

单抗药物：生物医药领域的突破与希望

张雨欣¹, 黄浩铖¹, 张文卓¹, 周禄顺¹, 林亚维^{1,*}, 何振宇^{2,*}

¹ 武汉理工大学化学化工与生命科学学院, 武汉 430070

² 武汉市疾病预防控制中心, 武汉 430060

摘要: 相较传统药物而言, 单抗药物以其出色的特异性脱颖而出。它不仅能够特异性地识别并结合目标抗原, 精准地定位到病变部位, 还能针对特定的疾病过程进行干预, 减少药物对其他部位的损伤, 降低其副作用。单抗药物在疾病预防和治疗中扮演着重要角色, 其结构功能独特, 制备流程严谨, 安全性得到广泛认可。本文介绍了单抗药物的结构功能以及制备流程等内容, 并着重论述了单抗药物在治疗肿瘤疾病、自身免疫疾病和感染性疾病方面的贡献。

关键词: 单克隆抗体; 单抗药物的制备; 单抗药物的质量控制

中图分类号: G64; O6

Monoclonal Antibody Drugs: Breakthroughs and Hope in the Field of Biomedical Sciences

Yuxin Zhang¹, Haocheng Huang¹, Wenzhuo Zhang¹, Lushun Zhou¹, Yawei Lin^{1,*}, Zhenyu He^{2,*}

¹ School of Chemistry, Chemical Engineering & Life Sciences, Wuhan University of Technology, Wuhan 430070, China.

² Wuhan Center for Disease & Prevention, Wuhan 430060, China.

Abstract: Compared to traditional drugs, monoclonal antibody (mAb) drugs distinguish themselves through their excellent specificity. They are capable of precisely recognizing and binding to target antigens, accurately localizing to diseased sites, and intervening in specific disease processes, thereby minimizing damage to other parts of the body and reducing side effects. MAb drugs play an important role in disease prevention and treatment, characterized by their unique structural functions, stringent preparation processes, and widely acknowledged safety. This article introduces the structure and functions of mAb drugs, along with their preparation processes, and emphasizes their significant contributions to the treatment of tumor, autoimmune diseases, and infectious diseases.

Key Words: Monoclonal antibody; Preparation of monoclonal antibody drugs;
Quality control of monoclonal antibody drugs

单克隆抗体(Monoclonal antibody, mAb), 简称单抗, 是由单一类型的免疫细胞(B细胞)制造出的抗体。1975年, 分子生物学家Köhler和Milstein^[1]将鼠源的B淋巴细胞同肿瘤细胞融合形成杂交瘤细胞, 首次制备出了单克隆抗体。这些融合细胞不仅继承了瘤细胞不断分裂的能力, 又保留了免疫细胞能产生抗体的能力。

单抗药物以其出色的特性在医学领域崭露头角。它可以和靶分子特异性结合, 高度精准地识别

收稿: 2024-03-27; 录用: 2024-07-04; 网络发表: 2024-09-24

*通讯作者, Emails: linyawei2012@whut.edu.cn (林亚维); hosan9174@163.com (何振宇)

基金资助: 湖北省卫健委预防专项重大项目(WJ2019H303); 武汉预防医学科研专项(WY19M01)

到病变部位^[2], 从而实现对疾病的精准治疗。根据不同的功能, 单抗药物可分为中和性抗体、阻抗性抗体和调理素抗体等, 它们发挥着各自独特的作用, 为患者带来了新的治疗选择和希望。

1 单抗药物概述

1.1 单抗药物的结构及功能

抗体(Ig)分子共有五类, 分别为Ig M、Ig D、Ig G、Ig A和Ig E, 其结构基本上是“Y”字形, 如图1(a)所示。Fab段为Y的两端, 主要由两条重链(H)和两条轻链(L)组成, 每条重链与轻链通过二硫键连接, 重链和轻链的N端各含有一个可变区(V), C端含有恒定区(C), 这部分可以识别和结合外来因子、外来物质或有害细胞^[2]。Fc段相当于Y字结构下面部分, 包括Ig的C_{H2}和C_{H3}结构域, 是Ig与效应分子或者细胞相互作用的部位, 这部分可以结合细胞、补体等, 引发生物学效应。糖链则可以维持抗体结构, 糖链中特别的糖型还可以激发免疫活性。

