·综述·

光免疫偶联物的研究进展

徐颖菊[1],宋玉明[2],路海滨[1]
(吉林大学 1 药学院,2 吉林大学中日联谊医院呼吸科,长春 130031)

[摘要] 近年来,恶性肿瘤的发病率呈递增趋势。经过手术切除、化疗、放疗等常规的治疗手段,很多患者的病情仍未得到有效控制。因此,探寻新的治疗方式成为肿瘤防控的重点。光免疫疗法(photoimmunotherapy,PIT)在实体瘤研究中的作用越来越突出。光免疫偶联物(photoimmunoconjugate,PIC)具有肿瘤特异性识别的能力,兼具高细胞毒性。本文综述了过去 10 年该类新型分子靶向药物的研究进展,以卟啉、二氢卟吩 e6(Ce6)、酞菁染料(IR700)等光敏剂交联单克隆抗体(monoclonal antibodies,MAbs)药物的合成及其作为光敏药物的研究结果。

[关键词] 光免疫疗法;光敏剂;单克隆抗体;光免疫偶联物
[中图分类号] R979.1 [文献标志码] A [文章编号] 1003-3734(2021)16-1471-06

Progress in researches on photoimmunoconjugates

XU Ying-ju[1], SONG Yu-ming[2], LU Hai-bin[1]
(*Jilin University* 1 *College of Pharmacy*, 2 *Department of Respiratory Medicine*, *China-Japan Friendship Hospital*, *Changchun* 130031, *China*)

[**Abstract**] In recent years, the incidence of malignant tumors has been increasing. After conventional treatments such as surgical resection, chemotherapy, and radiotherapy, many patients' conditions are still not effectively controlled. Therefore, exploring new treatment methods has become the focus of tumor prevention and control. The role of photoimmunotherapy (PIT) in solid tumor research is becoming more and more prominent. Photoimmunoconjugate (PIC) has the ability of tumor-specific recognition and high cytotoxicity. This article reviews the progress in the development of such novel molecular targeted drugs in the past decade, and the results from the study of using porphyrin, chlorin e6 (Ce6), phthalocyanine dye (IR700) and other photosensitizer conjugated monoclonal antibodies (MAbs) as photosensitizing drugs were discussed respectively.

[**Key words**] photoimmunotherapy; photosensitizer; monoclonal antibodies; photoimmunoconjugates

传统的肿瘤治疗方法,例如手术、化疗、放射治疗等,在杀死病变组织的同时,会损坏正常细胞的功能,引起各种不良反应。光动力疗法(photodynamic therapy,PDT)是一种临床认可的可针对各种疾病(包括肿瘤)的治疗方法。该疗法通过小分子光敏剂自身自由扩散的作用使光敏剂进入细胞内,然后利用长波可见光照射使光敏剂受到激发,在氧存在时发生能量转换,产生活性氧类物质,如活性氧(reactive oxygen species,ROS)或单线态氧,从而杀死病原微生物或肿瘤细胞。该疗法优点是毒性低、创伤小、适用性好,但靶向能力较差[1]。光免疫疗法(photoimmunotherapy,PIT)是通过将特异性抗体与光敏剂交联形成光免疫偶联物(photoimmunoconjugate,PIC)治疗疾病的一种疗法[2]。PIT 既具有传统 PDT 的优点,又具有抗体的精准靶向能力。该疗法在肿瘤的预防、治疗和诊断等方面显示出巨大的潜

[基金项目] 吉林省卫生科研人才专项项目(2019SC2062)
[作者简介] 徐颖菊,女,硕士研究生,主要从事药物合成及活性测定的研究。E-mail:2552888173@qq.com。
[通讯作者] 路海滨,男,副教授,硕士生导师,主要从事药物合成及活性测定的研究。联系电话:(0431)85619252,E-mail:luhaibin@jlu.edu.cn。宋玉明,男,副教授,硕士生导师,主要从事呼吸系统感染性疾病、肺部肿瘤、肺血栓栓塞症的诊断、治疗及相关机理的研究。联系电话:(0431)84995999,E-mail:songyuming1878@163.com。

力,展现了低细胞毒性和高选择性的优点,可以替代或与传统方法结合用于治疗多种实体瘤,成为未来靶向治疗的新趋势。本文对近年来光免疫疗法药物的研究进展进行综述。

1 PIC

1.1 与卟啉交联 卟啉是一类特殊的化合物,在自然界中广泛存在。卟啉类光敏剂在 400 nm 处有一个很强的吸收带,称为"Soret"带;在 600 ~ 800 nm 有可用于 PDT 治疗的波段(Q 波段)。基于卟啉的 PDT 能够停留在肿瘤中,暴露于适当波长的光时产生细胞毒性单线态氧。它们在肿瘤中优先定位,且暗毒性低[3-4]。

