

新型冠狀病毒肺炎的 抗病毒抗體療法

◎林口長庚兒童感染科醫師 賴琬淳

◎林口長庚兒童感染科主治醫師 黃冠穎 校閱

從 SARS-CoV-2 發跡至今已經一年多，截至截稿為止，WHO 統計全球已有超過 1 億 2 千萬人被感染，其中有超過 270 萬人死亡。這個新興傳染病嚴重影響全球人類健康，更影響了人與人之間的距離，導致許多社會、經濟、國際交流的阻礙。

病毒及抗體

SARS-CoV-2 在病毒學分類上屬於冠狀病毒科。目前已知有 7 種冠狀病毒會感染人類，除了 SARS-CoV-2 之外，2003 年爆發 SARS 疫情的 SARS-CoV 以及 2012 年從中東發跡的 MERS-CoV 也都名列其中。

冠狀病毒為一種有外套膜的單股正鏈 RNA 病毒，在電子顯微鏡下的型態為圓形球體且表面有許多如皇冠般的突起，因而得名。SARS-CoV-2 表面上的這些突起為一種名為棘蛋白（Spike Protein）的結構，在病毒感染人體的過程中扮演關鍵的角色。在病毒進入人體之後，這些棘蛋白上的受體結合區域（Receptor binding domain, RBD）

會和存在於人體細胞表面的血管收縮素轉化酵素 2（Angiotensin converting enzyme 2, ACE2）受體結合，幫助病毒進入細胞內而造成感染。許多研究發現，和棘蛋白結合的抗體可藉由阻止病毒進入細胞，而產生中和病毒的能力。

SARS-CoV-2 是新興的冠狀病毒，人類對該病毒普遍欠缺抗體免疫力。一般來說，在自然感染 SARS-CoV-2 或是接種 SARS-CoV-2 疫苗一段時間後，人類才能夠藉由對病毒產生免疫反應，進而產生結合棘蛋白的中和病毒抗體。而在身體還沒有產生有效對抗病毒的抗體時，從外在直接給予抗病毒抗體，被認為是對付病毒感染的治療方法之一。

恢復期血清 Convalescent plasma

被感染過的病人的恢復期血清中會含有針對該病原體的中和抗體。從 1890 年代開始，這些恢復期的血清作為感染症的預防及治療的相關臨床應用與研究一直在進行當中，其中包含了 1918 年的流感大流行、MERS-CoV、SARS-CoV 以及伊波拉病毒等等。

針對 COVID-19 恢復期血清的臨床試驗結果顯示，當以中重度病情的住院病人為治療對象時，接受治療的組別相較於對照組，28 天後臨床症狀改善的程度以及在 72 小時後病毒核酸轉為陰性的比例有顯著的增加，但是 28 天後死亡率以及順利出院的時間兩組間並沒有顯著的差異。在 2020 年 8 月時，美國食品藥物管理局（Food and Drug Administration, FDA）緊急授權（Emergency Use Authorization）恢復期血清使用在 COVID-19「住院病人」的治療。

後續的臨床試驗結果顯示，針對輕症的 65 歲以上 COVID-19 病人，在症狀發生後的 72 小時內施打高效價抗病毒抗體的恢復期血清，可顯著降低之後進展成重症的比例。美國 FDA 在 2021 年 3 月時更新恢復期血清的緊急授權適應症，僅有「高抗體效價」的恢復期血清被緊急授權於「疾病早期」的 COVID-19 住院病人使用。

由於恢復期血清屬於血液製品，輸注之後要注意出現類似發燒、過敏、輸血相關肺損傷、體液容積過多等不良反應。

● 單株抗體 Monoclonal antibody

B 細胞是人體中唯一能製造抗體的淋巴細胞，每一個 B 細胞只會產生針對同一個抗原決定基（epitope）的同一株抗體，稱為單株抗體（Monoclonal antibody）。單株抗體在對付病毒

感染的臨床應用上，再生元製藥（Regeneron Pharmaceuticals）開發的伊波拉病毒單株抗體雞尾酒療法 Inmazeb 是成功的案例之一，且已獲得美國 FDA 的批准。

目前已有 3 種針對 SARS-CoV-2 的單株抗體獲得美國 FDA 的緊急授權。單株抗體使用時，需要注意立即性過敏反應，除此之外，還有腸胃不適、頭痛等不良反應。

