

安巴韦单抗注射液 (BRII-196) 及罗米司韦单抗注射液 (BRII-198)

——中国首个自主知识产权新冠病毒中和抗体联合治疗药物

单思思, 王若珂, 张绮, 张林琦*

(清华大学, 北京 100086)

[摘要] 2019 年年底爆发的新型冠状病毒肺炎 (COVID-19, 以下简称“新冠肺炎”) 疫情仍在全球肆虐, 对中国及全球的公共卫生健康乃至经济发展造成严重影响, 亟需高效的药物和疫苗用于新冠肺炎的治疗和预防。清华大学、深圳市第三人民医院以及腾盛博药于 2020 年年初合作, 从上百株针对新型冠状病毒 (SARS-CoV-2) 的人源单克隆抗体中筛选出一对活性较高、具有互补作用的候选中和抗体, 通过改造获得了半衰期更长的安巴韦单抗注射液 (BRII-196) 及罗米司韦单抗注射液 (BRII-198)。该抗体组合对目前已有的 SARS-CoV-2 突变株包括德尔塔突变株、奥密克戎突变株等均显示出较好的中和活性; 且全球多款中和抗体参与的国际临床试验 ACTIV-2 研究的 III 期分析数据显示, 该抗体在临床试验研究中显示能够在疾病进展高风险的新冠肺炎门诊患者中, 使住院及死亡的复合终点风险降低 80%。国家药品监督管理局于 2021 年 12 月 8 日应急批准安巴韦单抗注射液 (BRII-196) 及罗米司韦单抗注射液 (BRII-198) 注册申请, 该药物将可能满足我国新冠肺炎患者的临床需求以及作为预防 SARS-CoV-2 感染的候选药物, 使我国更从容地应对复杂多变的新冠肺炎疫情。

[关键词] 新冠病毒; 新冠肺炎; 安巴韦单抗注射液 (BRII-196) 及罗米司韦单抗注射液 (BRII-198); 中和抗体联合治疗药物

[中图分类号] R373.1; R563.1; R978.7 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1009-0959(2022)01-0002-07

China's First Approved Novel Neutralizing Antibody Combination Therapy Against SARS-CoV-2——BRII-196/BRII-198

SHAN Sisi, WANG Ruoke, ZHANG Qi, ZHANG Linqi*

(Tsinghua University, Beijing 100086, China)

[Abstract] Corona virus disease 2019 (COVID-19) is still raging around the world and has been threatening the global public health and economy. Efficient drugs and vaccines are urgently needed for COVID-19 prophylactic and protective treatment. Tsinghua University, Shenzhen Third People's Hospital and Bii Biosciences cooperated in early 2020 and selected a pair of potent and synergistic neutralizing antibodies candidates from hundreds of human monoclonal antibodies against severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). The antibody candidates have been modified to BRII-196 (amubarvimab) and BRII-198 (romlusevimab) with longer half-life. The antibody combination showed broadly neutralizing activity against currently existing SARS-CoV-2 variants including Delta and Omicron. BRII-196/BRII-198 combination demonstrated a statistically significant 80% reduction of hospitalization and death and improved safety over placebo in non-hospitalized COVID-19 patients at high risk of clinical progression to severe disease. On December 8, 2021, the amubarvimab/romlusevimab (BRII-196/BRII-198) combination was approved the registration application by the National Medical Products Administration (NMPA) of China for the treatment, which it may satisfy the clinical needs of patients with pneumonia and as a candidate drug for the prevention of SARS-CoV-2 infection, to make us more comfortable to deal with the complex and changing COVID-19 situation.

[Key Words] SARS-CoV-2; COVID-19; Amubarvimab (BRII-196) and romlusevimab (BRII-198); Neutralizing antibodies combination therapy

[作者简介] 单思思, 女, 博士后, 研究方向: 传染病抗体药物研发。E-mail: sss15@mails.tsinghua.edu.cn

***[通讯作者]** 张林琦, 男, 教授, 研究方向: 传染病疫苗及抗体药物研发。E-mail: zhanglinqi@mail.tsinghua.edu.cn

2021年12月8日,国家药品监督管理局(National Medical Products Administration, NMPA,以下简称“国家药监局”)应急批准腾盛华创医药技术(北京)有限公司的新型冠状病毒(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2,以下简称“新冠病毒”)中和抗体联合治疗药物安巴韦单抗注射液(BR11-196)及罗米司韦单抗注射液(BR11-198)注册申请。这是我国首家获批的自主知识产权新冠病毒中和抗体联合治疗药物^[1]。该抗新型冠状病毒肺炎(corona virus disease 2019, COVID-19,以下简称“新冠肺炎”)单克隆抗体组合药物的研发历时不到20个月,是我国第一个靶向新冠病毒的“特效药”,标志着我国抗击新冠肺炎疫情进入了有特效药可用的全新阶段。本研究基于国内外科学文献、新闻报道、临床试验数据等信息进行汇总,特将该药的研发背景及历程、作用机制、临床疗效等进行阐述,以期促进对该药的科学宣传及科学应用,为我国新冠肺炎患者的临床用药提供参考。

