

• 专 论 •

抗体药物的国内外市场动态

李 心, 龚 珉, 徐为人*, 汤立达

天津药物研究院 天津市新药设计与发现重点实验室, 天津 300193

摘 要: 生物制药是近年来医药行业中增长最迅速的行业之一, 治疗性抗体作为生物药物中最耀眼的明珠已成为生物制药的最大产品类别, 约占生物制药的 35%。抗体药物在治疗以肿瘤为主的人类多种疾病方面起着重要作用。2011 年, 全球抗体药物的销售额达到 480 亿美元。我国当前正处在抗体药物快速发展阶段, 目前 SFDA 共批准了 17 种单抗。预计到 2015 年, 我国抗体销售额将达到 325~650 亿元。从产品来看, 虽然我国已经有所突破, 但数量和类型上, 与国外的抗体药物还有很大差距。随着生物技术的不断发展, 抗体药物的市场前景将会越来越广泛。

关键词: 抗体药物; 单抗; 生物制药

中图分类号: R97 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 5515(2012)03 - 0185 - 07

Market dynamics of antibody drugs in both domestic and abroad

LI Xin, GONG Min, XU Wei-ren, TANG Li-da

Tianjin Key Laboratory of Molecular Design and Drug Discovery, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

Abstract: In recent years, biopharmaceuticals has become one of the fastest growing businesses in medicinal industry. Therapeutic antibody, accounting for about 35% of the biopharmaceuticals, has become the largest biopharmaceutical product category. Antibody drugs play an important effect in the treatment of a number of human diseases, especially in antitumor. In 2011, the global sales of antibody drugs have reached 48 billion dollar. Currently, China is in the initial stage of the rapid development of antibody drugs. At present, 17 kinds of monoclonal antibodies were approved by SFDA. In 2015, it is estimated that the sales of antibody drugs of China will be 32.5—65.0 billion Yuan. Although we had a breakthrough in antibody products, we still have a big gap compared with the developed countries in amounts and types. With the continuous development of biotechnology, the market prospects of antibody drugs will become more and more extensive.

Key words: antibody drugs; monoclonal antibodies; biopharmaceuticals

抗体药物是近年来复合增长率最快的一类生物技术药物, 占现有生物制药研发总数的 35% 左右^[1]。抗体经历了鼠源抗体、嵌合抗体、人源化抗体和完全人抗体 4 个发展阶段。主要有裸抗体、抗体片段、抗体偶联物、抗体融合蛋白 4 种类型^[2-3]。抗体具有特异性强、不良反应小等临床优势, 目前主要用于肿瘤、免疫性疾病、器官移植、感染性疾病、心血管等疾病等的治疗^[4]。本文就国内外上市及在研抗体药物的市场动态作一综述。

1 全球抗体药物市场

1986 年 6 月, 由 Ortho 研发的用于治疗器官移植排斥反应的首个单克隆药物 Muromonab-CD3 在美国上市; 时隔 8 年, 美国才批准了第二个抗体药物嵌合抗体 ReoPro 上市; 1997 年, 由 Genentech 公司生产用于治疗淋巴瘤的 Rituxan 上市, 成为了第一个重磅炸弹的单克隆抗体药物; 2002 年, 第一个全人源化单克隆抗体 Humira 上市, 人源化技术成熟后, 进入临床试验的抗体药物增长率明显开始高于小分子药物; 2000—2010 年, 全球单克隆抗体药物市场的复合增长率高达 32%。目前, 美国 FDA

收稿日期: 2011-11-28

作者简介: 李 心 (1987—), 女, 贵州人, 天津医科大学药理学专业在读硕士, 2009 年毕业于天津医科大学药学专业, 研究方向为药理学、生物制药。Tel: (022) 23006865 E-mail: lixinguizhou@hotmail.com

*通讯作者 徐为人 E-mail: xuwr@tjipr.com

共批准了 36 种抗体药物 (表 1)。当前至少有 6 只抗体药物正处于审批过程中,有 25 只单抗和 5 只单克隆融合蛋白处于 III 期临床 (表 2), 100 多只处于 II 期^[5]。

