

抗新型冠状病毒中和抗体药物临床研究进展

王跃, 严景华, 史瑞

中国科学院微生物研究所, 北京 100101

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. 生物工程学报, 2022, 38(6): 2061-2068.

WANG Y, YAN JH, SHI R. Clinical progress of neutralizing antibodies against SARS-CoV-2. Chin J Biotech, 2022, 38(6): 2061-2068.

摘要: 自 1998 年预防呼吸合胞病毒的帕利珠单抗药物上市以来, 多种靶向病毒的治疗性抗体药物已成功用于感染性疾病的临床治疗。新型冠状病毒肺炎疫情暴发后, 多种中和抗体药物快速进入临床研究阶段, 展现出积极的治疗及预防效果, 并以紧急使用授权的方式用于疫情防控。本文对抗新型冠状病毒中和抗体药物的临床进展和主要临床试验结果进行总结, 以期为包括新型冠状病毒肺炎在内的新发、突发传染病中和抗体药物研发提供参考。

关键词: 新型冠状病毒; 临床进展; 中和抗体药物

Clinical progress of neutralizing antibodies against SARS-CoV-2

WANG Yue, YAN Jinghua, SHI Rui

Institute of Microbiology, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China

Abstract: Since the palivizumab for respiratory syncytial virus was approved in 1998, therapeutic antibodies against infectious diseases have been widely used in clinical treatment. Since the outbreak of COVID-19, plenty of neutralizing antibodies were developed and transferred into clinical trials, holding enormous promise for the treatment of COVID-19 under the context of emergency use authorization. This review summarizes the clinical progress of these drugs, in order to provide a reference for the research and development of neutralizing antibody drugs for the future.

Keywords: SARS-CoV-2; clinical trials; neutralizing antibodies

Received: February 18, 2022; **Accepted:** March 14, 2022; **Published online:** March 25, 2022

Supported by: Key Special Project of Transfer and Transformation of Scientific and Technological Achievements of Chinese Academy of Sciences (KFJ-HGZX-037)

Corresponding author: SHI Rui. E-mail: shir@im.ac.cn

基金项目: 中国科学院科技成果转移转化重点专项 (KFJ-HGZX-037)

据世界卫生组织 (World Health Organization, WHO) 数据显示, 截至 2022 年 2 月, 全球累计新型冠状病毒肺炎 (corona virus disease 2019, COVID-19) 确诊人数超 4 亿, 累计死亡病例达 582 万。COVID-19 严重威胁全球公共卫生安全和健康, 深刻改变了人类的生活方式和进程。

引起 COVID-19 的新型冠状病毒 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2) 是一种有囊膜结构的单股正链 RNA 病毒, 其表面的刺突状蛋白 (spike, S) 是病毒入侵过程中最重要的蛋白, S 蛋白由 S1 亚基和 S2 亚基组成, 其中 S1 亚基中含有受体结合域 (receptor binding domain, RBD), 该结构域与人类受体蛋白血管紧张素转化酶 2 (angiotensin converting enzyme 2, ACE2) 结合^[1]。S2 亚基介导病毒与宿主细胞膜的融合; 病毒与受体结合后, 再通过膜融合将遗传物质释放到宿主细胞中^[2]。

包括 SARS-CoV-2 在内的 RNA 病毒, 在自我复制及跨宿主传播过程中更易发生突变, 产生新的变异株病毒。病毒关键位点的变化可能会影响病毒的特性, 例如其传播的难易程度、相关疾病的严重程度或治疗药物有效性等。目前, SARS-CoV-2 变异株包括高关注变异株 (variants of concern, VOC) 和须留意变异株 (variants of interest, VOI) 两类, 使用希腊字母表的字母命名。VOCs 包括阿尔法 (alpha)、贝塔 (beta)、伽马 (gamma)、德尔塔 (delta) 和奥密克戎 (omicron); VOIs 包括缪 (mu) 和拉姆达 (lambda)。流行病学统计显示, 一些突变株病毒传播速度加快、毒力增加, 使疫苗和药物的有效性下降。