1 研发历程

自2019年年底新冠肺炎疫情爆发后,全国各地科学家迅速展开研究^[2],全力以赴共同奋战应对新冠肺炎疫情。2020年1月,我国科研人员通过对武汉新冠肺炎患者的样本进行全基因组测序,确认发现了一种新型的 β 属冠状病毒,列为第七株感染人类的冠状病毒科成员^[2]。SARS-CoV-2通过其刺突蛋白上的受体结合区域(receptor binding domain, RBD)与宿主细胞受体血管紧张素转化酶2(angiotensin converting enzyme 2, ACE2)结合,介导了病毒进入人体细胞^[3, 4](见图1)。因此,阻断SARS-CoV-2 RBD与细胞受体ACE2的结合,是防治新冠病毒感染的关键。

2020年2月,清华大学与深圳市第三人民医院(以下简称“深圳三院”)迅速达成合作,利用SARS-CoV-2 RBD蛋白作为钓饵从第一批感染SARS-CoV-2的感染者体内分离新冠病毒中和抗体。2020年3月5日,清华大学首次鉴定出高效新冠病毒中和抗体,随后迅速解析了抗体与RBD的晶体结构^[5]。2020年3月31日,清华大学、深圳三院与腾盛博药宣布成立腾盛华创医药技术(北京)有限公司,正式合作开发治疗性新冠病毒抗体。2020年4月11日,团队确定了采用“抗体鸡尾酒疗法”(即多种单克隆抗体的组合疗法),基于单克隆抗体对SARS-CoV-2的中和活性、对SARS-CoV-2 RBD的结合能力、结合RBD的表位、以及阻断病毒入侵的作用机制等分析,从几百

株分离出的单克隆抗体中选择了一对SARS-CoV-2的中和活性最高、具有表位互补性的中和抗体作为药物候选,即安巴韦单抗(BR11-196)及罗米司韦单抗(BR11-198)的前身P2C-1F11与P2B-1G5。在公开数据中,P2C-1F11抗体在SARS-CoV-2攻毒小鼠模型上显示出了较好的体内预防与保护效果^[6]。应用生物工程技术优化候选抗体P2C-1F11与P2B-1G5,获得了安巴韦单抗(BR11-196)及罗米司韦单抗(BR11-198),降低了抗体介导依赖性增强作用(antibody-dependent enhancement, ADE)的风险,并延长了血浆半衰期以获得更持久的治疗效果^[7]。



注:ACE2使用绿色标记;SARS-CoV-2 RBD上的受体结合结构域(receptor binding motif, RBM)使用红色标记;RBD的核心区(core)使用天青色标记;形成二硫键的氨基酸标记为黄色

该图来源于2020年《Nature》文章“Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor”

图1 新冠病毒刺突蛋白RBD与细胞受体ACE2复合物结构

2020年7月,国家药监局批准BR11-196及BR11-198单抗分别开展I期临床试验,研究两株单抗在健康人体内的安全性、耐受性和药代动力学,临床试验注册号标识码分别为NCT04479631与NCT04479644。2020年12月开展了BR11-196/BR11-198抗体联合疗法的I期临床试验(NCT04691180)。同时,BR11-196/BR11-198抗体联合疗法进入到美国国立卫生研究院(National Institute of Health, NIH)下属国家过敏症和

传染病研究所(The National Institute of Allergy and Infectious Diseases, NIAID)启动治疗干预及疫苗计划临床试验(ACTIV-2)(NCT04518410)。2021年4月29日,BRII-196/BRII-198抗体联合疗法在NIH ACTIV-2平台第一个进入Ⅲ期临床试验。2021年8月25日取得Ⅲ期临床试验积极数据,住院与死亡复合终点降低78%^[7]。2021年10月4日,美国感染性疾病周(ID-Week)通过口头报告方式公布安巴韦单抗/罗米司韦单抗(BRII-196/BRII-198)联合疗法积极数据。