Mew 等[5]首先报道了血卟啉(hematoporphyrin,HpD)与一种 CAMAL 抗原特异性单克隆 γ1 抗体(CAMAL-1)交联具有对肿瘤细胞的靶向能力。2006 年,Malatesti 等[6]在 0.5 mol·L^{-1}碳酸氢盐缓冲液(pH 9.2)中,将抗上皮细胞黏附分子(epithelial cell adhesion molecule,EpCAM)和抗 CD104 抗体与过量 20 倍的不对称 5,15-二苯基卟啉(diphenyl porphyrin,DPP)交联,见图 1。然后使用 Sephadex G-25 柱进行纯化,得到具有偶联性和水溶性功能基团的抗体药物偶联物。在 CORL23 细胞中,相比于游离的卟啉(6.25 μmol·L^{-1}),抗 EpCAM 偶联物的半抑制浓度(IC_{50})为 0.17 μmol·L^{-1},卟啉用量有所减少。2010 年,Smith 等[7]将带有多个芳环的两亲性单、三阳离子的卟啉交联抗 CD146 单抗,见图 2。在光照通量为 15 J·cm^{-2}时,所有偶联物的半数致死量(LD_{50})值明显低于游离光敏剂。

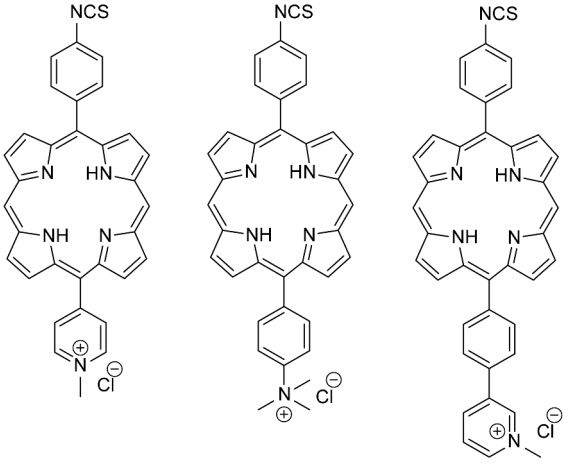


图 1 异硫氰酸酯(NCS)功能化阳离子 5,15-二苯基卟啉(DPP)结构式

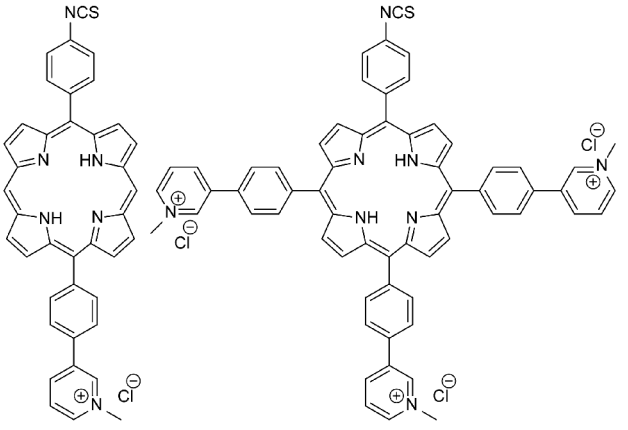


图 2 NCS 功能化两亲性单、三阳离子卟啉结构式

Bryden 等[8]应用铜催化叠氮-烷基环加成(copper-catalysed azide-alkyne cycloaddition,CuAAC)合成了 PIC,分别在乙二醇醚链上合成了芳基叠氮卟啉和支链烷基叠氮卟啉,两者都经生物偶联到经炔基预功能化的曲妥珠单抗片段上。结果显示,2 种偶联物对人表皮生长因子受体 2(human epidermal growth factor receptor 2,HER2)阳性细胞系有极高的选择性。Maruani 等[9]应用无铜促烷基叠氮环加成(strain-promoted alkyne-azide cycloaddition,SPAAC)交联四芳基卟啉与抗体。2018 年有学者又利用 SPACC 化学合成了具有高度光毒性的卟啉树形偶联物[10]。

2012 年,Hasan 等[11]以 7∶1(光敏剂∶抗体)的负载比,将苯并卟啉单酸环 A(benzoporphyrin derivative mono acid ring A,BPDMA,见图 3)与西妥昔单抗(C225)通过 *N*-羟基琥珀酰亚胺(*N*-hydroxy succinimide,NHS)交联并纯化。该偶联物选择性地在表皮生长因子受体(epithelial growth factor receptor,EGFR)过表达的中国仓鼠卵巢细胞(CHO)中积累,同时,免疫印迹试验表明 EGFR 介导的信号通路受到抑制。但是,苯并卟啉衍生物作为光疗药物的主要缺点是不溶于水,在分子中引入亲水基团、提高水溶性是发挥此类化合物疗效的关键。

