

基于叶酸受体靶向的肿瘤诊断和治疗策略

何文丽,董 星,闫 梦,许佳祺,向 柏,杨少坤,曹德英
(河北医科大学,石家庄 050000)

[摘要] 叶酸受体(folate receptors, FRs)在人类多种癌症中过表达,如卵巢癌、肺癌、乳腺癌、脑癌等。而叶酸(folic acid, FA)是FRs的高亲和力配体,当与其他分子结合时,仍保留其受体结合特性。基于FRs的靶向技术已成功应用于叶酸受体阳性肿瘤的诊断和治疗中,且显著增强了对癌细胞的特异性和选择性。因此,基于FRs的靶向策略有望提高临床上相关抗癌药物的安全性和有效性。本文主要对基于FRs靶向的肿瘤诊断及治疗策略进行综述,特别关注这一领域的最新进展以及未来可能的发展方向。

[关键词] 叶酸受体;叶酸;肿瘤;诊断;治疗

[中图分类号] R979.1 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2023)15-1531-07

Tumor diagnosis and treatment strategies based on targeting folate receptor

HE Wen-li, DONG Xing, YAN Meng, XU Jia-qi, XIANG Bai, YANG Shao-kun, CAO De-ying
(Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, China)

[Abstract] Folate receptors (FRs) are overexpressed in a variety of human cancers, such as ovarian, lung, breast and brain cancers. Folic acid (FA) is a high-affinity ligand of FRs that retains the receptor-binding properties after binding to other molecules. FRs targeting technology has been successfully applied to the diagnosis and treatment of FRs-positive tumors, and has significantly enhanced the specificity and selectivity to cancer cells. Therefore, FRs targeting strategies are expected to improve the safety and efficacy of clinically relevant anti-cancer drugs. In this review, we mainly summarizes tumor diagnosis and treatment strategies based on folate receptors targeting, with special attention to the latest progress in this field and possible future development.

[Key words] folate receptors; folic acid; tumor; diagnosis; treatment

传统的化疗药物对肿瘤选择性低且具有较高的毒性^[1],而靶向药物的出现提高了对肿瘤的特异性,也降低了化疗药物的不良反应^[2]。近年,靶向策略在肿瘤诊断和治疗领域不断兴起,已被确定是一种高效的策略。研究者通过一定的手段对化疗药

物进行靶向修饰后再递送到肿瘤组织,以提高其抗肿瘤效果。

叶酸受体(folate receptors, FRs)是一种常见的肿瘤靶向受体,属于糖蛋白家族,分子量为35~40 kDa,因其在多种肿瘤细胞表面过表达而被广泛研究。FRs有4种亚型,分别是FR- α 、FR- β 、FR- γ 及FR- δ ^[3]。其中,FR- α 在许多上皮细胞系肿瘤中高水平表达,如大多数卵巢癌、子宫内膜癌、肺癌等^[4],而FR- β 常在非上皮组织来源的肿瘤组织表面高表达,如急性髓性白血病等^[5]。除了肿瘤,FRs也在某些正常组织中表达,如FR- α 在胎盘、肾脏、输卵管等处有表达^[6];FR- β 和FR- γ 表达于造血组织^[7];FR- δ 则在调节性T细胞和卵子中有表达^[8]。相比肿瘤组织,上述人体正常部位的FRs表达水平显著降低。相比其他亚型,FR- α 和FR- β 在肿瘤细胞表面表达

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(81973251);河北省自然科学基金资助项目(H2019206445);河北医科大学2022年大学生创新性实验计划资助项目(USIP2022276)

[作者简介] 何文丽,女,硕士研究生,研究方向:新型纳米药物递送系统。E-mail:1439344761@qq.com。

[通讯作者] 向柏,男,教授,博士生导师,研究方向:新型纳米药物递送系统。联系电话:(0311)86265591, E-mail:baixiang@hebmu.edu.cn。杨少坤,女,实验师,研究方向:新型药物递送系统。联系电话:(0311)86266041, E-mail:yangshaokun@hebmu.edu.cn。曹德英,男,教授,博士生导师,研究方向:药物递送系统。E-mail:caody3@163.com。

更多,在肿瘤靶向诊断和治疗中应用较多。叶酸(folic acid, FA)是FRs的靶向配体,将分子上的2个羧基团中的1个进行衍生化后,其对FRs仍保持高亲和力^[9]。本文拟对近年FRs在肿瘤靶向诊断和治疗方面的应用进行归纳总结,以期为FRs在肿瘤方面的进一步研究提供有价值的参考。

1 肿瘤靶向诊断

基于FRs在肿瘤细胞表面高表达,FA及其衍生物对FRs有高亲和力,可将FA与成像剂偶联对肿瘤进行靶向成像诊断;另外,循环肿瘤细胞(circulating tumor cells, CTCs)是肿瘤发展的标志物,还可以通过FA对FRs阳性循环肿瘤细胞(FR⁺CTC)进行定量检测诊断癌症。

1.1 成像诊断

对肿瘤分级和分期诊断的不充分是目前肿瘤学中最重要实际问题之一,而这直接影响了治疗方案精准性^[10]。鉴于FRs在多类肿瘤中过表达,FA与FRs的结合具有特异性、亲和力强以及生物效应明显^[11],可利用FA为配体,将放射性核素、纳米载体等靶向递送至肿瘤细胞,以实现肿瘤的可视化成像。