一、REGEN-COV

REGEN-COV 是結合兩種不同人類單株抗體（Casirivimab 和 Imdevimab）的抗體雞尾酒療法，由再生元製藥研發。兩種單株抗體分別結合在 SARS-CoV-2 病毒棘蛋白受體結合區域的不同抗原決定基部位，以阻擋病毒進入人體細胞。在臨床試驗中，針對大於 18 歲的非住院病人，在疾病初期接受 REGEN-COV，能有效降低病毒量。這個效果對於有較高病毒量或是身體尚未產生抗 SARS-CoV-2 抗體的病人更加顯著。

二、Bamlanivimab（LY-CoV555）

Bamlanivimab 是由美國 Eli Lilly 公司從所發展的人類單株抗體，是結合於 SARS-CoV-2 病毒棘蛋白上的受體結合區域的抗病毒中和抗體。臨床試驗結果顯示，大於 18 歲的非住院且為輕至中度疾病嚴重度受試者中，接受 Bamlanivimab 治療的組別相較於對照組，病毒量有更明顯且快速的下降，臨床症狀也有顯著的改善；此外，

FDA 緊急授權的單株抗體療法

	REGEN-COV	Bamlanivimab	Bamlanivimab +Etesevimab
組成	雞尾酒療法 Casirivimab 和 Imdevimab	單一抗體 Bamlanivimab (LY-CoV555)	雞尾酒療法 Bamlanivimab (LY-CoV555) + Etesevimab (LY-CoV016)
研發公司	Regeneron Pharmaceuticals	Eli Lilly	Eli Lilly
(抗原決定基 epitope)	RBD	RBD	RBD
FDA 適應症	<ol style="list-style-type: none"> 18 歲以上的成人或 12 歲以上且體重 40 公斤以上的兒童 直接病毒檢測確診為 SARS-CoV-2 疾病嚴重度為輕度或中度 有演變成住院或重症的風險因子（如：BMI35 以上；糖尿病；慢性腎病；免疫不全；65 歲以上；55 歲以上且患有心血管疾病、或高血壓、或慢性肺病；12-17 歲且 BMI 為 85 百分位以上、或患有鐮刀型紅血球疾病、或患有先天與後天性心臟病、或患有神經發展疾患、或患有需每日藥物控制之慢性呼吸道疾患、或有醫療相關技術依賴之狀況，例如氣切、胃造口或正壓呼吸器等等） 排除住院病人，排除因 COVID-19 需要氧氣治療的病人，排除因 COVID-19 需要增加氧氣量的慢性氧氣治療病人 		
劑量	Casirivimab 1,200mg 和 Imdevimab 1,200mg	Bamlanivimab 700mg	Bamlanivimab 700 mg 和 Etesevimab 1,400 mg
給藥時機	直接病毒檢測陽性且症狀開始後 10 天內儘速使用		
給藥方式	靜脈輸注	靜脈輸注	靜脈輸注
參考資料	美國 FDA (https://www.fda.gov/media/143892/download)	美國 FDA (https://www.fda.gov/media/143603/download)	美國 FDA (https://www.fda.gov/media/145802/download)

在 65 歲以上或 BMI35 以上的高風險族群受試者中，接受 Bamlanivimab 治療的組別住院率較對照組低（4.2% v.s. 14.6%）。

三、Bamlanivimab (LY-CoV555) 與 Etesevimab (LY-CoV016)

Eli Lilly 公司將 Bamlanivimab 以及另一個單株抗體 Etesevimab 組合成抗體雞尾酒療法。兩種抗體均為來自 COVID-19 康復者的人類單株抗體，已證實兩者分別結合在病毒棘蛋白上兩個不同但有重疊的抗原決定基部位。接續上述 Bamlanivimab 的臨床試驗，試驗中增加了雞尾酒療法的試驗組別，結果顯示，雞尾酒療法的組別，相較於對照組，在治療後第 11 天的病毒量有明顯

的下降。

結論

抗體在生物面對如細菌、病毒等病原體威脅時，扮演了關鍵且不可取代的免疫保護角色。COVID-19 的抗體研究，目前在檢測、治療以及疫苗的開發等各方面上都有相當的進展與助益。目前的臨床試驗結果顯示，輕中度的住院患者若早期給予恢復期血清療法，能降低進展為重症的機率；輕中度的非住院患者，在疾病早期時給予單株抗體療法能有效降低病毒量。此外，仍有許多抗體療法正在試驗當中，期許抗體療法能夠在新興傳染病的治療上帶來新的曙光。🏠