2021年3月,BRII-196/BRII-198在我国国内由钟南山院士牵头开展了Ⅱ期临床试验(NCT04787211),并在国内多地开展紧急救治。由于德尔塔变异株(Delta)引起的新冠肺炎疫情,自2021年6月起,腾盛华创医药技术(北京)有限公司通过与政府部门和医院合作,捐赠了近3000人份的安巴韦单抗和罗米司韦单抗,涉及广东省、云南省、江苏省、湖南省、河南省、福建省、宁夏回族自治区、甘肃省、内蒙古自治区、黑龙江省、青海省、贵州省及辽宁省,救治了近900例患者,临床专家和医生反馈观察到病毒学、临床和免疫学指标好转,成为全球接受此治疗的最大患者群体。

2021年10月9日,研发团队已完成向美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)提交安巴韦单抗/罗米司韦单抗联合疗法(BRII-196/BRII-198)的紧急使用授权(emergency use authoriza-

tion, EUA)申请。2021年12月8日,国家药监局基于美国NIH支持的ACTIV-2试验Ⅲ期的中期及最终结果批准安巴韦单抗/罗米司韦单抗(BRII-196/BRII-198)联合疗法注册申请^[1]。

2 作用机制

安巴韦单抗(BRII-196)与罗米司韦单抗(BRII-198)属于蛋白大分子药物中的IgG1亚型抗体药物。抗体由2条相同的重链和2条相同的轻链通过二硫键连起来,分为抗原结合片段(fragment of antigen binding, Fab)和可结晶片段(Fc)^[8,9](见图2)。抗体通过Fab结合抗原,阻断病原体进入细胞从而发挥中和作用。也可以通过Fc发挥抗体依赖的细胞介导的细胞毒性作用(antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC)、抗体依赖的细胞介导的吞噬作用(antibody-dependent cellular phagocytosis, ADCP)、补体依赖的细胞毒作用(complement dependent cytotoxicity, CDC),同时,在一些情况下也会诱导抗体依赖的增强作用(antibody dependent enhancement, ADE)^[10]。抗体药物具有特异、高效和安全的特点。特异性主要体现在能特异性结合相关抗原、选择性杀伤靶细胞、在动物体内靶向性分布等。同时,抗体药物与小分子药物相比,通常拥有较长的半衰期,抗体药物应用最多的是IgG1亚型。

