

抗新型冠状病毒中和抗体药物的研究进展[△]

那一凡*,金鹏飞,倪倩,谭琳,陈露露,谭玲[#](北京医院药学部,国家老年医学中心,中国医学科学院老年医学研究院,北京市药物临床风险与个体化应用评价重点实验室(北京医院),北京 100730)

中图分类号 R978

文献标志码 A

文章编号 1672-2124(2022)11-1400-05

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2022.11.027



摘要 新型冠状病毒肺炎疫情在全球范围的持续发展促使人们开展针对该疾病的深入研究,包括治疗药物的研究。中和抗体药物作为一种很有前景的特异性抗病毒药已成功应用于部分病毒感染性疾病的治疗。目前,国际上针对新型冠状病毒(SARS-CoV-2)中和抗体的研发进展十分迅速,已有多个抗体药物获得紧急使用授权。本文主要通过 SARS-CoV-2 中和抗体的作用靶点、药物研究进展以及需要关注的问题与不足等方面进行综述。

关键词 新型冠状病毒;中和抗体;研究进展;临床试验

Progress of Neutralizing Antibodies Against SARS-CoV-2[△]

NA Yifan, JIN Pengfei, NI Qian, TAN Lin, CHEN Lulu, TAN Ling (Dept. of Pharmacy, Beijing Hospital; National Center of Gerontology; Institute of Geriatric Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences; Beijing Key Laboratory of Assessment of Clinical Drugs Risk and Individual Application (Beijing Hospital), Beijing 100730, China)

ABSTRACT The ongoing global development of the COVID-19 epidemic has led to in-depth research on the disease, including therapeutic agents. As a promising specific antiviral agents, the neutralizing antibodies have been successfully applied on some viral infectious diseases. Currently, the development of neutralizing antibodies against SARS-CoV-2 is progressing rapidly internationally, several antibodies have been authorized for emergency use. This paper reviews the effect targets of neutralizing antibodies against SARS-CoV-2, the research progress of drugs, and the problems and shortcomings that need attention.

KEYWORDS SARS-CoV-2; Neutralizing antibody; Research progress; Clinical trials

新型冠状病毒肺炎(COVID-19)正在世界范围内流行。感染新型冠状病毒(SARS-CoV-2)的患者表现出广泛的症状,包括咳嗽、发热、不适、肌痛、胃肠道症状、衰老和嗅觉缺失,部分患者可能在症状出现约1周后迅速进展为急性呼吸窘迫综合征进而导致死亡^[1]。在疾病的治疗方面,尚无特异性针对该病毒的抗病毒药,临床上仍以支持治疗和对症治疗为主。因此,针对 SARS-CoV-2 本身开发相应的抗病毒药仍是当前的主要课题。使用患者恢复期血浆治疗病毒感染,本质上是利用其中所含有的针对感染病毒的中和抗体进行治疗的方法,并已在一些临床应用中证明了该方法的有效性。中和抗体是B淋巴细胞产生的一种能够与病原体(如病毒)表面的抗原结合,从而阻止病原体黏附宿主细胞受体或抑制其感染的免疫球蛋白分子,例如用于乙型肝炎、狂犬病、破伤风等预防和治疗的血清(多克隆抗体),用于呼吸道合胞病毒感染和埃博拉病毒预防和治疗的单克隆抗体,均已在临床试验及临床

使用中显示出一定疗效^[2]。从 COVID-19 患者恢复期血浆获得抗 SARS-CoV-2 抗体,通过相应制备技术获得的中和抗体药物可有效降低 COVID-19 患者体内病毒载量,是一种有望彻底治愈 COVID-19 的手段。目前,全球已有包括我国在内的少数国家研制出该类药物并获批上市^[3-4]。本文试从 SARS-CoV-2 的结构,中和抗体药物的作用机制、临床疗效和需要关注的问题等方面进行总结,以期该类药物的研发和临床应用提供参考。

