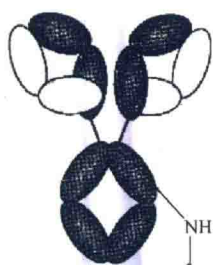




PHARMACOLOGY AND THERAPEUTICS OF ANTIBODIES

# 抗体药物的药理学 与治疗学研究

主 编 刘昌孝



科学出版社

国家科学技术学术著作出版基金资助出版

# 抗体药物的药理学与治疗学研究

**Pharmacology and Therapeutics of Antibodies**

刘昌孝 主编

科学出版社

北京

## 内 容 简 介

刘昌孝院士组织天津药物研究院、天津医科大学、天津中医药大学、温州医科大学、中国科学院沈阳应用生态研究所、重庆医科大学附属第一医院和齐鲁制药有限公司药物研究院从事相关研究的科学工作者，经过两年的精心笔耕，顺利完成国家科学技术学术著作出版基金资助项目《抗体药物的药理学与治疗学研究》一书的编著任务。本书重点从抗体药物所特有的靶向性、免疫原性和临床安全性出发，反映国内外最新研究进展，为抗体药物的研发提供借鉴。

本书分为总论和各论上下两篇，共分22章。总论部分7章，主要阐述抗体药物的研发思路与成药性的关键理论和技术；各论部分15章，分别从药物作用特点与作用机制、药理学与毒理学、药动学、药效学、免疫原性、临床耐受性与安全性、药物相互作用及临床应用前景等方面阐述了对不同类别的治疗用抗体药物的基础研究和临床应用的重要进展。

本书可供从事抗体药物研究的医药类高校及科研院所教师、研究人员及本科以上学历学生参考使用。

### 图书在版编目(CIP)数据

抗体药物的药理学与治疗学研究 / 刘昌孝主编. —北京: 科学出版社, 2015. 8

ISBN 978-7-03-045477-5

I. ①抗… II. ①刘… III. ①抗体-药物-药理学-研究②抗体-药物疗法-研究 IV. ①R392.11②R97

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2015)第 198080 号

责任编辑: 李悦 田明霞 / 责任校对: 郑金红  
责任印制: 徐晓晨 / 封面设计: 北京铭轩堂广告设计公司

科学出版社出版

北京东黄城根北街16号

邮政编码: 100717

<http://www.sciencep.com>

北京京华虎彩印刷有限公司印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

\*

2015年8月第一版 开本: 787×1092 1/16

2015年8月第一次印刷 印张: 35 1/4

字数: 838 000

定价: 188.00 元

(如有印装质量问题, 我社负责调换)

# 《抗体药物的药理学与治疗学研究》

## 编委会名单

主 编 刘昌孝  
副主编 蔡永明 张宗鹏 张 骏

主要编写人员 (按姓氏音序排序)

蔡永明	天津药物研究院
樊慧蓉	天津药物研究院
范明源	天津药物研究院
胡晓丞	天津药物研究院
惠 敏	温州医科大学
惠 琦	温州医科大学
李茂萍	重庆医科大学附属第一医院
李亚卓	天津药物研究院
刘昌孝	天津药物研究院
申文晋	天津药物研究院
宋紫辉	天津药物研究院
王海荣	天津药物研究院
王海燕	齐鲁制药有限公司药物研究院
王晓杰	温州医科大学
吴雅丽	天津药物研究院
项宗尚	天津药物研究院
徐明恺	中国科学院沈阳应用生态研究所
许妍妍	天津中医药大学
于 飞	天津医科大学
张春云	天津药物研究院
张慧霞	天津药物研究院
张 骏	天津医科大学
张宗鹏	天津药物研究院
朱学慧	天津医科大学

# 前 言

抗体药物引导了生物技术的第二次革新浪潮，抗体药物的研究、开发是当今国际生物医药研究与开发的热点，其研究进展显现了国际抗体药物领域的发展现状和趋势。从基础研究角度来看，治疗用抗体药物的研究体现了新兴交叉学科的特点，其发展与生物医学研究和评价具有前沿性和挑战性。结合国内外的前沿研究和挑战，高度重视抗体药物的生物医学研究相关的药理学和治疗学问题，在理论和应用上具有重要的科学意义和实用价值。