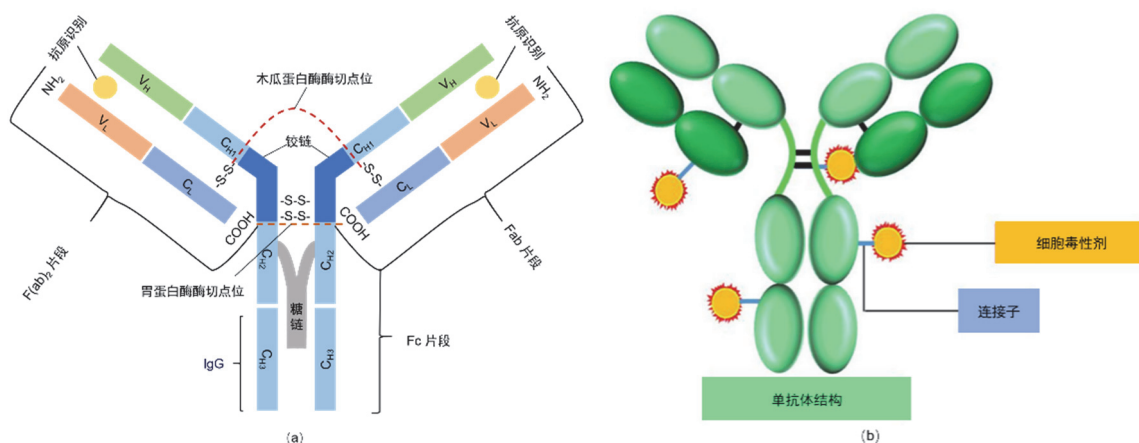


图1 (a) 抗体结构示意图; (b) ADC药物结构示意图^[3]

单抗体只能识别并结合一种特定的抗原表位, 这使得单抗体具有高度的特异性。单抗体能够实现特异性地识别抗原、中和抗原活性、激活免疫系统、促进抗原内化以及阻断细胞信号传导等多种功能。单抗药物在疾病治疗、药物研发、免疫学研究都发挥重要作用, 尤其在癌症治疗中表现出良好的效果。多抗体则主要应用于免疫治疗和预防, 如制备疫苗、免疫血清等。

1.2 单抗药物的性质及分类

单抗药物通过其可变区域与靶标特异性结合, 靶标可以是细胞表面的蛋白质、抗原或药物。单抗药物选择性地与不同的靶标结合, 可以激发不同的生物反应: 可以结合肿瘤细胞表面的抗原, 引发免疫反应来杀伤肿瘤细胞; 可以抑制信号传导, 从而控制肿瘤细胞的生长和增殖; 还可以刺激肿瘤细胞表面的死亡受体, 引发细胞凋亡使其被免疫系统清除。单抗药物还有良好的稳定性和亲和性。

1986年, 美国食品药品监督管理局(FDA)批准了一种用于预防肾移植排斥反应的单抗莫罗单抗-CD3 (Muromonab-CD3)^[4], 这是第一代鼠源单抗, 作为异种蛋白, 它在人体内会引发免疫应答, 产生人抗鼠抗体。第二代改进了人鼠嵌合型单抗^[5], 将鼠源性单克隆抗体的可变区与人抗体恒定区相结合, 但其存在的鼠源部分仍会引发人抗嵌合抗体反应。为了彻底解决这个问题, 单抗药物发展出了人源化单抗。人源化单抗展现出良好的疗效和安全性, 成为生物医药领域的重要研究方向之一。