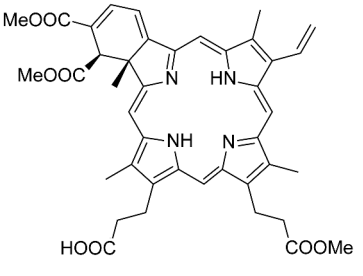


图 3 BPDMA 结构式

近年来,有研究人员将纳米技术应用于药物的递送。Liang 等[12]开发了一种新型选择性结合 EGFR 阳性细胞的光免疫偶联物-纳米脂质体(PIC-Nal),可在体外传递伊立替康,用于协同光免疫化疗,提高了治疗效率。通过在金纳米颗粒上同时涂上光敏剂和单克隆抗体,得到高靶向、光毒性强和暗毒性低的纳米偶联物[13],Kang 等[14]用卟啉修饰光疗金纳米颗粒,然后与曲妥珠单抗交联,制备了抗乳腺癌的药物。

在药物合成领域,已开发出大量卟啉衍生物类光敏剂,且显现出良好的生物活性,是极具活力和发展前景的研究领域。

1.2 与二氢卟吩 e6(Ce6)交联 二氢卟吩类光敏剂是第 2 代光敏剂中研究最为广泛的。其在近红外区域(near infrared,NIR)有强烈吸收,可以深入渗透到生物组织。Ce6 结构式见图 4,显现出高单线态氧量子产率和良好的水脂溶性,在肿瘤治疗中的地位正逐步得到提升[15]。

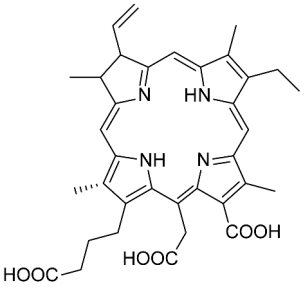


图 4 Ce6 结构式

SNAP-Tag 是一种自我标记蛋白,可用于光敏剂与抗体和片段的交联。基于 XTT 细胞增殖试剂盒Ⅱ的测定,对 EGFR 阳性和阴性细胞(CHO-K1)中的 scFv-425-SNAP-Ce6 进行了光毒性考察,结果显示 LD_{50} 显著值为 38 nmol·L^{-1}[16]。在一项研究中,C225 通过硫醇-马来酰亚胺偶联至甲氧基聚(乙二醇)-b-聚(丙交酯)(mPEG-b-PLA)胶束的表面,传递肿瘤靶向性 Ce6。C225-Ce6/PM 具有高度稳定性,与 EGFR 作用后会增强光敏剂在肿瘤细胞中的内在化(photochemical internalization,PCI)和积累,可以有效抑制皮肤鳞癌(A431)异种移植模型中的细胞增殖[17]。

Pye 等[18]开发了靶向 HER2 的药物偶联物。在体外 TCT-Ce6 与 HER2 阳性食管细胞选择性结合,显示出光和剂量依赖性毒性,其 IC_{50} 为 0.6 μmol·L^{-1}。在体内骨关节炎(OA)小鼠异种移植模型中,TCT-Ce6 展现出良好的药动学性质。Kim 等[19]通过 NHS 活化酯将 Ce6 与包括曲妥珠单抗(1∶1)在内的许多靶向分子交联,得到了一种新的具有更佳组织穿透性的偶联物,肿瘤上累积量增加了 6 倍。

大量的基础研究表明二氢卟吩类 PIC 靶向性高,不良反应小,但目前的实验多停留在细胞层面,临床研究相对较少,因此还需要大规模的临床试验证实其在恶性肿瘤治疗中的优越性。

1.3 与酞菁染料(IR700)交联 IR700 是一种完全由人工合成的染料,本身具有很多优点,酞菁类化合物在 NIR 中具有很强的吸收能力,是一种很有前途的光敏剂,可用作荧光成像和 PDT 肿瘤治疗等[20]。

2013 年一项体内研究表明,帕尼单抗(panitumumab,Pan)和巴利昔单抗(basiliximab,Bas)交联 IR700,结构式见图 5,靶向 EGFR 高表达和白介素 2 受体-α 亚单位(CD25)低表达的 ATAC4 肿瘤细胞,光毒性明显优于分别单独制成的偶联物,提高了疗效[21]。