中和抗体药物已被证明是治疗病毒感染性疾病的有效手段, 中和抗体是由 B 淋巴细胞产

生的一种免疫球蛋白分子, 它能够与病毒表面抗原进行结合从而阻断病原与宿主细胞受体的结合进而抑制病毒感染宿主。已有多种同类抗体药物获批上市, 包括: 1998 年被美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 批准上市的帕利珠单抗 (Palivizumab), 用于预防呼吸道合胞病毒 (respiratory syncytial virus, RSV) 引起的儿童严重下呼吸道疾病。2020 年被 FDA 批准上市的安苏单抗 (Ebanga) 是一种人源单克隆抗体, 用于治疗成人和儿童的扎伊尔埃博拉 (Ebola) 病毒感染。

COVID-19 疫情暴发以来, 全球科学家与产业界通力合作, 已开发了多组抗 SARS-CoV-2 的治疗性中和抗体药物, 并用于患者的临床救治; 表 1 汇总了主要抗 SARS-CoV-2 中和抗体临床试验情况。下文将对主要的中和抗体药物临床进展及其使用进行介绍。

1 重要中和抗体药物临床进展

目前, 有 29 个抗体项目正在开展临床 II/III 期试验, 有 7 组抗体疗法被 FDA 或欧洲医药管理局 (European Medicines Agency, EMA) 授权紧急使用 (emergency use authorization, EUA)。此外还有 1 组抗体疗法在国内附条件批准上市。

1.1 Bamlanivimab/etesevimab

礼来制药公司 (Eli Lilly) 分别从加拿大 AbCellera 公司和上海君实生物医药科技股份有限公司 (与中国科学院微生物研究所合作研发) 引进两株抗 SARS-CoV-2 中和抗体^[3-5]: 巴尼韦单抗 (bamlanivimab, LY-CoV555) 和埃特司韦单抗 (etesevimab, LY-CoV016/JS016) 是分别从美国和中国 COVID-19 康复患者的血液样本中发现的、针对 S 蛋白的单克隆中和抗体。2021 年 7 月, 礼来制药公司在 *NEJM (The New England Journal of Medicine)* 杂志发表

表 1 主要抗 SARS-CoV-2 中和抗体临床试验汇总

Table 1 Clinical trials of neutralizing antibodies against SARS-CoV-2

Company	Product	Clinical phase	Identifier	Approved status
Regeneron pharmaceuticals/NIAID	Casirivimab/imdevimab	Phase II/III	NCT04452318 NCT04426695 NCT04425629	Emergency use authorization
Eli Lilly/AbCellera/NIH	Bamlanivimab	Phase II/III	NCT04497987 NCT04634409 NCT04518410	Emergency use authorization
Eli Lilly/Institute of Microbiology, Chinese Academy of Sciences (IMCAS)/Shanghai Junshi Biosciences	Etesevimab/bamlanivimab	Phase II/III	NCT04427501	Emergency use authorization
Vir Biotechnology/GSK	Sotrovimab	Phase III	NCT04545060	Emergency use authorization
AstraZeneca/Vanderbilt	Evusheld	Phase III	NCT05216588	Emergency use authorization
Celltrion	Regkirona	Phase III	NCT04602000	Emergency use authorization
Eli Lilly/AbCellera/NIH	Bebtelovimab	Phase II	NCT04634409	Emergency use authorization
Brii Biosciences/Tsinghua University	Amubarvimab/romlusevimab	Phase III	NCT04501978	Conditional marketing authorization in China
IMCAS/Shanghai Junshi Biosciences	Etesevimab (JS016)	Phase II	NCT04931238 NCT04780321	
Sinocelltech	SCTA01	Phase II/III	NCT04644185 NCT04683328 NCT04709328	
Mabwell (Shanghai) Biosciences	MW33	Phase II	NCT04627584	
IMCAS/Shanghai Junshi Biosciences	JS026	Phase I	NCT05167279	
Beigene/Singlomics/Peking University	BGB-DXP604	Phase I	NCT04669262	
Jemincare	JMB2002	Phase I	ChiCTR2100042150	

etesevimab 和 bamlanivimab 联合疗法的临床 III 期试验结果：在高危非卧床患者中，治疗组与安慰剂相比，COVID-19 相关的住院和死亡发生率更低，并使病毒载量快速下降。此次临床试验患者的平均年龄为 (53.8±16.8) 岁。联合疗法治疗组的 518 名患者和安慰剂组 517 名患者中分别有 11 名 (2.1%) 和 36 名 (7.0%) 患者因 COVID-19 住院或死亡 (相对风险降低