总结 30 多年的发展，以细胞工程和基因工程为基础的抗体工程技术的发展推动了抗体药物的研发和应用，主要体现在 3 个方面。第一，单克隆抗体研制成功是突破性进展：1975 年 Köhler 和 Milstein 用 B 淋巴细胞杂交瘤技术成功制备了单克隆抗体，这是具有重大意义的突破性进展。单克隆抗体的特异性高和性质均一的特点，可大大降低其在体内与正常组织细胞的交叉反应，为利用抗体治疗疾病带来了希望。已在临床应用或在研制中的抗体药物基本属于单克隆性的抗体药物。第二，基因工程抗体为抗体药物临床应用奠定了重要基础：利用 DNA 重组技术修饰抗体或制备各种模式的新型抗体。为克服鼠源性抗体在人体可引起人抗鼠抗体(HAMA)反应，以基因工程技术改造鼠源性抗体，从而制备嵌合抗体或人源化抗体，或全人源抗体。抗体人源化不仅为抗体药物的临床应用奠定了重要基础，而且各种模式基因工程抗体的制备推动了具有不同特点的新型抗体药物的发展。第三，抗体-药物偶联物(antibody drug conjugate, ADC)是新一代抗体药物发展的里程碑：包括抗体及其片段与药物的化学偶联物、基因工程融合蛋白，以及用放射性核素标记的抗体等偶联形式发展该类药物。特别是肿瘤治疗的抗体药物偶联物的研发已被关注，这种兼有抗体的特异性和“弹头”药物的效应功能的药物既显示靶向性又具有对肿瘤靶细胞的强杀伤力。

新近抗体药物的发展围绕以下 4 方面获得新的进展。一是提高特异性：抗体对特定的抗原具有高度特异性，这是抗体药物突出的基本特征，是抗体药物用于靶向治疗的基础。二是提高多样性：包括靶抗原多样性、抗体结构多样性、作用机制多样性等方面。对于抗体药物偶联物，还具有“弹头”分子多样性，可以利用各式各样的“弹头”分子制备偶联物。三是定向制备：针对特定的靶分子，定向制备抗体药物和抗体药物偶联物，根据需要，选择不同的“弹头”药物分子。四是可以利用不同的分子(模块)进行组装：借助 DNA 重组技术可以将抗体片段与各种活性蛋白制备融合蛋白，也可以借助化学偶联技术将抗体片段与各种小分子“弹头”物质制成抗体药物偶联物。因此，抗体药物是研究开发新型分子靶向药物的有效途径与丰富资源。

基因组学研究促进了疾病相关基因及疾病相关分子机制研究，推动了分子靶向药物的研发和应用，推动了个体化治疗的发展。从基因(及其衍生物)到分子靶向药物，继而实施个体化治疗，对已经上市的抗体药物进行新适应证的研究，充分发挥抗体药物的临

床应用价值,体现了转化医学的基本理念和基本模式及针对特定的、疾病相关的靶分子或通路,研制高度特异性的靶向药物,并用于个体化治疗的发展前景。

抗体药物经历了 30 多年的发展,虽然单克隆抗体药物已取得很大的成功,但仍然有许多难以克服的问题,如抗体靶抗原的不确定性,以及抗体自身的抗原性等,都是制约抗体药物研发的主要问题。由于人们对很多存在于靶细胞和组织上的靶抗原的确切分布和功能的认识尚待深入,因此产生了很多临床应用的疗效不确定性、耐药性和安全性问题。这类药物的风险,可能与针对同一靶分子不同表位的作用有关,可能会由此介导完全相反的生物学效应。适应证的抗体药物治疗在某些情况下也存在脱靶(off-target)现象,因此加强和突破靶治疗的基础研究显得非常重要。再如,由于生物技术的难点,抗体药物开发的障碍是生产成本过高,需要突破制备成本和质量等抗体药物技术和产业化的瓶颈。抗体药物的研究与开发作为 21 世纪生物制药领域的重要组成部分,目前面临着市场前景光明与发展瓶颈并存的问题,特别是靶抗原的不确定性和抗体自身的抗原性等,这些抗体药物独特而难以解决的问题的存在,的确给当前的抗体药物发展带来了诸多困难。克服这些困难还有赖于免疫医学的研究与发展。此外,从药理学角度认识抗体药物的作用特点和作用机制,在药代动力学特性上发挥优势、克服不足,提高抗体药物在体内的分布、代谢、药效和毒副反应的一致性,也可以大大降低抗体药物开发的临床风险。本书将围绕上述问题,系统介绍和探讨抗体药物发展的生物医学研究和应用领域的理论与应用成果及存在的问题,为促进我国抗体药物的研发和产业化发展抛砖引玉。