1.1.1 放射性核素 放射性核素分子小,易穿透实体肿瘤,被引入人体后,发射出能穿透组织的核射线,用放射性探测器进行体表探测可对肿瘤进行监测^[12]。目前同FA偶联用于肿瘤靶向成像的放射性核素有铽-^{99m}Tc, ⁶⁴Cu, ⁶⁷Ga和¹¹¹In等,因成像机制相似,以^{99m}Tc和⁶⁴Cu这2种核素为代表阐述其在FRs相关的靶向成像方面的应用。

^{99m}Tc半衰期为6.02 h,是临床应用最广泛的放射性核素之一,常被用于疾病的诊断^[13]。许多^{99m}Tc标记的FA偶联物已被开发为潜在的肿瘤靶向显像剂^[14]。Feng等^[15]合成了2种FA衍生物CN5FA和CNPFA,用^{99m}Tc标记后得到了^{99m}Tc-CN5FA和^{99m}Tc-CNPFA,实验显示^{99m}Tc-CN5FA和^{99m}Tc-CNPFA具有较高的放射化学纯度、良好的亲水性、体外稳定性以及FRs特异性。KB荷瘤小鼠生物分布实验表明,2种FA衍生物具有肿瘤摄取特异性。

⁶⁴Cu有相对较长的半衰期,被国际原子能机构称为“新兴正电子发射型计算机断层显像(positron emission computed tomography, PET)核素”^[16],具有广阔的应用前景。Zhu等^[17]用⁶⁴Cu对FA修饰的包被多功能聚乙烯亚胺的Mn₃O₄纳米粒(nanoparticles, NPs)进行标记,用于过表达FRs的HeLa细胞异种移植小鼠的PET成像。结果显示,⁶⁴Cu标记的

Mn₃O₄ NPs在表达FRs的HeLa细胞中具有良好的示踪剂摄取效果。生物分布实验进一步证实了⁶⁴Cu标记的Mn₃O₄ NPs具有肿瘤结合特异性。

1.1.2 金纳米粒(gold nanoparticles, GNP) GNP具有催化性、铁磁性、光学特性及自组装能力,可通过被动靶向聚集到肿瘤组织对肿瘤进行成像。GNP用作造影剂可单独使用^[18],也可与各种配体偶联用于检测早期恶性肿瘤。Sanzhakov等^[19]研究表明,与不含FA配体的金纳米粒相比,带有FA配体的GNP在肿瘤部位的积累显著增加,实现了对肿瘤的靶向成像。Tang等^[20]开发了一种FA修饰的可被pH激活的GNP探针,该探针会加速细胞内化过程,产生更强的荧光和CT成像信号。

1.2 FRs阳性循环肿瘤细胞定量诊断

CTCs是从原发性肿瘤或转移性病变中分离并逃逸到循环中的肿瘤细胞,与肿瘤的发生发展密切相关,近年FR⁺CTC已被关注,研究表明通过定量检测FR⁺CTC可以实现癌症的早期诊断^[21]。Lü等^[22]用FA配体靶向聚合酶链反应对疑似肺部病变患者的FR⁺CTC进行检测,结果显示,肺癌患者的FR⁺CTC水平显著高于良性疾病患者。Wu等^[23]采用叶酸配体靶向PCR对FR⁺CTC定量。结果表明,与健康对照组相比,乳腺癌患者的FR⁺CTC水平更高,证明FR⁺CTC作为肿瘤的潜在诊断生物标志物有望用于癌症诊断。

2 肿瘤靶向治疗

FR-α和FR-β在肿瘤组织和正常组织的分布差异表明,FR-α和FR-β可被开发为肿瘤细胞表面特异性标志物,用于肿瘤的靶向治疗^[24]。目前,基于FRs靶向的肿瘤治疗策略主要有4种:抗FRs单克隆抗体、抗FRs单克隆抗体-药物偶联物(small molecule-drug conjugates, SMDC)、FA-小分子药物偶联物、FA修饰的纳米制剂。

2.1 抗FRs单克隆抗体

单克隆抗体是由单一B细胞克隆产生的高度均一、仅针对某一特定抗原表位的抗体。单克隆抗体可以根据癌细胞的分子组成对其进行高度特异性的靶向治疗^[26]。抗FRs单克隆抗体相比于FA配体,对FRs的特异性更高,亲和力更强,并可区分FRs的亚型^[25]。抗FRs单克隆抗体包括抗FR-α的法列妥珠单抗和MOv18,以及抗FR-β的m909。

2.1.1 法列妥珠单抗 法列妥珠单抗是一种针对人FR-α的免疫球蛋白G1κ单克隆抗体。法列妥珠

单抗是通过诱导肿瘤中 FR- α 产生的抗体依赖的细胞毒性 (antibody dependent cytotoxicity, ADCC) 和补体依赖的细胞毒性 (complement dependent cytotoxicity, CDC) 发挥抗肿瘤作用, 见图 1。Ebel 等^[27] 对法列妥珠单抗进行了临床前评估, 其能够介导产生不同的生物反应, 包括抑制 FR- α 依赖性的细胞生长和抑制接种人卵巢癌细胞小鼠的肿瘤生长, 且在非人灵长类动物中没有发现不良反应。另有研究表明, 法列妥珠单抗作为单药耐受性良好, 在给予化疗时无附加毒性^[28]。