1 SARS-CoV-2 的结构与中和抗体药物的作用靶点

1.1 SARS-CoV-2 的结构

SARS-CoV-2 是一种单链 RNA 正链包膜 β 冠状病毒,同家族成员还包括严重急性呼吸综合征冠状病毒(SARS-CoV)和中东呼吸综合征冠状病毒(MERS-CoV)。SARS-CoV-2 与 SARS-CoV 基因组序列的同源性约为 79.6%^[4]。在显微镜下, SARS-CoV-2 粒子呈球形,其表面分布凸起的棒状粒子(刺突样蛋白),形状不规则。病毒表面的包膜结构中含有 3 种蛋白,即刺突蛋白(S蛋白)、包膜蛋白(E蛋白)和膜蛋白(M蛋白)。其中,E蛋白和M蛋白在病毒的装配和成熟中发挥关键作用,S蛋白以三聚体形成突起,伸出包膜表面,参与病毒与宿

△ 基金项目:国家重点研发计划项目(No. 2020YFC2008300)

* 药师,硕士。研究方向:医院药学。E-mail: yifan_na@163.com。

[#] 通信作者:主任药师。研究方向:医院药学。E-mail: tanling642003@126.com

主细胞的结合^[5-6]。

1.2 SARS-CoV-2 与受体血管紧张素转换酶 2 (ACE2) 的关系

SARS-CoV-2 表面的 S 蛋白包括 S1 和 S2 2 个亚基, S1 亚基又包含 N-端区 (NTD) 和受体结合部位 (RBD, C-端区), 病毒表面的 RBD 与宿主细胞表面的 ACE2 结合, 决定了病毒的宿主范围和细胞嗜性^[7-8]。S2 亚基包含诱导 SARS-CoV-2 与宿主细胞膜融合过程所需基本结构。由于 S 蛋白在 SARS-CoV-2 感染过程中的关键作用, 目前研发的大部分 SARS-CoV-2 中和抗体都以 S 蛋白为靶点, 通过阻断 RBD 与 ACE2 的结合, 达到中和病毒的目的^[9-10]。

2 抗 SARS-CoV-2 中和抗体药物的分类

2.1 靶点为 S1 亚基的药物

COVID-19 康复者血浆中 SARS-CoV-2 抗体种类众多, 病毒中和活性较高的抗体主要靶向 S1 亚基上的 RBD 靶点, 目前处于临床阶段的 SARS-CoV-2 中和抗体均为针对该靶点的药物^[11]。Ju 等^[12]从 8 例 SARS-CoV-2 感染者的单个 B 细胞中分离并鉴定 206 株特异性单克隆抗体, 并证实其活性与抑制 RBD 和 ACE2 受体的结合相关。Brouwer 等^[13]从 8 例 SARS-CoV-2 感染者中分离出 19 株特异性单抗, 其中对病毒阻断活性最高的 2 株抗体 (半数抑制浓度分别为 0.007 和 0.009 $\mu\text{g/mL}$), 靶点也是 RBD。我国首个抗 SARS-CoV-2 特效药物安巴韦单抗/罗米司韦单抗的作用靶点同样是 S1 亚基的 RBD。

2.2 靶点为 S2 亚基的单抗

尽管已有研究结果表明, COVID-19 康复者血浆存在能与 S2 蛋白结合的抗体^[7]。但有关靶向 S2 亚基的单克隆抗体罕有报道, 这有可能是因为作用于该靶点的抗体数量较少或活性较低。1A9 是一种 S2 亚基靶向的 SARS-CoV-2 中和抗体, Lip 等^[14]对该抗体进行研究后发现, 由于 1A9 可结合 S2 亚单位上的肽重复序列 (HR) 结构域, 而 S2 亚单位又是病毒中不易发生突变的区域 (即高度保守的区域), 因此, 尽管其中和性能较差, 但对于 SARS-CoV-2 的变异毒株可能具有广泛的中和活性。