70%)。联合疗法治疗组没有患者死亡，安慰剂组有 9 例患者死亡^[6]。

2021 年 2 月，FDA 向 etesevimab/bamlanivimab 组合疗法颁发了 EUA，用于治疗 12 岁或以上、体重至少 40 kg 的轻度至中度及高风险进展为重症的 COVID-19 患者。2021 年 9 月，FDA 授权将其用于 12 岁及以上、体重至少 40 kg、处于严重 COVID-19 (包括住院或死亡)

的高风险人员的暴露后预防。2021年12月，FDA额外授权其用于治疗全年龄段的轻度至中度儿科患者，包括进展为重症的新生儿患者及同样条件下的暴露后预防。

1.2 Bebtelovimab

别布特洛单抗 (bebtelovimab, LY-CoV1404) 由礼来制药公司通过高通量 B 细胞筛选的、针对 S 蛋白的单克隆中和抗体。

2022年1月，基于 bebtelovimab 的临床 II 期试验数据及 bebtelovimab 对 SARS-CoV-2 及其突变株病毒的非临床中和数据，FDA 批准 bebtelovimab 的紧急使用授权，用于治疗 12 岁或以上、体重至少 40 kg 及高风险进展为重症 COVID-19 的患者。

1.3 Casirivimab/imdevimab

卡西瑞单抗/艾姆得维单抗 (casirivimab/imdevimab) 是由再生元制药公司分别通过免疫转基因小鼠和采集 COVID-19 康复患者样本筛选出的两株中和抗体^[7]。

2021年8月，再生元公司在 *NEJM* 杂志发表暴露后预防临床 III 期试验结果^[8]：1 200 mg 剂量 casirivimab/imdevimab 可以预防 COVID-19 患者家庭接触者的感染，在被感染的参与者中，缩短了症状性疾病的持续时间和高病毒载量的持续时间。753 名 casirivimab/imdevimab 联合疗法注射组和 752 名安慰剂组参与者中分别有 11 名 (1.5%) 和 59 名 (7.8%) 出现 SARS-CoV-2 感染 (相对风险降低 81.4%)。在第 2 至 4 周内，casirivimab/imdevimab 注射组和安慰剂组参与者中分别有 2 名 (0.3%) 和 27 名 (3.6%) 出现 SARS-CoV-2 感染 (相对风险降低 92.6%)。Casirivimab/imdevimab 总体上预防 SARS-CoV-2 感染 (相对风险降低 66.4%)。在有症状的感染参与者中，症状缓解的中位时间缩短了 2 周，高病毒载量的持续时间更短。

2021年12月，再生元公司在 *NEJM* 杂志发表 casirivimab/imdevimab 对于门诊患者的治疗效果的临床 III 期试验结果^[9]：casirivimab/imdevimab 可以降低门诊患者 COVID-19 相关的住院或者死亡。在 1 355 名 2 400 mg casirivimab/imdevimab 给药组与 1 341 名安慰剂给药组中，分别有 18 名 (1.3%) 和 62 名 (4.6%) 患者出现 COVID-19 相关住院或全因死亡 (相对风险降低 71.3%)。736 名 1 200 mg casirivimab/imdevimab 给药组与 748 名安慰剂给药组中，分别有 7 名 (1%) 和 24 名 (3.2%) 患者出现 COVID-19 相关住院或全因死亡 (相对风险降低 70.4%)。与安慰剂组相比，casirivimab/imdevimab 组的症状中位缓解时间缩短 4 d，可以更快地降低病毒载量。

2020年11月21日，FDA 向该中和抗体组合疗法颁发 EUA，用于治疗 12 岁及以上、体重至少 40 kg 的轻度至中度及高风险进展为重症的 COVID-19 患者。2021年7月，FDA 授权 casirivimab/imdevimab 作为 12 岁及以上、体重至少 40 kg 的人员 SARS-CoV-2 暴露后预防。

1.4 Sotrovimab

2020年5月，Vir 制药公司 (Vir Biotechnology) 从 COVID-19 康复患者体内分离抗体索托维单抗 (sotrovimab, Vir-7831)，抗体的详细鉴定和表征结果显示^[10]，sotrovimab 不但能够中和 SARS-CoV-2，而且能够有效防止因病毒突变产生的逃逸。该中和抗体靶向严重呼吸综合征病毒 (severe acute respiratory syndrome coronavirus, SARS-CoV) 和 SARS-CoV-2 病毒的共有保守表位^[11]。