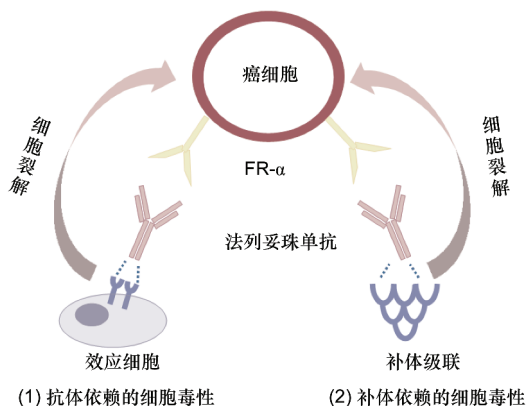


图 1 法列妥珠单抗的抗肿瘤作用多模式机制

2.1.2 MOv18 MOv18 是小鼠单克隆抗体, 这种抗体靶向的蛋白被分离并鉴定为 FR- α ^[29]。为了降低免疫原性、提高疗效, 一般将 MOv18 修饰为嵌合抗体^[30]。Spicer 等^[31] 在表达 FR- α 的肿瘤患者中进行了嵌合单克隆抗体 MOv18 IgE 的首次人体试验。结果表明其耐受性良好, 不良反应少。在卵巢癌患者使用 MOv18 IgE 后, 观察到腹膜转移缩小并伴随肿瘤标志物减少。表明 MOv18 IgE 用于癌症治疗具

有良好的安全性, 并为 MOv18 IgE 的抗肿瘤作用提供了初步证据。

2.1.3 m909 FR- β 通常在急性髓系白血病 (acute myeloid leukemia, AML) 患者的恶性母细胞以及肿瘤微环境中 M2 极化的肿瘤相关巨噬细胞上高水平表达, 使其成为癌症治疗的理想靶标^[32]。由于目前还没有其他高亲和力的 FR- β 特异性抗体, 研究发现 m909 不与 FA 竞争受体, 表明 m909 可以与 FA-药物偶联物联合治疗癌症^[33]。Roy 等^[34] 证明了 m909 能在体外对 AML 细胞系产生剂量依赖性的毒性。并且在人源化 AML 小鼠模型中, m909 对肿瘤生长有显著抑制作用。

2.2 抗 FRs 单克隆抗体-药物偶联物 (antibody-drug conjugate, ADC)

在靶向治疗中, ADC 是一种理想的靶向给药策略。ADC 的独特之处在于: 可通过延长循环时间, 增加有效积累; 可通过受体介导机制被受体阳性癌细胞摄取^[35], 选择性作用于肿瘤部位。目前开发的抗 FRs 单克隆 ADC 如米维妥昔单抗索拉夫坦辛 (mirvetuximab soravtansine, MIRV) 和 MORAb-202 正处于临床研究阶段。

2.2.1 MIRV MIRV 是一种 ADC, 其结构包括抗 FR- α 的人源化单克隆抗体 M9346A、包含二硫键结构的可切割链接子和微管蛋白靶向剂拉夫坦辛 (DM4)^[36]。在与 FR- α 结合后, ADC 迅速内化, 在溶酶体中释放出 DM4, 见图 2。随后 DM4 通过抑制微管动力学的能力诱导强大的抗有丝分裂活性^[37], 导致细胞周期阻滞和细胞凋亡。Moore 等^[38] 进一步评估了 MIRV 的安全性, 在铂耐药上皮性卵巢癌患者中, MIRV 与化疗相比表现出更好的耐受性, 且不良反应较轻。

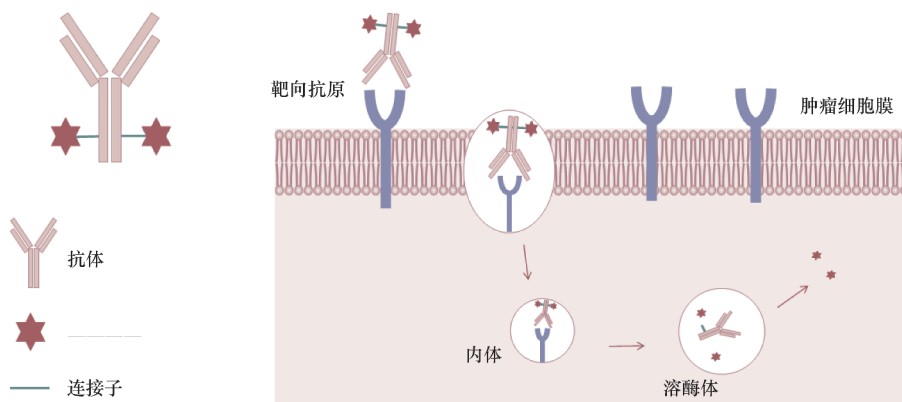


图 2 米维妥昔单抗索拉夫坦辛的结构和机制

2.2.2 MORAb-202 MORAb-202 是由法列妥珠单抗通过可切割连接物组织蛋白酶-B 连接球蛋白组成^[39],用于靶向 FR- α 阳性的肿瘤细胞。Furuuchi 等^[40]在表达低水平和高水平 FR- α 的三阴性乳腺癌患者来源的异种移植模型上,对 MORAb-202 进行抗肿瘤研究。MORAb-202 表现了与肿瘤中 FR- α 表达成比例的持久疗效。Shimizu 等^[41]首次在人体中应用 MORAb-202,发现其在 FR- α 阳性实体肿瘤中具有较好的疗效和耐受性。