表 1 FDA 批准上市的抗体药物

Table 1 Antibody drugs approved by FDA for marketing

通用名	商品名	适应症	靶点	类型	批准时间
murine mab	OncoScint	肿瘤	肿瘤显像剂	鼠源	1992
edrecolomab	Panorex	结肠癌	17-1A	鼠源	1995
murine mab	ProstaScint	前列腺癌	PMSA	鼠源	1996
murine fab fragment	CEA-Scan	结肠直肠癌	CEA	鼠源	1996
nofetumomab	Verluma	肿瘤	merpentan	鼠源	1996
rituximab	Rituxan	非霍奇金淋巴瘤	CD20	嵌合	1997
trastuzumab	Herceptin	乳腺癌	HER2/neu	人源化	1998
gemtuzumab ozogamicin	Mylotarg	白血病	CD33	人源化	2000
alemtuzumab	Campath	淋巴瘤	CD52	人源化	2001
ibritumomab tiuxetan	Zevalin	淋巴瘤	CD20、Y90	鼠源	2002
tositumomab & I131	Bexxar	淋巴瘤	CD20	鼠源	2003
cetuximab	Erbix	转移性结肠癌、头颈癌	EGFR	嵌合	2004
bevacizumab	Avastin	肺癌、转移性结肠癌	VEGF-A	人源化	2004
panitumumab	Vectibix	转移性直肠癌	EGFR	全人	2006
ofatumumab	Arzerra	白血病	CD20	人源化	2009
brentuximab vedotin	Adcetris	淋巴瘤	CD30	偶联物	2011
ipilimumab	Yervoy	黑色素瘤	CD152	全人	2011
etanercept	Enbrel	类风湿关节炎	TNF- α	融合蛋白	1998
infliximab	Remicade	风湿性关节炎	TNF- α	嵌合	1998
adalimumab	Humira	免疫调节剂	TNF	人源化	2002
omalizumab	Xolair	过敏、哮喘	IgE	人源化	2003
efalizumab	Raptiva	自身免疫疾病	CD11a	人源化	2003
alefacept	Amevive	银屑病	CD2	人源化	2003
certolizumab pegol	Cimzia	类风湿性关节炎、节段性回肠炎	TNF	人源化	2008
canakinumab	Ilaris	Cryopyrin 相关的定期综合征	IL-1 β	全人	2009
golimumab	Simponi	关节炎	TNF- α	人源化	2009
ustekinumab	Stelara	银屑病性关节炎	IL12、IL23	人源化	2009
tocilizumab	Actemra	风湿性关节炎	IL-6R	人源化	2010
belimumab	Benlysta	红斑性狼疮	BLyS	全人	2011
natalizumab	Tysabri	MS、Crohn's	CAM、VLA-4	人源化	2004
muromonab-CD3	Orthoclone	异体移植	CD3	鼠源	1986
daclizumab	Zenapax	肾脏移植	CD25	人源化	1997
basiliximab	Simulect	肾脏移植	CD25	嵌合	1998
imciromab pentetate	Myoscint	诊断用药	blood clots	鼠源	1996
abciximab	ReoPro	心血管疾病	III α 、III β	嵌合	1994
eculizumab	Solirisi	阵发性夜间血红蛋白尿	补体蛋白 C5	人源化	2007
palivizumab	Synagis	呼吸道感染	F 蛋白	人源化	1998
TC-99m fanolesomab	NeutroSpec	阑尾炎	CD15	鼠源	2004
ranibizumab	Lucentis	老年性黄斑病变	VEGF-A	人源化	2006
denosumab	Prolia	骨质疏松	RANKL	全人	2010

表 2 全球在研临床 III 期以上的治疗性单抗品种

Table 2 Therapeutic monoclonal antibodies over phase III clinical trials in global