抗体药物研究体现了多学科交叉的特点,在理论、技术和临床应用方面,存在诸多难以克服的问题和研究开发的风险,面对抗体药物发展形势和国内外研究开发的挑战,近年来我国在生物技术方面给予了越来越多的关注和重视,抗体药物研究已被列入国家“九五”、“十五”、“十一五”及“十二五”规划和国家重点攻关项目,以及地方政府的重大科技攻关专项,使其研究开发有所进步,但是由于我国基础研究和关键技术研究与世界差距较大,要成为世界生物药物的大国和强国仍然任重道远。

刘昌孝所领导的新药评价研究中心和释药技术与药代动力学国家重点实验室,在近 20 年完成过近 100 项生物技术药物研究开发的药理学、毒理学、药代动力学研究,为发展我国生物技术新药、服务全国创新药物研究开发和评价研究作出过一定的贡献,积累了一定的理论知识和实践经验。为此,希望通过我们研究团队以文字形式表达和总结在生物技术药物研究开发的点点滴滴,形成一个较为系统的理论和应用体系,奉献给社会和同行。

本书重点从抗体药物所特有的靶向性,免疫原性和临床安全性出发,反映了国内外最新研究进展,为进行抗体药物的研究提供了借鉴。本书分成总论和各论上下两篇,共分 22 章,总论部分 7 章,阐述抗体药物的研发思路与成药性的关键理论和技术。各论部分 15 章,分别对不同类别的治疗用抗体药物从药物作用特点与作用机制,药理学与毒理学、药动学、药效学、免疫原性、临床耐受性与安全性、药物相互作用及临床应用前景等方面进行述说。在写作各论的章节时,我们参考了 2007 年 Stefan Dübel 编辑、WILEY 出版社出版的 *Handbook of Therapeutic Antibodies* 专著的内容,并阅读了该书出版后的一些新近文献。为应对国内外研究挑战,体现抗体药物的生物医学研究相关的药理学和治



疗学问题的理论和应用的需要，选题力求注重科学理论意义和实际应用价值，内容力求特点明显、结构合理、理论与实践结合，以适用于从事抗体药物基础研究、应用开发研究、创新药物管理的专家和临床医生阅读和实践应用需要。

本书获得了 2014 年国家科学技术学术著作出版基金和科学出版社的支持，在此代表全体作者感谢基金评审委员会和出版社。书中引用许多中外文献，吸收了论文作者的丰富知识，在此也表达谢意。本人及我院从事生物技术药物评价研究的科技人员为此书的选题、选药，规范写作、绘图和文献核对等工作付出了辛勤劳动，在此过程中我们也学习了不少新知识。

中国工程院院士  
天津药物研究院 研究员  
刘昌孝

# 目 录

## 前言

第 1 章 抗体药物研究发展概述	1
1.1 引言	1
1.2 抗体药物的发展历史和发展趋势	1
1.3 抗体药物发展的前沿科学与关键技术的发展	6
1.4 抗体-药物偶联技术的发展	9
1.5 单克隆抗体药物应用的局限性	10
1.6 世界抗体药物快速发展的形势	12
1.7 我国单克隆抗体药物研发和产业化问题与展望	13
1.8 抗体药物生物医学评价研究概述	17
参考文献	19
第 2 章 抗体药物的药理学和药效动力学研究	22
2.1 引言	22
2.2 药效动力学研究试验设计	26
2.3 抗体药物的药理学特点	30
2.4 抗体药物的主要作用机制研究	31
2.5 抗体药物的耐药性	39
2.6 抗体药物药效学和实验治疗学研究的实例	43
参考文献	48
第 3 章 治疗性抗体药物的药代动力学和毒代动力学研究	54
3.1 引言	54
3.2 抗体药物药代动力学研究的挑战	54
3.3 抗体药物药代动力学研究的特点和内容	55
3.4 药代动力学-药效动力学研究	58
3.5 抗体药物毒动学的研究	58
3.6 抗体药物的 PK 研究实例	61
3.7 讨论与展望: 发展机遇与挑战	69
3.8 结论	72
参考文献	73
第 4 章 抗体-药物偶联物 (ADC) 药代动力学研究	77
4.1 引言	77
4.2 研发的趋势和挑战	78
4.3 ADC 作用原理	79



