克隆细胞，既能合成和分泌特异性抗体，又能在体外无限增殖。mAb与抗原结合后，可以通过多种作用，破坏靶抗原的功能、消除感染细胞或病原体。其作用可以通过抗原结合片段 (antigen-binding fragment, Fab) 与靶抗原结合来介导，也可通过结晶片段 (fragment crystallizable, Fc) 募集免疫细胞或血清补体来介导，后者称为效应器功能。

根据单克隆抗体的来源，可将其分为鼠源化单克隆抗体、人鼠嵌合体单克隆抗体、人源

生命奥秘电子杂志

化单克隆抗体和全人源化单克隆抗体。由于鼠源抗体存在易产生过敏反应、半衰期短及作用相对较弱等缺点，科学家们一直通过各种技术手段对抗体进行人源化改造，噬菌体展示技术和天然全人源库技术的应用使得全人源单克隆抗体成为可能。

由于单克隆抗体对分泌型和细胞表面目标都有很好的识别和结合能力。不同形式的单克隆抗体可用于清除循环系统中的蛋白，阻断信号通路，驱动细胞表面受体内吞和降解，将小分子药物传递给特定细胞，将免疫细胞招募到癌细胞等。而且，在抑制同种免疫和自身免疫反应、抗肿瘤、抗血小板和抗病毒等方面均有疗效。同时，相对于药物化学家往往需要花费数年才能找到对特定目标有活性的小分子药物，抗体的发现一般只需要短短数月。随着单克隆抗体技术的进步，单克隆抗体在疾病治疗中的应用日益广泛。

2. 单克隆抗体在疾病治疗中的应用

自从1986年美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准首个单克隆抗体药物上市以来，截至2021年10月，FDA已批准103例抗体药物上市。从FDA批准上市的前100例单克隆抗体所应用的治疗领域(图1)来看，在癌症领域的应用占据主导地位，其次是皮肤病、血液病和神经病。近年来随着COVID-19疫情的进展，传染性疾病的应用也有所增加。

生命奥秘电子杂志

生命奥秘电子杂志

图1. FDA批准上市的前100例抗体所应用的治疗领域(按照首次批准时的治疗领域统计，癌症包括血液系统恶性肿瘤)。

图片来源：Asher Mullard. (2021) FDA approves 100th monoclonal antibody product. *Nat Rev Drug Discov*, 20(7):491-495. doi: 10.1038/d41573-021-00079-7.

拿应用于新冠病毒的单克隆抗体研制来说。SARS-CoV-2源于冠状病毒家族，是一种正单链RNA病毒。其包膜上的刺突蛋白(spike proteins, S蛋白)，在感染宿主细胞过程中起关键作用。S蛋白上存在人血管紧张素转换酶2 (angiotensin converting enzyme 2, ACE2)受体结合域(ACE2蛋白在全身都能表达，但在呼吸道上皮细胞、肺部I型和II型肺泡细胞、口腔、肾脏、睾丸和肠道中表达较高)，当S蛋白与ACE2蛋白结合时，可激活S蛋白的融合机制，促使病毒膜与宿主细胞膜融合，使得病毒RNA基因组进入宿主细胞并开始复制。除此之外，还有假设提出ACE2蛋白在COVID-19疾病严重程度——特别是肺损伤——中也发挥了额外的作用。通常，ACE2蛋白对过度炎症(在某些病例中称为“细胞因子风暴”)有一定保护作用。但ACE2被SARS-CoV-2结合并内化后，无法履行自己的功能。然而，炎症的增加则引发肺局部血管性水肿，并可能导致急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)。

由于这条途径在病毒感染及其症状严重程度方面具有重要作用，当前关于SARS-CoV-2中和单克隆抗体的研究主要集中于如何靶向S蛋白ACE2受体结合域，阻断病毒与宿主细胞上的ACE2结合。首个针对COVID-19的单克隆抗体bamlanivimab已于2020年6月进行了人体测试，中期结果显示，与安慰剂相比，单克隆抗体或许可以减轻患者的症状并减少住院人数，同时也具有良好的安全性。

此外，也有研究关注过去已经建立的免疫调节单克隆抗体在控制细胞因子风暴方面的作用，如IL-6和IL-1受体拮抗剂(tocilizumab, sarilumab; canakinumab, RPH-104) 和靶向激肽释放酶(kallikrein)的单克隆抗体 (例如lanadelumab)。

2020年8月，COVID-19康复者血浆获得FDA的紧急使用授权 (emergency use authorization , EUA)——可用于治疗具有免疫抑制疾病或接受免疫抑制治疗的COVID-19患者。此后，有多种针对COVID-19的单克隆抗体获得了美国或韩国监管机构的紧急使用授权(emergency use authorization, EUA)(表1)，另有多种单克隆抗体正在进行3期临床试验评估或正在寻求EUA。

下文描述的单克隆抗体的用途和疗效不尽相同，有些用于预防，有些用于防止患者病情加重，有些可以对付新冠病毒的新变异株，如新近获批的Bebtelovimab可以中和奥密克戎的三种亚型，有些则不能，详见下文。

还有不少单抗也正在不同的临床环境、不同目标人群、不同治疗阶段(预防、早期或晚期)中进行测试。此外，研发中的单抗除了靶向新冠病毒S蛋白ACE2受体结合域之外，在恒定区Fc片段也存在多种设计，旨在增强或消除效应器功能，提高单抗半衰期，使产品更适用于单一疗法或单克隆抗体鸡尾酒(mAbs cocktails)疗法等。这些试验的成功与否将是更多抗新冠病毒的单克隆抗体开发和应用的关键。

生命奥秘电子杂志

表1. 获得美国或韩国监管机构紧急使用授权(EUA)用于COVID-19治疗/预防的单抗

使用授权时间	名称	公司	对象/用途	备注
2022年2月11日	Bebtelovimab	礼来公司(Eli Lilly and Company)	用于治疗SARS-CoV-2病毒检测结果阳性、且有发展为严重COVID-19(包括住院或死亡)高风险的成人和儿童患者(12岁及以上、体重不低于40公斤)的轻至中度COVID-19，以及FDA批准或授权的COVID-19其他治疗方案无法获得或在临床上不合适的患者。	美国EUA
2021年12月8日	EVUSHELD™ (tixagevimab 和 cilgavimab)	阿斯利康制药有限公司 (AstraZeneca Pharmaceuticals LP，AstraZeneca)	用于紧急使用，作为暴露前预防措施，预防成人和儿童(12岁及以上，体重不低于40公斤)感染COVID-19。	美国EUA
2021年9月17日	Regkirona™ (Regdanvimab)	赛尔群公司 (Celltrion Inc.)	用于治疗至少有一种潜在疾病(肥胖、心血管疾病、慢性肺病、糖尿病、慢性肾病、慢性肝病和使用免疫抑制剂)的老年(50岁以上)患者的轻度COVID-19，以及成人患者的中度COVID-19。	韩国EUA
2021年6月24日	Actemra (Tocilizumab)	葛兰素史克公司 (GlaxoSmithKline LLC’s, GSK)	用于接受全身皮质类固醇治疗并需要补充氧气、无创或有创机械通气或体外膜肺氧合(ECMO)的住院成人和儿科患者(2岁及以上)的COVID-19治疗。	美国EUA
2021年5月26日	sotrovimab	葛兰素史克公司 (GlaxoSmithKline LLC’s, GSK)	用于治疗SARS-CoV-2病毒检测结果阳性、且有发展为严重COVID-19(包括住院或死亡)高风险的成人和儿童患者(12岁及以上、体重不低于40公斤)的轻至中度COVID-19。	美国EUA
2021年2月9日	bamlanivimab和 etesevimab 联合使用	礼来公司(Eli Lilly and Company)	用于治疗SARS-CoV-2病毒检测结果呈阳性，且有发展为严重COVID-19(包括住院或死亡)高风险的成人和儿童患者的轻至中度COVID-19。	美国EUA
2020年11月21日	REGEN-COV (casirivimab 和 imdevimab联合使用)	再生元制药(雷杰纳荣制药)公司(Regeneron Pharmaceuticals, Inc. REGN)	用于治疗SARS-CoV-2病毒检测结果呈阳性，且有发展为严重COVID-19(包括住院或死亡)高风险的成人和儿童患者的轻至中度COVID-19。	美国EUA

