抗 S100A8/A9 抗体及其用途

交叉引用

本申请引用于 2024 年 2 月 7 日递交的“结合 S100A8 和 S100A9 异源二聚体或四聚体的抗体及其用途”的第 202410175455.0 号中国专利申请，其通过引用被全部并入本申请。

技术领域

本申请涉及分子生物学领域，具体涉及一种全人源抗体或其抗原结合片段及其用途。

背景技术

心血管疾病(CVD)是导致人类死亡的首要原因，居全球疾病负担首位，在中国每 5 例死亡中就有 2 例为 CVD 导致，其中一半以上与冠心病(CHD)相关。急性心肌梗死（AMI）是 CHD 的严重类型，当冠状动脉急性和持续性缺血缺氧时引起心肌细胞坏死，是致死致残的主要原因。目前的治疗方法首要是尽快开通梗死相关动脉，恢复心肌的血液灌注，根据患者情况选择溶栓、经皮冠状动脉介入治疗(PCI)或溶栓后 PCI。PCI 手术的普及改善了 AMI 的治疗，再灌注有效地阻止了心肌细胞进一步坏死，但是仍然面临两方面问题：首先，AMI 患者发病后平均到医院时间为 5.5 小时，那么阻塞血管再通通常在心梗发生 6 小时之后，而这段时间心肌细胞由于缺血缺氧已经发生了坏死，但是尚无早期救治药物，可以降低心肌梗死面积；其次，血管再通之后也会引发再灌注损伤（I/R），加之再通前部分心肌已经发生坏死，心功能下降乃至心力衰竭的发生仍是一个突出问题，目前的临床药物应用无法改善这一状况。

AMI 造成的心脏损伤，是多种细胞和病理过程协同作用的结果，例如无论是 AMI 还是 I/R 都会引起大量炎症细胞的浸润，在动物实验中抑制炎症可减轻心梗后损伤、改善心功能。然而，针对心梗患者的多项抗炎治疗临床试验均以失败告终，这提示广谱的炎症抑制在缺血性心脏疾病的治疗中是不可取的，需要开发更具特异性和针对性的靶点。

S100A8 和 S100A9（也被称为 MRP8 和 MRP14）属于钙结合蛋白 S100 家族。人 S100A8 蛋白由 98 个氨基酸组成，分子量 10.8kD；S100A9 由 113 个氨基酸组成，分子量 13.2kD，二者可以形成异源二聚体，异源四聚体，寡聚体，主要以二聚体形式为主，同时各自分子又可以形成同源聚体形式。由于同源二聚体的稳定性较差，在病理生理状态下通常以异源二聚体、四聚体的形式发挥生物学功能。S100A8/S100A9 主要由中性粒细胞表达，约占其胞浆蛋白的 40%。当炎症细胞在受到应激时，S100A8/S100A9 被作为警报素释放，作用于 Toll 样受体 4（TLR4）和晚期糖基化终末产物受体（RAGE），调控免疫炎症反应。

我们前期发表的工作（Circulation, 2019, 140(9):751-764）利用转录组测序发现，小鼠心肌缺血后早期变化最明显的是炎症反应相关基因，而炎症相关的差异基因里 S100A8 和 S100A9 的升高最为显著，在 I/R 后 6 小时达到峰值，随后逐步下降，7 天基本恢复基础水平。其后多个团队的研究（Circulation, 2020, 141(13):1080-1094；Eur Heart J, 2019, 40(32):2713-2723）均验证了我们结果：在心肌梗死的早期 S100A8 和 S100A9 即被大量释放。同时，我们也观察到 AMI 患者 PCI 术后 1 天血清 S100A8/A9 水平显著升高，且 S100A8/A9 水平升高与主要不良心血管事件（MACE）的发生率相关，是 AMI 患者长期 MACE 发生率的独立预测因素（Circulation, 2019, 140(9):751-764）。此外，我们还证明了 S100A8/A9 作用在心肌细胞 TLR4，调控线粒体功能障碍从而介导心肌损伤（Circulation, 2019, 140(9):751-764）。S100A9 基因敲除、S100A9 中和抗体或抑制剂均可以减轻小鼠心梗或心肌缺血/再灌注后心脏损伤和不良重塑，改善心功能（Circulation, 2019, 140(9):751-764; Circulation, 2020, 141(13):1080-1094；Eur Heart J, 2019, 40(32):2713-2723）。以上均证实 S100A8/A9 是心梗及心肌缺血/再灌注损伤早期干预治疗的优越靶点，相比于广谱抗炎治疗更具特异性和有效性。

然而将 S100A8/A9 这一靶点应用于临床治疗依然有众多问题需要解决：首先，人和小鼠 S100A8/A9 的同源性不高，既往研究中应用的针对小鼠的中和抗体难以作用于人体，并且现有的商品化 S100A9 抗体也没有全人源或人源化单克隆抗体；其次，S100A8/A9 主要以异源二聚体、异源四聚体的形式发挥致心脏损伤的作用，既往以 S100A9 为靶点的中和抗体不能特异性针对

S100A8/A9 二聚体、四聚体。因此，我们需要开发针对人源 S100A8/A9 的中和抗体，并进行在体治疗效果的验证。

需要注意的是，在此部分中描述的方法不一定是之前已经设想到或采用的方法。除非另有指明，否则不应假定此部分中描述的任何方法仅因其包括在此部分中就被认为是现有技术。类似地，除非另有指明，否则此部分中提及的问题不应认为在任何现有技术中已被公认。

发明内容

为了解决上述技术问题，本申请提供了一种全人源抗体或其抗原结合片段，其根据 KABAT 系统定义的互补决定区（CDR）具有如下所示的氨基酸序列：重链 CDR1 的氨基酸序列包括 $GX_1TX_2SX_3X_4X_5X_6X_7$，其中 X_1 为 F 或 Y，X_2 为 F、H、Y 或 W，X_3 为 S 或 D，X_4 为 Y、H 或 F，X_5 为 A 或 V，X_6 为 M、I 或 L，X_7 为 S 或 A；重链 CDR2 的氨基酸序列包括 $AISGX_8GGSX_9X_{10}YX_{11}X_{12}SVKG$，其中 X_8 为 S 或 H，X_9 为 T 或 H，X_{10} 为 Y、W 或 F，X_{11} 为 A、H、V 或 L，X_{12} 为 D、A 或 H；重链 CDR3 的氨基酸序列包括 $KX_{13}RPX_{14}RX_{15}X_{16}DX_{17}$，$X_{13}$ 为 Y、F 或 H，X_{14} 为 S、T 或 H，X_{15} 为 V 或 A，X_{16} 为 F、Y、H 或 W，X_{17} 为 S、A、F、C、H 或 Y；轻链 CDR1 的氨基酸序列包括 $SGDALX_{18}DKX_{19}X_{20}X_{21}$，其中 X_{18} 为 G 或 H，X_{19} 为 Y 或 F，X_{20} 为 A 或 M，X_{21} 为 S 或 A；轻链 CDR2 的氨基酸序列包括 $X_{22}X_{23}X_{24}X_{25}RX_{26}X_{27}$，其中 X_{22} 为 E 或 Q，X_{23} 为 D、H 或 Q，X_{24} 为 S、A 或 H，X_{25} 为 K、H、R、P 或 N，X_{26} 为 P、Q、D 或 N，X_{27} 为 S、D、Y 或 W；以及轻链 CDR3 的氨基酸序列包括 $X_{28}SNDX_{29}DX_{30}X_{31}W$，其中 X_{28} 为 Q 或 D，X_{29} 为 A、V、I 或 L，X_{30} 为 S 或 A，X_{31} 为 V、Y、W 或 R。

根据本申请的一种实施方式，还提供了一种多核苷酸，所述多核苷酸编码本申请所述的抗体或其抗原结合片段。

根据本申请的一种实施方式，还提供了一种重组载体，所述重组载体包含本申请所述的多核苷酸。

根据本申请的一种实施方式，还提供了一种宿主细胞，所述宿主细胞包含本申请所述的多核苷酸、和/或本申请所述的重组载体。

根据本申请的一种实施方式，还提供了一种药物组合物，所述药物组合物包括本申请所述的抗体或其抗原结合片段。

根据本申请的一种实施方式，还提供了一种试剂盒，所述试剂盒包括本申请所述的抗体或其抗原结合片段。

根据本申请的一种实施方式，还提供了一种多特异性抗体，其包含本申请所述的抗体或其抗原结合片段，其还包含一个或多个与其他抗原特异性结合的第二抗体或其抗原结合片段。

根据本申请的一种实施方式，还提供了一种抗体偶联物，其包含本申请所述的抗体或抗原结合片段和第二功能性结构，所述第二功能性结构选自 Fc、放射性同位素、延长半衰期的结构部分、可检测标记物和药物。

根据本申请的一种实施方式，还提供了本申请所述的抗体或其抗原结合片段、本申请所述的多特异性抗体、和/或本申请所述的抗体偶联物在制备用于检测、缓解、预防或治疗疾病的药物、试剂、试剂盒中的用途。

根据本申请的一种实施方式，还提供了本申请所述的抗体或其抗原结合片段、本申请所述的多特异性抗体、和/或本申请所述的抗体偶联物在制备用于降低心肌梗死面积、改善心脏功能、或改善微循环功能的药物、试剂、试剂盒中的用途。

根据本申请的一种实施方式，还提供了一种用于检测、缓解、预防或治疗疾病的方法，所述方法包括向有此需要的受试者施用本申请所述的抗体或其抗原结合片段、本申请所述的药物组合物、本申请所述的试剂盒、本申请所述的多特异性抗体、和/或本申请所述的抗体偶联物。

根据本申请的一种实施方式，还提供了一种降低心肌梗死面积、改善心脏功能、或改善微循环功能的方法，所述方法包括向有此需要的受试者施用本申请所述的抗体或其抗原结合片段、本申请所述的药物组合物、本申请所述的试剂盒、本申请所述的多特异性抗体、和/或本申请所述的抗体偶联物。

本申请提供的是一种全人源单克隆抗体，其可以阻断 S100A8/A9 异源二聚体的生物学功能。本申请中利用已构建的 S100A8 和 S100A9 人源化小鼠模型验证了抗体对缺血性心脏疾病的在体治疗效果，例如：MI 和 I/R 急性期应用该抗体，可以抑制靶分子引起的心脏损伤，减少心肌梗死面积及后期纤维化程度，并改善实验动物的心功能。因此，本申请提供的抗体或抗原结

合片段有望开发成一种临床药物，以期减小 AMI 患者的心脏梗死面积，降低心力衰竭的发生，使 AMI 患者终身受益，具有重要的临床意义和开发价值。

应当理解，本部分所描述的内容并非旨在标识本申请的实施例的关键或重要特征，也不用于限制本申请的范围。本申请的其它特征将通过以下的说明书而变得容易理解。

附图说明

附图示例性地示出了实施例并且构成说明书的一部分，与说明书的文字描述一起用于讲解实施例的示例性实施方式。所示出的实施例仅出于例示的目的，并不限制权利要求的范围。在所有附图中，相同的附图标记指代类似但不一定相同的要素。

图 1 为实施例 2 中 4 株候选单抗结合人 S100A8/A9（hS100A8/A9）抗原的结合活性的结果图。

图 2 为实施例 2 中抗 S100A8/A9 单抗与 hS100A8/A9 同家族蛋白的结合特异性的结果图。

图 3 为实施例 2 中抗 S100A8/A9 单抗与无关蛋白的结合特异性的结果图。

图 4 为实施例 2 中抗 S100A8/A9 单抗的种属特异性检测的结果图。

图 5A 为实施例 2 中抗 S100A8/A9 单抗在 PBS 中的稳定性结果图；图 5B 为实施例 2 中抗 S100A8/A9 单抗在 C57BL/6 小鼠血清(m-Serum)中的稳定性结果图。

图 6 为实施例 3 中抗 S100A8/A9 单抗与 hS100A8/A9 结合的表位分析的结果图。

图 7 为实施例 4 中抗 S100A8/A9 单抗对 hS100A8/A9 刺激人 PBMC 释放炎症因子的抑制作用的结果图。图 7A 为实施例 4 中抗 S100A8/A9 单抗对 hS100A8/A9 刺激人 PBMC 释放 IL-6 的抑制作用的结果图。图 7B 为实施例 4 中抗 S100A8/A9 单抗对 hS100A8/A9 刺激人 PBMC 释放 TNF α 的抑制作用的结果图。

图 8 为实施例 4 中抗 S100A8/A9 单抗对小鼠淋巴瘤细胞 EL-4 的增殖毒性的结果图。

图 9 为实施例 5 中抗 S100A8/A9 单抗能够阻断 hS100A8/A9 与工程细胞株表面 TLR4（图 9A）或 RAGE（图 9B）的结合的结果图。

图 10 为实施例 5 中抗 S100A8/A9 单抗阻断 hS100A8/A9 与 PBMC 细胞（图 10A）、THP-1 细胞（图 10B）结合的结果图。

图 11 为实施例 6.2 中抗 S100A8/A9 单抗基因工程改造单点突变体的体外生物活性的结果图。

图 12（图 12A 和 12B）为实施例 6.4 中抗 S100A8/A9 单抗基因工程改造组合突变体的体外生物活性的结果图。

图 13 为实施例 7 中抗 S100A8/A9 单抗在小鼠体内的代谢情况的结果图。

图 14 为实施例 8 中低、中、高剂量抗 S100A8/A9 单抗对 S100A8/A9 人源化小鼠心梗后左心室射血分数的影响的结果图。

图 15 为实施例 8 中低、中、高剂量抗 S100A8/A9 单抗对 S100A8/A9 人源化小鼠心梗后心脏梗死面积的影响的结果图。

图 16 为实施例 8 中抗 S100A8/A9 单抗在术后 2、4、8、10 小时给药对 S100A8/A9 人源化小鼠心梗后左心室射血分数的影响的结果图。

图 17 为实施例 8 中抗 S100A8/A9 单抗在术后 2、4、8、10 小时给药对 S100A8/A9 人源化小鼠心梗后心脏梗死面积的影响的结果图。

图 18 为实施例 8 中抗 S100A8/A9 单抗对 S100A8/A9 人源化小鼠心肌缺血/再灌注后左心室射血分数的影响的结果图。

具体实施方式

除非另有说明，否则在本说明书和权利要求书中使用的表示含量、浓度、比例、质量、体积、时间、温度、厚度、技术效果等的所有数字在任何情况下均应理解为由术语“约”或“大致”修饰。因此，除非有相反的指示，否则以下说明书和所附权利要求书中列出的数字参数是近似值。对于本领域技术人员来说，其可以根据通过本公开寻求获得的期望性质和效果而变化，应根据有效数字位数和常规舍入方法或者本领域技术人员理解的方式来解释每个数值参数。

尽管阐述了本公开的广泛范围的数值范围和参数是近似值，但是尽可能精确地提供了在具体实施例中阐述的数值。然而，任何数值都会固有地包含某些误差，这些误差由于在其相应的测试测量中发现的标准偏差而必然地导致的。本说明书给出的每个数值范围将包括落入该较宽数值范围内的每个较窄数值范围，就如同这些较窄数值范围均在本文中明确写出一样。

除非另有说明或与上下文相矛盾，否则本文中使用的术语或表述应结合本文整体内容并且如本领域普通技术人员所理解的进行阅读。除非另有限定，本文使用的所有技术和科学术语具有与由本领域的普通技术人员通常所理解的相同的意思。

在本文中使用时，表述“A 和/或 B”包括三种情况：（1）A；（2）B；以及（3）A 和 B。表述“A、B 和/或 C”包括七种情况：（1）A；（2）B；（3）C；（4）A 和 B；（5）A 和 C；（6）B 和 C；以及（7）A、B 和 C。类似表述的含义可以此类推。