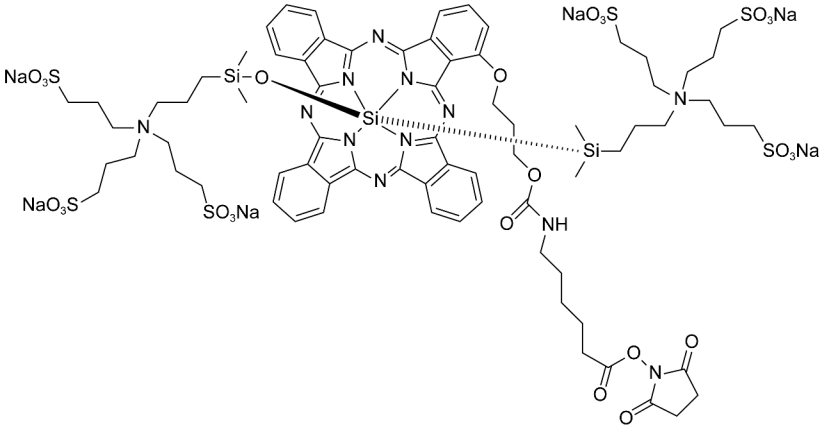


图 5 NHS 酯交联 IR700 结构式

科研人员曾将 IR700 与纳米抗体(nanobody,NB)D12,R2 和双特异抗体 7D12-9G8 交联,结果表明,这些偶联物在低浓度下能特异性诱导 EGFR 过表达细胞死亡,且双异位偶联物会有更明显的光毒性[22]。Warram 等[23]利用活化的 NHS 酯交联使 IR700 与 C225 对食蟹猴进行生物分布研究,评估了其对复发性头部肿瘤的疗效。

间皮素在多种恶性肿瘤中过表达,最近已经发现了针对间皮素的人源化抗体(hYP218),表现出高亲和力。Nagaya 等[24]合成了靶向表达间皮素的 A431/H9 细胞的 hYP218-IR700。在 4 $J \cdot cm^{-2}$ 的 NIR 光下诱导超过 80% 的细胞死亡。经流式细胞仪和荧光显微镜检查,与 hYP218-IR700 共培养 6 h 后,其显示出高的肿瘤积累和肿瘤背景比(TBR),因此在外科手术或内窥镜检查过程中可能具有临床应用价值。Nagaya 等[25]研究中又考察了 avelumab-IR700 作为一种新的肿瘤治疗候选药物。最终偶联物与表达 PD-L1 的 H441 细胞特异性结合。经近红外光免疫疗法(NIR-PIT)处理苏木精和曙红(H&E)染色的 H441 肿瘤显示弥漫性坏死和微出血,肿瘤生长受到明显抑制,但未引起皮肤坏死或毒性,并且显著延长了生存期。

通过将 IR700 与完全抗人癌胚抗原(CEA)单抗 C2-45 结合,Shirasu 等[26]开发出对 CEA 特异的新型免疫光敏剂,称为 45IR。在体外 NIR 照射后,偶联物诱导出仅对 CEA 阳性肿瘤细胞高度有效的光毒性。在人胃癌细胞(MKN-45-luc)的双侧肿瘤的异种移植模型中选择性积累,表明了 45IR 具有抗肿瘤潜力。同时,Gaedicke 等[27]首次证明 AC133-IR700 偶联物可与表达 AC133 的肿瘤细胞特异性结合,对脑肿瘤具有显著疗效。

小细胞肺癌(small cell lung cancer,SCLC)的预后较差,Isobe 等[28]将抗 δ 样蛋白 3(DLL3)的罗伐珠单抗与 IR700(1∶3)偶联(称为“rova-IR700”),免疫印迹法证实其与 DLL3 特异性结合。通过荧光素酶活性和流式细胞仪 PI 染色,NIR-PIT 在体外以剂量依赖性方式引起坏死细胞死亡,对非靶细胞未诱导损伤。rova-IR700 和 NIR 处理的小鼠异种移植明显萎缩,有效抵抗侧腹肿瘤并成功实现了位点特异性消融。靶向 CD47 的 B_6H_{12}-IR700 在体外以光剂量依赖性方式显著增加了细胞系和原发性膀胱癌细胞的细胞毒性,诱导癌细胞死亡并使正常尿路上皮细胞的损伤最小[29]。