人源化单抗利用基因工程技术将鼠源单抗的可变区与人抗体的恒定区相结合, 有效地降低了免疫原性, 是目前临床上使用最多的一类单抗。许多较为熟悉的单抗都属于人源化单抗, 例如阿妥珠单抗(Atezolizumab)、奥瑞珠单抗(Ocrelizumab)。全人源单抗^[6]通过基因编辑技术也得以实现。全人

源单抗免疫原性低、安全性高、疗效稳定，目前，已有多个全人源单抗药物获得批准上市，如阿达木单抗(Adalimumab)、奥马珠单抗(Omalizumab)等。

伴随着基因工程技术的进步，人工合成单抗也逐渐成为科学家们关注的热点。相较于传统的鼠源和人源单抗，人工合成单抗具有更好的可控性和生产效率，且能够避免免疫原性问题，可以根据患者的具体情况和需求进行定制和优化，从而实现个体化治疗^[7]。

抗体偶联药物(antibody-drug conjugate, ADC)作为全人源单抗的重要发展方向，也被科学家重点关注。ADC是一种载体化的化疗药物，通过构建的连接子将具有细胞毒性的药物嫁接到单克隆抗体上^[3]，其结构如图1(b)所示。

1.3 单抗药物的制备

单抗体的制备技术已日渐成熟，常见的如杂交瘤技术、噬菌体展示技术、转基因小鼠技术、核糖体展示技术和单B细胞抗体制备技术。可以根据所需抗体的性质选择适当的技术^[8]。

以常见的杂交瘤技术为例，通常根据所用的骨髓瘤细胞，选择合适的小鼠。对小鼠进行腹腔注射和静脉注射，获得稳定的抗原。小鼠分化出致敏B淋巴细胞后与同系骨髓瘤细胞融合，形成杂交瘤细胞株。筛选出能产生所需单克隆抗体的杂交瘤细胞。对能够产生所需抗体的细胞株进行克隆化培养，以获得单一的细胞系。抗体纯化后还需要进一步的检测。

单抗药物的制备过程需要经过多个步骤，且每个步骤都需要严格的质量控制和操作规范，以确保最终获得的单抗具有高特异性、高亲和力和良好的稳定性等特性。这些复杂的操作使得单抗药物不可避免地价格昂贵，研发成本高、周期长。

1.4 单抗药物的质量控制及评价指标

在单抗药物的生产过程中，质量控制是至关重要的。如《中华人民共和国药典》《药品生产质量管理规范》等都详细地规范了单抗药物的质量要求。在2015版《中国药典》人用重组单克隆抗体制品总论中^[9]，规定了评价单抗药物的效果通常包括以下几个方面的指标，包括纯度、活性、结构完整性、稳定性、安全性^[10]等，如表1所示。在单抗药物的研究、开发和生产过程中，这些指标都会受到严格的监管和评估。

表1 单抗药物的评价指标

评价指标	目的	方法
纯度控制	评估纯度	使用高效液相色谱(HPLC)、质谱(MS)等技术
	避免杂质对药物活性的影响	通过亲和层析、离子交换层析、凝胶过滤等方法纯化抗体，去除杂质
稳定性测试	评估稳定性	进行长期稳定性试验、进行加速稳定性试验
安全性评价	评估安全性	进行动物实验、进行体外实验
活性检测	评估活性	进行体外细胞实验
		使用体内动物实验，评估单抗药物在动物体内的活性
批间一致性	确保一致性	对每个批次的单抗药物进行全面的质量控制检测

目前单抗药物的安全性已通过多年的临床验证，部分单抗药物可以代替高毒性药物为孕妇^[11]和婴幼儿^[12]使用，为患者带来了新的希望和生机。

2 单抗药物的临床应用与疗效

单抗药物在COVID-19时代得到了大量的关注，实现了飞跃式的发展^[13]，目前的研究表明，约有1200种单抗药物正在进行临床研究，175种药物正在监管审查或批准^[14]。单抗药物已成为医药市场上最畅销的药物，2022年，全球单抗药物市场达到1700多亿美元，即使国内在起步阶段，也有超410亿元的市场。单抗药物在肿瘤治疗、自身免疫疾病治疗、感染性疾病治疗等多方面成绩斐然。