资料来源：美国FDA网站https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/mcm-legal-regulatory-and-policy-framework/emergency-use-authorization#coviddrugs
及Yahiya Y. Syed. (2021) Regdanvimab: First Approval. *Drugs*, 81: 2133–2137.

生命奥秘医学杂志

二、单克隆抗体治疗新冠病毒的最新进展

1. 单克隆抗体在新冠病毒感染治疗中的地位和重要性

近年来，全球范围内COVID-19病例数量持续增加和治疗方案相对短缺的矛盾，已造成卫生系统的负担。尽管许多关于COVID-19治疗的研究正在开展，但到目前为止，只有少数疗法显示出效果，包括：在轻度病例中采用氧疗；在重度病例中采用有创机械通气或体外膜肺氧合(ECMO)；在接受通气和抗病毒药物瑞德西韦(核苷类似物)治疗的患者中，除了使用糖皮质激素外，支持性护理仍然是仅有的治疗选择。

各国研究者正以前所未有的速度研发各种控制SARS-CoV-2感染的方法，包括疫苗、单克隆抗体、寡核苷酸、多肽、干扰素、小分子药物，以及利用现有的治疗其他疾病的药物对抗新冠病毒。在人体免疫系统中，抗体介导的体液反应对于预防病毒感染至关重要，而中和单克隆抗体，根据其设计靶点，既可用于阻止疾病进展，也可用于暴露人群的临时预防，兼有预防和治疗的功能。而且，单抗仅针对单一的、预先确定的表位，相对于多克隆抗体，引起不良事件(Adverse events, AE)的概率也低，是对抗病毒感染十分有效的武器。

自2020年11月以来，若干独立进化的新冠病毒变异株的出现引起了人们的关注。由于变异株可能对病毒传播、疾病严重程度或免疫逃逸能力存在深刻的影响，世界卫生组织(World Health Organization, WHO)已将其中五种指定为需要关注的SARS-CoV-2变异株(Variants of concern, VOC)，即阿尔法、贝塔、伽马、德尔塔和奥密克戎(表2)。针对病毒变异株不断出现这一现状，开发应用单克隆抗体鸡尾酒疗法，可能是对某些毒株更加有效的策略，更有可能抵御突变带来的免疫逃逸。

单克隆抗体在COVID-19预防和治疗方面的种种优势，以及全球范围内对可用疗法的迫切需求共同促进了SARS-CoV-2中和单抗的快速研发。尽管面临各种挑战，基于单克隆抗体的靶向免疫疗法仍为防治COVID-19带来了希望。

生命奥秘电子杂志

表2. 被WHO定义为需要关注的SARS-CoV-2变异株

WHO 命名	Pango 谱系命名•	GISAID 进化命名	Nextstrain 命名	增加的氨基酸变化监测	最早记录样本	定义日期
Alpha (阿尔法)	B.1.1.7	GRY	20I (V1)	+S:484K, +S:452R	英国，2020年9月	2020年12月18日
Beta (贝塔)	B.1.351	GH/501Y.V2	20H (V2)	+S:L18F	南非，2020年5月	2020年12月18日
Gamma (伽马)	P.1	GR/501Y.V3	20J (V3)	+S:681H	巴西，2020年11月	2021年1月11日
Delta (德尔塔)	B.1.617.2	GK	21A, 21I, 21J	+S:417N, +S:484K	印度，2020年10月	VOI: 2021年4月4日, VOC: 2021年5月11日
Omicron* (奥密克戎)	B.1.1.529	GR/484A	21K, 21L, 21M	+S:R346K, +S:L452R, +S:F486V	多国，2021年11月	VUM: 2021年11月24日, VOC: 2021年11月26日

资料来源：https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/

生命奥秘电子杂志

2. 用于治疗新冠病毒感染的单克隆抗体产品的种类及其疗效

2.1用于新冠病毒治疗的单克隆抗体种类

新冠疫情的爆发彻底改变了临床试验的设计和速度，已有多种单抗产品开展了临床试验。Davide Corti等人统计了截至2021年6月的临床试验结果，将已有的COVID-19单抗按照用途分为早期治疗、晚期治疗和预防3类，包括已经获得EUA和尚在临床试验阶段的产品(图 2)。

截至2021年6月，获得美国或韩国监管机构EUA的几种单抗产品，都是用于COVID-19高危人群的早期治疗的(图2)，临床试验数据显示了这些单抗对早期病人的作用，而且不同的单抗或单抗组合，对一些病毒变异株也有作用(具体疗效将在下一节详述)。这些数据对于尚在测试阶段的COVID-19早期治疗单抗来说，也提供了一些保证，即类似单抗或单抗组合也有可能对不断进化的病毒变异株起效。

对于COVID-19晚期治疗来说，虽然抗病毒单抗在感染晚期的疗效一向比较有限，而且在COVID-19的晚期，病毒复制已经减少，疾病过程主要由宿主反应驱动(造成机体免疫失调和潜在合并症的恶化)，单抗的治疗效果可能不明显。但一方面，随着具有显著效力的抗体的发现，这种情况正在发生变化，例如人们已成功使用单克隆抗体治疗埃博拉病毒病。另一方面，住院患者成功使用恢复期血浆治疗的例子，也为评估单抗治疗晚期患者的潜力提供了依据。

在COVID-19的预防上，单克隆抗体可单独使用或作为疫苗的补充。单抗可能为高风险个体(例如老年人和患有合并症的个体或免疫功能低下的个体)提供额外保护，也可能在发生SARS-CoV-2抗原漂移的情况下，补充疫苗功效。