英文名	研发公司	类型	作用靶点	适应症	所处阶段
abagovomab	Menarini	鼠源	CA-125	卵巢癌	Phase III
galiximab	Biogen Idec	嵌合	CD80	非霍奇金淋巴瘤	Phase III
lumiliximab	Biogen Idec	嵌合	CD23	白血病	Phase III
farletuzumab	Eisai	人源	叶酸受体	卵巢癌	Phase III
afutuzumab	Roche	人源	CD20	非霍奇金淋巴瘤	Phase III
ramucirumab	Eli Lilly	人源	EGFR 激酶	乳腺癌	Phase III
zalutumumab	Genmab	人源	EGFR	头颈癌	Phase III
pertuzumab	Roche	人源	EGFR	乳腺癌	Phase III
G-250	J & J	嵌合	碳酸酐酶 IX	肾癌	Phase III
figitumumab	Pfizer	人源	IGF-1	非小细胞肺癌	Phase III
naptumomab estafenatox	Active Biotech	融合蛋白	免疫兴奋剂	肾癌	Phase III
neuradiab	Bradmer	融合	Tenascin	脑癌	Phase III
ChTNT-1/B	Peregrine	融合	Histone H1	脑癌	Phase III
aflibercept	Regeneron	融合	VEGF	多种实体瘤	Phase III
trastuzumab-DM1	Roche	偶联	EGFR-2	乳腺癌	Phase III
inotuzumab	Wyeth	偶联	CD 22	非霍奇金淋巴瘤	Phase III
ocrelizumab	Roche	人源	CD20	类风湿性关节炎、狼疮肾炎	Phase III
epratuzumab	Immunomedics	人源	CD22	红斑狼疮	Phase III
vedolizumab	Takeda	人源	$\alpha 4\beta 7$ 整合素	克隆氏病	Phase III
atacept	ZymoGenetics	融合	BLyS	红斑狼疮、肾炎	Phase III
briakinumab	Abbott	人源	IL-12、IL-23	银屑病	Phase III
inolimomab	EUSA Pharma	鼠源	IL-2 receptor	抗移植排斥	Phase III
belatacept	BMS	融合	CD28	抗移植排斥	Phase III
pagibaximab	Sunol Molecular	嵌合	脂磷壁酸	抗感染	Phase III
motavizumab	AstraZeneca	人源	免疫兴奋剂	抗感染	注册阶段
efungumab	Novartis	人源	HSP-90	抗感染	Phase III
raxibacumab	AstraZeneca	人源	炭疽杆菌	抗感染	注册阶段
teplizumab	MacroGenics	人源	CD3	I 型糖尿病	Phase III
otelixizumab	BTG	人源	CD3	I 型糖尿病	Phase III
mepolizumab	GSK	人源	IL-5	HES	注册阶段
reslizumab	Ception	人源	IL-5	食管炎	Phase III
tanezumab	Pfizer	人源	NGF	痛疼	Phase III
solanezumab	Eli Lilly	人源	β 粉样蛋白 ^[8]	老年痴呆 ^[9,10]	Phase III
VEGF Trap-Eye	Regeneron	融合	VEGF	老年黄斑病变	Phase III
bapineuzumab	Wyeth	人源	β 粉样蛋白	老年痴呆	Phase III

目前全球有 200 多家公司正在研究抗体药物, 已有单抗 100 000 多种, 工程抗体 1 000 多种, 人源化抗体约 200 种, 220 多种单抗处于临床试验的不同阶段, 处于临床前研究阶段的诊断和治疗用抗体 500 多种。2011 年, 单抗药物以 480 亿美元的销售总额领跑全球药品市场。在已批准的抗体药物中, 治疗肿瘤药物占 42.5%, 免疫性疾病药物占 32.5%, 器官移植药物占 7.5%, 心血管疾病药物占 7.5%, 感染性疾病药物占 2.5%, 其他药物占 7.5%^[6]。

2011 年, 全球处方药销售额前 20 位中, 有 6 个为单克隆抗体药物。分别是阿达木单抗 (Humira, 66 亿美元)、依那西普 (Enbrel, 65 亿美元)、英夫利昔单抗 (Remicade, 64 亿美元)、阿瓦斯汀 (Avastin, 55 亿美元)、利妥昔单抗 (Rituxan, 54 亿美元) 和赫赛汀 (Herceptin, 45 亿美元), 其中阿瓦斯汀、利妥昔单抗和赫赛汀 3 只重磅炸弹级产品均属罗氏公司, 罗氏公司在单抗药物领域处于领先地位, 其次是强生、安进公司和葛兰素史克。治疗肿瘤和关节炎的单抗约占了整个单抗药物市场的 75%^[11]。