2.3 靶点为 ACE2 位点以外的中和抗体

该类抗体通过在空间上干扰 ACE2 和 RBD 的相互作用, 达到抑制病毒进入宿主细胞的作用。Barnes 等^[9]发现的 C135 抗体可以 ACE2 位点以外的高度保守表位为靶点, 证明该抗体具有高效的中和 SARS-CoV-2 的作用, 并推测这类抗体可能与其他中和抗体药物产生协同作用。Beddingfield 等^[15]的临床前研究结果显示, C135 和 C144 抗体组合可有效预防 SARS-CoV-2 感染, 阻断恒河猴疾病模型中 COVID-19 的疾病进展, 且呈剂量效应关系。

3 已获批准的中和抗体药物的临床治疗作用

近年来, 单克隆抗体的研制取得了显著进展。从 COVID-19 康复患者中获得特异性 B 细胞, 通过鼠杂交瘤融合技术、单个 B 细胞分选技术、噬菌体展示技术和转基因小鼠技术等抗体筛选技术, 获得大量人源化程度较高的单克隆抗体。由于每例患者都表现出独特的 SARS-CoV-2 中和抗体的生物分布模式, 使得 SARS-CoV-2 抗体的开发更具挑战性^[16]。目前, 大多数

中和抗体正处于研发和临床前研究阶段, 但也有进入 III 期临床试验或已获得国家紧急使用授权的药物。

由美国 LLY 公司与加拿大 Abcellera 公司联合开发的 LY-CoV555 (巴尼韦单抗, bamlanivimab), 是从美国第 1 例康复的 COVID-19 患者血浆中获得的抗 S 蛋白抗体。该药作为世界上首个 SARS-CoV-2 特异性抗体治疗药物, 于 2020 年 11 月 9 日获得美国食品药品监督管理局 (FDA) 用于治疗 COVID-19 的紧急使用授权。Chen 等^[17]的研究共纳入 452 例轻度或中度 COVID-19 患者, 随机分为四组后分别注射单剂量巴尼韦单抗 (700、2 800 和 7 000 mg) 或安慰剂, 测定第 11 日后病毒载量并统计第 29 日患者与 COVID-19 相关的住院或急诊治疗比例。该研究结果显示, 给予巴尼韦单抗治疗的患者住院率 (1.6%) 显著低于安慰剂组 (6.3%), 接受巴尼韦单抗 2 800 mg 剂量治疗的患者病毒载量与安慰剂组相比降低了 3.4 倍, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 但巴尼韦单抗其他剂量组与安慰剂组患者病毒载量的差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 巴尼韦单抗组在治疗期间发生不良反应的患者百分比为 22.3% (69/309), 安慰剂组为 24.5% (35/143), 常见不良反应为腹泻 (3.2%) 和呕吐 (1.6%)。

Cohen 等^[18]关于巴尼韦单抗用于预防 SARS-CoV-2 感染的随机对照试验结果显示, 单次静脉输注巴尼韦单抗 4 200 mg 的受试者在第 57 日的核酸阳性率显著低于安慰剂组 (8.5% vs. 15.2%), 且治疗组未出现死亡病例 (安慰剂组死亡 5 例)。在 1 175 例受试者中, 巴马尼单抗组和安慰剂组的不良反应发生率分别为 20.1% 和 18.9%, 最常见的不良反应为尿路感染。

VIR-7831 (sotrovimab) 是由美国 Vir 公司 (Vir Biotechnology) 和英国 GSK 公司联合开发的全人源 SARS-CoV-2 中和抗体, 其来源于 2003 年严重急性呼吸综合征 (SARS) 康复者体内分离的抗体 S309, 该抗体在结合 S 蛋白的同时并不影响其他抗体与之结合, 相反还能增强其他抗体的中和作用, 并且其结合位点是 S1 亚基中相对保守的位点, 故在很大程度上避免了免疫逃逸, 提高其他中和抗体的治疗作用^[19]。Gupta 等^[20]的临床试验结果显示, 给予轻中度 COVID-19 患者单次输注 sotrovimab (500 mg) 29 d 后, 因疾病进展导致的住院或死亡率显著降低 (相对风险降低 85%, 有统计学意义)。此外值得注意的是, sotrovimab 的有效剂量仅为 500 mg, 这一剂量允许肌内注射, 从而增加 COVID-19 患者治疗的方便性; 同时, 较低的给药剂量也可能减少不良反应。在接受 sotrovimab 治疗的患者中, 17% 的患者报告发生不良反应/事件 (有 2% 发生严重不良反应/事件), 主要不良反应为腹泻; 安慰剂组中, 19% 的患者报告发生不良反应/事件 (有 6% 发生严重不良反应/事件)。且研究人员认为这些事件大多是 COVID-19 疾病进展所致。Aggarwal 等^[21]的研究认为, 与未接受中和抗体治疗的 SARS-CoV-2 变异株 (德尔塔) 感染患者相比, sotrovimab (500 mg) 能够降低 COVID-19 门诊患者住院率和 28 d 全因死亡率。Martin-Blondel 等^[22]近期的研究结果也显示, 使用 sotrovimab (500 mg) 可以避免奥密克戎变异株感染患者症状发展。