虽然，从作用机制看COVID-19的所有单克隆抗体被定义为中和抗体，但体内病毒中和的概念复杂且使用广泛，主要分为以下两个方面。

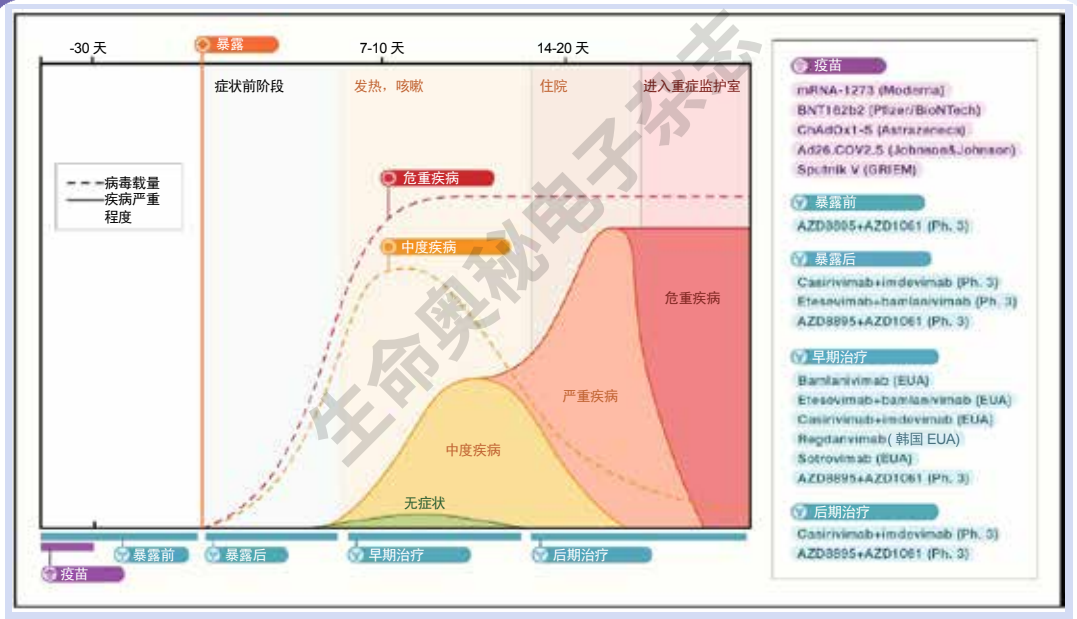
一种机制是阻断靶细胞感染。大多数COVID-19的单抗可通过靶向新冠病毒S蛋白受体结合区域(receptor-binding domain, RBD)上的受体结合结构域(receptor-binding motif, RBM)来阻断病毒与ACE2的结合，从而阻止SARS-CoV-2进入细胞(图3)。在某些情况下，与 RBM结合的单抗还可以提前触发促进细胞融合的S蛋白构象变化，致其失活。这种机制或许具有改变单抗促进效应器功能的能力。最近的一项研究表明，在膜凝集素存在的情况下，非RBM单抗S309有效阻断了SARS-CoV-2通过结合ACE2进入细胞，并抑制了细胞间融合。可见，非RBM单抗也可通过干扰与ACE2的结合和阻止病毒融合所需的S蛋白结构重排来阻断病毒感染。

另一种机制是通过Fc依赖的效应器功能清除感染。效应器功能与SARS-CoV-2单抗的中和作用之间具有何种关系尚不十分明确，甚至在某些情况下还可能是有害的，例如会增强炎

生命奥秘电子杂志

症并加重相关疾病。不过，单抗也可以通过效应器功能招募免疫细胞和补体，促进表面存在S蛋白的感染细胞的清除，促进吞噬作用并消除病毒粒子。单抗参与形成的免疫复合物有助于增强病毒抗原向 CD^{4+}和CD^{8+} T细胞递呈，这也可能有助于控制病毒感染。由于效应功能在新冠病毒防治中的利弊最初尚不确定，不同的研究团队在选择Fc形式用于临床开发时采用了不同的策略。既有经过工程改造以去除或减少单抗效应器功能的，也有采用野生型IgG1(REGN-COV2)或半衰期延长的Fc版本的。

总之，不同类别的单抗可通过多种不同的机制发挥抗病毒作用，这些机制在不同的预防或治疗环境中可能起到不同的作用。具体效果还有待于各阶段的临床研究进行评估。



生命奥秘电子杂志

图2. COVID-19的预防和治疗进展。紫色代表疫苗，蓝色代表基于单克隆抗体的预防或治疗方式(包括已经研制成功或正在开发过程中的)。其他治疗方式未显示。Ph. 3: 3期临床试验；GRIEM: Gamaleya流行病与微生物学研究中心。
图片来源：Davide Corti, Lisa A. Purcell, Gyorgy Snell, *et al*. (2021) Tackling COVID-19 with neutralizing monoclonal antibodies Mechanisms of action of COVID-19. *Cell*, 184(12): 3086-3108. doi: 10.1016/j.cell.2021.05.005.

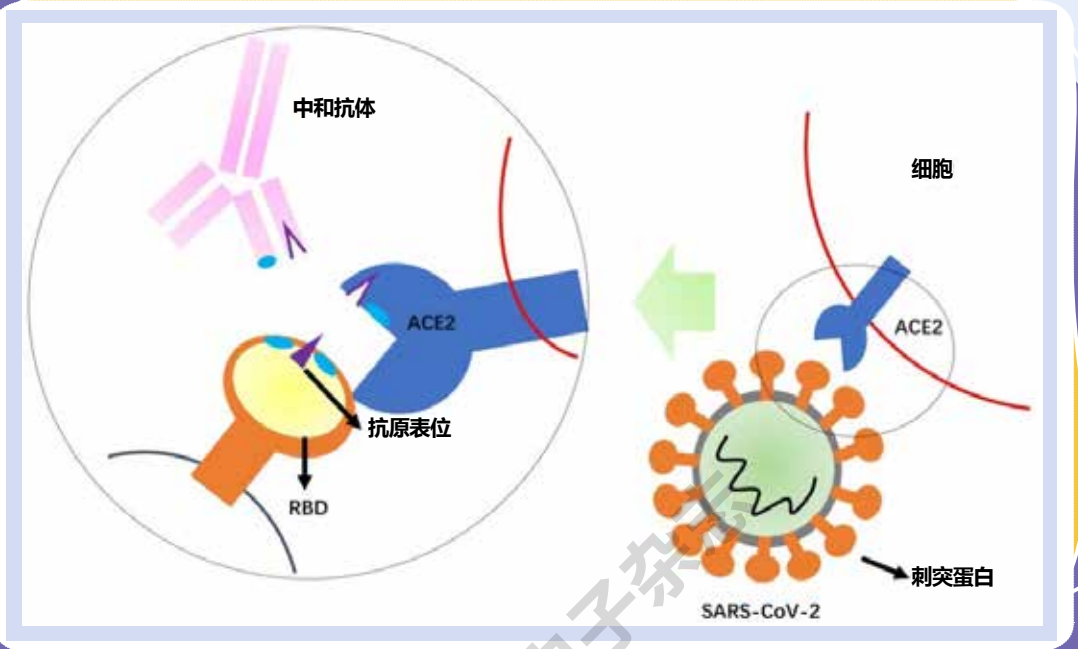


图3. 中和抗体阻断病毒感染细胞的示意图。中和抗体与受体(ACE2)的竞争，以结合到SARS-CoV-2 Spike蛋白的受体结合域(RBD)。RBD的突出部分(紫色)既是ACE2受体结合位点，也是抗体靶向的抗原表位。
图片来源：Guangyu Zhou, Qi Zhao. (2020) Perspectives on therapeutic neutralizing antibodies against the Novel Coronavirus SARS-CoV-2. *Int. J. Biol. Sci*, 16(10): 1718-1723. doi: 10.7150/ijbs.45123