2.1 肿瘤治疗

在肿瘤治疗领域中单抗药物发挥了重要的作用，相继上市了多种抗肿瘤药物，如表2所示。用于肿瘤治疗的单抗药物可以分为免疫治疗、靶向治疗和抗体偶联药物等。

表2 用于治疗肿瘤治疗的单抗体药物

药物名称	生产公司	靶点	药效
曲妥珠单抗	Genentech	人表皮生长因子受体-2 (HER2)	乳腺癌
伊马替尼	Novartis	BCR-ABL融合基因(BCR-ABL)	慢性髓性白血病
吉非替尼	AstraZeneca	人表皮生长因子受体-1 (HER1)	非小细胞肺癌
贝伐单抗	Genentech	血管内皮生长因子-2 (VEGF-2)	结肠直肠癌
伊匹单抗	Bristol Myers Squibb	细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4 (CTLA-4)	黑色素瘤
瑞戈非尼	Bayer	血管内皮细胞生长因子受体-1/2/3 (VEGFR1/2/3)	肝癌
雷莫卢单抗	Lilly	血管内皮细胞生长因子受体-2 (VEGFR2)	胃癌
奥拉帕利	AstraZeneca	聚腺苷二磷酸核糖聚合酶(PARP)	卵巢癌
派姆单抗	Merck & Co.	程序性死亡受体1 (PD-1)	头颈癌
尼妥珠单抗	Eli Lilly	人表皮生长因子受体-1 (HER1)	肺癌
纳武利尤单抗	Bristol Myers Squibb	程序性死亡受体1 (PD-1)	膀胱癌
阿维鲁单抗	Merck & Co.	细胞程序性死亡-配体1 (PD-L1)	肾癌
吉妥珠单抗	Pfizer	分化簇33 (CD33)	急性髓性白血病
布伦图西姆单抗	Takeda	分化簇30 (CD30)	霍奇金淋巴瘤
曲妥珠单抗	Genentech	人表皮生长因子受体-2 (HER2)	转移性乳腺癌
伊诺珠单抗	Pfizer	分化簇22 (CD22)	白血病

免疫治疗是近年来备受关注的肿瘤治疗方法，通过激活人体自身的免疫细胞，利用T细胞攻击肿瘤细胞以治疗肿瘤。2023年美国FDA批准上市了一种药物瑞弗利单抗(Retifanlimab)，用于治疗患有转移性或局部晚期默克尔细胞癌的成年人^[15]。

靶向治疗是在基因分子水平上，针对已经明确的肿瘤内部的致癌位点进行阻断，使肿瘤细胞特异性死亡，达到抑制肿瘤生长的目的。例如曲妥珠单抗(Trastuzumab)，它是一种针对HER2受体的单抗药物。曲妥珠单抗通过与HER2受体结合^[16]，阻断其信号传导，从而抑制肿瘤细胞的生长。

在肿瘤治疗方面ADC药物也备受瞩目，ADC药物兼具单抗药物和细胞毒素的优点，相比传统的化疗药物ADC的副作用更低^[17]。2000年，辉瑞公司研发的靶向CD33抗体的ADC药物吉妥单抗(Gemtuzumab ozogamicin)获得了FDA的批准，成为全球首个上市的ADC药物^[7]，此后随着ADC药物研究的不断深入，越来越多的ADC药物进入临床试验阶段。例如由西雅图遗传学公司和武田制药共同开发的布伦图西姆单抗(Brentuximab vedotin)，针对CD30阳性的霍奇金淋巴瘤和间变性大细胞淋巴瘤；由基因泰克公司和罗氏制药开发的曲妥珠单抗(Trastuzumab emtansine)，针对HER2阳性的转移性乳腺癌。目前，ADC药物已经成为肿瘤治疗领域的重要研究方向之一，被誉为“新一代抗癌神药”。