在一项临床 III 期试验中^[12]，有 COVID-19 症状 (症状出现后 ≤ 5 d) 且至少有一个疾病进展危险因素的非住院患者被随机按照 1:1 的比例分为两组，给予单次 500 mg 剂量的

sotrovimab 或安慰剂。主要疗效指标为随机分组后 29 d 内因任何原因死亡的住院治疗 (>24 h)。中期分析结果显示: 583 名患者 (291 例 sotrovimab 组和 292 例安慰剂组) 中, sotrovimab 组有 3 名患者 (1%) 出现疾病进展, 而安慰剂组有 21 名患者 (7%) 出现疾病进展导致住院或死亡 (相对风险降低 85%)。安慰剂组 5 例患者入住重症监护病房, 其中 1 例第 29 天死亡。与安慰剂组相比, sotrovimab 组的严重不良事件发生率较低 (分别为 2%和 6%)。

在轻度至中度 COVID-19 的高危患者中, sotrovimab 降低了疾病进展的风险, 并且没有出现安全问题^[12]。2021 年 5 月至 12 月, FDA 批准 sotrovimab 的紧急使用授权, 用于治疗 SARS-CoV-2 检测结果呈阳性, 且有发展为严重 COVID-19 高风险的成人和儿童患者。

1.5 Evusheld

埃夫希尔德 (evusheld, AZD7442, tixagevimab/cilgavimab) 是由范德堡大学医学中心的研究人员从 COVID-19 感染后恢复期患者体内分离的两株中和抗体, 并于 2020 年 6 月授权给阿斯利康制药 (astraZeneca)。

目前, 一项临床 III 期试验在 5 172 名未接种 COVID-19 疫苗的受试者中展开, 评估 evusheld 的有效性。受试者以 2:1 的比例随机接受 150 mg tixagevimab+150 mg cilgavimab 或安慰剂治疗; 在中位随访 83 d 时, 抗体组出现 8 例 (0.2%) 有症状患者和安慰剂出现 17 例 (1.0%) 有症状患者。随访 6.5 个月后, 观察到类似的结果 (0.3%和 1.8%)。最后, 安慰剂组出现 5 例 COVID-19 重症患者, 而抗体治疗组没有出现^[13]。

2021 年 12 月 8 日, FDA 授予 evusheld 作为 COVID-19 暴露前预防的应急使用授权, 适用于 12 岁及以上且体重不少于 40 kg 的 COVID-19

暴露前人群预防。

1.6 Regkirona

Celltrion 通过与韩国疾病控制和预防中心的合作, 鉴定出的雷基罗纳 (regkirona, CT-P59) 抗体, 展现出极高的中和活性^[14]。

2021 年 11 月 12 日, 一项涉及 1 315 名 COVID-19 患者的临床 III 期试验结果表明: 相较于安慰剂组, regkirona 使需要住院治疗、吸氧或死亡的病人减少。在病情恶化风险增加的患者中, 与安慰剂组的 11.1%相比, 接受 regkirona 治疗的患者中有 3.1%的患者住院、需要补充氧气或在 28 d 内死亡。

2021 年 11 月 12 日, 基于全球临床 III 期试验的数据, 欧盟批准 regkirona 紧急使用授权, 用于治疗需要补充氧气的成人和青少年 COVID-19 患者。

2 抗 SARS-CoV-2 中和抗体药物自主创新情况

面对 COVID-19 疫情扩散蔓延给全球公共卫生安全提出的巨大挑战, 开发具有自主知识产权的有效的治疗性抗体药物是十分重要的, 既能够为我国的疫情防控提供解决方案, 还能够为全球疫情提供中国方案。

2.1 Etesevimab

埃特司韦单抗 (etesevimab, JS016) 是中国科学院微生物研究所与上海君实生物医药科技股份有限公司合作开发的一款重组全人源抗 SARS-CoV-2 单克隆中和抗体^[3]。Etesevimab 的临床 I 期试验评价该抗体在中国健康成人中的耐受性、安全性、药代动力学和免疫原性; 共有 40 名参与者, 静脉注射 4 个不同剂量 etesevimab 或安慰剂。在健康的中国成年人中, 埃特司韦单抗在 2.5 mg/kg 至 50 mg/kg 的范围内给予单剂量后耐受性良好^[15]。