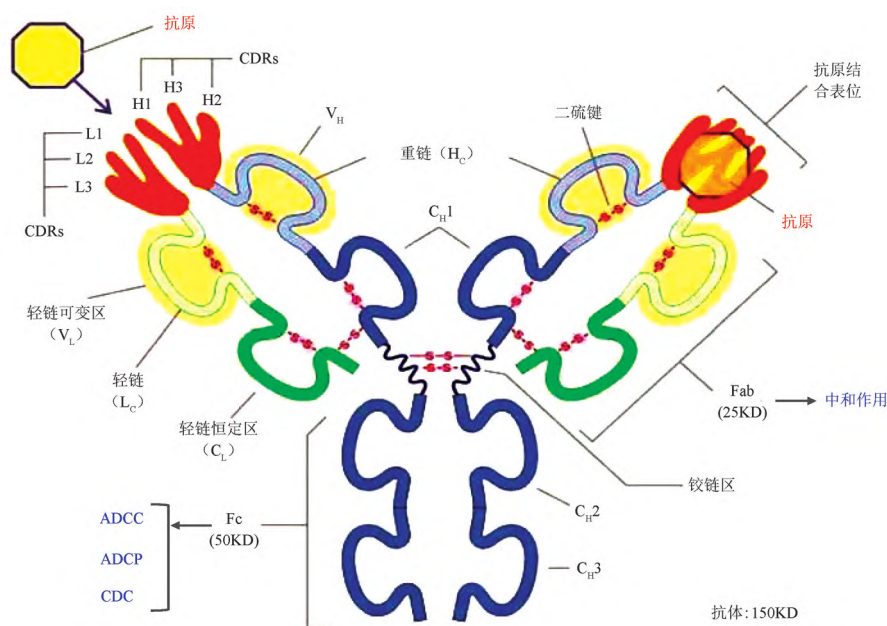


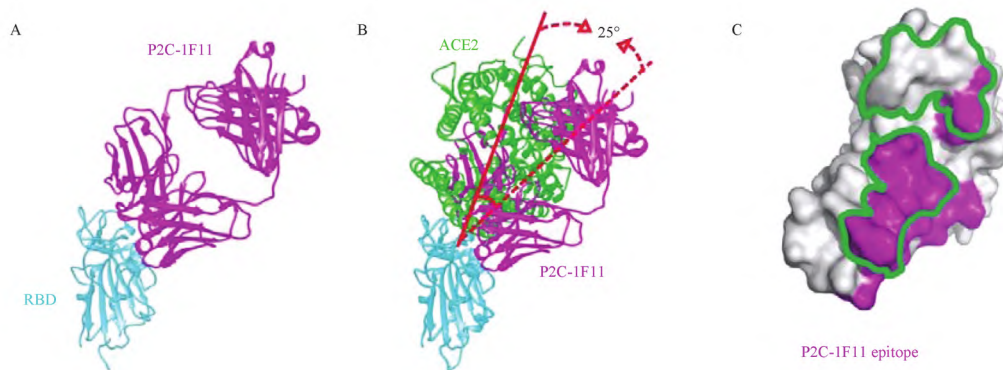
图2 抗体结构示意图

安巴韦单抗(BRII-196)的前体P2C-1F11对SARS-CoV-2原始株活病毒的中和活性较强,IC50值

可达到 $0.03 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。P2C-1F11的重链可变区家系为IGHV3-66,属于IGHV3-53/3-66“公共抗

体”^[5,11,12]。从 P2C-1F11 与 SARS-CoV-2 RBD 复合物的晶体结构可以看出,P2C-1F11 结合 RBD 的表位、角度与细胞受体 ACE2 基本一致,说明抗体是通过直接占据 ACE2 结合 RBD 的表位,导致 RBD 无法

结合 ACE2,从而使病毒无法结合以及进入细胞(见图 3)。同时,P2C-1F11 还能促进刺突蛋白上包含 RBD 的 S1 亚基从 SARS-CoV-2 上脱落,从而导致新冠病毒无法进入细胞^[6,13]。



注:A:P2C-1F11(紫色)与 RBD(天青色)的复合物晶体结构(PDB:7CDI);B:P2C-1F11(紫色)与 RBD(天青色)、ACE2(绿色)与 RBD 的复合物晶体结构(PDB:6MOJ)拟合显示 P2C-1F11 与 ACE2 结合 RBD 角度相似;C:P2C-1F11 结合 RBD 的表位(紫色标记)与 ACE2 结合 RBD 的表位(绿色圈标记)有大面积重叠

该图来源于 2020 年《Nature Communication》文章“Antibody neutralization of SARS-CoV-2 through ACE2 receptor mimicry”)

图 3 P2C-1F11 或 ACE2 与 SARS-CoV-2 RBD 复合物晶体结构

抗体鸡尾酒疗法可降低新冠肺炎患者治疗中产生耐药病毒株的风险,同时更有可能对多个新发变异株保持中和活性。在英国株(B. 1. 1. 7, 又称 Alpha)、南非株(B. 1. 351, 又称 Beta)、巴西株(P. 1, 又称 Gamma)出现后,团队迅速测试了 P2C-1F11 对包括以上 3 种变异株的 28 株新冠病毒突变株的中和活性,发现 P2C-1F11 对所有突变株都保持了强中和活性,没有受到突变位点的影响^[14](见图 4)。同时,团队也检测发现安巴韦单抗/罗米司韦单抗(BR11-196/BR11-198)的活性没有受到德尔塔(B. 1. 617. 2, Del-

ta)、伊普西龙(B. 1. 429, Epsilon)、拉姆达(C. 37, Lambda)、缪(B. 1. 621, Mu)等新冠病毒变异株的影响^[7]。近期,新型变异毒株奥密克戎(B. 1. 1. 529, Omicon)在全球蔓延,对许多抗体及疫苗产生了免疫逃逸^[15-19],引起了极大的恐慌。有研究团队检测发现安巴韦单抗(BR11-196)对奥密克戎变异株中和活性降低,而罗米司韦单抗(BR11-198)对奥密克戎变异株中和活性增强^[15]。团队也检测发现安巴韦单抗/罗米司韦单抗(BR11-196/BR11-198)对新型变异毒株奥密克戎(B. 1. 1. 529, Omicon)仍然保持中和活性^[20]。

		WT D614G		B.1.17		B.1.351		P.1		L18F		69-70del		Y144del		A222V		242-244del		K417N		K417T		M439K		Y453E		S477N		T478I		E484K		F488L		S486P		N501Y		417N/444del/501Y		A570D		E583D		H655Y		P681H		T716I		S822A		D1118H		D1153Y																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																	
Fold changes in IC50		WT	Variants		NTD		RBD																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
anti-RBD	Class I	REGN10933	+1.0	+1.6	-13.0	-8.2	+1.2	-1.2	+1.2	-1.2	-1.4	+1.0	-4.3	-7.0	-1.2	-47.3	+1.1	+1.7	-7.1	-35.0	-2.1	+1.5	-35.9	+1.7	+1.0	-1.2	+1.3	+1.5	+1.0	+1.3	+1.2																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																										