本申请中所述“核酸”和“多核苷酸”可互换使用，以指任意长度的核苷酸的聚合形式，包括脱氧核糖核苷酸、核糖核苷酸、其组合及其类似物。

本申请中所述“多肽”和“肽”可互换使用，指任意长度的氨基酸聚合物。因此，多肽、寡肽、蛋白质、抗体和酶都包含在多肽的定义中。

如本申请中所述，序列的“片段”是指序列的一部分。例如，核酸序列的片段指的是核酸序列的一部分，氨基酸序列的片段指的是氨基酸序列的一部分。

如本申请中所述，序列“同一性”表示两个(核苷酸或氨基酸)序列在比对中在相同位置处具有相同残基的程度，并且通常表示为百分数。优选地，同一性在被比较的序列的整体长度上确定。因此，具有完全相同序列的两个拷贝具有 100％同一性。本领域技术人员知晓，可以使用一些算法来确定序列同一性，例如 Blast(Altschul 等(1997)Nucleic Acids Res.25：3389-3402)、Blast2(Altschul 等(1990)J.Mol.Biol.215：403-410)、Smith-Waterman(Smith 等(1981)J.Mol.Biol.147：195-197)和 ClustalW。

本申请中所述“S100A8/S100A9”、“S100A8/A9”、“S100A8/S100A9 二聚体”、“S100A8/S100A9 异源二聚体”、“S100A8/S100A9 多肽”、“S100A8/S100A9 蛋白”、“S100A8 和 S100A9 的二聚体”或“S100A8 和

S100A9 的异源二聚体”等类似词语具有相同含义，可互换使用，指由钙结合蛋白 A8（S100A8）和钙结合蛋白 A9（S100A9）在钙和锌离子存在的条件下形成的异源二聚体形式的蛋白复合体。

本申请所述的“抗体”是指针对抗原位点的特异性免疫球蛋白。可以根据本领域中的公知方法来制造抗体。抗体的形式包括多克隆抗体或单克隆抗体、抗体片段（例如 Fab、Fab'、F(ab')2 和 Fv 片段）、单链 Fv（scFv）抗体、多特异性抗体（例如双特异性抗体）、单特异性抗体、单价抗体、嵌合抗体、全人源抗体、人抗体、包含抗体的抗原结合位点的融合蛋白，以及包含抗原结合位点的任何其他修饰的免疫球蛋白分子，只要该抗体表现出所需的生物结合活性。

本申请所述的“多特异性”是指抗原结合蛋白具有多表位特异性(即，能够特异性结合一个生物分子上的两个、三个或更多个不同的表位或能够特异性结合两个、三个或更多个不同的生物分子上的表位)。本申请所述的“双特异性”表示抗原结合蛋白具有两种不同的抗原结合特异性。

可以使用许多本领域熟知的编号方案容易地确定给定互补决定区（CDR）或骨架区（FR）的精确氨基酸序列边界，这些方案包括：Kabat 等人(1991),“Sequences ofProteins of Immunological Interest,”第 5 版 Public Health Service,NationalInstitutes of Health,贝塞斯达,马里兰州(“Kabat”编号方案)；Al-Lazikani 等人,(1997)JMB 273,927-948(“Chothia”编号方案)；MacCallum 等人 ,J.Mol.Biol.262:732-745(1996),“Antibody-antigen interactions:Contact analysis and binding sitetopography,”J.Mol.Biol.262,732-745”(“Contact”编号方案)；Lefranc MP 等人,“IMGTunique numbering for immunoglobulin and T cell receptor variable domains andIg superfamily V-like domains,”Dev Comp Immunol,2003 年 1 月；27(1):55-77(“IMGT”编号方案)；Honegger A 和 Plückthun A,“Yet another numbering scheme forimmunoglobulin variable domains:an automatic modeling and analysis tool,”JMol Biol,2001 年 6 月 8 日；309(3):657-70(“Aho”编号方案)；和 Martin 等人,“Modeling antibody hypervariable loops:a combined algorithm,”PNAS,1989,86(23):9268-9272(“AbM”编号方案)。

给定 CDR 或 FR 的边界可能取决于用于鉴定的方案而不同。例如，Kabat 方案是基于结构比对，而 Chothia 方案是基于结构信息。Kabat 和 Chothia 方案的编号都是基于最常见的抗体区域序列长度，其中通过插入字母提供插入(例如“30a”)并且在一些抗体中出现缺失。这两种方案将某些插入和缺失(indel)放置在不同的位置，从而产生不同的编号。Contact 方案是基于对复杂晶体结构的分析，并且在许多方面与 Chothia 编号方案相似。AbM 方案是介于 Kabat 与 Chothia 定义之间的折衷，其基于 Oxford Molecular 的 AbM 抗体建模软件所使用的方案。

因此，除非另有规定，否则应当理解，给定抗体或其区域(如其可变区)的“CDR”涵盖由任何上述方案或其他已知方案所定义的 CDR。例如，在指定特定的 CDR(例如 CDR3)含有给定氨基酸序列的情况下，应理解，这样的 CDR 还可以具有由任何上述方案或其他已知方案所定义的相应 CDR(例如 CDR3)的序列。同样，除非另有规定，否则应当理解给定抗体或其区域(如其可变区)的 FR 涵盖由任何上述方案或其他已知方案所定义的 FR。除非特别指出，否则在本文中用于界定 CDR 和 FR 的边界的编号方案采用 Kabat 方案。

本申请中所述“人源化”抗体是指其中所有或基本上所有 CDR 氨基酸残基源自非人 CDR 并且所有或基本上所有 FR 氨基酸残基源自人 FR。非人抗体的“人源化形式”是指所述非人抗体的变体，其经历人源化以通常降低对人的免疫原性，同时保留亲本非人抗体的特异性和亲和力。在一些实施方式中，人源化抗体中的一些 FR 残基被来自非人抗体(例如，衍生 CDR 残基的抗体)的相应残基取代，例如以恢复或改善抗体特异性或亲和力。人源化抗体及其制备方法是本领域技术人员熟知的，参见例如 Almagro 和 Fransson,Front.Biosci.13:1619-1633(2008)。可用于人源化的人类框架区包括但不限于：使用“最佳拟合”方法选择的框架区；源自轻链或重链可变区的特定亚组的人类抗体的共有序列的框架区；人类成熟(体细胞突变)框架区或人类种系框架区；以及筛选 FR 文库得到的框架区。

本申请中所述“基因”是产生一条多肽链或功能 RNA 所需的全部核苷酸序列。因此，基因的表达包括转录和衍生自基因的编码 RNA（mRNA）或功能 RNA 的稳定积聚，也包括将 mRNA 翻译成多肽或蛋白。

需要说明的是，在本申请的上下文中，上游指代基因的5’端或蛋白的N端，下游指代基因的3’端或蛋白的C端，从上游至下游为5’端向3’端或N端向C端。

本申请中所述“外源”或“异源”可互换使用，是指不同于固有（原始）生物体的来源，例如源自另一物种的生物体。本申请中所述“异源基因”或“外源基因”是指不天然存在于宿主生物体中的基因，它通过基因转移导入宿主生物体内。

本申请中所述“载体”是指将外源目的基因转移至宿主生物体内的一种能自我复制的DNA分子，并且常常是环状双链DNA分子的形式。典型载体包括质粒、病毒、噬菌体、黏粒和微型染色体。其中，质粒是最常见的载体形式，是指能够接受外源核酸片段并能够在原核或真核细胞中复制的环状双链DNA。

本申请中所述“表达载体”与“重组载体”可互换使用，是指含有外源基因的载体，还包含在指定宿主生物体中表达的调控元件。将表达载体导入适当的宿主生物体，可以使其能够表达插入的目的基因。

本申请中所述“转化”指外源基因向宿主生物体如宿主细胞内的转移，导致基因稳定的遗传。转化的基因可以是宿主生物体中保留的质粒形式，也可以被整合进宿主生物体基因组中。含有转化基因的宿主生物体被称为“转基因”或“重组”或“转化”生物体或“工程”生物体。表达载体转化宿主生物体可用本领域技术人员熟知的常规技术进行。当宿主为原核生物时，能吸收DNA的感受态细胞可在指数生长期后收获，用$CaCl_2$法处理，所用的步骤在本领域众所周知。如果需要，也可用显微注射、电穿孔或脂质体包装等方法。此为本领域的公知技术，在此不再详细介绍。

本申请中所述“缓解”和“治疗”及其同义词指的是疾病、病症和/或状况的改善。“缓解”和“治疗”可以是至少一个可测量的物理参数的改善，该参数不一定是患者能够识别的。“缓解”和“治疗”也可以是物理上（例如，稳定可识别的症状）、生理学上（例如，稳定物理参数）或两者都抑制疾病、病症和/或状况的发展。“缓解”和“治疗”还可以是减缓疾病、病症和/或状况的发展或逆转。

本申请中所述“预防”及其同义词是指延迟特定疾病、病症和/或状况或与

这些疾病、病症和/或状况相关的症状的发作或降低获得这些疾病、病症和/或状况的风险。

为使本申请的上述目的、特征和优点能够更为明显易懂，下面对本申请的具体实施方式做详细说明。

抗体或抗原结合片段

根据本申请的一种实施方式，提供了一种全人源抗体或其抗原结合片段，其特征在于，其根据KABAT系统定义的互补决定区（CDR）具有如下所示的氨基酸序列：重链CDR1的氨基酸序列包括$GX_1TX_2SX_3X_4X_5X_6X_7$，其中X_1为F或Y，X_2为F、H、Y或W，X_3为S或D，X_4为Y、H或F，X_5为A或V，X_6为M、I或L，X_7为S或A；重链CDR2的氨基酸序列包括$AISGX_8GGSX_9X_{10}YX_{11}X_{12}SVKG$，其中$X_8$为S或H，$X_9$为T或H，$X_{10}$为Y、W或F，$X_{11}$为A、H、V或L，$X_{12}$为D、A或H；重链CDR3的氨基酸序列包括$KX_{13}RPX_{14}RX_{15}X_{16}DX_{17}$，$X_{13}$为Y、F或H，$X_{14}$为S、T或H，$X_{15}$为V或A，$X_{16}$为F、Y、H或W，$X_{17}$为S、A、F、C、H或Y；轻链CDR1的氨基酸序列包括$SGDALX_{18}DKX_{19}X_{20}X_{21}$，其中$X_{18}$为G或H，$X_{19}$为Y或F，$X_{20}$为A或M，$X_{21}$为S或A；轻链CDR2的氨基酸序列包括$X_{22}X_{23}X_{24}X_{25}RX_{26}X_{27}$，其中$X_{22}$为E或Q，$X_{23}$为D、H或Q，$X_{24}$为S、A或H，$X_{25}$为K、H、R、P或N，$X_{26}$为P、Q、D或N，$X_{27}$为S、D、Y或W；以及轻链CDR3的氨基酸序列包括$X_{28}SNDX_{29}DX_{30}X_{31}W$，其中$X_{28}$为Q或D，$X_{29}$为A、V、I或L，$X_{30}$为S或A，$X_{31}$为V、Y、W或R。

在一些实施方式中，所述抗体或其抗原结合片段的互补决定区具有如下所示的氨基酸序列：重链CDR区的氨基酸序列包括SEQ ID NO: 1-3、23-64；轻链CDR区的氨基酸序列包括SEQ ID NO: 4-6、65-109。

在一些实施方式中，所述抗体或其抗原结合片段的互补决定区具有如下所示的氨基酸序列：重链CDR1选自SEQ ID NOs: 1、23-34所示氨基酸序列中的至少一种；重链CDR2选自SEQ ID NOs: 2、35-48所示氨基酸序列中的至少一种；重链CDR3选自SEQ ID NOs: 3、49-64所示氨基酸序列中的至少一种；轻链CDR1选自SEQ ID NOs: 4、65-69所示氨基酸序列中的至少一

种；轻链 CDR2 选自 SEQ ID NOs: 5、70-95 所示氨基酸序列中的至少一种；以及轻链 CDR3 选自 SEQ ID NOs: 6、96-109 所示氨基酸序列中的至少一种。

在一些实施方式中，所述抗体或其抗原结合片段的互补决定区的氨基酸序列选自下述组（1）-组（119）中的至少一种：

（1）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 1、2、3、4、5、6 所示的氨基酸序列；

（2）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 24、2、3、4、5、6 所示的氨基酸序列；

（3）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 25、2、3、4、5、6 所示的氨基酸序列；

（4）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 26、2、3、4、5、6 所示的氨基酸序列；

（5）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 29、2、3、4、5、6 所示的氨基酸序列；

（6）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 30、2、3、4、5、6 所示的氨基酸序列；

（7）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 31、2、3、4、5、6 所示的氨基酸序列；

（8）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 32、2、3、4、5、6 所示的氨基酸序列；

（9）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 33、2、3、4、5、6 所示的氨基酸序列；

（10）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 1、37、3、4、5、6 所示的氨基酸序列；

（11）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 1、38、3、4、5、6 所示的氨基酸序列；

（12）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 1、39、3、4、5、6 所示的氨基酸序列；

（13）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 1、40、3、4、5、6 所示的氨基酸序列；

（14）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 1、41、3、4、5、6 所示的氨基酸序列；

（15）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 1、42、3、4、5、6 所示的氨基酸序列；

（16）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 1、43、3、4、5、6 所示的氨基酸序列；

（17）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 1、2、49、4、5、6 所示的氨基酸序列；

（18）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 1、2、50、4、5、6 所示的氨基酸序列；

（19）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 1、2、51、4、5、6 所示的氨基酸序列；

（20）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 1、2、52、4、5、6 所示的氨基酸序列；

（21）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 1、2、53、4、5、6 所示的氨基酸序列；

（22）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 1、2、54、4、5、6 所示的氨基酸序列；

（23）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 1、2、55、4、5、6 所示的氨基酸序列；

（24）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 1、2、56、4、5、6 所示的氨基酸序列；

（25）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 1、2、57、4、5、6 所示的氨基酸序列；

（26）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 1、2、3、66、5、6 所示的氨基酸序列；

（27）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 1、2、3、4、70、6 所示的氨基酸序列；

（28）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 1、2、3、4、71、6 所示的氨基酸序列；

（29）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 1、2、3、4、72、6 所示的氨基酸序列；

（30）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 1、2、3、4、73、6 所示的氨基酸序列；

（31）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 1、2、3、4、74、6 所示的氨基酸序列；

（32）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 1、2、3、4、75、6 所示的氨基酸序列；

（33）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 1、2、3、4、76、6 所示的氨基酸序列；

（34）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 1、2、3、4、77、6 所示的氨基酸序列；

（35）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 1、2、3、4、5、96 所示的氨基酸序列；

（36）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 1、2、3、4、5、97 所示的氨基酸序列；

（37）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 1、2、3、4、5、98 所示的氨基酸序列；

（38）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 1、2、3、4、5、99 所示的氨基酸序列；或

（39）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 1、2、3、4、5、100 所示的氨基酸序列。

（40）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 1、38、3、4、5、97 所示的氨基酸序列。

（41）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 1、2、57、4、5、100 所示的氨基酸序列。

（42）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 1、42、57、4、5、99 所示的氨基酸序列；

（43）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 1、42、57、4、73、6 所示的氨基酸序列；

（44）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 1、2、57、4、73、100 所示的氨基酸序列；

（45）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 1、42、3、4、73、100 所示的氨基酸序列；

（46）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 1、42、53、66、5、6 所示的氨基酸序列；

（47）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO:25、2、53、4、5、99 所示的氨基酸序列；

（48）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 1、42、57、66、5、99 所示的氨基酸序列；

（49）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 1、38、57、4、73、99 所示的氨基酸序列；