基于 YY146,CD146 特异性抗体,合成了具有诊断性能的成像探针[89]Zr-Df-YY146 及 PIT 剂物 IR700-YY146。结果表明[89]Zr-Df-YY146 正电子发射断层扫描是描绘 CD146 阳性黑色素瘤(melanoma,MM)非常有前景的成像技术。IR700-YY146 通过产生 ROS 和单线态氧,减少葡萄糖代谢并降低 CD146 的表达水平,抑制肿瘤生长[30]。鉴于肿瘤有效摄取光敏剂药物具有局限性,Naidoo 等[31]成功合成并表征了一种靶向转移性 MM 的抗体金属化的酞菁-聚乙二醇-金纳米药物偶联物($ZnPcS_4$-AuNP-PEG5000-SH-NH_2-Anti-MIA Ab)。免疫荧光研究指出,Anti-MIA Ab 改善了 MM 细胞内的亚细胞定位和摄取浓度。通过形态学评估及台盼蓝排除试验,发现 2.5 $\mu mol \cdot L^{-1}$ 最终偶联物处理的实验组摄取 $ZnPcS_4$ 增强。

有学者认为 P-糖蛋白(P-glycoprotein,P-gp)是肿瘤多药耐药(MDR)的主要原因。由抗体片段(Fab)重链的 C 端特异性连接 IR700-马来酰亚胺得 Fab-IR700,抗 P-gp 单抗 15D3(Pab)交联 IR700-NHS 酯,开发了靶向 P-gp 的 PDT。使用 Zeba™旋转脱盐柱(40K MWCO,Thermo Fisher Scientific)纯化得到最终的偶联物。KB-8-5-11 是一种多药耐药人口腔表皮样癌细胞,在该细胞中,Fab-IR700 的组织穿透性更强,达肿瘤峰值的时间短,清除速度快,在三维肿瘤球体模型中的性能优于完整抗体偶联物。H&E 染色和增殖细胞核抗原(PCNA)染色的图像显示,使用 Fab-IR700 和 Pab-IR700 靶向的 PDT 抑制肿瘤细胞增殖,并显著延长了具有化学抗性的荷瘤小鼠的存活期[32]。

联合紫杉醇靶向磷脂酰肌醇蛋白聚糖 3(glypican-3,GPC3)是一种新的治疗肝癌的方法。IR700 与抗 GPC3 抗体交联得 IR700-YP7,与单用 nab-紫杉醇治疗相比,IR700-YP7 联合 nab-紫杉醇治疗的小鼠抑瘤和存活率均显著提高,且反复暴露在 NIR 光下杀伤力更强[33]。同时,经证实抗体偶联药物(ADCs)与化疗药物 5-氟尿嘧啶(5-FU)联合应用于胃肿瘤细胞是有效的。研究发现 ADCs 引起的凋亡和 5-FU 引起的坏死共同诱导细胞毒性增强[34]。

如今水溶性的酞菁衍生物已成为肿瘤治疗中最具应用前景的第 2 代光敏药物之一,其光敏活性虽然较好,但其结构与抗肿瘤效率之间的关系还不完善,对普通细胞也可能产生一定的损害,需要进一步深入研究。

1.4 其他 与卟啉相比,焦脱镁叶绿酸-α(见图 6)

的 Soret 带略红移且长波长 Q 带更强,可实现更深的组织穿透,是一种更理想的光敏剂。针对一种在上皮细胞上表达的糖化跨膜蛋白,即粘液糖蛋白 1(mucoprotein 1,MUC1),开发出一种靶向 Barrett 上皮和食管腺癌的偶联药物。用 670 nm 的激光激发 10 s(0.33 J·cm^{-2}),100 μmol·L^{-1}的偶联物可使细胞显著失活,但缺点是偶联物浓度较高[35]。通过流式细胞术和共聚焦荧光显微镜检,Lund 等[36]证明了 3-17I 特异性靶向 EpCAM 阳性细胞系在没有光敏剂的情况下,用 3-17I-saporin 处理后未观察到细胞毒性。但 PCI 后,细胞活力、增殖和集落形成能力以光依赖性方式大大降低。显示出潜在的临床应用价值,可用于检测和诊断 EpCAM 阳性肿瘤。