预计在 2010—2012 年, 小分子药物由于受仿制药的竞争, 其增长率估计仅为 0.6%, 而抗体药物正好相反。根据 Thomson Reuters 预测, 到 2014 年全球前十大畅销药中将有 8 只为生物药物, 其中 6 只将是抗体药物, 前三大畅销药物有可能是依那西普、阿达木单抗和贝伐单抗^[12]。

2 国内的抗体药物市场

我国从 20 世纪 80 年代才开始单抗药物的研发, 起步较晚, 基础比较薄弱。与发达国家相比, 我国单抗产品的研发及产业化才刚刚起步, 主要表现在核心技术、科技人才、产学研脱节, 工艺水平、投资、规模等方面的差距。但是, 近年来国家在生物制药方面给予了越来越多的重视和投入, 单抗类药物研究已被列为国家“九五”、“十五”及“十一五”计划、国家重点攻关项目和上海市科委重大科技攻关专项^[13]。经过多年的努力和发展, 我国已经建立了涵盖 HEK293、CHO、Vero、杂交瘤及 BHK 等工程细胞的大规模批次、流加、灌流培养工艺, 突破了系列动物细胞高效表达载体的构建与优化技术、高通量细胞培养筛选系统、系列无血清培养基等 10 项主要生产关键技术^[14]。目前我国已初步实现了抗体药物从基础研究到产业化生产的跨越。

百泰生物药业有限公司生产的我国首个人源化单抗药物泰欣生^[15]和上海中信国健药业股份有限

公司生产的益赛普的销售额均已过亿元。中信国健是我国单抗产品领域的绝对领先者。除了这两家企业外, 武汉生物制品研究所和华神集团等企业也有抗体药物在我国上市销售。由武汉生物制品研究所生产的注射用鼠抗人 T 淋巴细胞 CD3 抗原单克隆抗体主要用于治疗和预防肾脏移植、器官移植病人的急性排斥反应; 华神集团和第四军医大学共同研发的利卡汀 (碘^[131]I 美妥昔单抗注射液) 经 SFDA 批准上市, 是全球首个专门用于原发性肝癌的体内定向诊断及靶向治疗药物。其他企业如浙江海正药业有限公司、上海复旦张江生物医药股份有限公司、康弘药业及双鹭药业等还处于早期产品研发阶段。

我国当前正处在抗体药物快速发展的起步阶段, 截至今年, 我国共批准了 17 个抗体药物上市, 其中 10 种是进口的 (表 3 前 10 种), 7 种是自主研发的 (表 3 后 7 种)^[16]。国内目前批准用于临床的抗体药物有 23 只 (表 4), 申报但未进入临床阶段的抗体药物有 118 只^[17]。近年来, 我国单抗市场发展迅速, 规模超过了 10 亿元, 而且每年以 50% 以上的速度递增。预计到 2015 年, 我国的抗体药物市场规模将达到 325~650 亿元。

2011 年全球单抗药物市场占整个生物制药市场的 34.4%, 而中国这一指标仅为 1.7%, 远低于全球平均水平, 但这也意味着我国抗体药物具有比国际市场更高的发展潜力。而且, 全球销售前 6 大单抗药物: 依那西普、英夫利昔单抗、阿达木单抗、利妥昔单抗、赫赛汀和阿瓦斯汀 10 年内专利均将到期。这一轮外资单抗药物的“过期高潮”, 对国内生物制药企业来说, 是绝好的机会。同时, 国家对生物技术产业给予大力的支持、国内单抗药物市场需求越来越大以及老百姓人均收入逐渐增加的背景下, 预计我国抗体药物产业将会迎来跨越式的发展。

3 国内外单抗生产技术对比

3.1 上游的哺乳动物细胞培养放大工艺

在发达国家, 动物细胞培养表达工艺已经开始采用万升级别的工业大规模间歇式、甚至悬浮连续式生物反应器, 而且正朝着人工智能以及细胞生化代谢分子水平的工业化控制方向发展。培养基也开始使用先进的无动物蛋白培养介质。国内现行的抗体研发还不能实现人工设计, 大多采用微载体培养方式培养, 连续灌流和流加培养产业化工艺尚未形成。国内的动物细胞培养大都还停留在实验室规模, 急需放大 (表 5)。