（50）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 1、42、57、4、73、100 所示的氨基酸序列；

（51）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 1、31、57、4、76、100 所示的氨基酸序列；

（52）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 25、2、53、4、73、99 所示的氨基酸序列；

（53）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 1、42、53、4、73、100 所示的氨基酸序列；

（54）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 25、2、53、66、5、99 所示的氨基酸序列；

（55）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 1、39、53、66、5、100 所示的氨基酸序列；

（56）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 1、42、57、4、73、104 所示的氨基酸序列；

（57）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 1、42、57、66、73、104 所示的氨基酸序列；

（58）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 1、46、57、4、73、104 所示的氨基酸序列；

（59）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 1、42、64、4、73、104 所示的氨基酸序列；

（60）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 1、42、63、4、73、104 所示的氨基酸序列；

（61）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 25、42、57、4、85、100 所示的氨基酸序列；

（62）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 31、42、57、4、87、100 所示的氨基酸序列；

（63）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO:1、46、57、4、73、106 所示的氨基酸序列；

（64）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 1、42、63、66、73、100 所示的氨基酸序列；

（65）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 25、42、57、4、85、104 所示的氨基酸序列；

（66）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 25、42、63、4、73、104 所示的氨基酸序列；

（67）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 29、42、62、4、87、100 所示的氨基酸序列；

（68）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 32、42、63、4、73、105 所示的氨基酸序列；

（69）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 1、46、63、4、85、100 所示的氨基酸序列；

（70）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 1、47、63、66、73、100 所示的氨基酸序列；

（71）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 1、42、63、66、73、104 所示的氨基酸序列；

（72）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 25、42、63、66、73、104 所示的氨基酸序列；

（73）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 25、42、63、4、85、104 所示的氨基酸序列；

（74）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 1、46、64、4、87、104 所示的氨基酸序列；

（75）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 1、48、63、66、85、100 所示的氨基酸序列；

（76）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 1、43、63、66、73、106 所示的氨基酸序列；

（77）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 1、42、57、4、88、100 所示的氨基酸序列；

（78）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 1、42、57、4、89、100 所示的氨基酸序列；

（79）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 1、42、57、4、90、100 所示的氨基酸序列；

（80）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 1、42、57、4、92、100 所示的氨基酸序列；

（81）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 1、42、57、4、91、100 所示的氨基酸序列；

（82）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 1、42、57、4、94、100 所示的氨基酸序列；

（83）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 1、42、57、4、93、100 所示的氨基酸序列；

（84）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 1、42、57、4、93、109 所示的氨基酸序列；

（85）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 23、42、57、4、73、100 所示的氨基酸序列；

（86）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 29、42、57、4、73、100 所示的氨基酸序列；

（87）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 27、42、57、4、73、108 所示的氨基酸序列；

（88）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 27、42、57、4、73、107 所示的氨基酸序列；

（89）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 27、42、57、4、73、109 所示的氨基酸序列；

（90）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 27、42、57、65、73、100 所示的氨基酸序列；

（91）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 27、42、57、69、73、100 所示的氨基酸序列；

（92）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 27、42、57、65、73、109 所示的氨基酸序列；

（93）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 27、42、57、4、93、109 所示的氨基酸序列；

（94）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 27、42、57、65、86、100 所示的氨基酸序列；

（95）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 27、42、57、4、86、100 所示的氨基酸序列；

（96）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 27、42、57、67、73、108 所示的氨基酸序列；

（97）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 27、42、57、4、95、108 所示的氨基酸序列；

（98）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 27、42、57、4、94、108 所示的氨基酸序列；

（99）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 27、45、57、4、73、100 所示的氨基酸序列；

（100）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 27、45、57、65、73、100 所示的氨基酸序列；

（101）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 27、45、57、68、73、100 所示的氨基酸序列；

（102）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 27、45、57、4、73、108 所示的氨基酸序列；

（103）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 27、45、57、4、73、107 所示的氨基酸序列；

（104）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 27、45、57、4、73、109 所示的氨基酸序列；

（105）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 27、45、57、69、73、100 所示的氨基酸序列；

（106）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 27、45、57、65、73、109 所示的氨基酸序列；

（107）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 27、45、57、4、86、100 所示的氨基酸序列；

（108）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 27、45、57、4、93、109 所示的氨基酸序列；

（109）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 27、45、57、65、86、100 所示的氨基酸序列；

（110）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 34、42、57、65、73、100 所示的氨基酸序列；

（111）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 1、44、57、68、73、100 所示的氨基酸序列；

（112）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 1、45、57、65、73、100 所示的氨基酸序列；

（113）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 1、45、57、69、73、100 所示的氨基酸序列；

（114）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 1、45、57、4、86、100 所示的氨基酸序列；

（115）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 28、42、57、4、73、108 所示的氨基酸序列；

（116）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 27、42、59、4、73、108 所示的氨基酸序列；

（117）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 27、42、58、4、73、108 所示的氨基酸序列；

（118）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 27、42、60、4、73、108 所示的氨基酸序列；

（119）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 27、42、61、4、73、108 所示的氨基酸序列。

在一些实施方式中，所述抗体或其抗原结合片段的还包含骨架区（FR 区）。合适的 FR 区序列是本领域已知的，任意合适的 FR 区序列均可以应用于本申请中。在一些实施方式中，重链的 FR 区包含 SEQ ID NO：7 所示的重链可变区结构域中的 FR 区。在一些实施方式中，轻链的 FR 区包含 SEQ ID NO：8 所示的轻链可变区结构域中的 FR 区。

在一些实施方式中，所述抗体或其抗原结合片段的重链可变区具有与 SEQ ID NO:7 所示序列具有至少 75%、80%、85%、90%、95%、98%、99%、100%同一性的氨基酸序列，轻链可变区具有与 SEQ ID NO:8 所示序列具有至少 75%、80%、85%、90%、95%、98%、99%、100%同一性的氨基酸序列。在一些优选的实施方式中，所述抗体或其抗原结合片段的重链可变区具有 SEQ ID NO:7 所示序列，轻链可变区具有 SEQ ID NO:8 所示序列。

在一些实施方式中，所述抗体或其抗原结合片段的重链是在 SEQ ID NO:11 所示序列上发生至少 1 个、2 个、3 个、4 个、5 个、6 个、7 个、8 个、9 个、10 个、11 个、12 个、13 个、14 个、15 个、16 个或 17 个位点的突变

所得到的氨基酸序列。在一些实施方式中，所述突变选自插入、缺失和/或替换。在一些优选的实施方式中，所述突变为替换。在一些实施方式中，所述替换的氨基酸位点选自 SEQ ID NO:11 所示序列的第 27 位、第 29 位、第 31 位、第 32 位、第 33 位、第 34 位、第 35 位、第 54 位、第 58 位、第 59 位、第 61 位、第 62 位、第 100 位、第 103 位、第 105 位、第 106 位、第 108 位中的至少一个。在一些优选的实施方式中，所述替换的氨基酸位点选自 F27Y，F29H，F29Y，F29W，S31D，Y32F，Y32H，A33V，M34I，M34L，S35A，S54H，T58H，Y59F，Y59W，A61H，A61V，A61L，D62A，D62H，Y100H，Y100F，S103H，S103T，V105A，F106H，F106Y，F106W，S108A，S108C，S108F，S108H，S108Y 中的至少一个。

在一些实施方式中，所述抗体或其抗原结合片段的轻链是在 SEQ ID NO:12 所示序列上发生至少 1 个、2 个、3 个、4 个、5 个、6 个、7 个、8 个、9 个、10 个、11 个、12 个、13 个或 14 个位点的突变所得到的氨基酸序列。在一些实施方式中，所述突变选自插入、缺失和/或替换。在一些优选的实施方式中，所述突变为替换。在一些实施方式中，所述替换的氨基酸位点选自 SEQ ID NO:12 所示序列的第 28 位、第 31 位、第 32 位、第 33 位、第 49 位、第 50 位、第 51 位、第 52 位、第 54 位、第 55 位、第 88 位、第 92 位、第 94 位、第 95 位中的至少一个。在一些优选的实施方式中，所述替换的氨基酸位点选自 G28H，Y31F，A32M，S33A，E49Q，D50H，D50Q，S51A，S51H，K52H，K52R，K52P，K52N，P54D，P54N，P54Q，S55D，S55W，S55Y，Q88D，A92V，A92L，A92I，S94A，V95R，V95W，V95Y，中的至少一个。

在一些实施方式中，所述的抗体或其抗原结合片段进一步恒定区（constant region）。合适的恒定区序列是本领域已知的，任意合适的恒定区序列均可以应用于本申请中。在一些优选的实施方式中，重链恒定区的氨基酸序列如 SEQ ID NO:9 所示，轻链恒定区的氨基酸序列如 SEQ ID NO:10 所示。

在一些实施方式中，所述的抗体或其抗原结合片段还任选地包含信号肽（signal peptide）。当采用原核表达体系对所述抗体或其抗原结合片段进行表达和纯化时，合适的信号肽序列是本领域已知的，任意合适的信号肽序列均可以应用于本申请中。在一些实施方式中，所述重链包含如 SEQ ID NO:13

所示的重链信号肽，所述轻链包含如 SEQ ID NO:14 所示的轻链信号肽。在一些优选的实施方式中，所述包含信号肽的重链具有 SEQ ID NO:15 所示序列，所述包含信号肽的轻链具有 SEQ ID NO:16 所示序列。

在一些实施方式中，所述的抗体或其抗原结合片段不包含信号肽。当采用真核表达体系对所述抗体或其抗原结合片段进行表达和纯化时，重链和轻链中也可以不包括信号肽。在一些优选的实施方式中，所述不包含信号肽的重链具有 SEQ ID NO:11 所示序列，所述不包含信号肽的轻链具有 SEQ ID NO:12 所示序列。

在一些实施方式中，所述抗体或其抗原结合片段包括但不限于单链抗体、单域抗体、双链抗体、三链抗体、二硫键稳定性抗体、纳米抗体、Fab 片段、Fab’片段、(Fab’)2 片段、微型抗体、单克隆抗体、多克隆抗体、单特异性抗体、双特异性抗体、多特异性抗体、单价抗体、多价抗体、 嵌合抗体、包含抗体的抗原结合位点的融合蛋白、或全抗体免疫球蛋白 IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA、IgE、IgM 或 IgD。

多核苷酸、重组载体、宿主细胞

根据本申请的一种实施方式，还提供了一种多核苷酸，所述多核苷酸编码本申请所述的抗体或其抗原结合片段。

根据本申请的一种实施方式，还提供了一种重组载体，所述重组载体包含本申请所述的多核苷酸。适合表达本申请所述抗体或抗原结合片段的重组载体是本领域周知的，在此不作限定。

在一些实施方式中，所述重组载体还包含启动子。启动子可以是合适的任意启动子序列，即可被表达核酸序列的宿主细胞识别的核酸序列。启动子序列含有介导所述抗体或其抗原结合片段表达的转录调控序列。启动子可以是在所选宿主细胞中有转录活性的任何核酸序列，包括突变的、截短的和杂合的启动子，可以得自编码与宿主细胞同源或异源的胞外或胞内蛋白或多肽的基因。

可采用本领域周知的方法构建本申请的重组载体。例如，可根据所使用的骨架载体所含的酶切位点，在本申请的多核苷酸的两端分别加入合适的酶切位点，然后装入该骨架载体中。

根据本申请的一种实施方式，还提供了一种宿主细胞，所述宿主细胞包含本申请所述的多核苷酸、和/或本申请所述的重组载体。宿主细胞可以根据所述表达载体的类型选择。可以使用本领域周知的任意合适的方式将所述的多核苷酸和/或所述表达载体递送进宿主细胞，在此不作限定。

药物组合物、试剂盒

根据本申请的一种实施方式，还提供了一种药物组合物，其特征在于，所述药物组合物包括本申请所述的抗体或其抗原结合片段。

在一些实施方式中，所述药物组合物还包括药学或生理学上可接受的载剂。载剂可以是适合于将本申请提供的多肽、多核苷酸或重组载体递送到哺乳动物（例如人类）体内的任何相容性生理学上可接受的无毒物质。

其中，“药学上可接受的载剂”指用于本申请提供的多肽、多核苷酸或重组载体的成药或给药的载体或稀释剂或佐剂，其本身并不是必要的活性成分，且施用后没有过分的毒性。合适的药学上可接受的载体是本领域普通技术人员所熟知的。

其中，“生理学上可接受的载剂”指不会对生物体引起显著刺激并且不会消除所施用的本申请提供的多肽、多核苷酸或重组载体的药学活性和特性的载体或稀释剂或佐剂。合适的生理学上可接受的载剂也是本领域普通技术人员所熟知的。

在一些实施方式中，所述药物组合物还包括药学上可接受的辅料。在一些实施方式中，所述辅料包括增溶剂、崩解剂、润湿剂、稳定剂、增稠剂、稀释剂、缓冲剂、矫味剂中的至少一种。

在一些非限制性实施方式中，用于本申请中的药物组合物的载剂和/或辅料可包含例如液体、凝胶或固体载剂、水性媒剂、非水性媒剂、抗微生物剂、等渗剂、缓冲剂、抗氧化剂、悬浮剂、分散剂、螯合剂、稀释剂、佐剂、赋形剂或无毒辅助物质、所属领域中已知的其它组分或其各种组合。

根据本申请的一种实施方式，还提供了一种试剂盒，其特征在于，所述试剂盒包括本申请所述的抗体或其抗原结合片段。

多特异性抗体、抗体偶联物

根据本申请的一种实施方式，还提供了一种多特异性抗体，其包含本申请所述的抗体或其抗原结合片段，其还包含一个或多个与其他抗原特异性结合的第二抗体或其抗原结合片段。

在一些实施方式中，所述第二抗体或其抗原结合片段选自全长抗体、Fab、Fab"、(Fab")2、Fv、scFv、scFv-scFv、微抗体、双抗体或 sdAb。

本领域技术人员可以根据需要选择合适的第二抗体或其抗原结合片段，并使用本领域已知的方法将本申请提供的抗体或抗原结合片段与第二抗体或其抗原结合片段偶联，以形成多特异性抗体。

根据本申请的一种实施方式，还提供了一种抗体偶联物，其包含本申请所述的抗体或抗原结合片段和第二功能性结构，所述第二功能性结构选自 Fc、放射性同位素、延长半衰期的结构部分、可检测标记物和药物。

合适的 Fc、放射性同位素、延长半衰期的结构部分、可检测标记物和药物等是本领域已知的，本领域技术人员可以根据需要选择合适的第二功能性结构，并使用本领域已知的方法将本申请提供的抗体或抗原结合片段与第二功能性结构偶联。

在一些实施方式中，抗体偶联物包含本申请所提供的抗 S100A8/A9 抗体和 Fc。术语“Fc”用于定义免疫球蛋白重链的 C 末端区，其包括天然 Fc 和变体 Fc。“天然 Fc”是指包含通过消化完整抗体产生的、无论是单体形式或是多聚体形式的非抗原结合片段的分子或序列。产生天然 Fc 的免疫球蛋白源优选来源于人类。天然 Fc 片段由可以通过共价连接(例如二硫键)和非共价连接而连接为二聚体或多聚体形式的单体多肽构成。根据类别(例如 IgG、IgA、IgE、IgD、IgM)或亚型(例如 IgG1、IgG2、IgG3、IgA1、IgGA2)的不同，天然 Fc 分子单体亚基之间具有 1-4 个分子间二硫键。天然 Fc 的一个实例是通过用木瓜蛋白酶消化 IgG 产生的二硫键连接的二聚体(参见 Ellison 等(1982), Nucleic Acids Res.10：4071-9)。本文所用的术语“天然 Fc”一般是指单体、二聚体和多聚体形式。“变体 Fc”是指由于至少一个本文定义的“氨基酸修饰”而与“天然”或“野生型”Fc 的氨基酸序列不同的氨基酸序列，也称为“Fc 变体”。因此，“Fc”也包括单链 Fc(scFc)，即，由多肽接头连接的两个 Fc 单体组成的单链 Fc，其能够自然折叠成功能性二聚体 Fc 区域。在一个实施方案中，所述 Fc 优选是人免疫球蛋白的 Fc，更优选是人 IgG1 的 Fc。