生命奥秘电子杂志

2.2 用于治疗新冠病毒感染的单克隆抗体的疗效评估

为了评估SARS-CoV-2中和单克隆抗体(mAbs)治疗COVID-19的有效性和安全性，Kreuzberger N等人通过筛选，确定了六个随机对照试验(randomized controlled trials, RCTs)进行研究分析，共涉及17495名随机参与者，包括6项试验：ACTIV-3；BLAZE-1 (2期)和BLAZE-1 (3期)；COMET-ICE；Eom 2021；RECOVERY；Weinreich (1/2期)和Weinreich (3期))。涉及的病例类型和单克隆抗体如表3。

表3. 随机对照试验信息

随机对照试验(RCT)	病例类型	单克隆抗体
BLAZE-1(2期) BLAZE-1(3期)	门诊病例	bamlanivimab或bamlanivimab与etesevimab联合治疗
COMET-ICE	门诊病例	sotrovimab
Eom 2021	门诊病例	regdanvimab
Weinreich (1/2期) Weinreich(3期)	门诊病例	casirivimab和imdevimab的联合治疗(商品名REGN-COV2)
ACTIV-3	住院病例	bamlanivimab
RECOVERY	住院病例	casirivimab和imdevimab联合治疗

内容来源：Kreuzberger N, Hirsch C, Chai KL, *et al*. (2021) SARS-CoV-2-neutralising monoclonal antibodies for treatment of COVID-19. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Issue 9. Art. No.: CD013825. DOI: 10.1002/14651858.CD013825.pub2.

生命奥秘电子杂志

2.21 门诊病例研究

证据表明，与安慰剂相比，不同剂量的bamlanivimab可能降低门诊病人——根据WHO分级表为轻度病例——的住院人数或死亡人数(表4)，尽管置信区间包括了收益和损害。不同剂量的bamlanivimab对不良事件的发生和病毒清除几乎没有影响。由于该研究内统计到的严重不良事件的数量太少，难以据此做出判断。而且，由于上述数据仅来自一项研究，事件数量少且置信区间宽，数据的精确程度并不高，所有证据都应谨慎解释。

对于单抗组合bamlanivimab和etesevimab在轻度病例中的作用，证据显示了与bamlanivimab相似的作用模式。联合用药可以减少门诊病例的住院人数(表5)，但对不良事件的发生几乎没有影响。在该研究中，因为没有死亡病例，故无法评估死亡率，而且严重不良事件的数量太少也无法做出判断。该研究的其他预期结果未报告。与仅用bamlanivimab作用于轻度COVID-19病例的研究相似，数据仅来自一项小型研究，精确度不高，因此结论也被研究者认为并不十分确定。

关于多剂量casirivimab和imdevimab与安慰剂之间的比较，虽然有3期临床试验数据，但因为涉及的参与者存在若干不确定性，研究者仅基于1/2期数据进行总结。数据提示，Casirivimab/imdevimab可以减少门诊病例的住院人数(表6)，然而置信区间包括收益和损害。关于对3-4级不良事件和严重不良事件的影响，由于不良事件数量太少，无法进行判断。在研究的1/2期部分没有报告其他结果。同样，由于数据精确度不高，结论也应该被认为是不十分确定的。

Sotrovimab与安慰剂相比，可以减少门诊病例的氧疗、住院或死亡人数(表7)、不良事件(3-4级和严重)的发生，尽管置信区间包括了收益和损害。由于报告的死亡率、有创机械通气(invasive mechanical ventilation, IMV)需求事件太少，无法对其效果进行判断。而且对这一比较的数据也应谨慎解释，因为也是仅来自一项小研究，事件数量少且置信区间宽。

证据表明，与安慰剂相比regdanvimab在40或80mg/kg的剂量时都可以减少住院人数，80mg /kg剂量的regdanvimab还可以减少不良事件(表8)，尽管置信区间包括了收益和损害。相反，regdanvimab有可能增加3级不良事件，当然置信区间也包括收益和损害。在第15天时，regdanvimab可能对病毒清除几乎没有影响。因为相关事件数量很少或没有，研究者也无法评估死亡率、IMV需求或死亡人数、严重不良事件及重症监护病房(ICU)的收治情况。由于样本量小，事件数量少，数据都必须谨慎解读。

生命奥秘电子杂志

表4. Bamlanivimab在COVID-19门诊患者(无症状和轻度疾病)中的应用，结果:住院或死亡。

研究或分组	Bamlanivimab 或 bamlanivimab 和 etesevimab联合使用		对照		相对危险度(Risk Ratio)
	事件	总数	事件	总数	M-H分层法,随机效应模型, 95%置信区间
BLAZE-1 (2期, 0.7g)	1	101	9	156	0.17 [0.02 , 1.33]
BLAZE-1 (2期, 2.8g)	2	107	9	156	0.32 [0.07 , 1.47]
BLAZE-1 (2期, 7.0g)	2	101	9	156	0.34 [0.08 , 1.56]

内容来源：Kreuzberger N, Hirsch C, Chai KL, *et al*. (2021) SARS-CoV-2-neutralising monoclonal antibodies for treatment of COVID-19. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Issue 9. Art. No.: CD013825. DOI: 10.1002/14651858.CD013825.pub2.

生命奥秘电子杂志

表5. Bamlanivimab/etesevimab在COVID-19门诊患者(无症状和轻度疾病)中的应用，结果:住院或死亡。

研究或分组	bamlanivimab / etesevimab		对照		相对危险度(Risk Ratio)
	事件	总数	事件	总数	M-H分层法,随机效应模型, 95%置信区间
BLAZE-1 (3期)	11	518	36	517	0.30 [0.16 , 0.59]

内容来源：Kreuzberger N, Hirsch C, Chai KL, *et al*. (2021) SARS-CoV-2-neutralising monoclonal antibodies for treatment of COVID-19. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Issue 9. Art. No.: CD013825. DOI: 10.1002/14651858.CD013825.pub2.

表6. Casirivimab/imdevimab在COVID-19门诊患者(无症状和轻度疾病)中的应用，结果:住院或死亡。

研究或分组	casirivimab/imdevimab		对照		相对危险度(Risk Ratio)
	事件	总数	事件	总数	M-H分层法,随机效应模型,95%置信区间
Weinreich (1/2期, 2.4g)	2	215	5	231	0.43 [0.08 , 2.19]
Weinreich(1/2期, 8.0g)	1	219	5	231	0.21 [0.02 , 1.79]

内容来源：Kreuzberger N, Hirsch C, Chai KL, *et al*. (2021) SARS-CoV-2-neutralising monoclonal antibodies for treatment of COVID-19. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* Issue 9. Art. No.: CD013825. DOI: 10.1002/14651858.CD013825.pub2.

生命奥秘电子杂志

表7.Sotrovimab在COVID-19门诊患者(无症状和轻度疾病)中的应用，结果:住院或死亡/严重不良事件。

研究或分组	Sotrovimab		对照		相对危险度(Risk Ratio)
	事件	总数	事件	总数	M-H分层法,随机效应模型,95%置信区间
COMET-ICE(住院或死亡)	3	291	21	292	0.14 [0.04 , 0.48]
COMET-ICE(严重不良事件)	7	430	26	438	0.27 [0.12 , 0.63]

内容来源：Kreuzberger N, Hirsch C, Chai KL, *et al*. (2021) SARS-CoV-2-neutralising monoclonal antibodies for treatment of COVID-19. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Issue 9. Art. No.: CD013825. DOI: 10.1002/14651858.CD013825.pub2.