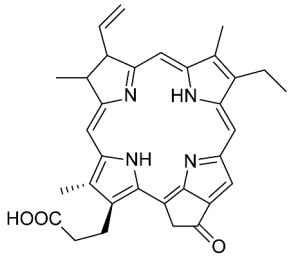


图 6 焦脱镁叶绿酸-α 结构式

单克隆抗体 1849 对组织因子(tissue factor,TF)具有高亲和力,利用 1849 与吲哚菁绿(indocyanine green,ICG)交联选择性靶向 TF 是一种治疗胰腺癌的新方式。将具有人原位胰腺腺癌细胞(BxPC-3)的小鼠皮下静脉注射 1849-ICG 后,与对照组相比,肿瘤体积存在差异,显著抑制了肿瘤的生长;经免疫组化,H&E 染色后的肿瘤显示出坏死相关特征,并伴有 Ki-67 阳性细胞(一种细胞增殖标志物)减少[37]。2018 年,Ye 等[38]制备和鉴定了一种新型小鼠 CT83 MAb 7G4,它与镓(Ⅲ)5,10,15-三(乙氧基羰基)corrole (1-Ga)具有高亲和力,结合后形成抗体-光敏剂复合物 7G4-1-Ga。酶联免疫吸附试验(ELISA)、流式细胞术和细胞毒性活性试验表明,7G4-1-Ga 能够高度特异性识别人肿瘤睾丸抗原 83(CT83)。此外,7G4-1-Ga 对体外表达 CT83 的人肿瘤细胞的细胞毒性 >1-Ga。

2 临床应用

复发性头颈部鳞状细胞癌(recurrent squamous cell carcinoma of head and neck,rHNSCC)患者在经传统治疗后预后不良,选择性有限。靶向 EGFR 的单克隆抗体 C225 交联 IR700 得 RM-1929。Kochuparambil 等[39]应用 RM-1929 联合 PIT 完成了治疗复发性头颈癌的Ⅰ期及Ⅱa 期临床研究,确定最佳药物剂量和光治疗剂量,证实了 RM-1929 PIT 的安全性和耐受性,表现出良好的临床疗效[40-41]。

虽然手术切除是胰腺肿瘤的唯一治疗选择,但高达 85% 的切除患者在手术时会因为局部残留疾病或因转移而复发。肿瘤特异性荧光分子成像有可能提高外科医生在手术室实时检测胰腺肿瘤的范围和位置的能力。2018 年 4 月—2019 年 7 月,Lu 等[42]利用 Pan-IR800 进行了针对胰腺肿瘤的特异性荧光引导手术Ⅰ期临床研究。结果显示,Pan-IR800 有助于外科医生识别肿瘤阳性的边缘,且没有发现引起的严重不良事件。为了确定这种术中成像方式在更大范围患者中的临床价值,计划进行Ⅱ期临床研究[43]。

3 小结与展望

在过去的 10 年中,PIC 的研发和应用飞速发展。由于它们对抗原的特异性靶向作用,将 PDT 的传统优势与抗体靶向能力结合在一起,具有特异性强、活性高、不良反应小等优点,能更好应对耐药性问题。虽然一些 PIC 显示出很好的疗效,但仍有很大的发展空间。随着基础医学研究、交联技术的不断发展和完善,相信未来会有更多的 PIC 获批上市,缓解肿瘤患者的痛苦,延长其寿命。

[参 考 文 献]

[1] BENOV L. Photodynamic therapy: current status and future directions[J]. *Med Princ Pract*, 2015, 24(Suppl 1): S14-S28.
[2] VAN DONGEN GA, VISSER GW, VROUENRAETS MB. Photosensitizer-antibody conjugates for detection and therapy of cancer[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2004, 56(1): 31-52.
[3] ETHIRAJAN M, CHEN YH, JOSHI P, *et al*. The role of porphyrin chemistry in tumor imaging and photodynamic therapy[J]. *Chem Soc Rev*, 2011, 40(1): 340-362.
[4] TSOLEKILE N, NELANA S, OLUWAFEMI OS. Porphyrin as diagnostic and therapeutic agent[J]. *Molecules*, 2019, 24(14): 2669.
[5] MEW D, LUM V, WAT CK, *et al*. Ability of specific monoclonal antibodies and conventional antisera conjugated to hematoporphyrin to label and kill selected cell lines subsequent to light activation[J]. *Cancer Res*, 1985, 45(9): 4380-4386.
[6] MALATESTI N, SMITH K, SAVOIE H, *et al*. Synthesis and *in vitro* investigation of cationic 5, 15-diphenyl porphyrin-monoclonal antibody conjugates as targeted photodynamic sensitisers[J]. *Int J Oncol*, 2006, 28(6): 1561-1569.
[7] SMITH K, MALATESTI N, CAUCHON N, *et al*. Mono- and tricationic porphyrin-monoclonal antibody conjugates: photodynamic activity and mechanism of action[J]. *Immunology*, 2011, 132(2): 256-265.
[8] BRYDEN F, MARUANI A, SAVOIE H, *et al*. Regioselective and stoichiometrically controlled conjugation of photodynamic sensitizers to a HER2 targeting antibody fragment[J]. *Bioconjug*