在一些实施方式中，抗体偶联物包含本申请所提供的抗 S100A8/A9 抗体和药物，以形成抗体药物偶联物(antibody-drug conjugate，ADC)，所述药物选自细胞毒素和免疫调节剂。在一些实施方式中，细胞毒素的实例包括但不限于甲氨蝶呤、氨基蝶呤、6-巯基嘌呤、6-硫鸟嘌呤、阿糖胞苷、5-氟尿嘧啶、达卡巴嗪、氮芥、噻替派、苯丁酸氮芥、美法仑、卡莫司汀(BSNU)、洛莫司汀(CCNU)、1-甲基亚硝基脲、环磷酰胺、氮芥、白消安、二溴甘露醇、链佐星、丝裂霉素、顺-二氯二胺铂(II)(DDP)、顺铂、卡铂、佐柔比星、多柔比星、地托比星、卡米诺霉素、伊达比星、表柔比星、米托蒽醌、放线菌素D、博来霉素、刺孢霉素、光辉霉素、安曲霉素(AMC)、长春新碱、长春花碱、紫杉醇、蓖麻毒素、假单胞菌外毒素、吉西他滨、细胞松弛素 B、短杆菌肽 D、溴乙锭、依米丁、依托泊苷、替尼泊苷、秋水仙素、二羟基蒽二酮、1-脱氢睾酮、糖皮质激素、普鲁卡因、丁卡因、利多卡因、普萘洛尔、嘌呤霉素、丙卡巴肼、羟基脲、天冬酰胺酶、皮质类固醇、米托坦(O,P'-(DDD))、干扰素，以及它们的组合。在一些实施方式中，免疫调节剂的实例包括但不限于更昔洛韦、依那西普、他克莫司、西罗莫司、伏环孢素、环孢灵、雷帕霉素、环磷酰胺、硫唑嘌呤、霉酚酸酯、甲氨蝶呤、糖皮质素及其类似物、细胞因子、干细胞生长因子、淋巴毒素、肿瘤坏死因子(TNF)、造血因子、白介素(例如 IL-1、IL-2、IL-3、IL-6、IL-10、IL-12、IL-18 及 IL-21)、集落刺激因子(例如 G-CSF 及 GM-CSF)、干扰素(例如干扰素-α、干扰素-β 及干扰素-γ)、红细胞生成素和血小板生成素，或其组合。

在一些实施方式中，抗体偶联物包含本申请所提供的抗 S100A8/A9 抗体和放射性同位素，以形成放射性核素偶联药物(Radionuclide Drug Conjugates, RDC)。可用于本申请的放射性同位素的实例包括但不限于 At211、I131、I125、Y90、Re186、Re188、Sm153、Bi212、P32、Pb212、99mTc、123I、18F 和 68Ga。

在一些实施方式中，抗体偶联物包含本申请所提供的抗 S100A8/A9 抗体和延长半衰期的结构部分，以改善抗 S100A8/A9 抗体的半衰期。所述延长半衰期的结构部分选自白蛋白的结合结构、转铁蛋白的结合结构、聚乙二醇分子、重组聚乙二醇分子、人血清白蛋白、人血清白蛋白的片段和结合人血清白蛋白的白多肽。

在一些实施方式中，抗体偶联物包含本申请所提供的抗 S100A8/A9 抗体和可检测标记物，所述可检测标记物选自荧光团、化学发光化合物、生物发光化合物、酶、抗生素抗性基因和造影剂。术语“可检测标记物”在本申请中意指产生可检测信号的化合物。例如，可检测标记物可以是 MRI 造影剂、闪烁扫描造影剂、X 射线成像造影剂、超声造影剂、光学成像造影剂。可检测标记物的实施例包括荧光团(如荧光素、Alexa 或花青)、化学发光化合物(如鲁米诺)、生物发光化合物(如荧光素酶或碱性磷酸酶)、酶(如辣根过氧化物酶、葡萄糖-6-磷酸酶、β-半乳糖苷酶)、抗生素(例如卡那霉素、氨苄霉素、氯霉素、四环素等)抗性基因和造影剂(如纳米颗粒或钆)。本领域技术人员可以根据所用的检测系统选择合适的可检测标记物。

用途

根据本申请的一种实施方式，还提供了本申请所述的抗体或其抗原结合片段、本申请所述的多特异性抗体、和/或本申请所述的抗体偶联物在制备用于检测、预防或治疗疾病的药物、试剂、试剂盒中的用途。

在一些实施方式中，所述疾病与 S100A8 和 S100A9 的寡聚体、二聚体、四聚体或四聚体以上的多聚体的表达水平升高有关。本领域已知的范围内，有多种疾病或非疾病症状伴随着 S100A8/S100A9 寡聚体、二聚体、四聚体或四聚体以上的多聚体的表达水平的升高，所述疾病或非疾病症状包括但不限于：脓毒症（Am J Respir Crit Care Med, 2017, 196(3): 315-327）、自身免疫疾病（Autoimmun Rev, 2023, 22(5): 103295）、急性肺损伤（Blood, 2022, 140(24): 2626-2643）、急性胰腺炎（Dis Markers, 2018, 2018: 6457347）、急性肾损伤（Adv Sci (Weinh), 2022, 9(12): e2103675）、肿瘤（Sci Transl Med, 2020, 12(572): eabb5817）、脏器缺血/再灌注损伤（Circulation, 2019, 140(9): 751-764；Kidney Int, 2015, 87(1): 85-94）、动脉粥样硬化相关性心脑疾病（Pharmacol Res, 2020, 161: 105212），这些公开内容以引用的方式整体并入本文。在一些优选的实施方式中，所述疾病包括心肌梗死和心肌缺血/再灌注损伤。

根据本申请的一种实施方式，还提供了本申请所述的抗体或其抗原结合片段、本申请所述的多特异性抗体、和/或本申请所述的抗体偶联物在制备用于降低心肌梗死面积、改善心脏功能、或改善微循环功能的药物、试剂、试剂盒中的用途。

在本申请所述的用途中，本申请提供的抗体或抗原结合片段的施用剂量可以取决于几个因素，包括症状的严重程度和响应性、施用途径、治疗时间（几天至几个月至几年）、以及到改善症状的时间。本领域技术人员可以根据患者的具体情况调整剂量方案以提供治疗响应。例如，可以进行单次给药，可以在预定时间段内施用几个分开的剂量，或者可以如治疗情况所指示的降低或增加剂量。剂量的规格由待实现的具体治疗效果决定。剂量值也可以随着待缓解的状况的类型和严重程度而变化。对于任何特定的受试者，可以根据个体需要和治疗临床医师的专业判断随时间调整具体的剂量方案。

疾病的检测、预防或治疗方法

根据本申请的一种实施方式，还提供了一种用于检测、预防或治疗疾病的方法，所述方法包括向有此需要的受试者施用本申请所述的抗体或其抗原结合片段、本申请所述的药物组合物、本申请所述的试剂盒、本申请所述的多特异性抗体、和/或本申请所述的抗体偶联物。

在一些实施方式中，所述疾病与 S100A8 和 S100A9 的寡聚体、二聚体、四聚体或四聚体以上的多聚体的表达水平升高有关。本领域已知的范围内，有多种疾病或非疾病症状伴随着 S100A8/S100A9 寡聚体、二聚体、四聚体或四聚体以上的多聚体的表达水平的升高，所述疾病或非疾病症状包括但不限于：脓毒症（Am J Respir Crit Care Med, 2017, 196(3): 315-327）、自身免疫疾病（Autoimmun Rev, 2023, 22(5): 103295）、急性肺损伤（Blood, 2022, 140(24): 2626-2643）、急性胰腺炎（Dis Markers, 2018, 2018: 6457347）、急性肾损伤（Adv Sci (Weinh), 2022, 9(12): e2103675）、肿瘤（Sci Transl Med, 2020, 12(572): eabb5817）、脏器缺血/再灌注损伤（Circulation, 2019, 140(9): 751-764；Kidney Int, 2015, 87(1): 85-94）、动脉粥样硬化相关性心脑疾病（Pharmacol Res, 2020, 161: 105212），这些公开内容以引用的方式整体并入本文。在一些优选的实施方式中，所述疾病包括与 S100A8/A9、S100A8、S100A9 相关的缺血性器官损伤和器官缺血/再灌注损伤。

根据本申请的一种实施方式，还提供了一种降低心肌梗死面积、改善心脏功能、或改善微循环功能的方法，所述方法包括向有此需要的受试者施用本申请所述的抗体或其抗原结合片段、本申请所述的药物组合物、本申请所述的试剂盒、本申请所述的多特异性抗体、和/或本申请所述的抗体偶联物。

在本申请所述的方法中，本申请提供的抗体或抗原结合片段的施用剂量可以取决于几个因素，包括症状的严重程度和响应性、施用途径、治疗时间（几天至几个月至几年）、以及到改善症状的时间。本领域技术人员可以根据患者的具体情况调整剂量方案以提供治疗响应。例如，可以进行单次给药，可以在预定时间段内施用几个分开的剂量，或者可以如治疗情况所指示的降低或增加剂量。剂量的规格由待实现的具体治疗效果决定。剂量值也可以随着待缓解的状况的类型和严重程度而变化。对于任何特定的受试者，可以根据个体需要和治疗临床医师的专业判断随时间调整具体的剂量方案。

上文公开的各种实施方式和优选项可以相互组合（只要它们彼此之间不是内在矛盾的），由此组合而形成的各种实施方式都视为本申请公开的一部分。

下面将结合附图对本申请的示范性实施例做出说明，其中包括本申请实施例的各种细节以助于理解。应该理解的是，它们认为仅仅是示范性的，绝不旨在限制本申请的保护范围。本申请的保护范围仅通过权利要求来限定。因此，本领域普通技术人员应当认识到，可以对这里描述的实施例做出各种改变和修改，而不会背离本申请的范围。同样，为了清楚和简明，以下的描述中省略了对公知功能和结构的描述。

实施例

本实施例中未注明具体技术或条件的，按照本领域内的文献所描述的技术或条件或者按照产品说明书进行。所用试剂或仪器未注明生产厂商者，均为可以通过商购获得的常规产品。

实施例 1：不同物种原核重组抗原的制备

购买 S100A8 (义翘神州，货号 HG11138-CH，Uniprot: P05109，其氨基酸序列如 SEQ ID No: 110 所示，其编码核酸序列如 SEQ ID No: 111 所示)和 S100A9 (义翘神州，货号 HG11145-CH，Uniprot: P06702，其氨基酸序列如 SEQ ID No: 112 所示，其编码核酸序列如 SEQ ID No: 113 所示)基因片段，用于蛋白在大肠杆菌的表达。将基因片段克隆到经 NdeI 和 BamHI 酶切的 pET21a 载体(Novagen)上，构建 pET21-S100A8 或 pET21-S100A9 载体，共表达实验采用共表达载体 pET21-S100A8-S100A9。使用类似的方法构建并制

备不同物种的重组蛋白，包括人 S100A8/A9（hS100A8/A9），小鼠 S100A8/A9（mS100A8/A9）和猴 S100A8/A9（cS100A8/A9）。在重组蛋白的 C 端设计 His-tag 用于纯化。使用大肠杆菌 BL21(DE3)T7 表达细胞，转化待表达质粒。菌落接种于含 100 μg/mL 氨苄西林的 20 mL LB 中，37℃摇瓶培养 2 h。将 20 mL 预培养物接种于含 100 μg/mL 氨苄西林的 800 mL LB 中。当细胞密度达到 OD600 为 0.5 时，加入 0.5mM 的异丙基 β-d-1-硫代半乳糖苷(IPTG)，诱导 3 h，离心收获大肠杆菌，用 0.15 M NaCl 洗涤离心后的菌体。将细胞重悬于 80 mL 50 mM Tris-HCl 缓冲液（pH7.5）中，含有 50 mM NaCl 和 5 mM $MgSO_4$，并在冰上超声破菌。利用金属螯合亲和层析法（Ni-NTA）对超声后离心收集的上清进行纯化，获得带有 His-tag 标签的融合重组蛋白，对纯化后收集的目的蛋白进行透析换液，将目的蛋白的溶液置换为 PBS，然后分装保存于-80℃。根据不同实验的需求再对重组蛋白进行除热原，然后将无热原的重组蛋白分装保存于-80℃。

实施例 2：抗 S100A8/A9 抗体的制备与活性检测

2.1 噬菌体抗体库筛选抗 hS100A8/A9 抗体

以实施例 1 制备的 hS100A8/A9-His（以下简写为 hS100A8/A9）抗原包被免疫管，20 μg/mL，1 mL/支，4℃过夜；次日 PBS 洗涤 4 次，3 分钟/次，然后用 1.5 mL 的 2%BSA 于 37℃封闭 2 h。展示单链抗体的噬菌体库（本公司构建）用封闭液（2%BSA，0.1%吐温 20）于 37℃封闭 30 分钟后加入免疫管中，投入量为 10^9-10^{12}/管，37℃结合 1 h。PBST 和 PBS 充分洗涤后加入 1mL 0.2mol/L 的甘氨酸-盐酸（pH2.2）洗脱，室温振荡 10 min，吸出后立即用 pH 8.8 的 1mol/L Tris 中和至 pH7.0 左右，将中和后的噬菌体感染对数生长期的 XL1-Blue 活化菌，37℃培养箱静置 20-30 min，然后置于摇床中振荡培养 30 min/37℃/150 rpm；然后取 1%和 0.1%菌液涂板计数，剩下的菌液 4000 rpm 离心 10 min，弃上清，菌体涂布于 2YTCG 固体平皿上，然后于 37℃过夜培养。次日收集平皿上菌体，取适量接种到 2YTCG 液体培养基中震荡培养至对数生长期，然后用 M13KO7 感染，在室温静置 15-30 min，然后于 37℃/150 rpm 培养 1 h，再加入 50 μg/mL 卡那霉素，30℃培养过夜。次日

用 PEG8000/NaCl 进行沉淀纯化噬菌体，此时的噬菌体可用于下一轮筛选。共进行三轮噬菌体库富集筛选。

2.2 抗 hS100A8/A9 单链抗体的单克隆鉴定

挑取经过三轮噬菌体筛选后得到的单菌落接种于 200 μL 的 2YTCTG 培养基中，37℃，220 rpm 培养至对数生长期，然后每孔加入 10^8 个辅助噬菌体 M13KO7，室温静置感染 20 min，然后 37℃，150 rpm 培养 1 h，然后加入等体积的 2×YTCTKI（卡那霉素 50 μg/mL，IPTG 0.2 mmol/L），200 rpm 30℃培养过夜。次日，离心收取上清，加入 BSA 至终浓度 2%，加入吐温-20 至终浓度 0.1%，37℃静置 15 分钟，用于 ELISA 鉴定。hS100A8/A9 抗原包被 96 孔酶联板，200 ng/孔，4℃过夜。次日，酶联板用 PBST-4%牛奶封闭，250 μL/孔，37℃，2 h。弃封闭液，加入经封闭后的噬菌体抗体，37℃，静置 1h。弃去液体，用 PBST 洗 3 次。使用 Anti-M13 Antibody (HRP)（义翘神州，Cat: 11973-MM05T-H）抗体用封闭液稀释后加入酶联板，37℃静置 30 分钟。用 PBST 洗 3 次，加入 OPD 底物显色液，室温静置显色 10 min 左右，用 2M H_2SO_4 终止显色。酶标仪测定光吸收值。