2.3 SMDC

SMDC 结构与 ADC 相似,通常是由靶向配体、可切割连接物和治疗药物构成,因为 SMDC 的分子量小,因此在肿瘤组织中的渗透性更好^[1]。目前,研究较多的以 FA 为靶向配体的 SMDC 主要是 EC145 和 EC2629,其中 EC145 已进入临床试验阶段。

2.3.1 EC145 EC145 结构包括长春花生物碱、肽键和 FA 配体^[42]。临床前研究显示 EC145 具有显著的抗增殖活性^[40]。I 期临床试验证明 EC145 安全性较高^[43]。II 期临床试验评估了 EC145 联合应

用载阿霉素(DOX)的聚乙二醇脂质体(pegylated liposomal doxorubicin, PLD)与 PLD 单独应用在铂耐药卵巢癌患者的疗效,结果显示联合治疗的无进展生存期的改善具有统计学意义^[44]。

2.3.2 EC2629 在最新的研究中,Reddy 等^[45]合成了 EC2629,其包含吡咯苯二氮草类二聚体的前药形式、二硫键和 FA 配体。EC2629 一旦进入靶细胞,二硫键的裂解就会触发反应中间体的产生,该中间体通过分子闭环反应形成第 2 个重氮环即产生细胞毒作用。用 EC2629 治疗接种 KB 细胞的裸鼠,发现 100% 的实验动物被治愈,且在许多耐药和人源性组织异种移植的肿瘤模型中也有较好的抗肿瘤效果。

2.4 FA 修饰的纳米制剂

对包载抗癌药物的纳米载体进行 FA 修饰可实现药物的主动靶向输送,并提高疗效^[9]。目前,FA 修饰的纳米制剂是 FRs 介导的肿瘤靶向治疗中研究较多的策略,涉及的纳米载体主要有脂质体、纳米颗粒、胶束、纳米乳、纳米凝胶和树枝状大分子,见表 1。

表 1 FA 修饰的纳米制剂

纳米载体	药物	粒径/nm	细胞系	优势	参考文献
脂质体	阿霉素	154	4T1 NIH3T3	提高药物摄取,增强对癌细胞毒性	[47]
脂质体	吉西他滨	124 ± 4	HeLa	载药量高,提高对 HeLa 细胞的摄取,增强细胞毒性	[48]
白蛋白纳米粒	紫杉醇 2-甲氧基雌二醇	180	EC109	提高药物循环时间,改善抗肿瘤作用,减少紫杉醇不良反应	[50]
壳聚糖纳米粒	阿糖胞苷	< 50	MCF-7 A-549	提高药物的细胞内摄取	[51]
胶束	阿霉素	139	L929 HeLa	增强对 HeLa 细胞的毒性	[53]
胶束	姜黄素	225	HeLa HT-29	提高姜黄素的递送效率,改善姜黄素水稳定性	[54]
纳米乳	紫杉醇	140	4T1 MCF-7	包封率及载药量高	[56]
脂质纳米乳	紫杉醇	186	RAW264.7	增强靶向效果	[57]
白蛋白纳米凝胶	伏立司他	39.92	A2780	延长药物循环时间,增强药物细胞穿透能力	[59]
海藻酸盐纳米凝胶	奥沙利铂	200.3	HT29	上调 HT29 细胞中凋亡相关基因表达	[60]
树枝状大分子	siRNA	—	HN12 U87 cells	提高生物相容性,延长作用时间	[62]

2.4.1 脂质体 脂质体是指将药物包封于类脂质双分子层形成的微型囊泡,表面易进行配体修饰,是目前纳米制剂中研究最多的载体类型^[46]。Nguyen 等^[47]制备了 FA 修饰的 DOX 脂质体,以增加癌细胞

对 DOX 的摄取。4T1 荷瘤小鼠的体内实验表明,该脂质体可以有效抑制肿瘤恶化。Unnam 等^[48]制备了包载吉西他滨(gemcitabine, GEM)的 FA 修饰脂质体。体外研究发现,该脂质体促进了 HeLa 细胞

对 GEM 的摄取,并增强了细胞毒作用。体内研究显示,与游离 GEM 相比,该脂质体在心脏、肾脏和肠道中的分布较低,并对重要器官的毒性较小。

2.4.2 纳米颗粒 紫杉醇 (paclitaxel, PTX) 是一种从紫杉树皮中提取的天然生物碱,由于其对多种癌症具有良好的化疗作用,已成为一线抗癌药物^[49]。为降低其不良反应和耐药性、提高抗肿瘤效率,Liu 等^[50]将 PTX 和 2-甲氧基雌二醇共包封到 FA 偶联的人血清白蛋白纳米颗粒中,结果显示,该系统对 PTX 耐药的 EC109 细胞的 G2/M 期表现出较强的细胞毒性,对 S-180 荷瘤小鼠也表现出良好的肿瘤抑制作用,并降低了对正常组织的毒性。Geethakumari 等^[51]将阿糖胞苷装载于 FA 修饰的壳聚糖纳米粒 (FCCNP) 中,结果表明与游离阿糖胞苷相比,FCCNP 显著降低了 FRs 阳性的人乳腺癌细胞活力。