利用单细胞测序技术,从 COVID-19 康复患者异性记忆 B 细胞获得一株全人源中和抗体 JS026,实验表明 JS026 和 etesevimab 的鸡尾酒疗法提高了对野生型 SARS-CoV-2 和后续出现的 alpha、beta、gamma 和 delta 变种的中和效果^[16]。目前,JS026 已获批开展临床 I 期试验。

2.2 Amubarvimab/romlusevimab

安巴韦单抗/罗米司韦单抗联合疗法(amubarvimab/romlusevimab, BR11-196/BR11-198)是清华大学与深圳市第三人民医院合作,从国内 COVID-19 康复患者体内筛选出的两株具有治疗潜力的全人源单克隆中和抗体。体外假病毒实验数据表明,amubarvimab/romlusevimab 对 SARS-CoV-2 beta、gamma 和 delta 变异株均保持中和活性。2021 年 10 月 4 日,腾盛博药医药技术有限公司公布临床 III 期试验的中期数据^[17]:来自不同国家的 837 名参与者被随机分配接受 amubarvimab/romlusevimab ($n=418$) 或安慰剂 ($n=419$)。Amubarvimab/romlusevimab 组的住院人数为 12 (2.8%),安慰剂组住院人数为 45 (10.7%)。与安慰剂组相比,amubarvimab/romlusevimab 的受试者中观察到的 3 级或以上不良事件的概率较低 (3.8%和 13.4%),且没有严重的输液或其他反应。因此,与安慰剂组受试者相比,在患有轻-中度 COVID-19 的成年人中,amubarvimab/romlusevimab 联合治疗组的住院或死亡的风险明显减少。2021 年 12 月 8 日,amubarvimab/romlusevimab 获国家药品监督管理局的附条件上市批准,用于治疗轻型和普通型且伴有进展为重型(包含住院或死亡)高风险因素的成人和青少年(12-17 岁,体重 ≥ 40 kg)。目前,amubarvimab/romlusevimab 正在进行国内临床 II 期试验。

2.3 DXP-604

DXP-604 是北京大学团队利用高通量单细

胞测序技术,从 COVID-19 康复者恢复期样本中筛选出的抗 SARS-CoV-2 中和抗体。2021 年 11 月,DXP-604 被批准以同情用药形式,在北京地坛医院用于患者的临床救治,正在开展国内临床 II 期试验,并与国药集团中国生物接洽推进海外 II/III 期临床试验。

2.4 JMB2002

济民可信集团有限公司利用噬菌体-酵母展示平台构建健康人 B 细胞单链可变区片段文库,从抗体库中鉴定出一株靶向 SARS-CoV-2 RBD 的抗体 JMB2002;该抗体显示出对多种 SARS-CoV-2 变异株的广谱中和活性^[18];目前,JMB2002 已在国内完成临床 I 期试验。

2.5 SCTA01

SCTA01,也称为 HB27,由神州细胞工程有限公司通过重组 SARS-CoV-2 RBD 免疫小鼠构建的抗体库发现,SCTA01 的 Fc 突变(LALA)修饰降低了抗体依赖性增强(antibody dependent enhancement, ADE)^[19]。SCTA01 的临床 I 期试验共有 33 名参与者(22 名男性和 11 名女性,平均年龄为 (31.4 ± 6.8) 岁),参与者被随机分配接受 SCTA01 ($n=25$) 或安慰剂 ($n=8$)。所有受试者均接受 84 d 评估随访^[20]。在 33 名参与者中,18 名患有治疗相关的不良事件,在接受 SCTA01 的参与者中,频率为 52.0% (13/25),在接受安慰剂的参与者中为 62.5% (5/8)。所有不良事件都是轻微的,没有严重的不良事件或死亡。未报告任何剂量限制性毒性,SCTA01 高达 50 mg/kg 在健康参与者中是安全的,耐受性良好。目前,正在进行临床 II/III 期试验。

2.6 MW33

MW33 是由迈威生物科学有限公司,经过单 B 细胞测序技术,从 COVID-19 康复患者体内筛选到的人源化单克隆中和抗体;MW33 的临床 I 期试验共有 42 名 18-45 岁的健康成年人