注:该图来源于 2021 年《Immunity》文章“Analysis of SARS-CoV-2 variant mutations reveals neutralization escape mechanisms and the ability to use ACE2 receptors from additional species”

图 4 P2C-1F11 及其他抗体对 28 株 SARS-CoV-2 变异株的中和活性与野生株的中和活性对比

研究证明,普通人源 IgG1 抗体的半衰期为 20 d 左右^[21]。如在 Fc 段上突变,突变后的 Fc 与人和食蟹猴的新生儿 Fc 受体(neonatal Fc receptor, FcRn)的

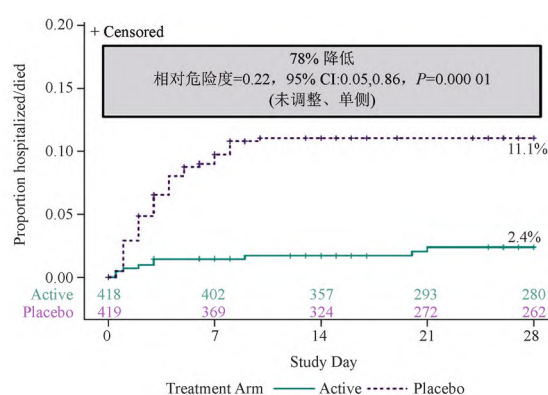
结合能力增加了 10 倍,可大幅延长抗体的血浆半衰期^[22],使抗体产生持久的保护力。为了延长抗体的保护时间,团队对 P2C-1F11/P2B-1G5 的 Fc 段进行

了突变改造,获得安巴韦单抗(BRII-196)及罗米司韦单抗(BRII-198),其半衰期是普通抗体的2~3倍,即从20 d延长到46~76 d^[23]。

3 临床疗效

2020年8月,美国NIH下属NIAID启动治疗干预及疫苗计划临床试验(ACTIV-2)研究(NCT04518410)。ACTIV-2研究是一项全球多中心、随机、双盲Ⅱ/Ⅲ期临床研究,旨在评估安巴韦单抗注射液(BRII-196)及罗米司韦单抗注射液(BRII-198)联合疗法对有症状、非住院、且有可能发展为重症风险因素的成年新冠肺炎患者的安全性和有效性。这项研究在全球多个临床试验中心开展,包括美国、巴西、南非、墨西哥、阿根廷和菲律宾,研究包含了2021年1~7月全球SARS-CoV-2变异株快速出现期入组的患者。一共在全球范围内招募了847例患者,所有受试者按照1:1随机分组,最终837例患者分别进入抗体治疗组($n=418$)或安慰剂组($n=419$)。2021年10月4日公布的中期结果表明,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新冠肺炎门诊患者住院及死亡复合终点降低78%,差异有统计学意义(单侧检验 $P<0.000\ 01$)。在症状出现后5 d内接受安巴韦单抗/罗米司韦单抗联合疗法治疗的受试者中,有2%(4/196)进展为住院或死亡,而安慰剂组为11%(21/197)。同样,在症状出现后6~10 d接受安巴韦单抗/罗米司韦单抗联合疗法治疗的受试者中,有2%(5/222)进展为住院或死亡,而安慰剂组的受试者中,这一比例为11%(24/222)。该分析还显示,治疗组在28 d内无死亡,而安慰剂组有8例死亡。在安巴韦单抗/罗米司韦单抗联合疗法治疗组中,三级或以上的不良事件(AE)少于安慰剂组,分别为3.8%(16/418)和13.4%(56/419),未观察到与药物相关的严重不良事件(SAE)或输液反应(见图5)。作为本研究的一部分,安巴韦单抗/罗米司韦单抗联合疗法的临床有效性数据也将按病毒变异株的类型进行评估。目前的体外嵌合病毒实验检测数据表明,安巴韦单抗/罗米司韦单抗联合疗法对广受关注的主要SARS-CoV-2变异株均保持中和活性。2021年12月5日,Ⅲ期临床试验研究最终分析数据显示,安巴韦单抗注射液(BRII-196)及罗米司韦单抗注射液(BRII-198)治疗组患者的住院及死亡风险降低80%,差异有统计学意义($P<0.000\ 01$),治疗组受试者在28 d治疗期内无死亡病例,而安慰剂组有9例死亡病例^[12]。