2.4.3 胶束 由两亲性共聚物自组装形成的胶束不仅可以提高疏水药物的水溶性和生物利用度,还可通过 EPR (permeability and retention effect) 效应增强肿瘤部位积累^[52]。Qian 等^[53]制备的 FA 修饰胶束制剂 FA-P (MPC-co-MaPCL),以不含 FA 的胶束制剂做对照,FA-P (MPC-co-MaPCL) 对 HeLa 细胞显示出明显的细胞毒性。Lin 等^[54]开发了一种包载姜黄素 (curcumin, CUR) 的 FA 偶联聚合物胶束 CUR-FPM,其具有优异的载药能力,不仅提高了 CUR 的水溶性,还能在酸性环境中快速、持续释放 CUR,体外细胞毒性实验表明 CUR-FPM 胶束能有效抑制 HeLa 细胞的生长。

2.4.4 纳米乳 (nanoemulsions, NEs) NEs 是一种极具前途的药物递送系统,但因缺乏有效的肿瘤靶向能力,存在不良反应严重、剂量依赖性高、抗肿瘤作用低等问题^[55]。对其进行配体修饰,可以显著提高靶向效率。Song 等^[56]研究表明,FA 修饰的脂质纳米乳能有效地增加乳腺癌细胞对 PTX 的摄取,且靶向能力比不含 FA 的纳米乳剂高 100 倍,有效抑制了肿瘤的生长。Li 等^[57]制备的 FA 修饰的脂质 NEs,对肿瘤生长表现出显著抑制作用,降低了药物毒性、延长了患者生存时间。

2.4.5 纳米凝胶 近年来,纳米凝胶在靶向给药系统领域得到了广泛的应用。它们是一种膨胀的网状结构聚合物,易于与具有治疗价值的合成或天然抗癌药物结合^[58]。Guo 等^[59]制备了 FA 修饰的牛血清白蛋白纳米凝胶。该凝胶具有良好的分散性和稳

定性,显著增加了细胞对伏立司他的摄取。此外,与游离奥沙利铂和空白纳米凝胶相比,将奥沙利铂封装在 FA 共轭包被透明质酸的海藻酸盐纳米凝胶中对 HT-29 细胞系的抗肿瘤活性最高^[60]。

2.4.6 树枝状分子 树枝状分子是一种合成的、纳米级的聚合物,具有生物相容性的和非免疫原性^[61],表面可被多功能化,对其进行修饰可提高药物的疗效。Xu 等^[62]开发了用于递送 siRNA 的 FA 修饰的 PAMAM G4 树枝状结合物 (G4-FA),可治疗头颈部鳞状细胞癌 (head and neck squamous cell carcinomas, HNSCC)。在 HNSCC 小鼠异种移植模型中,该 FA 修饰的基因递送系统表现出良好的生物相容性和肿瘤靶向性,显著提高了基因转染及敲除效率。

3 总结与展望

鉴于 FRs 在人类许多实体和造血系统的癌症中都显著上调,以及 FA 及其衍生物可以高亲和力结合 FRs,使得 FA 和 FRs 成为肿瘤靶向成像和治疗的独特分子。目前,基于 FRs 靶向策略的研究与应用主要涉及肿瘤的诊断与治疗。在肿瘤诊断方面,可借助 FA 配体偶联成像剂 (放射性核素和 GNP) 实现肿瘤的成像诊断,也可通过定量检测 FR⁺ CTC 进行肿瘤诊断;在肿瘤治疗方面,抗 FRs 单克隆抗体、抗 FRs 单克隆抗体-药物偶联物、FA-小分子药物偶联物及 FA 修饰的纳米制剂的应用是目前主要的干预策略,经 FA 修饰的成像剂、治疗药物或者纳米递送系统显著增强了癌细胞的靶向性。某些 FA 靶向成像剂已经进入临床试验阶段,用于手术中肿瘤的检测^[63]。此外,还有一些诊疗一体化的工具被设计出来,以同时实现肿瘤的诊断和治疗^[64]。尽管 FRs 靶向肿瘤成像和治疗已经被广泛研究,但仍存在一些问题,例如:FA 对其受体的强吸引力有时会减缓偶联物的释放,从而降低靶细胞中的药物浓度;FA 修饰的纳米颗粒尺寸较大,可能会影响纳米颗粒系统进行受体介导的内吞作用,从而影响药物顺利进入 FRs 阳性肿瘤细胞^[65];FA 修饰的脂质体入血后,会吸附天然 IgM,导致一系列负效应,无法有效靶向 FRs 高表达的肿瘤细胞^[66]。

综上所述,基于 FRs 靶向的癌症干预策略极具应用潜力,也存在亟须解决的关键问题,希望本文能为基于 FRs 靶向的抗肿瘤应用研究提供有价值的参考。

[参 考 文 献]