2.2 自身免疫性疾病治疗

自身免疫性疾病是一类由于免疫系统错误地攻击自身健康细胞或组织而导致的疾病。传统的治疗方法包括使用免疫抑制剂和免疫调节剂，但这些药物往往具有较严重的副作用。单抗药物则能有效避免毒副作用，已有较多的单抗药物用于治疗自身免疫性疾病，如表3所示。

单抗药物能够精准地针对自身抗原进行抑制和调节，从而避免了对全身免疫系统的过度抑制，已在临床治疗中取得了显著的疗效。

表3 用于治疗自身免疫性疾病的单抗体药物

单抗药物	生产公司	靶点	药效
利妥昔单抗	Roche	B淋巴细胞抗原CD20 (CD20)	系统性红斑狼疮、自身免疫性甲状腺
英夫利西单抗	Janssen	肿瘤坏死因子- α (TNF- α)	克罗恩病、溃疡性结肠炎
依那西普	Amgen	肿瘤坏死因子- α (TNF- α)	类风湿性关节炎、银屑病
阿达木单抗	AbbVie	肿瘤坏死因子- α (TNF- α)	系统性红斑狼疮、银屑病
那他珠单抗	Biogen Idec	整合素 $\alpha4\beta7$ ($\alpha4/\beta7$)	多发性硬化症
培塞利珠单抗	UCB	肿瘤坏死因子- α (TNF- α)	类风湿性关节炎、溃疡性结肠炎
优特克单抗	Janssen	白细胞介素12/23 (IL-12/IL-23)	银屑病、银屑病关节炎
奥克瑞沃	Genentech	B淋巴细胞抗原CD20 (CD20)	多发性硬化症
塔尔兹	Eli Lilly	白细胞介素17A (IL-17A)	成人活动性强直性脊柱炎
凯斯普达	Novartis	B淋巴细胞抗原CD20 (CD20)	多发性硬化症

2.3 感染性疾病治疗

单抗药物可以通过中和病毒来增强机体的抵抗力，因此也用于治疗各种感染性疾病。1998年，全球第一个人源化单克隆抗体帕利珠单抗进入临床，用于治疗呼吸道合胞病毒感染婴幼儿的严重下呼吸道疾病。在这方面单抗药物已有部分被大众广泛接受，如水痘免疫球蛋白、狂犬病免疫球蛋白、炭疽毒素单抗、脊髓灰质炎免疫球蛋白等，均有多家药企生产。还有部分单抗药物已进入临床后期阶段或获得批准上市，如表4所示。

单抗药物在新冠疫情的治疗中也发挥了辅助治疗的作用^[18]。2023年Mikulska等^[19]发现，对于严重急性呼吸系统综合症的患者，接受瑞德西韦(Remdesivir)和利托那韦(Paxlovid)，联合索托维玛布单抗(Sotrovimab)治疗，可以较好地缓解病情。

表4 用于治疗感染性疾病的单抗体药物

单抗药物	生产公司	靶点	药效
奥塞米韦单抗	Roche	流感病毒神经氨酸酶	抑制流感病毒复制
艾滋病单抗	Roche	HIV-1跨膜蛋白gp41	抑制HIV-1病毒进入细胞
索非布韦	Gilead Sciences	丙型肝炎病毒-NS5B聚合酶	丙型肝炎
贝林妥欧单抗	Amgen	分化簇3/19	乙型肝炎
巴米韦单抗与艾斯韦单抗	Eli Lilly	COVID-19刺突蛋白	阻止新冠病毒感染细胞