2.3 单链抗体转换为全抗体以及表达纯化

对筛选后得到的抗 hS100A8/A9 单链抗体进行全长抗体的制备。分别采用引物 LF（对应的核苷酸序列如 SEQ ID No: 19 所示）和 LR(对应的核苷酸序列如 SEQ ID No: 20 所示)扩增 VL 可变区基因；引物 HF(对应的核苷酸序列如 SEQ ID No: 21 所示)和 HR(对应的核苷酸序列如 SEQ ID No: 22 所示)扩增 VH 可变区基因；载体 pABL 和 pABG4 分别用于克隆 VL 和 VH 可变区基因。利用同源重组方法将 VL 和 VH 分别克隆入载体，转化大肠杆菌 Top10 后，挑取单克隆对重组质粒进行测序鉴定，选取正确的全人源抗体的重链和轻链表达载体。提取质粒后将重链和轻链质粒按照摩尔比 1：1 转染到 293-T 细胞，进行全抗体的瞬时表达，经 ProteinA 亲和层析对表达上清进行纯化，并对纯化后的全抗体进行电泳鉴定以及分装保存，用于后续实验的鉴定，根据不同实验的需求对抗体进行热原去除。

2.4 抗 S100A8/A9 单抗的结合活性检测

采用 ELISA 方法对 4 株候选单抗结合 hS100A8/A9 抗原的结合活性进行分析。于 96 孔板上包被表达纯化得到的单克隆抗体 (0.5 μg/mL，50 μL/

孔，4℃包被过夜)，检测不同稀释度的 hS100A8/A9 抗原对单克隆抗体结合的亲和力。hS100A8/A9 抗原的起始浓度为 100 μg/mL，进行 5 倍或 3 倍梯度稀释，设置 8 个稀释度。HRP 标记二抗采用 HRP-conjugated 6×His，His-Tag Monoclonal antibody（proteintech, Cat No: HRP-66005）(结果见图 1)，序列相关信息如下表 1 所示。

表 1 抗体相关序列

名称	类型	序列
重链	氨基酸	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFSSYAMS**WVRQAPGKGLEWVS**AIS GSGGSTYYADSVKG**RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR**KYRPSR VFDS**WGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKV DKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQE DPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSLG （SEQ ID NO：11）
	编码核酸	GAAGTGCAATTGGTGGAAAGCGGTGGCGGTCTGGTGCAGCCGGGTGGCAGC CTGCGTCTGAGCTGCGCAGCGAGCGGCTTCACCTTTAGCAGCTACGCGATGA GCTGGGTGCGCCAGGCACCGGGTAAAGGTCTGGAATGGGTGAGCGCGATTA GCGGTAGCGGCGGCAGCACCTACTATGCGGATAGCGTGAAAGGCCGTTTTAC CATCTCGCGTGATAACTCGAAAAACACCCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTG CGTGCGGAAGATACCGCGGTGTATTATTGCGCACGTAAGTATCGTCCTTCTAG GGTGTTCGATTCCTGGGGTCAGGGCACTCTGGTGACCGTGTCGAGCGCTAGC ACCAAGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCCG AGAGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGG TGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCC CGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGT GCCCTCCAGCAGCTTGGGCACGAAGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAA GCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATATGGTCCCCC

		ATGCCCACCATGCCCAGCACCTGAGTTCCTGGGGGGACCATCAGTCTTCCTG TTCCCCCCAAAACCCAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCA CGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACT GGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGG AGCAGTTCAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACC AGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGGC CTCCCGTCCTCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGA GAGCCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCAGGAGGAGATGACCAAGAAC CAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCG TGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCT CCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGG ACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATG AGGCTCTGCACAACCACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCTGGGTT GA （SEQ ID NO：17）
轻链	氨基酸	SYELTQPPSVSVAPGQTARITC**SGDALGDKYAS**WYQQKPGQAPVLVIY**EDSKR** **PS**GIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAEDEADYYC**QSNDADSVW**VFGGGTKLTVL GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVE TTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS （SEQ ID NO：12）
	编码核酸	AGCTACGAACTGACCCAGCCGCCGAGCGTGTCGGTGGCGCCGGGTCAGACC GCGCGTATCACCTGCTCGGGCGATGCGCTGGGCGATAAATACGCGAGCTGGT ATCAGCAGAAACCGGGTCAGGCACCGGTGCTGGTGATTTACGAAGATTCTAA ACGCCCGTCTGGCATCCCGGAACGCTTTAGCGGCTCGAATTCGGGCAACACC GCGACCCTGACCATTAGCGGCACCCAGGCGGAGGATGAGGCGGACTATTAC TGCCAGTCGAATGATGCCGACTCGGTGTGGGTGTTTGGCGGTGGCACCAAG CTTACCGTCCTAGGTCAGCCCAAGGCTGCCCCCTCGGTCACTCTGTTCCCGC CCTCCTCTGAGGAGCTTCAAGCCAACAAGGCCACACTGGTGTGTCTCATAAG TGACTTCTACCCGGGAGCCGTGACAGTGGCCTGGAAGGCAGATAGCAGCCC CGTCAAGGCGGGAGTGGAGACCACCACACCCTCCAAACAAAGCAACAACA

		AGTACGCGGCCAGCAGCTATCTGAGCCTGACGCCTGAGCAGTGGAAGTCCC ACAGAAGCTACAGCTGCCAGGTCACGCATGAAGGGAGCACCGTGGAGAAG ACAGTGGCCCCTACAGAATGTTCATAG （SEQ ID NO：18）

注：上述重链/轻链的氨基酸序列中，位于序列下游的、下划线双直线标注部分的是恒定区（constant region）序列；位于序列中部的、加粗字体显示的是互补决定区（complementarity-determining region，CDR）序列。

2.5 抗 S100A8/A9 单抗的活性分析

2.5.1 Reichert 4SPR 检测抗 S100A8/A9 单抗亲和力实验

在 SR7000 GOLD SENSOR SLIDE 生物传感芯片（Reichert，PART NO:13206066）上共价偶联抗 S100A8/A9 单抗，当目标分子流经芯片表面时，可以被芯片上的抗 S100A8/A9 单抗捕获，利用 Reichert 4SPR 仪器实时检测反应信号，从而获得抗原抗体的结合和解离曲线，再通过拟合得到亲和值。本申请使用 Reichert 4SPR 进一步检测了筛选得到的抗 S100A8/A9 单抗分别与人异源二聚体抗原 hS100A8/A9 和猴异源二聚体抗原 cS100A8/A9 的亲和力，结果如下表 2 所示，结果显示本申请筛选的抗 S100A8/A9 单抗与 hS100A8/A9 的亲和力最强，与 cS100A8/A9 亲和力比 hS100A8/A9 弱。

表 2 亲和力检测结果

抗体	抗原	KD(M)
抗 S100A8/A9 单抗	hS100A8/A9	(8.95E±0.54)-09
抗 S100A8/A9 单抗	cS100A8/A9	(2.28E±0.13)-08

2.5.2 抗 S100A8/A9 单抗与同家族蛋白的特异性

采用 ELISA 方法对抗 S100A8/A9 单抗与同家族蛋白的结合特异性进行检测。于 96 孔板上包被人 S100 家族蛋白（S100A1，Uniprot：P23297；S100A2，Uniprot：P29034；S100A3，Uniprot：P33764；S100A4，Uniprot：P26447；S100A5，Uniprot：P33763；S100A6，Uniprot：P06703；S100A7，Uniprot：P31151；S100A8，Uniprot：P05109；S100A9，Uniprot：P06702；S100A10，Uniprot：P60903；S100A11，Uniprot：P31949；S100A12，Uniprot：P80511；S100A13，Uniprot：Q99584；S100A14，Uniprot：Q9HCY8；S100A15，Uniprot：

Q86SG5；S100A16，Uniprot：Q96FQ6；S100A7L2，Uniprot：Q5SY68；S100B，Uniprot：P04271；S100G，Uniprot：P29377；S100P，Uniprot：P25815；S100Z，Uniprot：Q8WXG8； S100A8/A9）(0.5 μg/mL，50 μL/孔，4℃包被过夜)，次日弃去板中液体，用封闭液(4%牛奶-PBS)在 37℃封闭 1 小时，加入抗 S100A8/A9 单抗，浓度均 20 μg/mL，于板中 37℃结合 1 h，然后用 PBST 洗涤 4 次，然后加入辣根酶标记山羊抗人 IgG（中杉金桥，ZB-2304）。ELISA 结果显示本申请制备的抗 S100A8/A9 单抗与 hS100A8/A9 有特异性结合，与 S100 家族其他蛋白均没有明显的结合(图 2)。

2.5.3 抗 S100A8/A9 单抗与其他无关蛋白的特异性

采用 ELISA 方法对抗 S100A8/A9 单抗与无关蛋白的结合特异性进行检测。于 96 孔板上包被其他 28 种随机无关蛋白(HT，Uniprot：P07911；AFP，Uniprot：P02771；Znt8Nc，Uniprot：Q8IWU4；GAD65，Uniprot：Q05329；ompH，Uniprot：A9KC33；coml，Uniprot：Q57333；nCov-S1-591，Uniprot：P0DTC2；adaAT，Uniprot：L0BY86；hFABP，Uniprot：P05413；TSLP，Uniprot：Q969D9；Rat-GP73，Uniprot：D4AEL2；hGP73，Uniprot：Q8NBJ4；CKMB，Uniprot：P06732+ P12277；G-Trx，Uniprot：P01350+P0AA25；AfoleA，Uniprot：G1XA82；plague，Uniprot：P26948；β-T，Uniprot：P05067+P0AA25；IL-1β，Uniprot：P01584；IL-2，Uniprot：P60568；IL2Ra，Uniprot：P01589；IL-4，Uniprot：P05112；IL-5，Uniprot：P05113；IL5D2，Uniprot：P05113；IL-8，Uniprot：P10145；IL-8D2，Uniprot：P10145；IL-10，Uniprot： P22301；IL-10D2，Uniprot：P22301；IL-17A，Uniprot：Q16552；)(0.5 μg/mL，50 μL/孔，4℃包被过夜)，次日弃去板中液体，用封闭液(4%牛奶-PBS)在 37℃封闭 1 小时，加入抗 S100A8/A9 单抗，浓度均 20 μg/mL，于板中 37℃结合 1 h，然后用 PBST 洗涤 4 次，然后加入辣根酶标记山羊抗人 IgG（中杉金桥，ZB-2304）。ELISA 结果显示本申请制备的抗 S100A8/A9 单抗与 hS100A8/A9 有特异性结合，与随机无关蛋白均没有明显的结合(图 3)。

2.5.4 抗 S100A8/A9 单抗种属特异性分析

采用 ELISA 方法对抗 S100A8/A9 单抗的种属特异性进行检测。于 96 孔板上包被抗 S100A8/A9 单抗(0.5 μg/mL，50 μL/孔，4℃包被过夜)，次日弃去板中液体，用封闭液(4%牛奶-PBS)在 37℃封闭 1 小时，分别加入 3 个物种

的 S100A8/A9 抗原(人异源二聚体抗原 hS100A8/A9，鼠异源二聚体抗原 mS100A8/A9，猴异源二聚体抗原 cS100A8/A9)，抗原 S100A8/A9 起始浓度为 20 μg/mL，设置 5 倍梯度，共 8 个梯度，于板中 37℃结合 1 h，然后用 PBST 洗涤 4 次。二抗采用 HRP-conjugated 6×His, His-Tag Monoclonal antibody（proteintech, Cat No: HRP-66005）。ELISA 结果显示本申请筛选的抗 S100A8/A9 单抗与 hS100A8/A9 的亲和力最强，其次是 cS100A8/A9，而抗 S100A8/A9 单抗与 mS100A8/A9 无明显结合 (图 4)。

2.5.5 抗 S100A8/A9 单抗在血清和 PBS 中的稳定性分析

本申请进一步分析了抗 S100A8/A9 单抗在 PBS 和 C57BL/6 小鼠血清(m-Serum)中的稳定性。具体实施方法如下：取过滤除菌的抗 S100A8/A9 单抗样品分别用无菌 PBS 和小鼠血清稀释到 100 μg/mL，体积为 200 μL/支，在 37℃培养箱分别放置 0 天，1 天，4 天，6 天，8 天，10 天，13 天，15 天，18 天，21 天，25 天。25 天后采用 ELISA 方法对血清中样品、PBS 中样品与 hS100A8/A9 抗原的结合进行分析（图 5A 和 5B）。结果显示本申请获得的 hS100A8/A9 抗体在 C57BL/6 小鼠血清和 PBS 中均具有良好的抗原结合稳定性。

实施例 3：抗 S100A8/A9 单抗与 hS100A8/A9 结合的表位分析

通过冷冻电镜技术分析抗原和抗体的结合表位，实施方法概述为，将 S100A8/A9 样品滴在已经辉光处理过的载网上，载网的规格是 Quantifoil Au 300 R1.2/1.3，在配备 Falcon 4 相机的 300kV Thermo Fisher Krios G4 冷冻电子显微镜上对照片进行收集。放大倍数为 96,000x，pixel size 为 0.808。总共收集了 6,258 张照片，每张照片的电子剂量为 50.2 e-Å-2 s-1，焦距的范围为 -1.0 μm--2.0 μm。使用 cryoSMART（水木生物科技有限公司）对收集的 6258 张良好的显微照片进行进一步的数据处理。通过 Blob-picker 自动挑取颗粒,然后经过两轮 2D 分类选出最好的颗粒作为模板进行 Template picking，用于三维重构，最终获得分辨率为 2.38Å 的密度图。基于氨基酸序列进行 AlphaFold2 预测，并用 UCSF Chimera 软件将预测的结果与计算出来的 map 进行匹配，然后使用 COOT 软件对氨基酸侧链进行手动调整。最终使用 PHENIX 软件将精修的模型进行空间细化调整。结果显示（图 6），抗原核

心表位为 S100A8：D14、L21、G24，S100A9:E60、K72、D98、E99、P101、G102、H103。抗体核心结合位点为轻链：K52，重链：S54、S57、Y59、K99、R101、P102、R104。

实施例 4：抗 S100A8/A9 单抗的体外生物学活性测定

4.1 抗 S100A8/A9 单抗对 hS100A8/A9 激活人 PBMC 细胞释放炎症因子的抑制作用

将抗 S100A8/A9 单抗配制成起始浓度为 2000 μg/mL 进行 5 倍梯度稀释，稀释 8 个梯度，加入 96 孔板（购买自 Corning，货号为 3599）中，每孔 50 μL。hS100A8/A9 蛋白配制浓度为 60 μg/mL，每孔 50 μL 加入 96 孔板中分别与梯度浓度的抗 S100A8/A9 单抗混合。该实验使用的抗原和抗体热原均小于 2 EU/mL。

配体蛋白与梯度稀释的抗体等体积混合均匀，室温孵育 30 min。复苏人 PBMC 细胞（购买自迈顺生物科技有限公司，货号为 PB010C），调整细胞密度至 1.0×10^6 cells/mL，每孔 100 μL 铺入 96 孔板中相应位置，与药物混合均匀，同时设置空白对照组（PBMC only）及阳性对照组(PBMC +S100A8/A9），补足对照组中培养基体积，将细胞板置于 37℃ CO_2 培养箱中，孵育约 20 h 后检测。所有药物、抗原稀释及细胞密度调整均使用含有 10%FBS（购买自 Thermo Fisher，货号为 10099141C）的 RPMI 1640 完全培养基（购买自 Thermo Fisher，货号为 A1049101）。孵育结束后，取细胞上清，进行一定的稀释，用人 IL-6 ELISA 检测试剂盒（购买自北京达科为生物技术有限公司，货号为 1110603）及人 TNF-α ELISA 检测试剂盒（购买自北京达科为生物技术有限公司，货号为 1117203）参考检测说明书，进行细胞因子的检测，读取 OD450，绘制剂量效应曲线。结果显示本申请中的抗 S100A8/A9 单抗能够抑制 hS100A8/A9 与 PBMC 细胞表面受体的结合，抑制炎性因子 IL-6（图 7A），TNF-α（图 7B）的释放。