4.4	生物分析方法的特殊性	81
4.5	生物分析方法的建立、筛选和验证	83
4.6	LC-MS 的应用	85
4.7	PK/PD 模型研究和体外实验的应用	86
4.8	讨论	86
4.9	结论	87
	参考文献	87
<b>第 5 章</b>	<b>抗体药物的药效动力学与药代动力学同步研究</b>	<b>90</b>
5.1	引言	90
5.2	PK/PD 模型	91
5.3	临床前 PK/PD 研究	92
5.4	临床 PK/PD 研究	93
5.5	抗体药物的 PK/PD 研究	94
5.6	0 期临床的 PK/PD 研究	97
	参考文献	102
<b>第 6 章</b>	<b>抗体药物的临床前毒理学与安全性研究</b>	<b>107</b>
6.1	引言	107
6.2	药物非临床研究质量管理规范	108
6.3	毒性和安全性研究的指导原则	110
6.4	安全性研究实验设计的基本要点	111
6.5	靶向性分布单抗的药代动力学研究是设计毒理和安全性研究的基础	122
6.6	抗体药物安全性研究实例	123
6.7	新技术、新方法的应用	126
	参考文献	129
<b>第 7 章</b>	<b>抗体药物的临床药理学与治疗学研究</b>	<b>133</b>
7.1	引言	133
7.2	新药临床试验的核心是转换研究	134
7.3	临床研究的伦理准则	134
7.4	药物临床试验质量管理规范	135
7.5	临床药理学和治疗学研究设计的基本原则	140
7.6	抗体药物临床药理学	141
7.7	临床治疗学研究	143
7.8	单克隆抗体类药物耐药性	148
7.9	临床药物毒性与药物不良反应	156
7.10	展望	161
	参考文献	161

第 8 章 阿达木单抗 (Adalimumab, Humira)	171
8.1 概述	171
8.2 药理学与药代动力学	171
8.3 临床适应证	175
8.4 阿达木单抗的临床研究	177
8.5 阿达木单抗的安全性	189
8.6 特殊人群及用药	192
8.7 结语	193
参考文献	193
第 9 章 阿来组单抗 (Alemtuzumab, Mabcampath)	200
9.1 发展概述	200
9.2 基本原理	200
9.3 作用机制	201
9.4 阿来组单抗的药代动力学研究	203
9.5 阿来组单抗的临床研究	205
9.6 展望	222
参考文献	223
第 10 章 贝伐单抗 (Bevacizumab, Avastin)	230
10.1 发展概述	230
10.2 临床前生物学评价研究	233
10.3 贝伐单抗治疗重要类型肿瘤的临床研究与应用	235
10.4 展望	251
10.5 结语	253
参考文献	253
第 11 章 依法珠单抗 (Efalizumab, Raptiva)	261
11.1 发展概述	261
11.2 依法珠单抗研发历程	261
11.3 依法珠单抗的药理和毒理特性	262
11.4 依法珠单抗在银屑病治疗中的应用	264
11.5 依法珠单抗对克罗恩病的治疗	275
11.6 依法珠单抗的耐受性和安全性	275
11.7 结论	280
参考文献	281
第 12 章 吉妥单抗 (Gemtuzumab Ozogamicin, Mylotarg)	288
12.1 发展概述	288
12.2 CD33 作为靶标抗原在急性白血病治疗中的作用	288
12.3 吉妥单抗偶联物	289

12.4	作用机制	291
12.5	潜在的耐药机制	292
12.6	临床试验	292
12.7	吉妥单抗撤市风波	294
12.8	结论	295
	参考文献	295
<b>第 13 章</b>	<b>那他珠单抗 (Natalizumab, Tysabri)</b>	<b>301</b>
13.1	发展概述	301
13.2	抗体构建过程	301
13.3	药效作用机制	302
13.4	药动学特征	304
13.5	那他珠单抗在多发性硬化症中的治疗研究及应用	304
13.6	那他珠单抗在克罗恩病中的研究进展及其应用	310
13.7	不良反应	311
13.8	展望	313
	参考文献	314
<b>第 14 章</b>	<b>奥马珠单抗 (Omalizumab, Xolair)</b>	<b>320</b>
14.1	发展概述	320
14.2	抗 IgE 单克隆抗体分子构建和生物学特点	322
14.3	奥马珠单抗的药理学	324
14.4	奥马珠单抗的临床研究与应用	325
14.5	小结与展望	331
	参考文献	332
<b>第 15 章</b>	<b>帕利珠单抗 (Palivizumab, Synagis)</b>	<b>338</b>
15.1	发展概述	338
15.2	作用机制及临床前研究结果	341
15.3	抗体的生产及商品化	343
15.4	临床研究	344
15.5	适应证和用法	348
15.6	批准上市后的临床报告	348
15.7	帕利珠单抗的疗效与其血清浓度的关系	354
15.8	关于不良反应的上市后研究	356
15.9	非推荐使用人群的应用	357
15.10	小结与展望	358
	参考文献	359
<b>第 16 章</b>	<b>曲妥珠单抗 (Trastuzumab, Herceptin)</b>	<b>367</b>
16.1	发展概述	367