Chem, 2014, 25(3): 611 – 617.
[9] MARUANI A, SAVOIE H, BRYDEN F, *et al*. Site-selective multi-porphyrin attachment enables the formation of a next-generation antibody-based photodynamic therapeutic[J]. *Chem Commun*, 2015, 51(83): 15304 – 15307.
[10] BRYDEN F, MARUANI A, RODRIGUES JMM, *et al*. Assembly of high-potency photosensitizer-antibody conjugates through application of dendron multiplier technology[J]. *Bioconjug Chem*, 2018, 29(1): 176 – 181.
[11] ABU-YOUSIF AO, MOOR AC, ZHENG X, *et al*. Epidermal growth factor receptor-targeted photosensitizer selectively inhibits EGFR signaling and induces targeted phototoxicity in ovarian cancer cells[J]. *Cancer Lett*, 2012, 321(2): 120 – 127.
[12] LIANG BJ, PIGULA M, BAGLO Y, *et al*. Breaking the selectivity-uptake trade-off of photoimmunoconjugates with nanoliposomal irinotecan for synergistic multi-tier cancer targeting[J]. *J Nanobiotechnology*, 2020, 18(1): 1.
[13] PENON O, MARÍN MJ, RUSSELL DA, *et al*. Water soluble, multifunctional antibody-porphyrin gold nanoparticles for targeted photodynamic therapy[J]. *J Colloid Interface Sci*, 2017, 496(11): 100 – 110.
[14] KANG XM, GUO XM, NIU XJ, *et al*. Photothermal therapeutic application of gold nanorods-porphyrin-trastuzumab complexes in HER2-positive breast cancer[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 42069.
[15] UCHOA AF, DE OLIVEIRA KT, BAPTISTA MS, *et al*. Chlorin photosensitizers sterically designed to prevent self-aggregation[J]. *J Org Chem*, 2011, 76(21): 8824 – 8832.
[16] HUSSAIN AF, KAMPMEIER F, VON FELBERT V, *et al*. SNAP-tag technology mediates site specific conjugation of antibody fragments with a photosensitizer and improves target specific phototoxicity in tumor cells[J]. *Bioconjugate Chem*, 2011, 22(12): 2487 – 2495.
[17] CHANG MH, PAI CL, CHEN YC, *et al*. Enhanced antitumor effects of epidermal growth factor receptor targetable cetuximab-conjugated polymeric micelles for photodynamic therapy[J]. *Nanomaterials (Basel)*, 2018, 8(2): 121.
[18] PYE H, BUTT MA, FUNNELL L, *et al*. Using antibody directed phototherapy to target oesophageal adenocarcinoma with heterogeneous HER2 expression[J]. *Oncotarget*, 2018, 9(33): 22945 – 22959.
[19] KIM KS, KIM J, KIM DH, *et al*. Multifunctional trastuzumab-chlorin e6 conjugate for the treatment of HER2-positive human breast cancer[J]. *Biomater Sci*, 2018, 6(5): 1217 – 1226.
[20] SEKKAT N, VAN DEN BERGH H, NYOKONG T, *et al*. Like a bolt from the blue: phthalocyanines in biomedical optics[J]. *Molecules*, 2011, 17(1): 98 – 144.
[21] NAKAJIMA T, SANO K, CHOYKE PL, *et al*. Improving the efficacy of Photoimmunotherapy (PIT) using a cocktail of antibody conjugates in a multiple antigen tumor model[J]. *Theranostics*, 2013, 3(6): 357 – 365.
[22] HEUKERS R, VAN BERGEN EN HENEGOUWEN PM, OLIVEIRA S. Nanobody-photosensitizer conjugates for targeted photodynamic therapy[J]. *Nanomed-Nanotechnol*, 2014, 10(7): 1441 – 1451.
[23] DE BOER E, SAMUEL S, FRENCH DN, *et al*. Biodistribution study of intravenously injected cetuximab-IRDye700DX in cynomolgus macaques[J]. *Mol Imaging Biol*, 2016, 18(2): 232 – 242.
[24] NAGAYA T, NAKAMURA Y, SATO K, *et al*. Near infrared photoimmunotherapy with an anti-mesothelin antibody[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(17): 23361 – 23369.
[25] NAGAYA T, NAKAMURA Y, SATO K, *et al*. Near infrared photoimmunotherapy with avelumab, an anti-programmed death-ligand 1 (PD-L1) antibody[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(5): 8807 – 8817.
[26] SHIRASU N, YAMADA H, SHIBAGUCHI H, *et al*. Potent and specific antitumor effect of CEA-targeted photoimmunotherapy[J]. *Int J Cancer*, 2014, 135(11): 2697 – 2710.