4.2 抗 S100A8/A9 单抗抑制 hS100A8/A9 对小鼠淋巴瘤细胞 EL-4 的增殖毒性

配制 hS100A8/A9 蛋白，配制浓度 50 μg/mL，每孔 50 μL，加入 96 孔板（购买自 Corning，货号为 3599）中。调整 EL-4 细胞密度至 1.0×10^5

cells/mL，每孔 100 μL，加入 96 孔板中，与人 S100A8/A9 蛋白混合均匀，37℃ CO_2 培养箱中，孵育 6h。将抗 S100A8/A9 单抗配制成起始浓度为 9240 μg/mL，用抗体稀释液对抗体进行 3 倍梯度稀释，共 8 个梯度，加入 96 孔板中相应位置，每孔 50 μL。所有药物、抗原稀释及细胞密度调整均使用含有 10% 马血清（HS，购买自 EallBio，货号为 03.16002A）的 DMEM 完全培养基（购买自 Thermo Fisher，货号为 C11995500BT）进行。同时设置空白组（EL-4 only）及阴性对照组（EL-4＋S100A8/A9），补足对照组中培养基体积，将细胞板置于 37℃ CO_2 培养箱中，孵育约 17 h 后，加入 CCK-8 试剂（购买自 EallBio，货号为 03.17002DC），孵育约 4 h 后检测 OD450，绘制剂量效应曲线。结果显示（图 8），本申请中的 hS100A8/A9 抗体能够结合 hS100A8/A9，阻断 hS100A8/A9 对小鼠淋巴细胞 EL-4 的增殖毒性，促进 EL-4 细胞的增殖，且呈现明显的剂量效应。

实施例 5：抗 S100A8/A9 单抗阻断 hS100A8/A9 与受体的结合

5.1 抗 S100A8/A9 单抗阻断 hS100A8/A9 与细胞表面 TLR4 受体、或 RAGE 受体的结合

分别将抗 S100A8/A9 单抗及同型对照抗体(IgG)，配制成起始浓度为 800 μg/mL，用抗体稀释液对抗体进行 3 倍梯度稀释（与 TLR4 受体作用）或 5 倍梯度稀释（与 RAGE 受体作用），共 10 个或 8 个梯度，加入 96 孔板（购买自 Corning，货号为 3894）中，每孔 50 μL。配制人 S100A8/A9 配体蛋白，配制浓度 32 μg/mL（与 TLR4 受体作用），或 8 μg/mL（与 RAGE 受体作用），每孔 50 μL，加入 96 孔板中。配体蛋白与梯度稀释的抗体等体积混合均匀，室温孵育 30 min。

取 HEK293-TLR4 工程细胞株检测 hS100A8/A9 与表面 TLR4 受体结合及阻断，取 HEK293-RAGE 工程细胞株检测 hS100A8/A9 与表面 RAGE 受体结合及阻断。获得单细胞悬液并计数，离心后用 PBS 缓冲液重悬，调整细胞密度至 2.0×10^6 cells/mL，每孔 100 μL 加入 96 孔板中相应位置，4℃孵育 1 h。孵育结束后，3000 rpm 离心清洗细胞一次，收集细胞沉淀，每孔加 200 μL PBS 缓冲液，3000 rpm 离心清洗细胞一次，收集细胞沉淀。在细胞沉淀中加入提前配制的 FITC anti-His-Tag 抗体(购买自 Biolegend，货号为 362618)，

100 μL/孔，4℃孵育 1 h。取出后每孔加入 100 μL PBS 缓冲液，3000 rpm 清洗一次。200 μL PBS 缓冲液重悬后，流式细胞仪上机检测，收集 FL1-A 通道内的荧光信号。结果显示本申请的 hS100A8/A9 抗体能够阻断 hS100A8/A9 与工程细胞株表面 TLR4（图 9A）或 RAGE（图 9B）的结合，呈现显著的剂量效应。同型对照抗体未见阻断作用。

5.2 抗 S100A8/A9 单抗阻断 hS100A8/A9 与 PBMC 细胞、THP-1 细胞的结合

将抗 S100A8/A9 单抗配制成起始浓度为 800 μg/mL，用抗体稀释液对抗体进行 5 倍梯度稀释（与 PBMC 作用）或 4 倍梯度稀释（与 THP-1 细胞作用），共 8 个梯度，加入 96 孔板（购买自 Corning，货号为 3894）中，每孔 50 μL。配制人 S100A8/A9 配体蛋白，配制浓度 50 μg/mL，每孔 50 μL，加入 96 孔板中。配体蛋白与梯度稀释的抗体等体积混合均匀，室温孵育 30 min。

分别取 PBMC 细胞与 THP-1 细胞，获得单细胞悬液并计数，离心后用 PBS 缓冲液重悬，调整细胞密度至 2.0×10^6 cells/mL，每孔 100 μL 加入 96 孔板中相应位置，4℃孵育 1 h。孵育结束后，3000 rpm 离心清洗细胞一次，收集细胞沉淀，每孔加 200 μL PBS 缓冲液，3000 rpm 离心清洗细胞一次，收集细胞沉淀。在细胞沉淀中加入提前配制的 FITC anti-His-Tag 抗体（购买自 Biolegend，货号为 362618），100 μL/孔，4℃孵育 1 h。取出后每孔加入 100 μL PBS 缓冲液，3000 rpm 清洗一次。200 μL PBS 缓冲液重悬后，流式细胞仪上机检测，收集 FL1-A 通道内的荧光信号。结果显示本申请的抗 S100A8/A9 单抗可以竞争 hS100A8/A9 与 PBMC 细胞的结合（图 10A），也可以竞争 hS100A8/A9 与 THP-1 细胞的结合（图 10B）。呈现显著的剂量效应。

实施例 6：抗 S100A8/A9 单抗基因工程改造突变体活性

6.1 抗 S100A8/A9 单抗 CDR 区单点突变抗体结合活性

对 6 个 CDR 区进行丙氨酸扫描和单点定向突变，获得单点突变的突变体抗体，采用实施例 2 中的 2.3 所述的方法对这些单点突变体抗体进行表达和纯化，并采用实施例 2 中的 2.4 所述的 ELISA 方法对纯化后的突变抗体和

亲本抗体的结合活性进行比较。经筛选后发现，与亲本抗体相比（CDR 序列分别如 SEQ ID Nos:1、2、3、4、5、6 所示），下表 3 中所示的突变体抗体均保留了亲本抗体的结合活性。

6.2 抗 S100A8/A9 单抗 CDR 区单点突变抗体生物学活性

采用实施例 2 中的 2.3 所述的方法，对下表 3 中的 38 种单点突变体抗体进行表达和纯化，并通过检测抑制 hS100A8/A9 激活人 PBMC 细胞释放 IL-6 的活性，来反映单点突变抗体的生物学活性。具体检测方法如下：将抗 S100A8/A9 单抗的不同突变体配制成起始浓度为 800 μg/mL，5×梯度稀释的抗体稀释液，共 7 个梯度，加入 96 孔板（购买自 Corning，货号为 3799）中，每孔 50 μL。配制 hS100A8/A9 配体蛋白，配制浓度 80 μg/mL，每孔 50 μL，加入 96 孔板中。该实验使用的抗原和抗体热原均小于 2 EU/ml。配体蛋白与梯度稀释的抗体等体积混合均匀，室温孵育 30 min。复苏人 PBMC 细胞（购买自迈顺生物科技有限公司，货号为 PB010C），调整细胞密度至 1.0×10^6 cells/mL，每孔 100 μL 铺入 96 孔板中相应位置，与预孵育混合物混合均匀，同时设置空白对照组（PBMC only）及阳性对照组(PBMC +S100A8/A9），补足对照组中培养基体积，将细胞板置于 37℃ CO_2 培养箱中，孵育约 20 h 后检测。所有抗体、抗原稀释及细胞密度调整均使用含有 10%FBS（购买自 Thermo Fisher，货号为 10099141C）的 RPMI 1640 完全培养基（购买自 Thermo Fisher，货号为 A1049101）。孵育结束后，取细胞上清，进行一定的稀释，用人 IL-6 ELISA 检测试剂盒（购买自北京达科为生物技术有限公司，货号为 1110603）参考检测说明书，进行细胞因子的检测，读取 OD450，绘制剂量效应曲线。结果显示(图 11 和表 3)，本申请中的抗 S100A8/A9 单抗的 38 种突变体（如下表 3 中所示）均能够抑制 hS100A8/A9 与 PBMC 细胞表面受体的结合，抑制 IL-6 的释放，呈现显著的剂量依赖效应。

HCDR 区的核心位点为 F29，Y32，A33，M34，Y59，A61，D62，Y100，S103，V105，F106，S108。对核心氨基酸位点进行突变后细胞学活性提高约 10 倍的为：F29Y，F29W，Y59W，A61V，A61H，V105A，F106Y，位点突变后细胞学活性提高约 2 倍的为：F29H，A33V，Y100F，Y100H，F106H，其它位点突变后获得的抗体也保留了较好的细胞学活性：M34L，A61L，

S103H, F106W, Y32H, Y32F, M34I, Y59F, D62A, D62H, S103T, S108A。具有较好的体外生物学活性的抗体 HCDR 区的序列如下表 3 所示。

LCDR 区的核心位点为 Y31，E49，D50，S51，K52，A92，Q88。对核心氨基酸位点进行突变后细胞学活性提高约 5 倍的为：A92I，位点突变后细胞学活性提高约 2 倍的为：Y31F，E49Q，位点突变后细胞学活性提高不到 2 倍的为：K52H，A92L，其它位点突变后获得的抗体也保留了较好的细胞学活性：D50Q，D50H，K52P，Q88D，S51A，S51H，K52R，A92V，S94A。具有较好的体外生物学活性的抗体 LCDR 区的序列如下表 3 所示。

表 3 CDR 单点突变后抗体细胞学活性变化

抗体	HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2、LCDR3 序列	IC50（μg/ml）
CM-1	SEQ ID Nos:1、2、3、4、5、6	0.460
CM-2	SEQ ID Nos:24、2、3、4、5、6	0.199
CM-3	SEQ ID Nos:25、2、3、4、5、6	0.029
CM-4	SEQ ID Nos:26、2、3、4、5、6	0.040
CM-5	SEQ ID Nos:29、2、3、4、5、6	0.436
CM-6	SEQ ID Nos:30、2、3、4、5、6	0.488
CM-7	SEQ ID Nos:31、2、3、4、5、6	0.120
CM-8	SEQ ID Nos:32、2、3、4、5、6	0.458
CM-9	SEQ ID Nos:33、2、3、4、5、6	1.558
CM-10	SEQ ID Nos:1、37、3、4、5、6	0.438
CM-11	SEQ ID Nos:1、38、3、4、5、6	0.038
CM-12	SEQ ID Nos:1、39、3、4、5、6	0.047
CM-13	SEQ ID Nos:1、40、3、4、5、6	0.047
CM-14	SEQ ID Nos:1、41、3、4、5、6	2.787
CM-15	SEQ ID Nos:1、42、3、4、5、6	0.477
CM-16	SEQ ID Nos:1、43、3、4、5、6	0.457
CM-17	SEQ ID Nos:1、2、49、4、5、6	0.320
CM-18	SEQ ID Nos:1、2、50、4、5、6	0.109
CM-19	SEQ ID Nos:1、2、51、4、5、6	0.619

CM-20	SEQ ID Nos:1、2、52、4、5、6	0.430
CM-21	SEQ ID Nos:1、2、53、4、5、6	0.010
CM-22	SEQ ID Nos:1、2、54、4、5、6	0.162
CM-23	SEQ ID Nos:1、2、55、4、5、6	0.024
CM-24	SEQ ID Nos:1、2、56、4、5、6	0.670
CM-25	SEQ ID Nos:1、2、57、4、5、6	0.471
CM-26	SEQ ID Nos:1、2、3、66、5、6	0.168
CM-27	SEQ ID Nos:1、2、3、4、70、6	0.253
CM-28	SEQ ID Nos:1、2、3、4、71、6	1.742
CM-29	SEQ ID Nos:1、2、3、4、72、6	1.999
CM-30	SEQ ID Nos:1、2、3、4、73、6	0.434
CM-31	SEQ ID Nos:1、2、3、4、74、6	0.480
CM-32	SEQ ID Nos:1、2、3、4、75、6	0.536
CM-33	SEQ ID Nos:1、2、3、4、76、6	0.452
CM-34	SEQ ID Nos:1、2、3、4、77、6	1.222
CM-35	SEQ ID Nos:1、2、3、4、5、96	0.655
CM-36	SEQ ID Nos:1、2、3、4、5、97	0.393
CM-37	SEQ ID Nos:1、2、3、4、5、98	0.335
CM-38	SEQ ID Nos:1、2、3、4、5、99	0.084
CM-39	SEQ ID Nos:1、2、3、4、5、100	0.452

6.3 抗 S100A8/A9 单抗 CDR 区组合突变抗体结合活性

结合实施例 6.1 和 6.2 的结果，对 CDR 区进行多个突变位点的组合突变，获得组合突变的突变体抗体，采用实施例 2 中的 2.3 所述的方法对组合突变体抗体进行表达和纯化，并采用实施例 2 中的 2.4 所述的 ELISA 方法对纯化后的组合突变抗体和亲本抗体的结合活性进行比较。经筛选后发现，与亲本抗体相比（CDR 序列分别如 SEQ ID Nos:1、2、3、4、5、6 所示），下表 4 所示的组合突变体抗体均保留了亲本抗体的结合活性。

6.4 抗 S100A8/A9 单抗 CDR 区组合突变抗体生物学活性

采用实施例 2 中的 2.3 所述的方法，对下表 4 中的 80 种多点组合突变体抗体进行表达和纯化，并参考实施例 6 中 6.2 所述的方法检测抑制多点组合突变抗体的生物学活性。结果显示(图 12 和表 4)，本申请中的抗 S100A8/A9 单抗的 80 种组合突变体(如下表 4 中所示)均能够抑制 hS100A8/A9 与 PBMC 细胞表面受体的结合，抑制 IL-6 的释放，呈现显著的剂量依赖效应。

HCDR 区的核心位点为 SEQ ID NO: 27-64，具有较好的体外生物学活性的抗体 HCDR 区的序列如下表 4 所示。

LCDR 区的核心位点为 SEQ ID NO: 65-109，具有较好的体外生物学活性的抗体 LCDR 区的序列如下表 4 所示。

表 4CDR 组合突变后抗体细胞学活性变化

抗体	HCDR1、HCDR2、HCDR3、 LCDR1、LCDR2、LCDR3 序列	相对 IC50 (相对于 CM-1 的 IC50)
CM-1	SEQ ID Nos:1、2、3、4、5、6	1
CM-40	SEQ ID Nos:1、38、3、4、5、97	2.180
CM-41	SEQ ID Nos:1、2、57、4、5、100	1.115
CM-42	SEQ ID Nos:1、42、57、4、5、99	0.866
CM-43	SEQ ID Nos:1、42、57、4、73、6	1.987
CM-44	SEQ ID Nos:1、2、57、4、73、100	1.440
CM-45	SEQ ID Nos:1、42、3、4、73、100	2.086
CM-46	SEQ ID Nos:1、42、53、66、5、6	1.509
CM-47	SEQ ID Nos:25、2、53、4、5、99	2.122
CM-48	SEQ ID Nos:1、42、57、66、5、99	1.581
CM-49	SEQ ID Nos:1、38、57、4、73、99	0.617
CM-50	SEQ ID Nos:1、42、57、4、73、100	0.679
CM-51	SEQ ID Nos:1、31、57、4、76、100	0.433
CM-52	SEQ ID Nos:25、2、53、4、73、99	1.193
CM-53	SEQ ID Nos:1、42、53、4、73、100	0.357
CM-54	SEQ ID Nos:25、2、53、66、5、99	0.997
CM-55	SEQ ID Nos:1、39、53、66、5、100	1.667
CM-56	SEQ ID Nos:1、42、57、4、73、104	1.125