表8.Comparison在COVID-19门诊患者(无症状和轻度疾病)中的应用，结果:住院或30天死亡/不良事件(所有级别)。

研究或分组	regdanvimab		对照		相对危险度(Risk Ratio)
	事件	总数	事件	总数	M-H分层法,随机效应模型,95%置信区间
Eom 2021 (40 mg/kg) (住院或30天死亡)	4	101	9	103	0.45 [0.14 , 1.42]
Eom 2021 (80 mg/kg) (住院或30天死亡)	5	103	9	103	0.56 [0.19 , 1.60]
Eom 2021 (40 mg/kg) (所有级别不良事件)	31	105	34	110	0.96 [0.64 , 1.43]
Eom 2021 (80 mg/kg) (所有级别不良事件)	27	110	34	110	0.79 [0.52 , 1.22]

内容来源：Kreuzberger N, Hirsch C, Chai KL, *et al.* (2021) SARS-CoV-2-neutralising monoclonal antibodies for treatment of COVID-19. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* Issue 9. Art. No.: CD013825. DOI: 10.1002/14651858.CD013825.pub2.

生命奥秘电子杂志

2.22 住院病例研究

根据临床试验的数据，研究者并不确定 bamlanivimab 是否对住院的中重度 COVID-19 病例的死亡率和严重不良事件有影响。与安慰剂相比，它可能会增加 3-4 级不良事件(表9)，但似乎对存活出院、无创通气(non-invasive ventilation, NIV) 或 IMV 需求、死亡以及持续恢复几乎没有影响。产生的神经功能障碍、血栓栓塞和肾功能衰竭的事件数量太少，无法判断。由于研究的精确性不高，研究者对证据的确定性也很低。又由于研究持续时间较短，研究者对 NIV 或 IMV需求的证据的确定性也进一步降低。研究报告中关于90天死亡率和严重不良事件 (serious adverse events, SAE) 的结果表明，血清反应阴性的参与者与血清反应阳性参与者之间的效果存在基础水平上的差异；对于血清反应阴性的参与者，作用效果可能有利于bamlanivimab，在血清反应阳性的参与者中则观察到相反的趋势。

关于casirivimab / imdevimab研究的证据表明(表10)，与常规治疗相比，在完全随机队列中，8.0 g剂量的治疗对全因死亡率、临床进展至IMV或死亡、存活出院、血栓事件和肾衰竭及透析需求可能几乎没有影响。由于偏倚风险高，研究者对证据的确定性为中等。与ACTIV-3组一致，研究者仅在观察血清反应阴性参与者的基础水平时，发现了效果，而在已经血清转化或状态未知的参与者中没有发现效果。

生命奥秘电子书

表9. Bamlanivimab在COVID-19住院患者(中度和重度疾病)中的应用，结果:30天不良事件(3-4级)。

研究或分组	Bamlanivimab		对照		相对危险度(Risk Ratio)
	事件	总数	事件	总数	M-H分层法,随机效应模型,95%置信区间
ACTIV-3	37	163	27	151	1.27 [0.81 , 1.98]

内容来源：Kreuzberger N, Hirsch C, Chai KL, *et al*. (2021) SARS-CoV-2-neutralising monoclonal antibodies for treatment of COVID-19. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* Issue 9. Art. No.: CD013825. DOI: 10.1002/14651858.CD013825.pub2.

表10. casirivimab/imdevimab在COVID-19住院患者(中度和重度疾病)中的应用，结果:30天死亡等。

研究或分组	casirivimab/imdevimab		对照		相对危险度(Risk Ratio)
	事件	总数	事件	总数	M-H分层法,随机效应模型,95%置信区间
RECOVERY(30天死亡)	944	4839	1026	4946	0.94 [0.87 , 1.02]
RECOVERY(IMV或28天死亡)	1089	4556	1151	4642	0.96 [0.90 , 1.04]
RECOVERY(30天存活出院)	3375	4839	3413	4946	1.01 [0.98 , 1.04]
RECOVERY(30天血栓事件)	249	4839	248	4946	1.03 [0.86 , 1.22]
RECOVERY(30天肾衰或需透析)	203	4783	201	4887	1.03 [0.85 , 1.25]

内容来源：Kreuzberger N, Hirsch C, Chai KL, *et al*. (2021) SARS-CoV-2-neutralising monoclonal antibodies for treatment of COVID-19. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* Issue 9. Art. No.: CD013825. DOI: 10.1002/14651858.CD013825.pub2.

生命奥秘电子杂志

2.23 治疗新冠病毒感染的单克隆抗体产品对病毒变异株的疗效

随着时间的推移，新冠病毒与原始毒株相比发生了变化。 其中一些变化使病毒对中和抗体的抵抗力增加，从而导致bamlanivimab单药治疗 EUA 被撤回。

BLAZE-1(2期)在检测病毒株时，613名参与者中只有2名检测到变异株。而ACTIV-3 bamlanivimab的登记则于2020年10月停止，这个时间在变异株更广泛传播和报告之前。因此，这些早期研究的结果可能主要适用于野生型毒株。值得注意的是，经检测发现贝塔、伽马、德尔塔和伊普西龙变异株已显示出对bamlanivimab的耐药性。Etesevimab虽对阿尔法和伊普西龙变异株的活性降低，但对贝塔和德尔塔变异株仍保持活性。

在对sotrovimab的研究中，没有对参与者的病毒变异株进行评估。体外研究表明，sotrovimab可能对阿尔法、贝塔、伽马和伊普西龙变异株仍然有效。对regdanvimab的研究没有评估参与者感染的病毒株。体外实验中，regdanvimab对伽马变异株保持效力，但与贝塔和伊普西龙变异株的结合减少。

RECOVERY和 Weinreich(1/2期)/Weinreich(3期)没有明确评估其参与者感染病毒的变异株。当然，RECOVERY登记时的主要毒株是英国的 B1.1.7 (阿尔法) 变异株，它没有显示出对casirivimab/imdevimab的耐药性。一般而言，imdevimab和 casirivimab/imdevimab组合对阿尔法、贝塔、伽马、德尔塔和伊普西龙变异株的作用并未减弱。然而，单独的casirivimab对贝塔和德尔塔变异株的活性较低。

最近出现的奥密克戎变异株包含多个S蛋白区域的突变，研究者发现大部分靶向S蛋白RBM结构域的单克隆抗体在体外失去了对奥密克戎的中和活性，但也有小部分单克隆抗体可通过识别RBM以外位点中和奥密克戎。Sandile Cele等人的研究发现，在感染过病毒且接种了疫苗的人群中，对奥密克戎的中和水平，接近于未感染病毒只接种疫苗的人群，对原始毒株的中和水平。这提示了疫苗接种和病毒感染(或增强疫苗接种)相结合有可能为有症状感染提供保护。这部分解释了在南非辉瑞BNT162b2疫苗的接种看上去极大地降低了奥密克戎感染导致的住院风险。Sho Iketani等人在对已获授权的19种单克隆抗体进行实验后，发现sotrovimab保留了对奥密克戎变异株BA.1和BA.1+R346K亚型的中和活性，但对BA.2亚型的活性下降了约27倍；cilgavimab及其与tixagevimab的组合对BA.2亚型仍有活性，但这种抗体组合仅被授权用于预防感染；只有最近获批的bebtelovimab能够充分治疗奥密克戎变异株的全部3种亚型(BA.1，BA.1+R346K和BA.2)。随着COVID-19变异株的不断出现，治疗选择越来越少，必须通过制定新的策略，以遏制这种不断演变的病原体。