- [1] CAZZAMALLI S, DAL CORSO A, WIDMAYER F, *et al.* Chemically defined antibody- and small molecule-drug conjugates for *in vivo* tumor targeting applications: a comparative analysis [J]. *J Am Chem Soc*, 2018, 140(5): 1617 - 1621.
- [2] ALTMANN KH. Tumor targeting with small molecule-drug conjugates (SMDCs)-can they be better than ADCs? [J]. *Chimia*, 2018, 72(3): 154 - 155.
- [3] SCARANTI M, COJOCARU E, BANERJEE S, *et al.* Exploiting the folate receptor α in oncology[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2020, 17(6): 349 - 359.
- [4] O'SHANNESY DJ, YU G, SMALE R, *et al.* Folate receptor alpha expression in lung cancer; diagnostic and prognostic significance[J]. *Oncotarget*, 2012, 3(4): 414 - 425.
- [5] CONTE E. Targeting monocytes/macrophages in fibrosis and cancer diseases: therapeutic approaches [J]. *Pharmacol Ther*, 2022, 234(6): 108031.
- [6] ZHAO RB, DIOP-BOVE N, VISENTIN M, *et al.* Mechanisms of membrane transport of folates into cells and across epithelia [J]. *Annu Rev Nutr*, 2011, 31(8): 177 - 201.
- [7] HOLM J, HANSEN SI. Characterization of soluble folate receptors (folate binding proteins) in humans. Biological roles and clinical potentials in infection and malignancy[J]. *Biochim Biophys Acta Proteins Proteom*, 2020, 1868(10): 140466.
- [8] JIA ZC, ZHAO R, TIAN Y, *et al.* A novel splice variant of FR4 predominantly expressed in CD4 + CD25 + regulatory T cells [J]. *Immunol Invest*, 2009, 38(8): 718 - 729.
- [9] XIA W, LOW PS. Folate-targeted therapies for cancer [J]. *J Med Chem*, 2010, 53(19): 6811 - 6824.
- [10] LODHI NA, PARK JY, HONG MK, *et al.* Development of ^{99m}Tc -labeled trivalent isonitrile radiotracer for folate receptor imaging[J]. *Bioorg Med Chem*, 2019, 27(10): 1925 - 1931.
- [11] HRICAK H, ABDEL-WAHAB M, ATUN R, *et al.* Medical imaging and nuclear medicine: a Lancet Oncology Commission [J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(4): e136 - e172.
- [12] YEONG CH, CHENG MH, NG KH. Therapeutic radionuclides in nuclear medicine: current and future prospects [J]. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2014, 15(10): 845 - 863.
- [13] ZHANG JB, LIN X, REN JL, *et al.* Synthesis and biodistribution of a novel (^{99m}Tc) nitrido dithiocarbamate complex containing aromatic group for cerebral imaging [J]. *Appl Radiat Isot*, 2010, 68(1): 101 - 104.
- [14] PÁEZ D, ORELLANA P, GUTIÉRREZ C, *et al.* Current status of nuclear medicine practice in Latin America and the Caribbean [J]. *J Nucl Med*, 2015, 56(10): 1629 - 1634.
- [15] FENG JH, ZHANG XR, RUAN Q, *et al.* Preparation and evaluation of novel folate isonitrile ^{99m}Tc complexes as potential tumor imaging agents to target folate receptors [J]. *Molecules*, 2021, 26(15): 4552.
- [16] KE CY, MATHIAS CJ, GREEN MA. Folate-receptor-targeted radionuclide imaging agents [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2004, 56(8): 1143 - 1160.
- [17] ZHU JY, LI HS, XIONG ZJ, *et al.* Polyethyleneimine-coated Manganese oxide nanoparticles for targeted tumor PET/MR imaging [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2018, 10(41): 34954 - 34964.
- [18] HAINFELD JF, SMILOWITZ HM, O'CONNOR MJ, *et al.* Gold nanoparticle imaging and radiotherapy of brain tumors in mice [J]. *Nanomedicine (Lond)*, 2013, 8(10): 1601 - 1609.
- [19] SANZHAKOV MA, KUDINOV VA, BASKAEV KK, *et al.* Composite phospholipid-gold nanoparticles with targeted fragment for tumor imaging [J]. *Biomedicine Pharmacother*, 2021, 142: 111985.
- [20] TANG Y, SHI HY, CHENG D, *et al.* pH-Activatable tumor-targeting gold nanoprobe for near-infrared fluorescence/CT dual-modal imaging *in vivo* [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2019, 179(7): 56 - 65.