国家药监局对安巴韦单抗/罗米司韦单抗联合疗法的注册申请批准是基于美国NIH支持的ACTIV-2试验(NCT04518410)Ⅲ期的中期及最终结果。根据《中华人民共和国药品管理法》相关规定,国家药监局按照药品特别审批程序,进行应急审评审批,批准安巴韦单抗注射液(BRII-196)及罗米司韦单抗注射液(BRII-198)联合用于治疗轻型和普通型且伴有进展为重型(包括住院或死亡)高风险因素的成人和青少年(12~17岁,体重 ≥ 40 kg)新冠病毒感染患者。其中,青少年(12~17岁,体重 ≥ 40 kg)适应证人群为附条件批准^[1],暂无临床试验数据,有效性和安全性尚待进一步最终确证。



注:该图为2021年8月25日公布的ACTIV-2中安巴韦单抗/罗米司韦单抗联合疗法研究的中期分析数据

图5 第28天时住院/死亡累计发生率

2021年12月23日,美国NIH在国际学术期刊《Lancet Infectious Diseases》上发表了ACTIV-3临床研究(NCT04501978)的Ⅲ期临床试验结果,显示索曲韦单抗(葛兰素史克公司的抗新冠病毒中和抗体)和安巴韦单抗/罗米司韦单抗联合疗法(BRII-196/BRII-198)对新冠肺炎重症住院患者组的保护率与安慰剂组差异无统计学意义。说明抗体药物对新冠病毒感染后期作用较弱,抗体药物主要在新冠肺炎感染早期治疗发挥重要作用^[24]。

4 总结与展望

安巴韦单抗注射液(BRII-196)及罗米司韦单抗注射液(BRII-198)在临床上能够使患者的住院及死亡风险降低80%,并在我国国内疫情爆发时救治了近900例患者,也显示出对目前出现的变异株均保持了中和活性。同时,诸多临床研究中发现,新冠病毒中和抗体不仅可以用于治疗轻型和普通型且伴有进展为重型高风险因素的新冠肺炎感染

患者,在新冠病毒的暴露后预防和暴露前预防中,中和抗体亦能发挥重要作用。新冠疫苗虽然能降低感染新冠肺炎的风险,但是对于存在免疫抑制的患者或者免疫力低下的老年人而言,仍有较高的感染风险^[25, 26],应考虑采取额外的风险降低策略,如使用中和抗体进行预防。

暴露后预防是指曾与新冠肺炎感染者有过接触,可以是比较熟悉的密接者和次密接者等,即使接种过疫苗,也仍然存在突破性感染的风险。暴露前预防是因为有一小部分人群由于各种原因不能接种疫苗,或者接种疫苗之后不能产生足够的免疫应答。2021年1月,美国礼来公司(Eli Lilly and Company)发布了新冠病毒中和抗体 Bamlanivimab 暴露后预防的研究数据,结果显示,与安慰剂组患者相比,使用 Bamlanivimab 的受试者出现有症状新冠肺炎感染的风险降低了 57%^[27]。2021年8月,英国阿斯利康生物制药公司(AstraZeneca)的 AZD7442 新冠病毒抗体组合疗法的暴露前预防 III 期临床研究发现,与安慰剂组患者相比,该抗体组合疗法可将出现症状的新冠病毒感染风险降低 77%^[28]。美国 FDA 紧急使用授权美国再生元制药公司(Regeneron Pharmaceuticals)的抗体鸡尾酒疗法 Casirivimab/Imdevimab 和美国礼来公司的抗体鸡尾酒疗法 Etesevimab/Bamlanivimab,批准其可用于高危人群的暴露后预防^[29-31]。

综上,安巴韦单抗注射液(BRII-196)及罗米司韦单抗注射液(BRII-198)联合疗法的获批将在很大程度上满足我国新冠肺炎患者的临床需求。同时,新冠病毒中和抗体是新冠疫苗的有力补充,可给予不能接受疫苗或疫苗效果反应欠佳的人群提供其他保护方法。虽然安巴韦单抗注射液(BRII-196)及罗米司韦单抗注射液(BRII-198)联合疗法此次尚未被批准新冠肺炎预防适应证,但其较长的半衰期,为以后新冠病毒暴露后预防和暴露前预防的临床研究提供了基础。安巴韦单抗注射液(BRII-196)及罗米司韦单抗注射液(BRII-198)联合疗法很有可能会使我国更从容地应对复杂多变的新冠肺炎疫情。

参考文献

- [1] 国家药品监督管理局,国家药监局应急批准腾盛华创医药技术(北京)有限公司新冠病毒中和抗体联合治疗药物安巴韦单抗注射液(BRII-196)及罗米司韦单抗注射液(BRII-198)注册申请[EB/OL]. (2021-12-08) [2021-12-27]. <https://www.nmpa.gov.cn/yaowen/ypjgyw/20211208212528103.html>.
- [3] Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with