3 结语

单克隆抗体药物作为当代生物医药领域内的一项革命性技术，以其独特的治疗机理和显著的临床疗效，为治疗多种疾病带来了根本性的变革。将单克隆抗体药物的研究和应用融入化学教学，不仅丰富了课程内容，进一步深化了学生对生物高分子特性的理解和认识，还帮助他们紧跟药物化学的最新进展，激发对药物化学、生物化学以及有机合成领域的浓厚兴趣。比如，通过将单克隆抗体药物分析检测作为实验教学的一个重要案例，借助色谱、毛细管电泳、质谱等先进分析技术，让学生直接观察和深入分析单克隆抗体药物的物理化学属性，同时掌握分析仪器的操作技巧和数据分析方法。这种教学方式可以有效桥接理论与实践，帮助学生拓宽学术视野、聚焦药物发展前沿，为他们未来在科学研究或相关领域的职业生涯打下坚实的基础。

参 考 文 献

- [1] Köhler, G.; Milstein, C. *Nature* **1975**, 256 (5517), 495.
- [2] Nelson, P. N.; Reynolds, G. M.; Waldron, E. E.; Ward, E.; Giannopoulos, K.; Murray, P. G. *Mol. Pathol.* **2000**, 53 (3), 111.
- [3] Yaghoubi, S.; Karimi, M. H.; Lotfinia, M.; Gharibi, T.; Mahi-Birjand, M.; Kavi, E.; Hosseini, F.; Sineh Sepehr, K.; Khatami, M.; Bagheri, N.; *et al.* *J. Cell Physiol.* **2020**, 235 (1), 31.
- [4] Todd, P. A.; Brogden, R. N. *Drugs* **1989**, 37, 871.
- [5] Calin, A. J. *Drug Eval.* **2003**, 1, 77.
- [6] Maggon, K. *Curr. Med. Chem.* **2007**, 14 (18), 1978.
- [7] Larrick, J. W.; Balint, R. *Handb. Exp. Pharmacol.* **1994**, 113, 23.
- [8] Lu, J.; Ding, J.; Liu, Z.; Chen, T. *Int. J. Oncol.* **2022**, 60 (2), 12.
- [9] 朱文文, 李梦林, 张金兰. *药学报*, **2020**, 55 (12), 2843.
- [10] Xin, W. *Protein Cell* **2018**, 9 (1), 74.
- [11] Folkman, R.; Blennow, O.; Tovatt, T.; Pettersson, K.; Nowak, P. *Infection* **2023**, 51 (1), 261.
- [12] Pham-Huy, A.; Sadarangani, M.; Huang, V.; Ostensen, M.; Castillo, E.; Troster, S. M.; Vaudry, W.; Nguyen, G. C.; Top, K. A. *Clin. Immunol.* **2019**, 15 (3), 221.
- [13] Pecetta, S.; Finco, O.; Seubert, A. *Semin. Immunol.* **2020**, 50, 101427.
- [14] Kaplon, H.; Crescioli, S.; Chenoweth, A.; Visweswaraiyah, J.; Reichert, J. M. *mAbs* **2023**, 15 (1), 2153410.
- [15] Kang, C. *Drugs* **2023**, 83 (8), 731.
- [16] Nahta, R.; Esteva, F. J. *Oncogene* **2007**, 26, 3637.
- [17] Chau, C. H.; Steeg, P. S.; Figg, W. D. *Lancet* **2019**, 394 (10200), 793.
- [18] Nhean, S.; Varela, M. E.; Nguyen, Y. N.; Juarez, A.; Huynh, T.; Udeh, D.; Tseng, A. L. *J. Pharm. Pract.* **2023**, 36 (2), 407.
- [19] Mikulska, M.; Sepulcri, C.; Dentone, C.; Magne, F.; Balletto, E.; Baldi, F.; Labate, L.; Russo, C.; Mirabella, M.; Magnasco, L.; *et al.* *Clin. Infect. Dis.* **2023**, 77 (2), 280.