美国 Regeneron Pharmaceuticals 公司开发的双抗 REGN-

COV2(casirivimab+ imdevimab)是采用 COVID-19 康复患者血浆和转基因小鼠技术制备的人源化抗体。2 个单抗能非竞争性结合 S 蛋白的 RBD, 且具有高度亲和力 ($KD = 0.56 \sim 45.2 \text{ nmol/L}$)^[23]。Weinreich 等^[24]的随机对照试验结果证明, 轻中度 COVID-19 患者单剂量注射 REGN-COV2 后 7 d, 低剂量组 (2.4 g) 和高剂量组 (8 g) 患者病毒载量下降程度 [(-1.60 ± 0.14) $\log_{10} \text{ copies/mL}$ 和 (-1.90 ± 0.14) $\log_{10} \text{ copies/mL}$] 大于安慰剂组 [(-1.34 ± 0.10) $\log_{10} \text{ copies/mL}$], 并发现基础病毒载量越高的患者治疗效益可能越大, 但差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。该药的药动学研究结果显示, >95% 的患者在第 29 日的血清中药物浓度远高于基于体外和临床前数据的预测浓度, 2 种抗体的平均估算半衰期为 25~37 d。2020 年 11 月 21 日, REGN-COV2 获得美国 FDA 用于治疗 COVID-19 的紧急使用授权。在此之后, O'Brien 等^[25]进行的预防性研究结果显示, 给予血清抗体阴性的 COVID-19 无症状感染者皮下注射低剂量 REGN-COV2 (2 种抗体各给药 0.6 g), 与安慰剂组相比, 可显著降低 28 d 内患者转化为有症状感染者的发生率 (29.0% vs. 42.3%)。

上海君实生物医药科技股份有限公司和中国科学院微生物研究所联合研制的埃特司韦单抗 (etesevimab) 也是运用单细胞测序技术从 COVID-19 康复者外周血分离得到的抗体, 于 2020 年 6 月进入 I 期临床试验, 是继巴尼韦单抗后第 2 个进入临床试验的 SARS-CoV-2 中和抗体。针对巴尼韦单抗在其 III 期临床试验结果中改善 COVID-19 患者临床症状证据不足的问题, 美国 LLY 公司与上海君实生物医药科技股份有限公

司联合推出埃特司韦单抗/巴尼韦单抗联合疗法, 并于 2021 年 2 月获得美国 FDA 用于治疗 COVID-19 的紧急使用授权。该药的 III 期临床试验结果显示, 接受埃特司韦单抗/巴尼韦单抗联合治疗 (2 800 mg/2 800 mg) 的患者, 其第 11 日的病毒载量与安慰剂组相比明显降低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 且第 29 日的 COVID-19 相关住院或急诊治疗率也降低 (联合治疗组为 0.9%, 安慰剂组为 5.8%)^[26]。