表 3 我国已批准的抗体药物

Table 3 Antibody drugs approved by China

名称	商品名	生产企业	适应症	抗体类型	批准年份
Muromonab-CD3	爱欧山	Ortho Biotech	器官移植	鼠源	1999
Daclizumab	赛尼哌	Roche	器官移植	人源化	2000
Rituximab	美罗华	Roche	非霍奇金淋巴瘤	嵌合	2000
Trastuzumab	赫赛汀	Roche	乳腺癌	人源化	2003
Basiliximab	舒莱	Novartis	器官移植	嵌合	2004
Cetuximab	爱必妥	Merck	结直肠癌	嵌合	2005
Infliximab	类克	Cilag AG	类风湿性关节炎、Crohns	嵌合	2006
Adalimumab	修美乐	Abbott	类风湿性关节炎	人源化	2010
Bevacizumab	安维汀	Roche	肺癌, 肠癌	人源化	2010
Etanercept	恩利	Amgen	类风湿性关节炎、银屑病	全人	2010
抗 CD3 单抗	WuT3	武汉生物制品研究所	器官移植	鼠源	2002
抗人 IL-8 单抗乳膏	恩博克	大连亚维药业有限公司	银屑病	鼠源	2003
重组人 II 型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白	益赛普	上海国健药业公司	类风湿性关节炎	人源化	2005
碘 ^[131] I 人鼠嵌合型肿瘤细胞核单抗	唯美生	美恩生物技术有限公司	肺癌	嵌合	2006
碘 ^[131] I 美妥昔单抗	利卡汀	第四军医大学/华神集团	肝癌	鼠源	2006
尼妥珠单抗注射液	泰欣生	百泰生物药业公司	头颈部癌、消化道癌	人源化	2008
重组抗 CD25 单抗注射液	健尼哌 ^[18]	上海国健药业公司	移植排斥	人源化	2011

表 4 国内已批准临床试验的单抗产品

Table 4 Antibody products approved for clinical trials by China

名称	生产企业	适应症
注射用重组抗 CD11a 人源化单抗	上海国健生物技术研究院	银屑病
碘 ^[131] I 恶性淋巴瘤嵌合单抗	上海美恩生物技术有限公司	淋巴瘤
碘 ^[131] I 肿瘤细胞核嵌合单抗	上海美恩生物技术有限公司	肿瘤
注射用重组抗 HER2 人源化单抗	上海国健药业有限公司	乳腺癌
重组人鼠嵌合抗 CD20 单抗注射液	上海国健药业有限公司	淋巴瘤
冻干注射用重组抗肿瘤融合蛋白	北京迪威华宇生物技术公司	肿瘤
重组人 CD22 单克隆抗体注射液	深圳龙瑞药业有限公司	肿瘤
重组抗 CD52 人源化单抗注射液	上海张江生物技术有限公司	白血病
重组抗 EGFR 嵌合单抗注射液	上海张江生物技术有限公司	结直肠癌
注射用重组人 LFA3-抗体融合蛋白	上海张江生物技术有限公司	银屑病
重组人 II 型 TNFR-抗体融合蛋白	上海中信国健药业有限公司	RA
重组人 TNFR-Fc 融合蛋白	上海张江生物医药股份公司	RA
注射用重组人 II 型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白	上海赛金生物医药有限公司	RA
重组人 CTLA4-抗体融合蛋白	上海国健药业有限公司	RA
注射用重组抗 TNF 人鼠嵌合单抗	上海张江生物技术有限公司	RA
重组人 II 型 TNFR-抗体融合蛋白	浙江海正药业有限公司	RA
注射用重组抗 CD25 人鼠嵌合单抗	上海张江生物技术有限公司	移植排斥
重组抗 CD3 人源化单抗注射液	上海张江生物技术有限公司	移植排斥
折射用重组人 EPO-Fc 融合蛋白	上海美焯生物技术有限公司	肾性贫血
重组人 EPO (Fc) 融合蛋白注射液	东莞宝丽健生物工程研究开发公司	肾性贫血
注射用抗肾综合征出血热病毒单抗	武汉生物制品研究所	出血热
重组人源抗狂犬病毒单抗注射液	华北制药集团新药研究开发公司	狂犬病