参与, 34名参与者接受了4 mg/kg ($n=2$)、10 mg/kg ($n=8$)、20 mg/kg ($n=8$)、40 mg/kg ($n=8$) 和 60 mg/kg ($n=8$) MW33 的单次输注^[21]。测试组中的 27 名受试者在给药后经历了 78 次不良事件, 发生率为 79.4% (27/34)。最常见的不良事件包括异常的实验室检查结果、血管和淋巴疾病以及传染病。不良事件的严重程度主要是 1 级 (92 个不良事件), 以及 3 个 2 级和 1 个 4 级。血浆半衰期约为 25 d。目前, 正在进行临床 II 期试验。

3 抗体面临挑战

以 omicron 为代表的 VOC 突变体仍在全球范围内广泛传播, 由 FDA 或 EMA 紧急使用授权的以及中国附条件上市的抗体药物对这些 VOC 突变体的逃逸情况备受全球关注。多项研究表明 bamlanivimab、etesevimab、casirivimab 和 imdevimab 不能中和 omicron 突变株^[4,22-23]; 以上 4 种抗体在美国已暂停分发。2022 年 2 月 24 日, FDA 修订了 evusheld 的紧急使用授权, 与最初授权的 evusheld 剂量相比, 较高剂量的 evusheld 更有可能预防 COVID-19 omicron 亚变种的感染。FDA 已将初始授权剂量增加到 300 mg tixagevimab 和 300 mg cilgavimab。表 2 列出 Omicron 突变株对 EUA 抗体的逃逸及临床

使用情况。

4 总结与展望

现阶段已经有 7 组针对 COVID-19 的中和抗体疗法获批紧急使用。此外, 还有更多的抗体药物处于临床试验阶段, 这些抗体药物已经或即将在 COVID-19 预防和治疗中发挥重要作用。

然而, 随着 COVID-19 在全球的持续流行, SARS-CoV-2 变异株的出现限制了抗体疗法的使用范围。2021 年末开始流行的 omicron 突变株, 拥有比之前出现的其他突变株更强的免疫逃逸能力, 只有少数靶向 RBD 区保守表位的中和抗体对其保持较强的中和能力^[24], 证明研发广谱性中和抗体药物的重要性。

其次, 传统抗体药物的给药方式主要是静脉滴注, 需要较大的注射剂量、占用更多的医疗资源; 针对这一现状, 多种抗体药物已开展通过皮下注射方式进行给药的临床试验, 这能显著降低抗体药物使用剂量, 大幅度提高使用抗体药物治疗的可及性及便利性。

针对 COVID-19 的中和抗体药在临床及紧急使用中取得的积极结果, 再次证明这类药物是应对新发、突发传染病的重要干预手段。

表 2 获批的中和抗体的使用情况及 omicron 突变体是否逃逸

Table 2 Current status of the approved neutralizing antibodies and whether omicron variants escape

Companies	Products	Whether omicron variants escape	Using state
Regeneron pharmaceuticals/NIAID	Casirivimab/imdevimab	Escape	Stopped using
Eli Lilly/IMCAS/Shanghai Junshi Biosciences	Etesevimab/bamlanivimab	Escape	Stopped using
Vir Biotechnology/GSK	Sotrovimab	Do not escape	Using
AstraZeneca/Vanderbilt	Evusheld	Do not escape	Using with increased dosage
Celltrion	Regkirona	Escape	Not clear
Eli Lilly/AbCellera/NIH	Bebtelovimab	Do not escape	Using
Brii Biosciences/Tsinghua University	Amubarvimab/romlusevimab	Do not escape	Using in China