清华大学、深圳市第三人民医院与腾盛博药生物科技有限公司合作, 采用单个 B 细胞分选技术从国内 COVID-19 康复患者体内筛选出全人源单克隆抗 SARS-CoV-2 中和抗体安巴韦单抗/罗米司韦单抗 (amubarvimab + romlusevimab), 该药于 2021 年 12 月 8 日获得国家药品监督管理局的上市批准, 用于治疗 SARS-CoV-2 检测结果为阳性, 同时伴有进展为重型 COVID-19 危险因素的成人和青少年 (年龄 ≥ 12 岁, 体重 $\geq 40 \text{ kg}$) 患者^[27]。腾盛博药生物科技有限公司官方公布的 III 期临床最终结果显示, 与安慰剂相比, 安巴韦单抗/罗米司韦单抗联合疗法使临床进展高风险的 COVID-19 门诊患者住院和死亡风险降低 80%, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 且安全性优于安慰剂; 从研究第 0 日至第 28 日, 治疗组没有患者死亡, 而安慰剂组有 9 例患者死亡; 与安慰组相比, 治疗组患者死亡比例显著降低 ($P = 0.0037$); 无论从症状出现后的早期 (0~5 d) 或晚期 (6~10 d) 开始治疗的受试者中, 都观察到类似的有效性^[28]。

已获得授权用于治疗 COVID-19 的部分中和抗体药物见表 1。

表 1 已获得授权用于治疗 COVID-19 的部分中和抗体药物

开发者	药品	靶点/来源	参考文献
美国 LLY 公司/加拿大 Abcellera 公司	LY-CoV555 (bamlanivimab)	COVID-19 康复者外周血浆来源的抗 S 蛋白	[17]
美国 Vir 公司 (Vir Biotechnology)/英国 GSK 公司	VIR-7831 (sotrovimab)	SARS 康复者体内分离的抗 S 蛋白人源抗体	[20]
美国 Regeneron Pharmaceuticals 公司	REGN-COV2 (casirivimab+imdevimab)	COVID-19 康复者外周血浆来源的抗 S 蛋白抗体组合	[24]
美国 LLY 公司/上海君实生物医药科技股份有限公司	LY-CoV555/LY-CoV016 (bamlanivimab+etesevimab)	COVID-19 康复者外周血浆来源的抗 S 蛋白抗体组合	[26]
清华大学/深圳市第三人民医院/腾盛博药生物科技有限公司	BRIL-196/BRIL-198 (amubarvimab+romlusevimab)	COVID-19 康复者外周血浆来源的抗 S 蛋白抗体组合	[27]

4 目前关于中和抗体药物可能存在的不足与挑战

4.1 对抗体依赖性增强效应和重症患者的临床效果缺乏研究

多数中和抗体药物临床试验疗效及政府机构所批准的适应证均是针对轻中度非住院 COVID-19 患者, 而对重症住院患者的疗效研究并不充分。有研究结果表明, 免疫系统过度激活会引发细胞因子风暴, 引起危及生命的多器官衰竭是导致 COVID-19 患者治疗失败和死亡的重要原因^[29]。

另一方面, 抗体依赖性增强效应也是一个需要重点关注的潜在风险。该现象最早在登革热患者的治疗中被观察到, 但其产生机制尚不完全清楚。Weinreich 等^[24]在其研究中分别讨论了 REGN-COV2 对未产生内源性免疫应答患者 (即血清抗体阴性) 和已产生内源性免疫应答患者 (即血清抗体阳性) 的疗效差异, 并认为注射 REGN-COV2 后, 未产生内源性免疫应答的患者获益更大。但上述研究中, 血清学阴性患者仅占全部住院患者的 42%, 多数重症患者在病情发展后体内都存在中和抗体, 而这些自身免疫产生的抗体与外源性抗体之间是协同还是拮抗作用并不清楚。近期发表的针对 sotrovimab 和安巴韦单抗/罗米司韦单抗应用于 COVID-19 住院患者的研究结果显