- [21] KHARKAR PS, SONI G, RATHOD V, *et al.* An outlook on procedures of conjugating folate to (co)polymers and drugs for effective cancer targeting [J]. *Drug Dev Res*, 2020, 81(7): 823 - 836.
- [22] LV X, WU S, XU X, *et al.* The combination of folate receptor-positive circulating tumor cells and serum tumor markers suggests a histological diagnosis of lung cancer [J]. *J Thorac Dis*, 2022, 14(1): 158 - 168.
- [23] WU Q, ZHENG HY, GU J, *et al.* Detection of folate receptor-positive circulating tumor cells as a biomarker for diagnosis, prognostication, and therapeutic monitoring in breast cancer [J]. *J Clin Lab Anal*, 2022, 36(1): e24180.
- [24] MARTÍN-SABROSO C, TORRES-SUÁREZ AI, ALONSO-GONZÁLEZ M, *et al.* Active targeted nanoformulations via folate receptors: state of the art and future perspectives [J]. *Pharmaceutics*, 2021, 14(1): 14.
- [25] REDDY JA, HANELINE LS, SROUR EF, *et al.* Expression and functional characterization of the beta-isoform of the folate receptor on CD34(+) cells [J]. *Blood*, 1999, 93(11): 3940 - 3948.
- [26] WEINER GJ. Building better monoclonal antibody-based therapeutics [J]. *Nat Rev Cancer*, 2015, 15(6): 361 - 370.
- [27] EBEL W, ROUTHIER EL, FOLEY B, *et al.* Preclinical evaluation of MORAb-003, a humanized monoclonal antibody antagonizing folate receptor-alpha [J]. *Cancer Immun*, 2007, 7(7): 6.
- [28] ARMSTRONG DK, WHITE AJ, WEIL SC, *et al.* Farletuzumab (a monoclonal antibody against folate receptor alpha) in relapsed platinum-sensitive ovarian cancer [J]. *Gynecol Oncol*, 2013, 129(3): 452 - 458.
- [29] SUTTON BJ, DAVIES AM, BAX HJ, *et al.* IgE antibodies: from structure to function and clinical translation [J]. *Antibodies (Basel)*, 2019, 8(1): 19.
- [30] CRIPPA F, BURAGGI GL, DI RE E, *et al.* Radioimmuno-scintigraphy of ovarian cancer with the MOv18 monoclonal antibody [J]. *Eur J Cancer*, 1991, 27(6): 724 - 729.
- [31] SPICER J, BASU B, MONTES A, *et al.* Abstract CT141: phase 1 trial of MOv18, a first-in-class IgE antibody therapy for cancer [EB/OL]. (2020 - 08 - 15) [2022 - 07 - 20]. https://aacrjournals.org/cancerres/article/80/16_Supplement/CT141/645324/Abstract-CT141-Phase-1-trial-of-MOv18-a-first-in.
- [32] LYNN RC, POUSSIN M, KALOTA A, *et al.* Targeting of folate receptor β on acute myeloid leukemia blasts with chimeric antigen receptor-expressing T cells [J]. *Blood*, 2015, 125(22): 3466 - 3476.
- [33] FENG Y, SHEN JY, STRECKER ED, *et al.* A folate receptor beta-specific human monoclonal antibody recognizes activated macrophage of rheumatoid patients and mediates antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity [J]. *Arthritis Res Ther*, 2011, 13(2): R59.
- [34] ROY AG, ROBINSON JM, SHARMA P, *et al.* Folate receptor beta as a direct and indirect target for antibody-based cancer immunotherapy [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(11): 5572.
- [35] MARTÍN-SABROSO C, LOZZA I, TORRES-SUÁREZ AI, *et al.* Antibody-antineoplastic conjugates in gynecological malignancies: current status and future perspectives [J]. *Pharmaceutics*, 2021, 13(10): 1705.
- [36] AB O, WHITEMAN KR, BARTLE LM, *et al.* IMGN853, a folate receptor- α (FR α)-targeting antibody-drug conjugate, exhibits potent targeted antitumor activity against FR α -expressing tumors [J]. *Mol Cancer Ther*, 2015, 14(7): 1605 - 1613.
- [37] OROUDJEV E, LOPUS M, WILSON L, *et al.* Maytansinoid-antibody conjugates induce mitotic arrest by suppressing microtubule dynamic instability [J]. *Mol Cancer Ther*, 2010, 9(10): 2700 - 2713.
- [38] MOORE KN, OZA AM, COLOMBO N, *et al.* Phase III, ran-