REFERENCES

- [1] Wang QH, Zhang YF, Wu LL, et al. Structural and functional basis of SARS-CoV-2 entry by using human ACE2. *Cell*, 2020, 181(4): 894-904.
- [2] Costa LB, Perez LG, Palmeira VA, et al. Insights on SARS-CoV-2 molecular interactions with the renin-angiotensin system. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 559841.
- [3] Shi R, Shan C, Duan XM, et al. A human neutralizing antibody targets the receptor-binding site of SARS-CoV-2. *Nature*, 2020, 584(7819): 120-124.
- [4] Westendorf K, Wang LS, Žentelis S, et al. LY-CoV1404 (bebtelovimab) potently neutralizes SARS-CoV-2 variants. *bioRxiv*, 2022.
- [5] Jones BE, Brown-Augsburger PL, Corbett KS, et al. The neutralizing antibody, LY-CoV555, protects against SARS-CoV-2 infection in nonhuman primates. *Sci Transl Med*, 2021, 13(593): eabf1906.
- [6] Dougan M, Nirula A, Azizad M, et al. Bamlanivimab plus etesevimab in mild or moderate COVID-19. *N Engl J Med*, 2021, 385(15): 1382-1392.
- [7] Hansen J, Baum A, Pascal KE, et al. Studies in humanized mice and convalescent humans yield a SARS-CoV-2 antibody cocktail. *Science*, 2020, 369(6506): 1010-1014.
- [8] O'Brien MP, Forleo-Neto E, Musser BJ, et al. Subcutaneous REGEN-COV antibody combination to prevent COVID-19. *N Engl J Med*, 2021, 385(13): 1184-1195.
- [9] Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, et al. REGEN-COV antibody combination and outcomes in outpatients with COVID-19. *N Engl J Med*, 2021, 385(23): e81.
- [10] Pinto D, Park YJ, Beltramello M, et al. Cross-neutralization of SARS-CoV-2 by a human monoclonal SARS-CoV antibody. *Nature*, 2020, 583(7815): 290-295.
- [11] Bournazos S, Corti D, Virgin HW, et al. Fc-optimized antibodies elicit CD8 immunity to viral respiratory infection. *Nature*, 2020, 588(7838): 485-490.
- [12] Gupta A, Gonzalez-Rojas Y, Juarez E, et al. Early treatment for COVID-19 with SARS-CoV-2 neutralizing antibody sotrovimab. *N Engl J Med*, 2021, 385(21): 1941-1950.
- [13] Tixagevimab and cilgavimab (evusheld) for pre-exposure prophylaxis of COVID-19. *JAMA*, 2022, 327(4): 384-385.
- [14] Kim C, Ryu DK, Lee JH, et al. A therapeutic neutralizing antibody targeting receptor binding domain of SARS-CoV-2 spike protein. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 288.
- [15] Wu XJ, Li NY, Wang GQ, et al. Tolerability, safety, pharmacokinetics, and immunogenicity of a novel SARS-CoV-2 neutralizing antibody, etesevimab, in Chinese healthy adults: a randomized, double-blind, placebo-controlled, first-in-human phase 1 study. *Antimicrob Agents Chemother*, 2021, 65(8): e0035021.
- [16] Wang FZ, Li L, Dou Y, et al. Etesevimab in combination with JS026 neutralizing SARS-CoV-2 and its variants. *Emerg Microbes Infect*, 2022, 11(1): 548-551.
- [17] García-Lledó A, Gómez-Pavón J, González Del Castillo J, et al. Pharmacological treatment of COVID-19: an opinion paper. *Rev Esp Quimioter*, 2021: 2021Dec11.
- [18] Gu CY, Cao XD, Wang ZD, et al. A human antibody of potent efficacy against SARS-CoV-2 in rhesus macaques showed strong blocking activity to B.1.351. *mAbs*, 2021, 13(1): 1930636.
- [19] Zhu L, Deng YQ, Zhang RR, et al. Double lock of a potent human therapeutic monoclonal antibody against SARS-CoV-2. *Natl Sci Rev*, 2020, 8(3): nwaa297.
- [20] Li YJ, Qi L, Bai HH, et al. Safety, tolerability, pharmacokinetics, and immunogenicity of a monoclonal antibody (SCTA01) targeting SARS-CoV-2 in healthy adults: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase I study. *Antimicrob Agents Chemother*, 2021, 65(11): e0106321.
- [21] Meng XM, Wang PP, Xiong YQ, et al. Safety, tolerability, pharmacokinetic characteristics, and immunogenicity of MW33: a phase 1 clinical study of the SARS-CoV-2 RBD-targeting monoclonal antibody. *Emerg Microbes Infect*, 2021, 10(1): 1638-1648.
- [22] Cao YL, Wang J, Jian FC, et al. Omicron escapes the majority of existing SARS-CoV-2 neutralizing antibodies. *Nature*, 2022, 602(7898): 657-663.
- [23] Liu LH, Iketani S, Guo YC, et al. Striking antibody evasion manifested by the omicron variant of SARS-CoV-2. *Nature*, 2022, 602(7898): 676-681.
- [24] Duan XM, Shi R, Liu PL, et al. A non-ACE2-blocking neutralizing antibody against omicron-included SARS-CoV-2 variants. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 372-374.

(本文责编 郝丽芳)