16.2	曲妥珠单抗对转移性乳腺癌的治疗	370
16.3	曲妥珠单抗对早期乳腺癌的治疗	373
16.4	曲妥珠单抗在其他癌症中的治疗	375
16.5	抗体-药物偶联物(ADC)Kadcyla 的临床研究	376
16.6	药代动力学研究	380
16.7	安全性	384
16.8	总结	389
	参考文献	390
<b>第 17 章</b>	<b>西妥昔单抗(Cetuximab, Erbitux)</b>	<b>398</b>
17.1	发展概述	398
17.2	药效学与药代动力学研究	398
17.3	抗癌机制	400
17.4	临床研究及其应用	403
17.5	西妥昔单抗的疗效预测指标	415
17.6	潜在的耐药机制	419
17.7	小结与展望	420
	参考文献	421
<b>第 18 章</b>	<b>英夫利昔单抗(Infliximab, Remicade)</b>	<b>430</b>
18.1	发展概述	430
18.2	抗体构建与生物学特性	430
18.3	临床前及临床生物学评价研究	431
18.4	药动学评价研究	432
18.5	临床有效性	434
18.6	安全性	439
18.7	展望	443
	参考文献	444
<b>第 19 章</b>	<b>莫罗莫那-CD3(Muromonab-CD3, OKT3)</b>	<b>451</b>
19.1	发展概述	451
19.2	莫罗莫那-CD3 单克隆抗体的制备	451
19.3	莫罗莫那-CD3 的药理学及免疫抑制	453
19.4	莫罗莫那-CD3 的细胞因子释放综合征	456
19.5	莫罗莫那-CD3 的临床治疗研究与应用	463
19.6	展望	467
	参考文献	468
<b>第 20 章</b>	<b>法索单抗锝(<sup>99m</sup>Tc-Fanolesomab, NeutroSpec)</b>	<b>473</b>
20.1	发展概述	473
20.2	药物及标记技术	473

20.3	药代动力学	474
20.4	生物分布	474
20.5	法索单抗得成像应用	476
20.6	影像学检查的适应证	477
20.7	不良反应及安全性	481
20.8	结论	482
	参考文献	483
<b>第 21 章</b>	<b>利妥昔单抗 (Rituximab, Rituxan)</b>	<b>485</b>
21.1	发展概述	485
21.2	利妥昔单抗的结构特点	485
21.3	药理作用	486
21.4	毒理学研究	487
21.5	药代动力学研究	487
21.6	利妥昔单抗的临床应用	488
21.7	利妥昔单抗的主要临床不良反应与安全用药警告	500
21.8	总结	502
	参考文献	503
<b>第 22 章</b>	<b>其他治疗用单抗</b>	<b>512</b>
22.1	发展概述	512
22.2	阿昔单抗 (Abciximab, ReoPro)	513
22.3	巴利昔单抗 (Basiliximab, Simulect)	513
22.4	<sup>131</sup> I-chTNT-1/B (Cotara)	514
22.5	达克珠单抗 (Daclizumab, Zenapax)	514
22.6	替伊莫单抗 (Ibritumomab, Ibritumomab Tiuxetan, Zevalin)	515
22.7	托西莫单抗 (Tositumomab, <sup>131</sup> I-Tositumomab, Bexxar)	515
22.8	兰尼单抗 (Ranibizumab, 雷珠单抗 Lucentis)	516
22.9	帕尼单抗 (Panitumumab, Vectibix)	516
22.10	依库珠单抗 (Eculizumab, Soliris)	517
22.11	赛妥珠单抗 (Certolizumab pegol, Cimzia)	518
22.12	优特克单抗 (Ustekinumab, Stelara)	518
22.13	康纳单抗 (Canakinumab, Ilaris)	519
22.14	戈利木单抗 (Golimumab, Simponi)	520
22.15	奥法木单抗 (Ofatumumab, Arzerra)	521
22.16	地诺单抗 (Denosumab, Prolia)	522
22.17	托西珠单抗 (Tocilizumab, Actemra)	522
22.18	贝利木单抗 (Belimumab, Benlysta)	523
22.19	贝伦妥单抗 (Brentuximab vedotin, Adcetris)	524
22.20	易普利姆玛 (Ipilimumab, Yervoy)	524