- a new coronavirus of probable bat origin[J]. *Nature*, 2020, 579(7798): 270-273.
- [2] Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(8): 727-733.
- [4] Lan J, Ge J, Yu J, et al. Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor[J]. *Nature*, 2020, 581(7807): 215-220.
- [5] Ju B, Zhang Q, Ge J, et al. Human neutralizing antibodies elicited by SARS-CoV-2 infection[J]. *Nature*, 2020, 584(7819): 115-119.
- [6] Ge J, Wang R, Ju B, et al. Antibody neutralization of SARS-CoV-2 through ACE2 receptor mimicry[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 250.
- [7] Bii Biosciences. Bii Biosciences adds US \$ 100 million to advance its late-stage monoclonal antibody combination therapy, BRII-196/BRII-198, for non-hospitalized COVID-19 patients [EB/OL]. (2021-09-07) [2021-12-27]. <https://www.briibio.com/news-detail.php?id=334>.
- [8] Chothia C, Gelfand I, Kister A. Structural determinants in the sequences of immunoglobulin variable domain[J]. *J Mol Biol*, 1998, 278(2): 457-479.
- [9] Edelman GM, Benacerraf B. On structural and functional relations between antibodies and proteins of the gamma-system[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1962, 48(6): 1035-1042.
- [10] Jefferis R, Lund J, Pound JD. IgG-Fc-mediated effector functions: molecular definition of interaction sites for effector ligands and the role of glycosylation[J]. *Immunol Rev*, 1998, 163: 59-76.
- [11] Zhang Q, Ju B, Ge J, et al. Potent and protective IGHV3-53/3-66 public antibodies and their shared escape mutant on the spike of SARS-CoV-2[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 4210.
- [12] Christopher OB, Anthony PW, Kathryn EH, et al. Structures of human antibodies bound to SARS-CoV-2 spike reveal common epitopes and recurrent features of antibodies[J]. *Cell*, 2020, 182(4): 828-842.
- [13] Wec AZ, Wrapp D, Herbert AS, et al. Broad neutralization of SARS-related viruses by human monoclonal antibodies[J]. *Science*, 2020, 369(6504): 731-736.
- [14] Wang R, Zhang Q, Ge J, et al. Analysis of SARS-CoV-2 variant mutations reveals neutralization escape mechanisms and the ability to use ACE2 receptors from additional species[J]. *Immunity*, 2021, 54(7): 1611-1621.
- [15] Liu L, Iketani S, Guo Y, et al. Striking antibody evasion manifested by the Omicron variant of SARS-CoV-2[J]. *Nature*, 2021, doi: 10.1038/s41586-021-04388-0.
- [16] Cao Y, Wang J, Jian F, et al. Omicron escapes the majority of existing SARS-CoV-2 neutralizing antibodies[J]. *Nature*, 2021, doi: 10.1038/s41586-021-04385-3.
- [17] Planas D, Saunders N, Maes P, et al. Considerable escape of SARS-CoV-2 Omicron to antibody neutralization[J]. *Nature*, 2021, doi: 10.1038/s41586-021-04389-z.
- [18] Cameroni E, Bowen JE, Rosen LE, et al. Broadly neutralizing antibodies overcome SARS-CoV-2 Omicron antigenic shift[J]. *Nature*, 2021, doi: 10.1038/s41586-021-04386-2.
- [19] Cele S, Jackson L, Khoury DS, et al. Omicron extensively but incompletely escapes Pfizer BNT162b2 neutralization[J]. *Nature*, 2021, doi: 10.1038/s41586-021-04387-1.
- [20] Bii Biosciences. BRII Bio announces Amubarvimab/Romlusevimab combination retains neutralizing activity against Omicron SARS-CoV-2 variant [EB/OL]. (2021-12-21) [2021-12-27]. <https://www.briibio.com/news-detail.php?id=512#news>.
- [21] Mould DR, Sweeney KR. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of monoclonal antibodies—mechanistic modeling applied to drug development