表 5 国内外抗体生产中细胞培养放大工艺对比

Table 5 Comparison on cell culture scale-up process in production of antibody in both domestic and abroad

国 家	生物反应器规模	上清中产物浓度	细胞表达水平 (pg·cell ⁻¹ ·d ⁻¹)	培养方式
美国	一般 10 000 L, 最大 20 000 L	达到 4~5g/L, 最高 > 10 g/L	50~100	流加/灌注
中国	一般 < 80 L, 最大 3000 L	< 100~200 mg/L	< 10~20	批式/流加
备注	国内主要靠进口, 且大量闲置	国内细胞株差, 采用的培养技术落后	< 20 一般视为无产业化价值	国内生产企业缺乏过程优化能力

3.2 下游的单抗分离纯化技术

国外大规模生产主要采用模拟移动床色谱、双水相萃取和膜色谱等方法来纯化单抗。模拟移动床色谱应用最广、发展最快^[19]；双水相萃取体系操作条件温和，分离时间短，只需 1~2 min，蛋白不易失活^[20]；膜色谱分离效率高，易于放大，操作条件温和。国内由于色谱操作处理能力受限，同一批细胞培养出来的抗体只能通过不断的循环加工处理来完成。随着分离纯化技术进一步发展，一些依赖非色谱纯化技术如选择性沉淀或高选择性的液-液分离技术或许是解决此问题的另一个方向^[21]。

3.3 生产规模

国外已经使用 2 000~10 000 L 甚至 15 000 L 的发酵罐生产抗体，抗体表达水平在 100~4 000 mg/L，往往达到 g/L 的水平^[22]。目前国内真核细胞中抗体表达量普遍偏低，很多实验室都在 1 mg/L 以下，个别实验室对载体进行改造后，抗体表达量可达到 60~100 mg/L。此外，国内的动物细胞培养规模大都还是 50~100 L 的实验室规模，很难实现产业化。目前国内实现抗体药物产业化的仅中信国健和百泰生物两家企业^[4]。

3.4 人源化水平

国外上市的抗体产品大部分都是人源化和全人型单抗，尤其是近几年新上市的几乎都是人源化和全人型的抗体，鼠源的单抗已逐渐被淘汰。国内批准的 17 个单抗体药物中 10 个是国外进口的，7 个是国内自主研发的。进口的产品中只有 1 个是鼠源性的，4 个是嵌合型，4 个为人源化，1 个是全人的单抗；国内的 7 个产品中 3 个是鼠源型，1 个是嵌合型，3 个是人源化单抗。此外，还有一些仿制抗体药物处于各期临床试验。从产品来看，虽然已经有所突破，但从数量和类型来看，与国外产品还有很大差距。

4 结语

随着生物技术的不断进步，经历从大肠杆菌表达系统、酵母表达系统^[23]到核糖体展示技术^[24]，从小鼠腹水收集抗体、组织培养瓶、中空纤维生物反应系统^[25]到大规模发酵罐等体外培养方法，提高抗体的生产水平同时也降低了生产成本。同时，随着人类基因组学的进一步深入，越来越多的新靶点和新表位抗体被发现和研究，扩大了抗的所针对的抗原范围也必将扩大抗体药物的市场。相信未来抗体产品的生产会逐步走向高纯度、高产量、低成本，抗体药物会朝着更高靶向性、更低排斥性的方向发展，也给目前临床上某些难以治愈性疾病的治疗带来曙光。