示, sotrovimab 和安巴韦单抗/罗米司韦单抗均不能改善总体 COVID-19 住院患者的临床预后; 进一步的亚组分析结果显示, 在 513 例患者中, 有 301 例患者 (占 59%) 的血浆中 SARS-CoV-2 内源性抗体呈阴性, 而安巴韦单抗/罗米司韦单抗对该类患者的临床预后有潜在的益处, 提示 COVID-19 患者越早进行中和抗体的免疫治疗其获益可能越大^[30]。2 项关于巴尼韦单抗和 REGN-COV2 对 COVID-19 住院患者的研究结果也显示, SARS-CoV-2 内源性抗体阴性的患者应用上述 2 种抗体药物获益更大^[31-32]。尽管上述研究的结果有相似之处, 但因研究的总体样本量较少, 导致亚组分析并不充分, 该结论仍应谨慎对待。因此, 我国上市的安巴韦单抗/罗米司韦单抗虽对感染晚期患者也具有治疗效果, 但也被批准用于重症患者的治疗。

4.2 病毒的变异与免疫逃逸

目前, 多个 SARS-CoV-2 变异株已在全球范围内出现并广泛流行, 不同变异株对各种中和抗体的敏感性不同。有研究结果表明, B. 1. 351 (贝塔) 变异株能抵抗靶向 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)。最近流行的 SARS-CoV-2 变异株 B. 1. 1. 529 (奥

密克戎),其显著特征之一是在 S 蛋白处检测到大量的突变点(约 30 个),并且约 15 个突变位点位于中和抗体药物的主要结合位点(RBD),这表明奥密克戎变异株可能有更大的概率发生免疫逃逸^[33]。免疫逃逸可能会产生严重后果,如果在全球范围内发生不受控制的传播,可能导致感染、再感染,使病毒在变异过程中进一步增强适应性并最终导致发病率和死亡率升高。由于 SARS-CoV-2 变异株的存在使得单一抗体疗法可能存在较高的失败风险。Ho 等^[34]的研究显示,在 B. 1. 351 和 B. 1. 1. 7(阿尔法)变异株存在下 LY-CoV555 完全丧失中和活性,双抗 REGN-COV2 和 sotrovimab 虽能够中和变异株,但中和效力均显著下降。2021 年 12 月 12 日,腾盛博药生物科技有限公司宣布,新的体外嵌合病毒实验中和数据表明,虽然安巴韦单抗对抗奥密克戎变异株的活性显著下降,但罗米司韦单抗不受影响,认为安巴韦单抗/罗米司韦单抗联合疗法保持对奥密克戎变异株的中和活性^[28]。

5 总结与展望

当前 SARS-CoV-2 的全球大流行已造成前所未有的健康和经济损失,危机还未得到有效控制。世界各国的公共卫生系统都承受着巨大压力,很多患者因救治不及时而丧生。尽管全球已有多个疫苗产品陆续被批准用于人体预防免疫,但随着疫苗接种规模不断扩大,其不良反应也日益凸显,包括发热、头痛、肌痛、局部红肿和疲倦等,甚至出现喉头水肿、过敏性休克等严重不良反应。此外,新型变异毒株的出现仍然是当前抗击 COVID-19 疫情的重大挑战^[11,35]。因此,开发出针对 SARS-CoV-2 的有效药物仍是彻底战胜疫情的有效手段之一。中和抗体药物具有特异性好、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,成为研发抗 SARS-CoV-2 药物的新突破口。上述抗 SARS-CoV-2 中和抗体药物的上市,说明有望通过该类药物治愈 COVID-19。

但中和抗体药物也存在不足,如前述中提到的由于病毒变异而产生的免疫逃逸、抗体依赖性增强效应以及对重症患者的临床效果不佳。建议在研发和使用中和抗体药物的过程中,持续跟进变异株在全球的流行情况,开发更多结合不同位点特别是保守位点的广谱单抗或双抗疗法。针对中和抗体药物可能对体内已产生内源性抗体的患者疗效较差的问题,建议在拟应用药物前常规检测体内是否已产生内源性抗体,为患者是否适用于中和抗体疗法提供决策。为改善重症 COVID-19 患者的疗效,可尝试对抗体进行改造,以提高其体内药效、药动学特性。

参考文献

[1] WU C M, CHEN X Y, CAI Y P, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China[J]. JAMA Intern Med, 2020, 180(7): 934-943.