---

22.21	帕妥珠单抗(Pertuzumab, Perjeta) .....	525
22.22	瑞希巴库(Raxibacumab, Abthrax) .....	526
22.23	Kadcyla(ado-trastuzumab emtansine) .....	527
22.24	奥必妥单抗(Obinutuzumab, GA101, Gazyva) .....	528
22.25	Ramucirumab(Cyramza) .....	529
	参考文献 .....	530
	索引 .....	538

# 第1章 抗体药物研究发展概述

## 1.1 引言

在过去的30多年里,单克隆抗体(monoclonal antibody, mAb)先后经历了鼠源抗体、嵌合抗体、人源化抗体、全人源抗体几个阶段,现已成为众多生物药物中发展最快、最成功的大分子药物之一。目前, mAb已占到了全球每年生物药销量的30%以上。现在已经有30余种单体及其修饰物投入临床应用,在治疗癌症、自身免疫疾病、过敏性疾病等方面获得了良好效果,还有超过150种单抗药物正处于临床试验阶段,是近年来进入临床试验最多的一类治疗性药物。因此, mAb具有巨大的应用前景和市场规模,其研究开发进入了快速发展的时期。

抗体药物经历了近30年风雨飘摇的发展历程,虽然单克隆抗体药物目前已取得很大的成功,但仍然有疗效、安全性、耐药性等诸多难以克服的问题。由于人们对很多存在于靶细胞和组织上的靶抗原的确切分布和功能并不完全了解,出现了临床应用的很多不确定性,由此产生安全问题。可以看出抗体药物所存在的安全风险,针对同一靶分子不同表位有可能介导完全相反的生物学效应。其他适应证的抗体治疗也存在脱靶(off-target)的问题,因此加强靶抗原的研究具有非常重要的意义。再如抗体药物开发的另一个障碍是生产成本过高,以致于成为“富贵药”,使患者难以承受其经济负担。因此,抗体药物的巨大市场前景与其发展瓶颈并存。抗体靶抗原的不确定性及抗体自身的抗原性是其主要问题,安全问题是临床应用的很多不确定性之一。因此未来在免疫医学方面的研究值得重视。在药理学方面认识其作用特点和作用机制,以及克服药代动力学特性优势不足,提高抗体药物在体内的分布、代谢、药效和毒副反应的一致性,降低开发的临床风险的任务十分艰巨。本书将围绕以上问题,讨论抗体药物发展的生物医学研究和应用问题。

## 1.2 抗体药物的发展历史和发展趋势

### 1.2.1 抗体药物的发展历史

我们知道,抗体是由B淋巴细胞(简称B细胞)转化而来的浆细胞分泌的,每个B淋巴细胞株只能产生一种专有的、针对一种特异性抗原决定簇的抗体。这种从一株单一细胞系产生的抗体就称为单克隆抗体(monoclonal antibody, mAb),简称单抗。

1975年, Köhler 和 Milstein 创立了杂交瘤技术,并制备得到首个治疗性单抗——OKT3,他们也因此于1984年获得了诺贝尔奖,为规模化生产特异性高、结构与性质均一稳定的单克隆抗体提供了有力保障<sup>[1]</sup>。从血清治疗到发现抗体存在经历了80多年。一



般认为这是抗体发展的第一时代(1890~1975 年)(图 1-1)。从此后抗体药物的发展进入第二时代(1975~现在), 而且其发展差不多每 12 年出现一次飞跃<sup>[1]</sup>。30 多年来通过不断完善抗体库技术, 使单克隆抗体的制备技术、单克隆抗体药物的研究和应用进入了健康发展的轨道。如今单克隆抗体药物被广泛应用于疾病的临床诊断, 并在一些重大疾病, 如肿瘤、心血管疾病、免疫系统疾病的治疗上取得重大进展<sup>[1~15]</sup>。