总的来说，在病毒变异株不断出现并发生免疫逃逸的情况下，针对不同位点设计的单克隆抗体的联合治疗可能更适用。因为其中和范围更广，病毒逃逸的可能性更小。

生命奥秘电子杂志

2.24 单抗疗效评估对临床实践的指导意义

在上述评估中，由于每项比较的证据仅来自一个对照试验，研究者将证据的确定性评为低。除了casirivimab/imdevimab与住院患者的常规护理间的比较为中等确定性证据之外，所有比较确定性都不高。因此，已确定的证据大多不足以就任何特定单克隆抗体的治疗以及应该使用的疾病阶段得出有意义的结论。对于门诊患者(无症状或轻度疾病)，研究者也无法确定，与安慰剂相比，bamlanivimab、bamlanivimab/etesevimab、casirivimab/imdevimab、sotrovimab和regdanvimab的组合的有效性和安全性。

尽管单独使用bamlanivimab或将bamlanivimab和etesevimab联合使用，以及对casirivimab/imdevimab、sotrovimab和regdanvimab的使用都可能会减少住院或死亡的发生，但有关患者相关结果(如死亡率、生活质量和严重不良事件)的信息不是完全缺乏就是无法确定，而不良事件的数据，也因其类型或抗体剂量等因素而异，难以进行对比研究。研究者承认真实的效果可能与报道的效果有很大差异。对于住院患者(中重度疾病)，与安慰剂相比，bamlanivimab对治疗结果的影响可能很小或没有影响，但有可能增加严重症状和3-4级不良事件的发生。Casirivimab/imdevimab可能对死亡率、有创机械通气(IMV)进展和在30天内存活出院没有影响。研究中的亚组分析表明，亚组值得进行进一步研究。

生命奥秘电子杂志

热点 · 频道
www.LifeOmics.com

三、单克隆抗体治疗新冠病毒感染目前面临的挑战及应对策略

1. 单克隆抗体治疗新冠病毒感染面临的主要挑战

单克隆抗体治疗新冠病毒已取得了一系列进展，但仍面临各种挑战。例如，在目前包括冠状病毒在内的各种病毒感染病例的治疗中，抗体增强反应 (antibody-dependent enhancement of disease, ADE) 引起了人们的关注——ADE有可能通过Fc受体介导的途径增加病毒对细胞的感染；伴随各种新冠病毒变异株出现的免疫逃逸现象，导致已有抗体中和效力减弱甚至失效；已有单抗的有效性和安全性还有待于进一步研究明确；当前关于新冠病毒治疗已发表和正在进行中的各类研究数量庞大，信息浩繁，如何从中快速有效地梳理出关键信息，用于指导临床实践或开展进一步研究也是一项富有挑战的工作。

ADE已在四十多种病毒中发现，它对利用抗体治疗病毒感染有一定负面作用。这种效应首先在登革热病毒中被发现，此后也在冠状病毒:SARS-CoV和MERS-Cov中观察到。ADE的一个常见机制是抗体通过Fc受体(Fc receptor, FcR)促使病毒进入宿主细胞(图4)，这个机制依赖的FcR主要分布在免疫细胞上，是针对抗体Fc部分的受体。在这个机制中，病毒表面蛋白与抗体结合形成病毒抗体复合物，该复合物通过抗体Fc部分与宿主细胞表面的FcR相互作用，加强病毒的粘附。ADE的作用存在两面性，一方面它会损害免疫细胞，放大感染，引发有害的免疫病理反应。另一方面则是有利的，它可以促进抗原递呈和保护性免疫反应。究竟ADE在COVID-19单抗疗法中扮演什么角色，将有待于针对 COVID-19进行的各种单抗的临床试验结果分析来揭示。

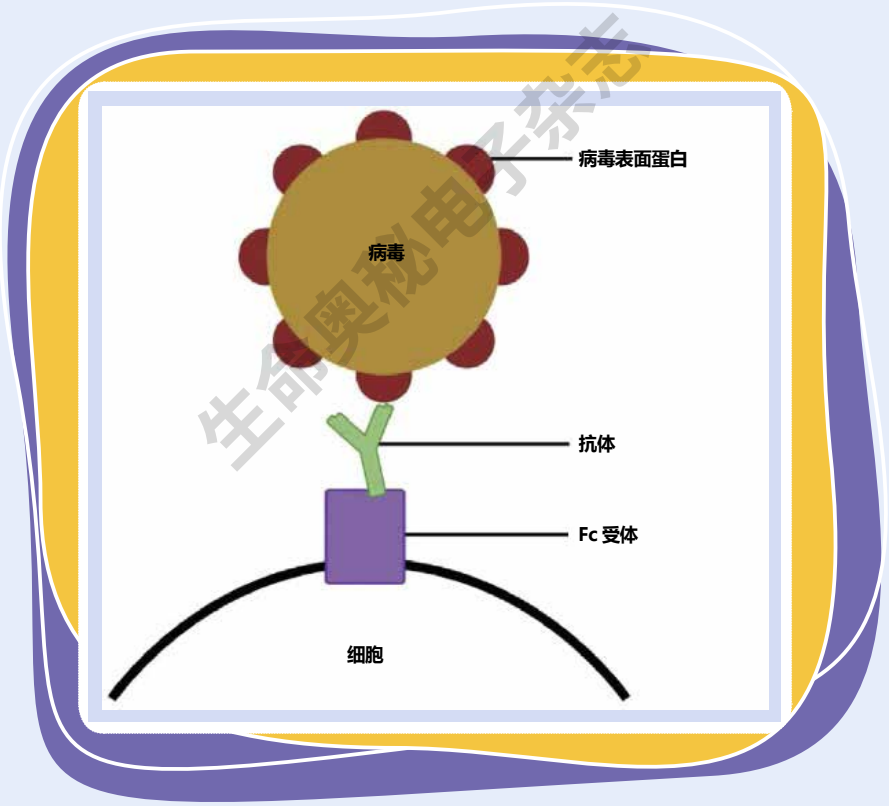
世卫组织迄今已将五种变异株指定为需要关注的SARS-CoV-2变异株(Variants of concern， VOC)(表2)。虽然奥密克戎变异株正在全球迅速传播，但SARS-CoV-2的演化预计将继续，奥密克戎不太可能是最后一种需要关注的变异株。在对各种变异株的研究中发现，与原始病毒相比，变异株B.1.1.7(阿尔法)的传染性更强，早期证据表明它还会引起疾病严重程度增加。另一种变异株B.1.351(贝塔)也可能具有更强的传染性，且对抗体和一些疫苗显示出抗性。变异体P.1(伽马)也可能降低抗体的中和作用。早期的体外研究结果表明，bamlanivimab可以有效地中和B.1.1.7，却对B.1.351没有作用。在印度发现的B.1.617变异体，由病毒刺突蛋白上的双重突变组成，这些突变可能会降低与单克隆抗体的结合及其中和能力。在奥密克戎变异株的S蛋白处出现了数