[2] 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.

[3] LI L, ZHANG W, HU Y, et al. Effect of convalescent plasma therapy on time to clinical improvement in patients with severe and life-threatening COVID-19: a randomized clinical trial[J]. JAMA, 2020, 324(5): 460-470.

[4] ZHOU P, YANG X L, WANG X G, et al. A pneumonia outbreak

associated with a new coronavirus of probable bat origin[J]. Nature, 2020, 579(7798): 270-273.

[5] 顾觉奋. 新型冠状病毒肺炎临床治疗药物最新研究进展[J]. 中国新药杂志, 2021, 30(2): 154-161.

[6] BOEHM E, KRONIG I, NEHER R A, et al. Novel SARS-CoV-2 variants: the pandemics within the pandemic[J]. Clin Microbiol Infect, 2021, 27(8): 1109-1117.

[7] ABRAHAM J. Passive antibody therapy in COVID-19[J]. Nat Rev Immunol, 2020, 20(7): 401-403.

[8] WALLS A C, PARK Y J, TORTORICI M A, et al. Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein[J]. Cell, 2020, 181(2): 281-292. e6.

[9] BARNES C O, JETTE C A, ABERNATHY M E, et al. SARS-CoV-2 neutralizing antibody structures inform therapeutic strategies[J]. Nature, 2020, 588(7839): 682-687.

[10] DEJNIRATTISAI W, ZHOU D M, GINN H M, et al. The antigenic anatomy of SARS-CoV-2 receptor binding domain[J]. Cell, 2021, 184(8): 2183-2200. e22.

[11] 乔春霞, 王晶, 罗龙龙, 等. 新型冠状病毒中和抗体研究进展[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2021, 35(7): 481-492.

[12] JU B, ZHANG Q, GE J W, et al. Human neutralizing antibodies elicited by SARS-CoV-2 infection[J]. Nature, 2020, 584(7819): 115-119.

[13] BROUWER P J M, CANIELS T G, VAN DER STRATEN K, et al. Potent neutralizing antibodies from COVID-19 patients define multiple targets of vulnerability[J]. Science, 2020, 369(6504): 643-650.

[14] LIP K M, SHEN S, YANG X M, et al. Monoclonal antibodies targeting the HR2 domain and the region immediately upstream of the HR2 of the S protein neutralize *in vitro* infection of severe acute respiratory syndrome coronavirus[J]. J Virol, 2006, 80(2): 941-950.

[15] BEDDINGFIELD B J, MANESS N J, FEARS A C, et al. Effective prophylaxis of COVID-19 in rhesus macaques using a combination of two parenterally-administered SARS-CoV-2 neutralizing antibodies[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2021, 11: 753444.

[16] 杜剑晖, 潘勇兵, 杨晓明. 新型冠状病毒中和抗体的研发策略及研究进展[J]. 中国生物制品学杂志, 2020, 33(9): 1070-1075.

[17] CHEN P, NIRULA A, HELLER B, et al. SARS-CoV-2 neutralizing antibody LY-CoV555 in outpatients with covid-19[J]. N Engl J Med, 2021, 384(3): 229-237.

[18] COHEN M S, NIRULA A, MULLIGAN M J, et al. Effect of bamlanivimab vs placebo on incidence of COVID-19 among residents and staff of skilled nursing and assisted living facilities: a randomized clinical trial[J]. JAMA, 2021, 326(1): 46-55.

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

[20] GUPTA A, GONZALEZ-ROJAS Y, JUAREZ E, et al. Early treatment for Covid-19 with SARS-CoV-2 neutralizing antibody sotrovimab[J]. N Engl J Med, 2021, 385(21): 1941-1950.

[21] AGGARWAL N R, BEATY L E, BENNETT T D, et al. Real world evidence of the neutralizing monoclonal antibody sotrovimab for preventing hospitalization and mortality in COVID-19 outpatients[J]. J Infect Dis, 2022; jiac206. DOI: 10.1093/infdis/jiac206. Epub ahead of print.

(下转第 1408 页)