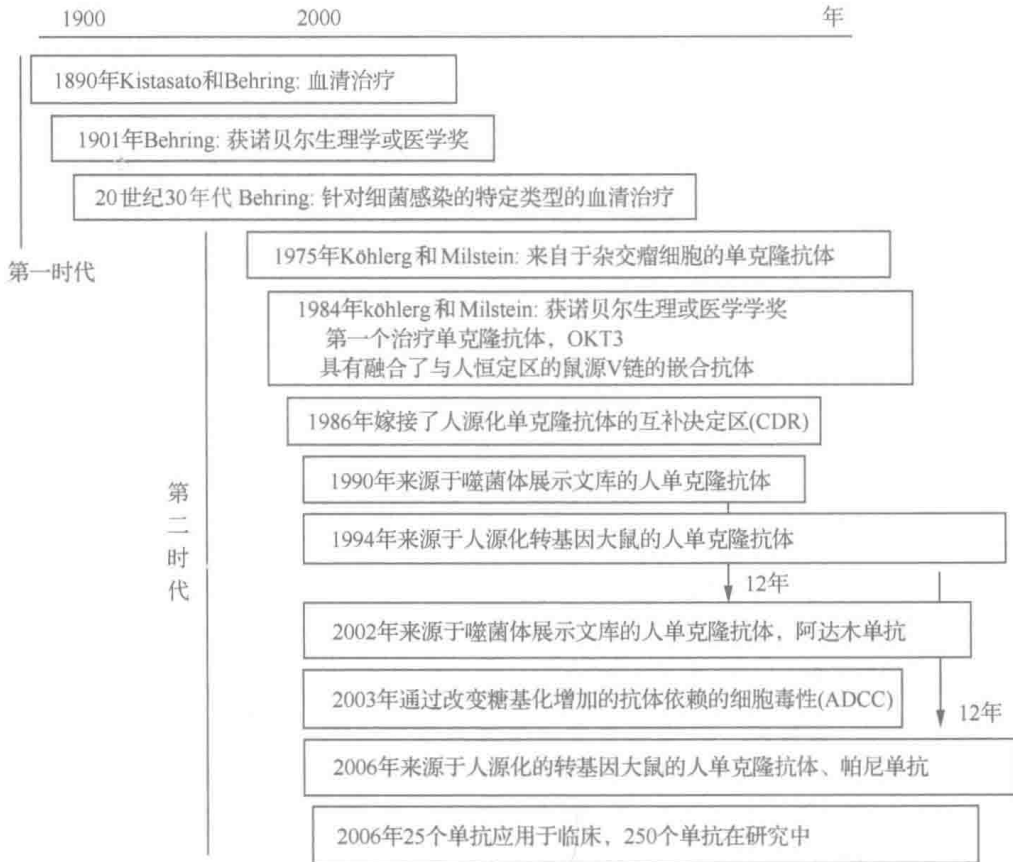


图 1-1 抗体发展的两个时代

第一代单克隆抗体诞生于 1975 年, 来源于小鼠的 B 淋巴细胞杂交瘤, 称为鼠源性单克隆抗体, 但由于人的免疫系统可识别这种鼠源性单克隆抗体, 产生人抗鼠抗体 (human anti-mouse antibody, HAMA)<sup>[1, 11]</sup>, 将其清除出体外, 因此限制了它的应用。另外, 完整抗体分子的分子质量较大, 在体内穿透血管的能力较差, 生产成本太高, 不适合大规模工业化生产。为克服鼠源性单抗的异源性反应, 研究采用基因工程的方法生产人源或人源化的及嵌合型的单克隆抗体获得成功, 并于 1988 年进行了第一次商业性的临床试验。人源化单克隆抗体比鼠源单克隆抗体具有特异性强的特点<sup>[12]</sup>。作为同源性免疫球蛋白, 单克隆抗体应用于人体时, 不易发生过敏反应及免疫复合物性疾病, 且在人体内维持的时间较长。鼠源性单克隆抗体在人体内半衰期为 1~2 天, 人-鼠嵌合抗体的半衰期为 4~15 天, 人源化抗体的半衰期为 3~24 天, 全人源化抗体的半衰期在 24 天以上。

1984 年, Morrison 等将鼠单抗可变区与人 IgG 恒定区在基因水平上连接在一起, 成功构建了第一个人-鼠嵌合抗体, 这在一定程度上减弱了 HAMA 反应, 使基因工程抗体