生命奥秘电子杂志

量可观的变异，标志SARS-CoV-2发生了前所未有的巨大量级的抗原漂移。流感病毒的抗原漂移被认为是由RNA片段的基因重组引起的，而奥密克戎变异株中突然出现如此大量变异的原因还未明确。因为重组现象是冠状病毒的特征之一，有研究者假设奥密克戎的漂移现象源于在免疫缺陷宿主中大量的病毒复制，当然这种遗传漂移现象也有可能源于人类和啮齿类动物之间的种间传递——至少当前还不能排除这一可能。

目前已发表的对SARS-CoV-2单克隆抗体的研究，对SARS-CoV-2中和单克隆抗体的有效性和安全性尚无定论。目前还有不少研究正在进行中，相关数据的采集和整理工作也在不断推进，预计未来将有新的证据发表，可对现有结果进行补充和完善。

总体来看，目前全球已发表的关于新冠病毒的研究文献数量庞大，而且这一数量还在逐日增加，为更好地把握研究趋势，梳理关键信息，研究人员可能需要借助生物信息学或人工智能工具。



生命奥秘电子杂志

图4. 抗体增强反应机制举例——FcR介导。
图片来源：Jieqi Wen, Yifan Cheng, Rongsong Ling, et al. (2020) Mechanisms of antibody-dependent enhancement. *International Journal of Infectious Diseases*, 100: 483-489.

2. 应对当前挑战的策略

针对当前面临的挑战，相关方面的研究已经开展。事实上，ADE的负面作用已成为开发疫苗和抗体的共同挑战。特别是开发疫苗时，因为免疫反应在很大程度上依赖于个体，而每个人都有各自不同的遗传背景。对研发阶段的单抗来说，可以通过对Fc序列进行加工，或采用单克隆抗体混合物等策略，来绕过或抑制ADE；对已有单抗，还可以通过开展各级体外/体内试验以及临床试验评估其ADE风险。

未来的研究的一个方面是SARS-CoV-2变异株对SARS-CoV-2中和单克隆抗体有效性的影响。BLAZE-1 (2期)研究了四种变异株对bamlanivimab和etesevimab的耐药性，随着更多变异株的出现，我们还需要进一步的研究。目前有不少随机对照试验正在进行，对这些研究结果及时进行整理归纳可能会减少以往研究中的不确定性，并可能对SARS-CoV-2中和抗体治疗COVID-19的有效性和安全性做出更好的判断。最近的一项研究表明，在治疗埃博拉病毒和SARS病毒时，使用中和抗体混合物显示出比单个抗体更强的中和作用。这一发现提示采用抗体鸡尾酒方法治疗COVID-19将是提高治疗有效性的一个良好策略。另外，研究针对SARS-CoV-2不同抗原表位的单克隆抗体，开发广谱SARS CoV-2单克隆抗体(如VIR-7831)也对克服病毒免疫逃逸具有重要意义。

对中和抗体敏感度下降的病毒株，除了联合使用几种强效中和抗体来降低其免疫逃逸的可能性，还能通过计算机模拟抗体-抗原复合物来指导治疗性抗体的设计。蛋白质数据库(Protein Data Bank, PDB) 中提供了大量的抗体结构数据(目前大约 2,000 例)。基于这些数据，可以预测抗体结合到病毒表面抗原的相对模型。例如通过识别RBD 结构域和抗体之间作用的关键残基，为针对SARS-CoV-2的疫苗和单克隆抗体设计提供重要建议。通过优化选择抗体和抗原之间反应的关键残基可以提高反应亲和力，因此，最近的几种计算机对接模型已被用于预测 S 蛋白与人类 ACE2或抗体之间的相互作用。这些研究还发现 SARS-CoV特异性CR3022抗体可以交叉作用于SARS CoV-2，但其中和效力尚不确定。

生命奥秘电子杂志

四、未来的前景

1. 新冠病毒流行趋势的分析

综上所述，SARS-CoV-2提高了人们对冠状病毒进化的认识：病毒进入了一个新的进化阶段，其特征是频繁出现变异及传播，影响免疫逃逸，降低疫苗的效力。需要人们特别关注的是，许多低收入国家的基因组监测有限，这可能导致识别新变异株的延迟。为了遏制当前和未来的大流行，科学家呼吁加强国际合作，增加疫苗供应和分享，加快信息交流，并完善有效监测SARS-CoV-2和其他新病毒基因组所需的基础设施以及培养专业人员。

SARS-CoV-2是过去20年内感染人类的第三种致病性新型冠状病毒，这表明未来几十年内极有可能发生其他类型冠状病毒疫情。美国国立卫生研究院最近建议，储备具有广谱活性的单抗应成为针对冠状病毒和其他令人担忧的新型病原体的疫情防范计划的一部分。

生命奥秘电子杂志

2. 单克隆抗体疗法未来发展的方向

受益于过去几年在快速制备人源单抗方面积累的丰富经验，抗病毒单抗在预防和治疗病毒感染疾病中发展很快。最近一两年间，抗感染单克隆抗体在临床应用领域获得的知识比过去20年积累的还要多。为提高已有单抗对控制全球 COVID-19 疫情的贡献，未来可能需要在开展单抗的超大规模生产(这可能需要公共和私营单位之间的合作)、实现无需医院环境的给药途径等方面做更多工作，并促进单克隆抗体的临床应用，以降低整体COVID-19的发病率和死亡率。

目前已有数种单抗获得EUA，这可能是更大规模批准单抗应用或上市的开始。从COVID-19单抗研发中获取的经验也可能会助力相近领域，如推动针对各种病原体(包括细菌、病毒、真菌和寄生虫)单抗的开发，探索

单抗疗法在各种疾病环境中的应用，以及尝试开发更多载体如病毒载体单克隆抗体等。

为了防范未来可能出现其他类型冠状病毒的流行，有必要开发对冠状病毒具有广谱活性的治疗方法或药物。现有的具有广谱活性的单抗也可能在这方面起到一定作用，例如 VIR-7831（来自一名恢复期的SARS患者），具有跨SARS-CoV-1和SARS-CoV-2的活性。有研究者建议在新冠疫情期间完成新的广谱中和单抗的开发和储备，以便将来在新病毒出现时能快速生产，并评估其疗效。

生命奥秘电子杂志

主要参考文献：

1.Zhiqiang Ku, Xuping Xie, Edgar Davidson, *et al*. (2021) Molecular determinants and mechanism for antibody cocktail preventing SARS-CoV-2 escape. *Nature communications* (2021) 12:469 | https://doi.org/10.1038/s41467-020-20789-7

2.Yunlong Cao, Jing Wang, Fanchong Jian, *et al*. (2022) Omicron escapes the majority of existing SARS-CoV-2 neutralizing antibodies. *Nature* 602(7898): 657–663. doi: 10.1038/s41586-021-04385-3

3.Sandile Cele, Laurelle Jackson, David S. Khoury, *et al*. (2022) Omicron extensively but incompletely escapes Pfizer BNT162b2 neutralization. *Nature* 602(7898):654-656. doi: 10.1038/s41586-021-04387-1. Epub 2021 Dec 23.