- [J]. Curr Opin Drug Discov Devel, 2007, 10(1): 84-96.
- [22] Robbie GJ, Criste R, Dall'Acqua WF, et al. A novel investigational Fc-modified humanized monoclonal antibody, motavizumab-YTE, has an extended half-life in healthy adults [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2013, 57(12): 6147-6153.
- [23] Margolis DA, Zhang F, Hao X, et al. 520. Pharmacokinetic and safety phase 1 study and microneutralization assay results with BR11-196/BR11-198, a novel antibody cocktail active against a wide range of SARS-CoV-2 variants [J]. Open Forum Infectious Diseases, 2021, 8(Supplement_1): S361.
- [24] ACTIV-3/Therapeutics for Inpatients with COVID-19 (TICO) Study Group. Efficacy and safety of two neutralising monoclonal antibody therapies, sotrovimab and BR11-196 plus BR11-198, for adults hospitalised with COVID-19 (TICO): a randomised controlled trial [J]. Lancet Infect Dis, 2021, doi: 10.1016/S1473-3099(21)00751-9.
- [25] Levin EG, Lustig Y, Cohen C, et al. Waning immune humoral response to BNT162b2 Covid-19 vaccine over 6 months [J]. N Engl J Med, 2021, 385(24): e84.
- [26] Wu JT, La J, Branch-Elliman W, et al. Association of COVID-19 vaccination with SARS-CoV-2 infection in patients with cancer: a US nationwide veterans affairs study [J]. JAMA Oncol, 2021; e215771.
- [27] Cohen MS, Nirula A, Mulligan MJ, 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.
- [28] AstraZeneca. AZD7442 PROVENT Phase III prophylaxis trial met primary endpoint in preventing COVID-19, 77% reduced risk of developing symptomatic COVID-19 First long-acting antibody combination to prevent COVID-19 [EB/OL] (2021-08-20) [2021-12-27]. <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2021/azd7442-prophylaxis-trial-met-primary-endpoint.html>.
- [29] NIH. Prevention of SARS-CoV-2 Infection. [EB/OL] (2021-12-16) [2021-12-27]. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/overview/prevention-of-sars-cov-2/>.
- [30] FDA. Fact sheet for health care provides emergency use authorization (EUA) of Bamlanivimab and Etesevimab [EB/OL]. (2021-12-16) [2021-12-27]. <https://www.fda.gov/media/145802/download>.
- [31] FDA. Fact sheet for health care provides emergency use authorization (EUA) of REGEN-COV(casirivimab and imdevimab) [EB/OL]. (2021-12-16) [2021-12-27]. <https://www.fda.gov/media/145611/download>.

(收稿日期:2022-01-06)

关于奥密克戎,国家卫生健康委最新解答来了!

近日,多地报告发现奥密克戎变异株感染病例,引发广泛关注。针对奥密克戎变异株,国家卫生健康委员会组织中国疾控中心专家就有关问题作了最新解答:

1. 奥密克戎变异株的发现和流行情况

2021年11月9日,南非首次从病例样本中检测到一种新冠病毒变异株。11月26日,世界卫生组织将其命名为 Omicron(奥密克戎)变异株。全球新冠病毒数据库 GISAID 显示,截至2022年1月17日,118个国家提交了奥密克戎病毒基因组序列374314条。目前,奥密克戎变异株已成为全球优势流行株。

奥密克戎变异株最早于2021年11月27日输入我国香港,12月9日首次输入我国内地。

2. 奥密克戎变异株的传播力

多国流行病学数据提示,奥密克戎变异株传播能力较其他变异株有所增强。世界卫生组织于2021年12月23日关于奥密克戎的简报显示,其家庭续发率为15.8%,高于德尔塔的10.3%。英国卫生安全局数据显示,2021年12月19日至20日,伦敦90%和英格兰76%的新冠肺炎病例为奥密克戎变异株感染。美国疾控中心网站数据显示,在2021年12月26日至2022年1月1日的一周内,美国本土95.4%的新冠肺炎病例为奥密克戎变异株感染。

3. 现有疫苗对预防奥密克戎变异株感染的效果

目前已有的研究结果显示,奥密克戎变异株对现有疫苗并未完全出现免疫逃逸;现有疫苗对奥密克戎变异株仍有一定的保护效果,但对其预防感染的能力有所下降;未发现奥密克戎变异株引起重症率和死亡率的上升,针对奥密克戎变异株,现有疫苗预防重症和死亡仍有效果。

4. 奥密克戎变异株对现有核酸检测试剂的影响

对奥密克戎变异株的基因组分析显示,其突变位点不位于我国第八版《新型冠状病毒肺炎防控方案》公布的核酸检测试剂引物和探针靶标区域,不影响我国主流核酸检测试剂的敏感性和特异性。

5. 有关国家和地区采取的措施

鉴于奥密克戎变异株在全球的快速流行趋势,近期美国、英国、俄罗斯和欧盟等均建议民众加强日常卫生防护(洗手、戴口罩和安全社交距离),卫生部门加强疾病监测、疫苗接种,尤其是为一线医护人员注射新冠病毒疫苗加强针。

(来源:中华人民共和国国家卫生健康委员会网站)