CM-57	SEQ ID Nos:1、42、57、66、73、104	1.158
CM-58	SEQ ID Nos:1、46、57、4、73、104	1.520
CM-59	SEQ ID Nos:1、42、64、4、73、104	1.041
CM-60	SEQ ID Nos:1、42、63、4、73、104	0.936
CM-61	SEQ ID Nos:25、42、57、4、85、100	0.923
CM-62	SEQ ID Nos:31、42、57、4、87、100	1.583
CM-63	SEQ ID Nos:1、46、57、4、73、106	1.330
CM-64	SEQ ID Nos:1、42、63、66、73、100	0.500
CM-65	SEQ ID Nos:25、42、57、4、85、104	0.618
CM-66	SEQ ID Nos:25、42、63、4、73、104	0.694
CM-67	SEQ ID Nos:29、42、62、4、87、100	0.548
CM-68	SEQ ID Nos:32、42、63、4、73、105	1.776
CM-69	SEQ ID Nos:1、46、63、4、85、100	1.925
CM-70	SEQ ID Nos:1、47、63、66、73、100	1.949
CM-71	SEQ ID Nos:1、42、63、66、73、104	1.234
CM-72	SEQ ID Nos:25、42、63、66、73、104	0.639
CM-73	SEQ ID Nos:25、42、63、4、85、104	0.703
CM-74	SEQ ID Nos:1、46、64、4、87、104	1.516
CM-75	SEQ ID Nos:1、48、63、66、85、100	2.854
CM-76	SEQ ID Nos:1、43、63、66、73、106	1.550
CM-77	SEQ ID Nos:1、42、57、4、88、100	0.633
CM-78	SEQ ID Nos:1、42、57、4、89、100	0.990
CM-79	SEQ ID Nos:1、42、57、4、90、100	0.695
CM-80	SEQ ID Nos:1、42、57、4、92、100	0.943
CM-81	SEQ ID Nos:1、42、57、4、91、100	2.510
CM-82	SEQ ID Nos:1、42、57、4、94、100	0.156
CM-83	SEQ ID Nos:1、42、57、4、93、100	2.481
CM-84	SEQ ID Nos:1、42、57、4、93、109	0.393
CM-85	SEQ ID Nos:23、42、57、4、73、100	1.864

CM-86	SEQ ID Nos:29、42、57、4、73、100	1.273
CM-87	SEQ ID Nos:27、42、57、4、73、108	0.749
CM-88	SEQ ID Nos:27、42、57、4、73、107	1.014
CM-89	SEQ ID Nos:27、42、57、4、73、109	0.572
CM-90	SEQ ID Nos:27、42、57、65、73、100	1.545
CM-91	SEQ ID Nos:27、42、57、69、73、100	1.099
CM-92	SEQ ID Nos:27、42、57、65、73、109	0.697
CM-93	SEQ ID Nos:27、42、57、4、93、109	0.953
CM-94	SEQ ID Nos:27、42、57、65、86、100	2.812
CM-95	SEQ ID Nos:27、42、57、4、86、100	1.114
CM-96	SEQ ID Nos:27、42、57、67、73、108	1.474
CM-97	SEQ ID Nos:27、42、57、4、95、108	0.599
CM-98	SEQ ID Nos:27、42、57、4、94、108	0.703
CM-99	SEQ ID Nos:27、45、57、4、73、100	1.305
CM-100	SEQ ID Nos:27、45、57、65、73、100	1.121
CM-101	SEQ ID Nos:27、45、57、68、73、100	0.683
CM-102	SEQ ID Nos:27、45、57、4、73、108	0.464
CM-103	SEQ ID Nos:27、45、57、4、73、107	0.687
CM-104	SEQ ID Nos:27、45、57、4、73、109	1.761
CM-105	SEQ ID Nos:27、45、57、69、73、100	1.497
CM-106	SEQ ID Nos:27、45、57、65、73、109	0.352
CM-107	SEQ ID Nos:27、45、57、4、86、100	0.386
CM-108	SEQ ID Nos:27、45、57、4、93、109	1.500
CM-109	SEQ ID Nos:27、45、57、65、86、100	0.475
CM-110	SEQ ID Nos:34、42、57、65、73、100	0.878
CM-111	SEQ ID Nos:1、44、57、68、73、100	1.076
CM-112	SEQ ID Nos:1、45、57、65、73、100	0.738
CM-113	SEQ ID Nos:1、45、57、69、73、100	0.442
CM-114	SEQ ID Nos:1、45、57、4、86、100	0.899

CM-115	SEQ ID Nos:28、42、57、4、73、108	1.344
CM-116	SEQ ID Nos:27、42、59、4、73、108	0.986
CM-117	SEQ ID Nos:27、42、58、4、73、108	0.367
CM-118	SEQ ID Nos:27、42、60、4、73、108	1.630
CM-119	SEQ ID Nos:27、42、61、4、73、108	1.374

实施例 7：抗 S100A8/A9 单抗药代动力学测定

为考察本申请的抗 S100A8/A9 单抗在小鼠体内的代谢情况，选择 5 只雄性 C57BL/6 小鼠，采用尾静脉注射给药，给药剂量为 10 mg/kg。通过不同时间点取血检测血清中抗体浓度，PK 采血点为给药后 5 min，2 h，4h，8 h，1 d，3 d，7 d 及 14 d。

药代采血点血清样品通过 ELISA 方法分别检测总抗体及活性抗体浓度。分别用 PBS 稀释山羊抗人 Fc 抗体（1:2000，Sigma-Aldrich，Product number：I8885）及抗原（1 μg/mL，hS100A8/A9），100 μL/孔，4℃包被过夜。孔板中加入 3%脱脂奶粉（PBS 稀释），300 μL/孔，37℃封闭 2 h。分别向孔板中加入已知浓度的抗体标准品及小鼠血清，100 μL/孔，37℃孵育 1 h。洗板，加入辣根酶标记山羊抗人 IgG（H+L）（1:5000，北京中杉金桥生物技术有限公司，编号：ZB-2304），100 μL/孔，37℃孵育 45 min。再洗板，加入 TMB 显色 10 min，最后加入终止液，在酶标仪上测定 450 nm 光波下吸光度，拟合标曲，带入标曲计算样品浓度，利用 Phoenix WinNonlin 计算 5 只小鼠药代动力学常数。

结果显示（图 13），本申请中的抗 S100A8/A9 单抗在 5 只雄性 C57BL/6 小鼠体内的平均半衰期（t1/2）为 6.6 天。

实施例 8：抗 S100A8/A9 单抗对 S100A8/A9 人源化小鼠急性心肌梗死和心肌缺血/再灌注损伤心脏损伤和心功能的改善作用

8.1 抗 S100A8/A9 单抗不同给药剂量对 S100A8/A9 人源化小鼠急性心肌梗死心脏损伤和心功能的改善作用

为考察本申请的抗 S100A8/A9 单抗对小鼠急性心肌梗死的剂量依赖改善作用，选择 40 只 S100A8/A9 人源化小鼠，随机分为 4 组，分别为 IgG 阴

性对照组、抗 S100A8/A9 单抗低、中、高剂量组，每组 10 只，雌雄各 1/2，均结扎左冠状动脉，建立急性心肌梗死模型。在术中部分小鼠死亡，最终每组 8 只给药。在心梗手术后即刻采用内眦静脉注射给予抗 S100A8/A9 单抗或 IgG 对照，抗 S100A8/A9 单抗低、中、高三个剂量分别为 12 mg/kg、16 mg/kg 和 24 mg/kg，IgG 给药剂量为 24 mg/kg。每日观察小鼠状态。在心梗后 14 天通过超声心动图检测小鼠心功能，计算左心室射血分数。小鼠处死，获取心脏组织，固定、石蜡包埋、切片，进行 Masson’s 染色，测量计算梗死面积大小。

结果显示抗 S100A8/A9 单抗低、中、高剂量与 IgG 阴性对照组比均可提高小鼠心梗后左心室射血分数，差异有统计学意义（p<0.05）；抗 S100A8/A9 单抗高剂量组与低剂量组相比，左心室射血分数升高，差异有统计学意义（p<0.05）（图 14）。

抗 S100A8/A9 单抗低、中、高剂量与 IgG 阴性对照组比均可减小心脏梗死面积，差异有统计学意义（p<0.05）；抗 S100A8/A9 单抗高剂量组与低剂量组相比，心脏梗死面积减小，差异有统计学意义（p<0.05）（图 15）。

8.2 抗 S100A8/A9 单抗不同给药时间对 S100A8/A9 人源化小鼠急性心肌梗死心脏损伤和心功能的改善作用

为探寻本申请的抗 S100A8/A9 单抗对小鼠急性心肌梗死的改善作用的给药时间窗，选择 50 只 hS100A8/A9 人源化小鼠，随机分为 5 组，雌雄各 1/2，分别为 IgG 阴性对照组、抗 S100A8/A9 单抗术后 2 小时（h）、4 h、8 h、10 h 给药组，均结扎左冠状动脉，建立急性心肌梗死模型。部分小鼠在心梗手术过程中死亡，剩余 IgG 组 9 只，2 h 和 4 h 组各 7 只，8 h 和 10 h 组各 8 只小鼠进行给药。IgG 阴性对照组在心梗手术后 2 小时采用内眦静脉注射给予 IgG 对照，剂量为 20 mg/kg，其余 4 组分别在在术后 2、4、8、10 小时给与抗 S100A8/A9 单抗，给药剂量为 20 mg/kg。在心梗后 14 天通过超声心动图检测小鼠心功能，计算左心室射血分数。小鼠处死，获取心脏组织，固定、石蜡包埋、切片，进行 Masson’s 染色，测量计算梗死面积大小。

结果显示抗 S100A8/A9 单抗在术后 2、4、8 h 给药与 IgG 阴性对照组比相比均可提高小鼠心梗后左心室射血分数，差异有统计学意义（p<0.05）；在术后 10 h 给药组与 IgG 阴性对照组相比不能改善射血分数，术后 2h 给药

组与 10 h 组比较，左心室射血分数提高，差异具有统计学差异（p<0.05）（图 16）。

抗 S100A8/A9 单抗在术后 2、4、8h 给药与 IgG 阴性对照组比相比均可减少小鼠心梗后心脏梗死面积，差异有统计学意义（p<0.05）；术后 10 h 组与 IgG 阴性对照组相比心脏梗死面积无明显改善；术后 2 h 和 4 h 给药组与 8 h 组相比心脏梗死面积均减少，差异有统计学意义（p<0.05）；术后 2 h 和 4 h 给药组与 10 h 组与相比心脏梗死面积均减少，差异有统计学意义（p<0.05）（图 17）。

结果表明抗 S100A8/A9 单抗在心梗后给药治疗时间窗为 8 小时内。

8.3 抗 S100A8/A9 单抗对 S100A8/A9 人源化小鼠心肌缺血/再灌注后心功能的改善作用

为考察本申请的抗 S100A8/A9 单抗对小鼠心肌梗死/血管再通后心脏功能的改善作用，选择 20 只 S100A8/A9 人源化小鼠，随机分为 2 组，IgG 阴性对照组和抗 S100A8/A9 单抗治疗组，每组 10 只，雌雄各 1/2，均结扎左冠状动脉 60 分钟，之后解开结扎，血管再通，模拟人心梗后进行溶栓或 PCI 手术后血管再通。手术过程中部分小鼠死亡或造模不成功，IgG 阴性对照组剩余 7 只，抗 S100A8/A9 单抗组 9 只小鼠进行给药。血管再通即刻给与抗 S100A8/A9 单抗或 IgG，给药剂量均为 20 mg/kg。术后每日观察小鼠状态。在给药后 28 天通过超声心动图检测小鼠心功能，计算左心室射血分数。

结果显示抗 S100A8/A9 单抗与 IgG 阴性对照组比可以明显增加心脏缺血/再灌注后小鼠的左心室射血分数（p<0.05），改善心功能（图 18）。

需要申明的是，以上仅为本申请的优选实施例而已，并不用于限制本申请，对于本领域的技术人员来说，本申请可以有各种更改和变化。尽管具体的实施方式已被描述，然而对于申请人或其它本领域技术人员而言，可能存在或目前无法预见上述实施方式的替代、修改、变化、改进和实质等效物。因此，提交的所附的权利要求以及可能被修改的权利要求旨在涵盖所有这样的替代、修改、变化、改进和实质等效物。重要的是随着技术的演进，在此描述的很多要素可以由本申请之后出现的等同要素进行替换。

权 利 要 求 书

1. 一种全人源抗体或其抗原结合片段，其特征在于，其根据KABAT系统定义的互补决定区（CDR）具有如下所示的氨基酸序列：

重链CDR1的氨基酸序列包括$GX_1TX_2SX_3X_4X_5X_6X_7$，其中X_1为F或Y，X_2为F、H、Y或W，X_3为S或D，X_4为Y、H或F，X_5为A或V，X_6为M、I或L，X_7为S或A；

重链CDR2的氨基酸序列包括$AISGX_8GGSX_9X_{10}YX_{11}X_{12}SVKG$，其中$X_8$为S或H，$X_9$为T或H，$X_{10}$为Y、W或F，$X_{11}$为A、H、V或L，$X_{12}$为D、A或H；

重链CDR3的氨基酸序列包括$KX_{13}RPX_{14}RX_{15}X_{16}DX_{17}$，$X_{13}$为Y、F或H，$X_{14}$为S、T或H，$X_{15}$为V或A，$X_{16}$为F、Y、H或W，$X_{17}$为S、A、F、C、H或Y；

轻链CDR1的氨基酸序列包括$SGDALX_{18}DKX_{19}X_{20}X_{21}$，其中$X_{18}$为G或H，$X_{19}$为Y或F，$X_{20}$为A或M，$X_{21}$为S或A；

轻链CDR2的氨基酸序列包括$X_{22}X_{23}X_{24}X_{25}RX_{26}X_{27}$，其中$X_{22}$为E或Q，$X_{23}$为D、H或Q，$X_{24}$为S、A或H，$X_{25}$为K、H、R、P或N，$X_{26}$为P、Q、D或N，$X_{27}$为S、D、Y或W；以及

轻链CDR3的氨基酸序列包括$X_{28}SNDX_{29}DX_{30}X_{31}W$，其中$X_{28}$为Q或D，$X_{29}$为A、V、I或L，$X_{30}$为S或A，$X_{31}$为V、Y、W或R。