4.Elisabetta Cameroni, John E. Bowen, Laura E. Rosen, *et al*. (2022) Broadly neutralizing antibodies overcome SARS-CoV-2 Omicron antigenic shift. *Nature* 602(7898):664-670. doi: 10.1038/s41586-021-04386-2. Epub 2021 Dec 23.

5.Lihong Liu, Sho Iketani, Yicheng Guo, *et al*. (2022) Striking antibody evasion manifested by the Omicron variant of SARS-CoV-2. *Nature* 602(7898):676-681. doi: 10.1038/s41586-021-04388-0. Epub 2021 Dec 23.

6.Delphine Planas, Nell Saunders, Piet Maes *et al*. (2022) Considerable escape of SARS-CoV-2 Omicron to antibody neutralization. *Nature* 602(7898):671-675. doi: 10.1038/s41586-021-04389-z. Epub 2021 Dec 23.

7.Juan Li, Shengjie Lai, George F Gao, *et al*. (2021) The emergence, genomic diversity and global spread of SARS-CoV-2. *Nature* 600(7889):408-418. doi: 10.1038/s41586-021-04188-6.

8.Amalio Telenti, Ann Arvin, Lawrence Corey *et al*. (2021) Perspective-After the pandemic: perspectives on the future trajectory of COVID-19. *Nature* 596, 495–504.

9.Kreuzberger N, Hirsch C, Chai KL, *et al*. (2021) SARS-CoV-2-neutralising monoclonal antibodies for treatment of COVID-19. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Issue 9. Art. No.: CD013825. DOI: 10.1002/14651858.CD013825.pub2.

10.Davide Corti, Lisa A. Purcell, Gyorgy Snell, *et al*. (2021) Tackling COVID-19 with neutralizing monoclonal antibodies Mechanisms of action of COVID-19. *Cell*, 184(12): 3086-3108. doi: 10.1016/j.cell.2021.05.005.

11.Yahiya Y. Syed. (2021) Regdanvimab: First Approval. *Drugs* 81:2133–2137

12.Guangyu Zhou, Qi Zhao. (2020) Perspectives on therapeutic neutralizing antibodies against the Novel Coronavirus SARS-CoV-2. *Int. J. Biol. Sci*, 16(10): 1718-1723. doi: 10.7150/ijbs.45123

13.Jieqi Wen, Yifan Cheng, Rongsong Ling, *et al*. (2020) Antibody-dependent enhancement of coronavirus. *International Journal of Infectious Diseases*, 100: 483-489.

14.Asher Mullard. (2021) FDA approves 100th monoclonal antibody product. *Nat Rev Drug Discov*, 20(7):491-495. doi: 10.1038/d41573-021-00079-7.

15.Sho Iketani, Lihong Liu, Yicheng Guo, *et al*. (2022) Antibody evasion properties of SARS-CoV-2 Omicron sublineages. *Nature*. doi: 10.1038/s41586-022-04594-4. Online ahead of print.

生命奥秘电子杂志

特约编辑招聘启事

为了及时收集生命科学最新资讯、提高《生命奥秘》办刊质量，现面向从事生命科学或对这学科有浓厚兴趣的科研人员、学生诚聘特约编辑（兼职）。

职位职责：

独立完成《生命奥秘》专题的策划：对基因组学、蛋白组学、生物信息学和细胞生物学等学科的发展以及生物医学领域相关技术（例如基因诊断技术、干细胞和克隆技术、生物芯片技术等）的应用进行翻译及深入评述。

选题要求内容新颖、评述精辟、注重时效和深入浅出。尤其欢迎以自身系统研究为基础的高水平译述与评论，结合所从事的科研工作提出自己的见解、今后设想或前瞻性展望。

要求：

1.具备基因组学、蛋白组学、生物信息学、细胞生物学等生命科学学科背景；
2.具备良好的生命科学前沿触觉；
3.具备较高的外文文献翻译、编译水平；
4.具备较强的选题策划、资料搜集、组织能力，以及专业稿件撰写能力；
5.具有高级职称；或者拥有（正在攻读）该领域的最高学位。

有意者请将个人简历发送至 editor@lifeomics.com

生命奥秘杂志

GeneCopoeia™ Expressway to Discovery 复能基因 FulenGen 易锦生物 iGeneBio

一、克隆

1、ORF克隆 …… 699元起

2、Next-Day克隆 …… 489元起

二、qPCR系列产品

1、CytoCt™ 细胞裂解直接RT-qPCR 系列 …… 6折起

2、BlazeTaq™ SYBR® mRNA qPCR系列 …… 买一赠一

3、BlazeTaq ™ Probe qPCR Mix …… 买一赠一

4、All-in-One™ miRNA qPCR系列 …… 6折起

5、mRNA引物 …… 6折

6、miRNA引物 …… 8折

三、荧光素酶检测试剂

1、非分泌型 Luc-Pair ™ Luciferase Assay Kits …… 8折加送载体

2、分泌型 Secrete-Pair ™ Luciferase Assay Kits …… 8折

3、同一订单加购 miTarget™ miRNA 靶标（3′ UTR）克隆或 Gluc-ON™ 启动子报告克隆 …… 再享折上9折

四、外泌体解决方案

1、外泌体相关标记慢病毒 …… 7.5折

2、外泌体相关miRNA表达检测阵列 …… 7折

生命奥秘电子杂志

地址：广州科学城揽月路 3 号 F 区 8 楼 (510663) 电话：4006-020-200 020-32068595 邮箱：sales@igenebio.com 网址：www.fulengen.com www.igenebio.com

五、病毒相关产品和服务

1、慢病毒包装小规格 ---- 2000元

2、慢病毒包装大规格 ---- 7折起

3、热门预制慢病毒 ---- 7.5折

- CRISPR 相关预制慢病毒
- 诱导 iPSC 重编程预制慢病毒
- 细胞永生化预制慢病毒
- 外泌体相关标记预制慢病毒

4、AAV包装 ---- 8.5折

- 定制纯化AAV病毒颗粒（12种血清型可选高安全性，高滴度）
- AAV血清型筛选试剂盒

5、病毒包装相关试剂 ---- 任意2件，9.5折；任意3件，8.5折；任意4件或以上7.5折

- 慢病毒包装试剂
- 慢病毒滴度检测试剂
- 慢病毒浓缩试剂
- AAV滴度检测试剂盒
- 支原体检测试剂盒（生物化学发光法/PCR法）

六、细胞株

1、预制稳转株 ---- 8.5折；加送STR鉴定

- Cas9 预制稳转株
- CRISPRa/i预制稳转株
- 荧光素酶+GFP双标签肿瘤细胞预制稳转株
- GFP标记肿瘤细胞预制稳转株
- 细胞结构相关预制稳转株

2、哺乳动物细胞系 ---- 送STR鉴定

七、转染试剂

1、EndoFectin ™ Max ---- 7折

2、EndoFectin ™ Lenti ---- 7折

3、EndoFectin ™ Expi293 ---- 7折

4、CRISPR-Fectin ™ ---- 7折

生命奥秘电子杂志

让科研更高效 让实验更顺利

合办专题专刊
网站广告合作
邮件群发推广
请致电(020)32051255

生命奥秘电子杂志

www.LifeOmics.com