[27] JING H, WEIDENSTEINER C, REICHARDT W, *et al*. Imaging and selective elimination of glioblastoma stem cells with theranostic near-infrared-labeled CD133-specific antibodies[J]. *Theranostics*, 2016, 6(6): 862 – 874.
[28] ISOBE Y, SATO K, NISHINAGA Y, *et al*. Near infrared photoimmunotherapy targeting DLL3 for small cell lung cancer[J]. *EBioMedicine*, 2020, 52(C): 102632.
[29] KISS B, VAN DEN BERG NS, ERTSEY R, *et al*. CD47-targeted near-infrared photoimmunotherapy for human bladder cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(12): 3561 – 3571.
[30] WEI WJ, JIANG DW, EHLERDING EB, *et al*. CD146-targeted multimodal image-guided photoimmunotherapy of melanoma[J]. *Adv Sci*, 2019, 6(9): 1801237.
[31] NAIDOO C, KRUGER CA, ABRAHAMSE H. Targeted photodynamic therapy treatment of *in vitro* A375 metastatic melanoma cells[J]. *Oncotarget*, 2019, 10(58): 6079 – 6095.
[32] MAO CQ, QU P, MILEY MJ, *et al*. P-glycoprotein targeted photodynamic therapy of chemoresistant tumors using recombinant Fab fragment conjugates[J]. *Biomater Sci*, 2018, 6(11): 3063 – 3074.
[33] HANAOKA H, NAKAJIMA T, SATO K, *et al*. Photoimmunotherapy of hepatocellular carcinoma-targeting Glypican-3 combined with nanosized albumin-bound paclitaxel[J]. *Nanomedicine*, 2015, 10(7): 1139 – 1147.
[34] ITO K, MITSUNAGA M, ARIHIRO S, *et al*. Molecular targeted photoimmunotherapy for HER2-positive human gastric cancer in combination with chemotherapy results in improved treatment outcomes through different cytotoxic mechanisms[J]. *BMC Cancer*, 2016, 16(1): 37.
[35] ADIL BUTT M, PYE H, HAIDRY RJ, *et al*. Upregulation of mucin glycoprotein MUC1 in the progression to esophageal adenocarcinoma and therapeutic potential with a targeted photoactive antibody-drug conjugate[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(15): 25080 – 25096.
[36] LUND K, BOSTAD M, SKARPEN E, *et al*. The novel EpCAM-targeting monoclonal antibody 3-17I linked to saporin is highly cytotoxic after photochemical internalization in breast, pancreas and colon cancer cell lines[J]. *MAbs*, 2014, 6(4): 1038 – 1050.
[37] AUNG W, TSUJI AB, SUGYO A, *et al*. Near-infrared photoimmunotherapy of pancreatic cancer using an indocyanine green-labeled anti-tissue factor antibody[J]. *World J Gastroenterol*, 2018, 24(48): 5491 – 5504.
[38] YE ZY, LIANG YF, MA Y, *et al*. Targeted photodynamic therapy of cancer using a novel gallium (Ⅲ) tris (ethoxycarbonyl) corrole conjugated-MAb directed against cancer/testis antigens 83[J]. *Cancer Med*, 2018, 7(7): 3057 – 3065.
[39] KOCHUPARAMBIL ST, MCDONALD D, FIDLER M, *et al*. A phase 1, multicenter, open-label, dose-escalation, combination study of RM-1929 and photoimmunotherapy in patients with recurrent head and neck cancer[J]. *Ann Oncol*, 2017, 28 (Suppl 5): S376.
[40] JOHNSON JM, COGNETTI DM, CURRY JM, *et al*. Integrated data review evaluating safety, pharmacokinetics (PK) and immunogenicity of RM-1929 photoimmunotherapy (PIT) in subjects with locoregional, recurrent head and neck squamous cell carcinoma (rHNSCC)[J]. *Ann Oncol*, 2019, 30 (Suppl 5): S462.
[41] TAHARA M, OKANO S, ENOKIDA T, *et al*. Phase 1 study of RM-1929 photoimmunotherapy in Japanese patients with recurrent head and neck squamous cell carcinoma[J]. *Ann Oncol*, 2019, 30 (Suppl 6): S82 – S89.
[42] LU GL, VAN DEN BERG NS, MARTIN BA, *et al*. Tumour-specific fluorescence-guided surgery for pancreatic cancer using panitumumab-IRDye800CW: a phase 1 single-centre, open-label, single-arm, dose-escalation study[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2020, 5(8): 753 – 764.
[43] 阚官婷,俞建东,熊阳. 二甲双胍联合化疗药物抗肿瘤的研究进展[J]. 中国现代应用药学,2020,37(16):2025 – 2030.

编辑:杨青/接受日期:2020 – 12 – 07