2、根据权利要求1所述的抗体或其抗原结合片段，其互补决定区具有如下所示的氨基酸序列：

重链CDR1选自SEQ ID NOs: 1、23-34所示氨基酸序列中的至少一种；

重链CDR2选自SEQ ID NOs: 2、35-48所示氨基酸序列中的至少一种；

重链CDR3选自SEQ ID NOs: 3、49-64所示氨基酸序列中的至少一种；

轻链CDR1选自SEQ ID NOs: 4、65-69所示氨基酸序列中的至少一种；

轻链CDR2选自SEQ ID NOs: 5、70-95所示氨基酸序列中的至少一种；以及

轻链CDR3选自SEQ ID NOs: 6、96-109所示氨基酸序列中的至少一种。

3、根据权利要求 1 或 2 所述的抗体或其抗原结合片段，其互补决定区的氨基酸序列选自下述组（1）-组（119）中的至少一种：

（1）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 1、2、3、4、5、6 所示的氨基酸序列；

（2）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 24、2、3、4、5、6 所示的氨基酸序列；

（3）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 25、2、3、4、5、6 所示的氨基酸序列；

（4）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 26、2、3、4、5、6 所示的氨基酸序列；

（5）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 29、2、3、4、5、6 所示的氨基酸序列；

（6）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 30、2、3、4、5、6 所示的氨基酸序列；

（7）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 31、2、3、4、5、6 所示的氨基酸序列；

（8）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 32、2、3、4、5、6 所示的氨基酸序列；

（9）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 33、2、3、4、5、6 所示的氨基酸序列；

（10）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 1、37、3、4、5、6 所示的氨基酸序列；

（11）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 1、38、3、4、5、6 所示的氨基酸序列；

（12）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 1、39、3、4、5、6 所示的氨基酸序列；

（13）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 1、40、3、4、5、6 所示的氨基酸序列；

（14）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 1、41、3、4、5、6 所示的氨基酸序列；

（15）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 1、42、3、4、5、6 所示的氨基酸序列；

（16）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 1、43、3、4、5、6 所示的氨基酸序列；

（17）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 1、2、49、4、5、6 所示的氨基酸序列；

（18）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 1、2、50、4、5、6 所示的氨基酸序列；

（19）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 1、2、51、4、5、6 所示的氨基酸序列；

（20）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 1、2、52、4、5、6 所示的氨基酸序列；

（21）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 1、2、53、4、5、6 所示的氨基酸序列；

（22）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 1、2、54、4、5、6 所示的氨基酸序列；

（23）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 1、2、55、4、5、6 所示的氨基酸序列；

（24）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 1、2、56、4、5、6 所示的氨基酸序列；

（25）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 1、2、57、4、5、6 所示的氨基酸序列；

（26）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 1、2、3、66、5、6 所示的氨基酸序列；

（27）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 1、2、3、4、70、6 所示的氨基酸序列；

（28）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 1、2、3、4、71、6 所示的氨基酸序列；

（29）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 1、2、3、4、72、6 所示的氨基酸序列；

（30）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 1、2、3、4、73、6 所示的氨基酸序列；

（31）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 1、2、3、4、74、6 所示的氨基酸序列；

（32）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 1、2、3、4、75、6 所示的氨基酸序列；

（33）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 1、2、3、4、76、6 所示的氨基酸序列；

（34）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 1、2、3、4、77、6 所示的氨基酸序列；

（35）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 1、2、3、4、5、96 所示的氨基酸序列；

（36）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 1、2、3、4、5、97 所示的氨基酸序列；

（37）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 1、2、3、4、5、98 所示的氨基酸序列；

（38）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 1、2、3、4、5、99 所示的氨基酸序列；或

（39）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 1、2、3、4、5、100 所示的氨基酸序列。

（40）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 1、38、3、4、5、97 所示的氨基酸序列。

（41）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 1、2、57、4、5、100 所示的氨基酸序列。

（42）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 1、42、57、4、5、99 所示的氨基酸序列；

（43）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 1、42、57、4、73、6 所示的氨基酸序列；

（44）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 1、2、57、4、73、100 所示的氨基酸序列；

（45）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 1、42、3、4、73、100 所示的氨基酸序列；

（46）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 1、42、53、66、5、6 所示的氨基酸序列；

（47）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO:25、2、53、4、5、99 所示的氨基酸序列；

（48）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 1、42、57、66、5、99 所示的氨基酸序列；

（49）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 1、38、57、4、73、99 所示的氨基酸序列；

（50）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 1、42、57、4、73、100 所示的氨基酸序列；

（51）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 1、31、57、4、76、100 所示的氨基酸序列；

（52）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 25、2、53、4、73、99 所示的氨基酸序列；

（53）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 1、42、53、4、73、100 所示的氨基酸序列；

（54）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 25、2、53、66、5、99 所示的氨基酸序列；

（55）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 1、39、53、66、5、100 所示的氨基酸序列；

（56）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 1、42、57、4、73、104 所示的氨基酸序列；

（57）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 1、42、57、66、73、104 所示的氨基酸序列；

（58）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 1、46、57、4、73、104 所示的氨基酸序列；

（59）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 1、42、64、4、73、104 所示的氨基酸序列；

（60）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 1、42、63、4、73、104 所示的氨基酸序列；

（61）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 25、42、57、4、85、100 所示的氨基酸序列；

（62）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 31、42、57、4、87、100 所示的氨基酸序列；

（63）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO:1、46、57、4、73、106 所示的氨基酸序列；

（64）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 1、42、63、66、73、100 所示的氨基酸序列；

（65）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 25、42、57、4、85、104 所示的氨基酸序列；

（66）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 25、42、63、4、73、104 所示的氨基酸序列；

（67）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 29、42、62、4、87、100 所示的氨基酸序列；

（68）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 32、42、63、4、73、105 所示的氨基酸序列；

（69）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 1、46、63、4、85、100 所示的氨基酸序列；

（70）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 1、47、63、66、73、100 所示的氨基酸序列；

（71）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 1、42、63、66、73、104 所示的氨基酸序列；

（72）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 25、42、63、66、73、104 所示的氨基酸序列；

（73）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 25、42、63、4、85、104 所示的氨基酸序列；

（74）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 1、46、64、4、87、104 所示的氨基酸序列；

（75）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 1、48、63、66、85、100 所示的氨基酸序列；

（76）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 1、43、63、66、73、106 所示的氨基酸序列；

（77）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 1、42、57、4、88、100 所示的氨基酸序列；

（78）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 1、42、57、4、89、100 所示的氨基酸序列；

（79）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 1、42、57、4、90、100 所示的氨基酸序列；

（80）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 1、42、57、4、92、100 所示的氨基酸序列；

（81）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 1、42、57、4、91、100 所示的氨基酸序列；

（82）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 1、42、57、4、94、100 所示的氨基酸序列；

（83）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 1、42、57、4、93、100 所示的氨基酸序列；

（84）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 1、42、57、4、93、109 所示的氨基酸序列；

（85）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 23、42、57、4、73、100 所示的氨基酸序列；

（86）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 29、42、57、4、73、100 所示的氨基酸序列；

（87）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 27、42、57、4、73、108 所示的氨基酸序列；

（88）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 27、42、57、4、73、107 所示的氨基酸序列；

（89）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 27、42、57、4、73、109 所示的氨基酸序列；

（90）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 27、42、57、65、73、100 所示的氨基酸序列；

（91）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 27、42、57、69、73、100 所示的氨基酸序列；

（92）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 27、42、57、65、73、109 所示的氨基酸序列；

（93）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 27、42、57、4、93、109 所示的氨基酸序列；

（94）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 27、42、57、65、86、100 所示的氨基酸序列；

（95）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 27、42、57、4、86、100 所示的氨基酸序列；

（96）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 27、42、57、67、73、108 所示的氨基酸序列；

（97）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 27、42、57、4、95、108 所示的氨基酸序列；

（98）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 27、42、57、4、94、108 所示的氨基酸序列；

（99）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 27、45、57、4、73、100 所示的氨基酸序列；

（100）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 27、45、57、65、73、100 所示的氨基酸序列；

（101）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 27、45、57、68、73、100 所示的氨基酸序列；

（102）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 27、45、57、4、73、108 所示的氨基酸序列；

（103）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 27、45、57、4、73、107 所示的氨基酸序列；

（104）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 27、45、57、4、73、109 所示的氨基酸序列；

（105）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 27、45、57、69、73、100 所示的氨基酸序列；

（106）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 27、45、57、65、73、109 所示的氨基酸序列；

（107）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 27、45、57、4、86、100 所示的氨基酸序列；

（108）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 27、45、57、4、93、109 所示的氨基酸序列；

（109）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 27、45、57、65、86、100 所示的氨基酸序列；

（110）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 34、42、57、65、73、100 所示的氨基酸序列；

（111）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 1、44、57、68、73、100 所示的氨基酸序列；

（112）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 1、45、57、65、73、100 所示的氨基酸序列；

（113）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 1、45、57、69、73、100 所示的氨基酸序列；

（114）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 1、45、57、4、86、100 所示的氨基酸序列；

（115）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 28、42、57、4、73、108 所示的氨基酸序列；

（116）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 27、42、59、4、73、108 所示的氨基酸序列；

（117）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 27、42、58、4、73、108 所示的氨基酸序列；

（118）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 27、42、60、4、73、108 所示的氨基酸序列；

（119）重链 CDR1、重链 CDR2、重链 CDR3、轻链 CDR1、轻链 CDR1、轻链 CDR3 分别为 SEQ ID NO: 27、42、61、4、73、108 所示的氨基酸序列。

4. 根据权利要求 1-3 中任一项所述的抗体或其抗原结合片段，其重链可变区具有与 SEQ ID NO:7 所示序列具有至少 75%、80%、85%、90%、95%、98%、99%、100%同一性的氨基酸序列，其轻链可变区具有与 SEQ ID NO:8 所示序列具有至少 75%、80%、85%、90%、95%、98%、99%、100%同一性的氨基酸序列。

5. 根据权利要求 1-4 中任一项所述的抗体或其抗原结合片段，其进一步包含如 SEQ ID NO:9 所示的重链恒定区和如 SEQ ID NO:10 所示的轻链恒定区。

6. 根据权利要求 1-5 中任一项所述的抗体或其抗原结合片段，所述抗体或其抗原结合片段包括单链抗体、单域抗体、双链抗体、三链抗体、二硫键稳定性抗体、纳米抗体、Fab 片段、Fab’片段、$(Fab')_2$ 片段、微型抗体、单克隆抗体、多克隆抗体、单特异性抗体、双特异性抗体、多特异性抗体、单价

抗体、多价抗体、嵌合抗体、包含抗体的抗原结合位点的融合蛋白、或全抗体免疫球蛋白 IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA、IgE、IgM 或 IgD。

7. 根据权利要求 1-6 中任一项所述的抗体或其抗原结合片段，其重链是在 SEQ ID NO:11 所示序列上发生至少 1 个、2 个、3 个、4 个、5 个、6 个、7 个、8 个、9 个、10 个、11 个、12 个、13 个、14 个、15 个、16 个或 17 个位点的突变所得到的氨基酸序列，所述突变包括插入、缺失和/或替换。

8. 根据权利要求 1-7 中任一项所述的抗体或其抗原结合片段，所述突变为替换，所述替换的氨基酸位点选自 SEQ ID NO:11 所示序列的第 27 位、第 29 位、第 31 位、第 32 位、第 33 位、第 34 位、第 35 位、第 54 位、第 58 位、第 59 位、第 61 位、第 62 位、第 100 位、第 103 位、第 105 位、第 106 位、第 108 位中的至少一个。

9. 根据权利要求 1-8 中任一项所述的抗体或其抗原结合片段，其轻链可变区是在 SEQ ID NO:12 所示序列上发生至少 1 个、2 个、3 个、4 个、5 个、6 个、7 个、8 个、9 个、10 个、11 个、12 个、13 个或 14 个位点的突变所得到的氨基酸序列，所述突变包括插入、缺失和/或替换。

10. 根据权利要求 1-9 中任一项所述的抗体或其抗原结合片段，所述突变为替换，所述替换的氨基酸位点选自 SEQ ID NO:12 所示序列的第 28 位、第 31 位、第 32 位、第 33 位、第 49 位、第 50 位、第 51 位、第 52 位、第 54 位、第 55 位、第 88 位、第 92 位、第 94 位、第 95 位中的至少一个。

11. 一种多核苷酸，其特征在于，所述多核苷酸编码权利要求 1-10 中任一项所述的抗体或其抗原结合片段。

12. 一种重组载体，其特征在于，所述重组载体包含权利要求 11 所述的多核苷酸。

13. 一种宿主细胞，其特征在于，所述宿主细胞包含权利要求 11 所述的多核苷酸和/或权利要求 12 所述的重组载体。

14. 一种药物组合物，其特征在于，所述药物组合物包括权利要求 1-10 中任一项所述的抗体或其抗原结合片段。

15. 一种试剂盒，其特征在于，所述试剂盒包括权利要求 1-10 中任一项所述的抗体或其抗原结合片段。

16. 一种多特异性抗体，其特征在于，其包含权利要求 1-10 任一项所述的抗体或抗原结合片段，其还包含一个或多个与其他抗原特异性结合的第二抗体或其抗原结合片段。

17. 根据权利要求 16 所述的多特异性抗体，所述第二抗体或其抗原结合片段选自全长抗体、Fab、Fab"、(Fab")2、Fv、scFv、scFv-scFv、微抗体、双抗体或 sdAb。

18. 一种抗体偶联物，其特征在于，其包含权利要求 1-10 中任一项所述的抗体或抗原结合片段和第二功能性结构，所述第二功能性结构选自 Fc、放射性同位素、延长半衰期的结构部分、可检测标记物和药物。

19. 根据权利要求 18 所述的抗体偶联物，其中：

所述延长半衰期的结构部分选自白蛋白的结合结构、转铁蛋白的结合结构、聚乙二醇分子、重组聚乙二醇分子、人血清白蛋白、人血清白蛋白的片段和结合人血清白蛋白的白多肽；

所述可检测标记物选自荧光团、化学发光化合物、生物发光化合物、酶、抗生素抗性基因和造影剂；和/或

所述药物选自细胞毒素和免疫调节剂。

20. 权利要求 1-10 中任一项所述的抗体或其抗原结合片段、权利要求 16 或 17 所述的多特异性抗体、和/或权利要求 18 或 19 所述的抗体偶联物在制备用于检测、预防、缓解或治疗疾病的药物、试剂、试剂盒中的用途。

21. 根据权利要求 20 所述的用途，其中所述疾病与 S100A8 和 S100A9 的寡聚体、二聚体、四聚体或四聚体以上的多聚体的表达水平升高有关。

22. 根据权利要求 20 所述的用途，其中所述疾病包括心肌梗死和心肌缺血/再灌注损伤。

23. 权利要求 1-10 中任一项所述的抗体或其抗原结合片段、权利要求 16 或 17 所述的多特异性抗体、和/或权利要求 18 或 19 所述的抗体偶联物在制备用于降低心肌梗死面积、改善心脏功能、或改善微循环功能的药物、试剂、试剂盒中的用途。

24. 一种用于检测、预防、缓解或治疗疾病的方法，所述方法包括向有此需要的受试者施用权利要求 1-10 中任一项所述的抗体或其抗原结合片段、权利要求 14 所述的药物组合物、权利要求 15 所述的试剂盒、权利要求 16 或 17 所述的多特异性抗体、和/或权利要求 18 或 19 所述的抗体偶联物。

25. 根据权利要求 24 所述的方法，其中所述疾病与 S100A8 和 S100A9 的寡聚体、二聚体、四聚体或四聚体以上的多聚体的表达水平升高有关。

26. 根据权利要求 24 所述的方法，其中所述疾病包括与 S100A8/A9、S100A8、S100A9 相关的缺血性器官损伤和器官缺血/再灌注损伤。

27. 一种降低心肌梗死面积、改善心脏功能、或改善微循环功能的方法，所述方法包括向有此需要的受试者施用权利要求 1-10 中任一项所述的抗体或其抗原结合片段、权利要求 14 所述的药物组合物、权利要求 15 所述的试

剂盒、权利要求 16 或 17 所述的多特异性抗体、和/或权利要求 18 或 19 所述的抗体偶联物。