参考文献

- [1] 陈志南. 基于抗体的中国生物制药产业化前景 [J]. 中国医药生物技术, 2007, 2(1): 2-5.
- [2] 甄永苏. 抗体药物靶向治疗肿瘤前景广阔 [J]. 中华医学杂志, 2009, 80(25): 1729-1731.
- [3] 张 弢, 陈 卫, 浦 迪, 等. 抗体药物研究进展与趋势 [J]. 中国新药杂志, 2008, 17(9): 713-718.
- [4] 刘亚明, 薛 章. 生物制药: 迎接抗体药物的黄金时代 [R]. 医药细分子行业研究报告, 2011.
- [5] 朱祯平. 治疗性抗体药物发展现状及展望 [J]. 科学, 2011, 63(1): 12-16.
- [6] 美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准的治疗性抗体药物 [EB/OL]. (2011-04-11) [2011-11-28]. <http://oneyao.net/article/2011/0411/25585.html>.
- [7] Gralla J, Rennie A T, Corkill R A, *et al.* Abciximab for thrombolysis during intracranial aneurysm coiling [J]. *Neuroradiology*, 2008, 50(12): 1041-1047.
- [8] Lee E B, Leng L Z, Zhang B, *et al.* Targeting amyloid2beta peptide (A β) oligomers by passive immunization with a conformation-selective monoclonal antibody improves learning and memory in A β precursor protein (APP) transgenic mice [J]. *J Biol Chem*, 2006, 281(7): 4292-4299.
- [9] Hawkes C A, McLaurin J. Clinical immunotherapy trials

- in Alzheimer's disease [J]. *Drug Discov Today*, 2008,5(3): 177-183.
- [10] Wilcock D M, Colton C A. Anti-amyloid-beta immunotherapy in Alzheimer's disease: relevance of transgenic mouse studies to clinical trials [J]. *J Alzheimers Dis*, 2008, 15(4): 555-569.
- [11] Adams G P, Weiner L M. Monoclonal antibody therapy of cancer [J]. *Nat Biotechnol*, 2005, 23(9): 1147.
- [12] 魏 赟. 中国抗体药后来居上 [N]. 医药经济报. 2010-7-28(003).
- [13] 陈志南. 前进中的中国抗体药物产业 [EB/OL]. (2010-08-23) [2011-11-28]. <http://www.docin.com/p-73442726.html>.
- [14] 白 毅.《药学科发展报告(2008-2009)》发布 [N]. 中国医药报, 2009-4-28(B01).
- [15] 中国首个基因重组人源化单克隆抗体药物上市 [J]. 中国医药生物技术, 2008, 3(5): 384.
- [16] 张 莹, 何金生, 洪 涛. 重组抗体药物研究进展及应用 [J]. 中国生物工程杂志, 2009, 29(8): 102-106.
- [17] 丁 辉. 生物制药前景广阔细分行业各有千秋 [R]. 科技信息新技术探讨, 2011.
- [18] 键尼派(重组人源化抗 CD25 单克隆抗体注射液) [EB/OL]. (2011-02-05) [2011-11-28]. <http://oneyao.net/article/2011/0205/24570.html>.
- [19] Gottschlich N, Kasche V. Purification of monoclonal antibodies by simulated moving-bed chromatography [J]. *J Chromatogr A*, 1997, 765: 201-206.
- [20] Azebedo A M, Rosa P A, Ferreira I F, *et al.* Optimisation of aqueous two-phase extraction of human antibodies [J]. *J Biotechnol*, 2007, 132(2): 209-217.
- [21] 应国清, 祝 骥, 易 喻, 等. 单克隆抗体纯化研究进展 [J]. 中国医药工业杂志, 2008, 39(10): 778-781.
- [22] 李伟志. 单克隆抗体-生物医药业的明星产品. 日信证券: 生物医药行业研究 [EB/OL]. (2009-05-14) [2011-11-28]. <http://wenku.baidu.com/view/c05e170c844769eae009ed8b.html>.
- [23] Fazio P C V M. Mouse monoclonal antibodies in biological research: strategies for high-throughput production [J]. *Biotechnol Lett*, 2008, 30: 1303-1310.
- [24] 孔 维, 杨文辉. 单克隆抗体及其应用的研究进展 [J]. 中国兽医科学, 2007, 37(1): 29-32.
- [25] John J S. Cadwel 中空纤维细胞培养的新进 [J]. 中国实验室, 2005, 4(1): 21-27.