- domized trial of mirvetuximab soravtansine versus chemotherapy in patients with platinum-resistant ovarian cancer: primary analysis of FORWARD I[J]. *Ann Oncol*, 2021, 32(6): 757 – 765.
- [39] CHENG X, LI J, TANAKA K, *et al.* MORAb-202, an antibody-drug conjugate utilizing humanized anti-human FR α farletuzumab and the microtubule-targeting agent eribulin, has potent anti-tumor activity[J]. *Mol Cancer Ther*, 2018, 17(12): 2665 – 2675.
- [40] FURUUCHI K, RYBINSKI K, FULMER J, *et al.* Antibody-drug conjugate MORAb-202 exhibits long-lasting antitumor efficacy in TNBC PDx models[J]. *Cancer Sci*, 2021, 112(6): 2467 – 2480.
- [41] SHIMIZU T, FUJIWARA Y, YONEMORI K, *et al.* First-in-human phase I study of MORAb-202, an antibody-drug conjugate comprising farletuzumab linked to eribulin mesylate, in patients with folate receptor- α -positive advanced solid tumors[J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(14): 3905 – 3915.
- [42] LORUSSO PM, EDELMAN MJ, BEVER SL, *et al.* Phase I study of folate conjugate EC145 (Vintafolide) in patients with refractory solid tumors[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(32): 4011 – 4016.
- [43] REDDY JA, DORTON R, WESTRICK E, *et al.* Preclinical evaluation of EC145, a folate-Vinca alkaloid conjugate [J]. *Cancer Res*, 2007, 67(9): 4434 – 4442.
- [44] NAUMANN RW, COLEMAN RL, BURGER RA, *et al.* PRECEDENT: a randomized phase II trial comparing vintafolide (EC145) and pegylated liposomal doxorubicin (PLD) in combination versus PLD alone in patients with platinum-resistant ovarian cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(35): 4400 – 4406.
- [45] REDDY JA, NELSON M, DIRCKSEN C, *et al.* Pre-clinical studies of EC2629, a highly potent folate- receptor-targeted DNA crosslinking agent[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 12772.
- [46] YOU J, ZHANG PZ, HU FQ, *et al.* Near-infrared light-sensitive liposomes for the enhanced photothermal tumor treatment by the combination with chemotherapy[J]. *Pharm Res*, 2014, 31(3): 554 – 565.
- [47] NGUYEN VD, MIN HK, KIM CS, *et al.* Folate receptor-targeted liposomal nano complex for effective synergistic photothermal-chemotherapy of breast cancer *in vivo*[J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2019, 173(1): 539 – 548.
- [48] UNNAM S, PANDURAGIAH VM, SIDRAMAPPA MA, *et al.* Gemcitabine-loaded folic acid tagged liposomes: improved pharmacokinetic and biodistribution profile [J]. *Curr Drug Deliv*, 2019, 16(2): 111 – 122.
- [49] WANG C, WANG Y, WANG Y, *et al.* Characterization, pharmacokinetics and disposition of novel nanoscale preparations of paclitaxel[J]. *Int J Pharm*, 2011, 414(1–2): 251 – 259.
- [50] LIU XY, ZHAO TQ, XU Y, *et al.* Co-administration of paclitaxel and 2-methoxyestradiol using folate-conjugated human serum albumin nanoparticles for improving drug resistance and antitumor efficacy[J]. *Pharm Dev Technol*, 2021, 26(1): 1 – 10.
- [51] GEETHAKUMARI D, BHASKARAN SATHYABHAMA A, RAJI SATHYAN K, *et al.* Folate functionalized chitosan nanoparticles as targeted delivery systems for improved anticancer efficiency of cytarabine in MCF-7 human breast cancer cell lines[J]. *Int J Biol Macromol*, 2022, 199(2): 150 – 161.
- [52] LIU GY, LUO QQ, GAO HQ, *et al.* Cell membrane-inspired polymeric micelles as carriers for drug delivery [J]. *Biomater Sci*, 2015, 3(3): 490 – 499.
- [53] LU Q, YI MJ, ZHANG MC, *et al.* Folate-conjugated cell membrane mimetic polymer micelles for tumor-cell-targeted delivery of doxorubicin[J]. *Langmuir*, 2019, 35(2): 504 – 512.
- [54] LIN YH, CHEN CY. Folate-targeted curcumin-encapsulated micellar nanosystem for chemotherapy and curcumin-mediated photodynamic therapy[J]. *Polymers*, 2020, 12(10): 2280.
- [55] FOFARIA NM, QHATTAL HS, LIU XL, *et al.* Nanoemulsion formulations for anti-cancer agent piplartine: characterization, toxicological, pharmacokinetics and efficacy studies [J]. *Int J Pharm*, 2016, 498(1–2): 12 – 22.
- [56] SONG BH, WU SY, LI WP, *et al.* Folate modified long circulating nano-emulsion as a promising approach for improving the efficiency of chemotherapy drugs in cancer treatment[J]. *Pharm Res*, 2020, 37(12): 242.
- [57] LI B, TAN TF, CHU WW, *et al.* Co-delivery of paclitaxel (PTX) and docosahexaenoic acid (DHA) by targeting lipid nanoemulsions for cancer therapy [J]. *Drug Deliv*, 2022, 29(1): 75 – 88.
- [58] JUN, CAO, . Advanced engineered nanoparticulate platforms to address key biological barriers for delivering chemotherapeutic agents to target sites[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2020, 167(12): 170 – 188.
- [59] GUO CY, WANG QR, ZHANG XJ, *et al.* Gelated Vorinostat with inner-lysosome triggered release for tumor-targeting chemotherapy[J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2020, 194(10): 111144.
- [60] SHAD PM, KARIZI SZ, JAVAN RS, *et al.* Folate conjugated hyaluronic acid coated alginate nanogels encapsulated oxaliplatin enhance antitumor and apoptosis efficacy on colorectal cancer cells (HT29 cell line) [J]. *Toxicol In Vitro*, 2020, 65(6): 104756.
- [61] WANG ZQ, GUO YQ, FAN Y, *et al.* Metal-phenolic-network-coated dendrimer-drug conjugates for tumor MR imaging and chemo/chemodynamic therapy via amplification of endoplasmic reticulum stress[J]. *Adv Mater*, 2022, 34(7): e2107009.
- [62] XU LY, YANG H. Folate-decorated polyamidoamine dendrimer nanoparticles for head and neck cancer gene therapy[J]. *Methods Mol Biol*, 2019, 1974(5): 393 – 408.
- [63] P L-G-O M. [18F]Fluoro-PEG-folate PET/CT Imaging in EPI-THelial Ovarian fee deCancer [EB/OL]. (2022 – 01 – 31) [2022 – 07 – 20]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT05215496?term=folate+receptor+imaging&draw=2&rank=12>.
- [64] LI M, BIAN XT, CHEN X, *et al.* Multifunctional liposome for photoacoustic/ultrasound imaging-guided chemo/photothermal retinoblastoma therapy[J]. *Drug Deliv*, 2022, 29(1): 519 – 533.
- [65] KHARKAR PS, SONI G, RATHOD V, *et al.* An outlook on procedures of conjugating folate to (co)polymers and drugs for effective cancer targeting[J]. *Drug Dev Res*, 2020, 81(7): 823 – 836.
- [66] WANG H, DING TH, GUAN J, *et al.* Interrogation of folic acid-functionalized nanomedicines: the regulatory roles of plasma proteins reexamined [J]. *ACS Nano*, 2020, 14(11): 14779 – 14789.

编辑:蒋欣欣/接受日期:2022-10-24