的研究更为活跃。人-鼠嵌合抗体中编码可变区的基因序列来源于小鼠, 编码恒定区的基因序列来源于人, 有近 80%的成分是人源性的。已上市的人-鼠嵌合抗体包括阿昔单抗(Abciximab)、巴利昔单抗(Basiliximab)、英夫利昔单抗(Infliximab)、利妥昔单抗(Rituximab)、西妥昔单抗(Cetuximab)。西妥昔单抗是一种人-鼠嵌合性的 IgG1 单抗, 由鼠 Fv 区和人 IgG1 重链及轻链恒定区组成; 英夫利昔单抗是一种抗人肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )的人-鼠嵌合性 IgG1 $\kappa$  单克隆单抗, 含有 25%的鼠源性物质; 阿昔单抗亦是一种人-鼠嵌合性的单抗, 是由鼠 F(ab)可变区和人免疫球蛋白恒定区组成的嵌合体 F(ab)片段; 巴利昔单抗属于 IgG1 $\kappa$ 型的单克隆抗体, 是将小鼠骨髓瘤细胞经持续的培养繁育, 并转染了携带鼠可变区和人恒定区结构基因的重组质粒, 由体外产生针对 T 淋巴细胞(简称 T 细胞)CD25 的 mAb; 利妥昔单抗则由鼠抗 CD20 单克隆抗体 2B8 的轻链和重链可变区与人  $\kappa$  轻链及  $\gamma$  重链恒定区融合而成<sup>[11]</sup>。

1986 年, 美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准抗 CD3 单抗——OKT3 用于抗移植排斥反应, 并于 1987 年进行了首次临床试验。1995 年, 17-1A 鼠单抗在欧洲上市用于治疗大肠癌。单克隆抗体作为诊断试剂也已经被广泛应用, 如快速乙肝表面抗原酶标诊断试剂盒、对肿瘤的诊断和检测试剂等。

人源化抗体是真正的嵌合抗体, 其只有重链和轻链的可变区部分包含互补决定区(complementary determining region, CDR)及源自免疫动物的少数氨基酸, 抗体其余部分均为人源性的。鼠单抗可变区的人源化技术有改型抗体(CDR 移植抗体)和镶面抗体。已上市的人源化抗体包括达利珠单抗(Daclizumab)、帕利珠单抗(Palivizumab)、曲妥珠单抗(Trastuzumab)、吉妥单抗(Gemtuzumab)、阿来组单抗(Alemtuzumab)、奥马珠单抗(Omalizumab)、依法珠单抗(Efalizumab)、贝伐单抗(Bevacizumab)<sup>[13, 14]</sup>。

1991 年, Padlan<sup>[15]</sup>提出了与 CDR 移植不同的降低鼠源抗体免疫原性的方法, 其研究发现, 将鼠单抗可变区表面暴露的骨架区氨基酸残基中与人抗体可变区相应的氨基酸残基改为人源的, 就可以使可变区表面人源化而消除异源性。国际上利用镶面抗体技术研制人源化单抗的公司有 Immunogen Inc.。该公司利用其专有镶面抗体技术研制的抗体 My96-DMI 处于临床前研究阶段, 药效学研究表明该抗体抗髓性白血病效果良好<sup>[16]</sup>。

## 1.2.2 单克隆抗体药物分类

单抗药物一般有治疗用单抗药物、单抗偶联物、治疗其他疾病的单抗之分。单抗药物针对的靶点通常为细胞表面的疾病相关抗原或特定的受体, 最早被美国 FDA 批准用于治疗肿瘤的单抗药物有利妥昔单抗、抗肿瘤单抗偶联物(即免疫偶联物)等。由单抗与有治疗作用的物质, 如放射性核素、毒素和药物两部分构成, 其中包括放射免疫偶联物、免疫毒素、化学免疫偶联物, 此外还有酶结合单抗偶联物、光敏剂结合单抗偶联物等。

作者认为, 按抗体药物来源分类更能显示抗体药物的发展进步。一般可以将其分为 6 大类治疗性抗体药物: 鼠源化单抗、人-鼠嵌合单体、人源化单抗、重组人源化单抗、完全重组人源化单抗和抗体-药物偶联药物(图 1-2, 表 1-1)。图 1-2 显示了在 1990~1999 年和 2000~2008 年两个时期内, 4 类单抗进入临床研究阶段各自的百分比。表 1-1 列出