

部分常见单克隆抗体药物在抗肿瘤治疗中的应用及研究进展

王金悦, 吕桂香, 高旭*

(哈尔滨医科大学生物化学与分子生物学教研室, 哈尔滨 150081)

摘要: 恶性肿瘤一直是发病率及死亡率均较高且严重威胁人类健康的疾病。随着医疗技术水平的提高及科学研究的深入, 肿瘤的治疗除了传统的手术治疗、放射治疗和化学治疗外, 免疫治疗尤其是应用单克隆抗体治疗肿瘤因其显著的治疗效果已经引起广泛关注。单克隆抗体因其靶向的抗原不同, 作用机制、治疗效果及副作用等都存在差异。本文主要依据靶向抗原的不同如免疫相关抗原、肿瘤细胞表面抗原及细胞因子等就单克隆抗体在肿瘤免疫治疗中的应用进展进行综述。

关键词: 免疫治疗; 肿瘤; 单克隆抗体; 抗原

Application and research progress of partial monoclonal antibody drugs in antitumor therapy

WANG Jinyue, LYU Guixiang, GAO Xu*

(Department of Biochemistry and Molecular Biology, Harbin Medical University, Harbin 150081, China)

Abstract: Malignant tumor has always been a disease with high morbidity and mortality and a serious threat to human health. With the improvement of medical technology and the deepening of scientific research, in addition to traditional surgical treatment and radiotherapy and chemotherapy, immunotherapy, especially the application of monoclonal antibodies in the treatment of tumors, has attracted wide attention due to its remarkable therapeutic effect. There are differences in the signaling pathway, mechanism of action, therapeutic effect and side effects of monoclonal antibodies due to their different targeted antigens. In this paper, the application progress of monoclonal antibodies against the antigens such as immune-related antigens, tumor cell surface antigens and cytokines in tumor immunotherapy is reviewed based on the difference of targeted antigens.

Key Words: immunotherapy; tumor; monoclonal antibodies; antigen

恶性肿瘤已经成为除了神经系统疾病和心血管病之外第三类发病率较高的重大疾病, 且死亡率高^[1]。在临床治疗上, 以细胞表面抗原及细胞因子为靶点的抗体免疫治疗因其精准性和有效性备受关注。肿瘤细胞表面抗原对其在逃避机体免疫监视及促进自身生长上发挥着重要作用, 其中

部分被证实与肿瘤发生发展密切相关, 且参与了肿瘤细胞生长的抗原已被用作临床治疗的靶点, 用于开发相应的抗体药物^[2]。

基于抗体治疗疾病的途径较多, 可以利用抗体与免疫检查点相关抗原结合, 通过增强免疫杀伤作用或解除免疫抑制达到治疗疾病的目的; 或

收稿日期: 2021-12-30

基金项目: 哈尔滨医科大学少帅揭榜项目(HMUMIF-21025)

第一作者: E-mail: wjywangjinyue@163.com

*通信作者: E-mail: Gaoxu671227@163.com

用抗体偶联毒素、化学药物和放射性核素等物质,进而靶向杀伤肿瘤细胞^[3];此外,抗体药物还可与靶向药物、化疗药物及手术等其他治疗方法联合,临床上主张综合治疗以提高疗效。

单克隆抗体是由B淋巴细胞产生的、针对特异抗原决定簇,能与特异性抗原结合并阻断抗原与配体结合的免疫球蛋白。通过噬菌体展示技术或抗原免疫、B细胞分离、杂交瘤细胞融合技术进行筛选可获得与靶抗原结合的阳性克隆,最终通过基因工程技术改造及工业生产等流程获得单克隆抗体药物。应用单克隆抗体药物治疗的免疫疗法同手术切除、化学疗法及放射疗法等相比,具有适用范围更广、特异性强及副作用更低等优点,已经被应用于多种肿瘤的治疗,如B淋巴细胞瘤、慢性淋巴细胞白血病、霍奇金淋巴瘤、结直肠癌、乳腺癌、胃癌和食管癌等。单克隆抗体靶向治疗具备广阔的应用前景,已成为目前研究热点。截至2022年4月,美国食品和药物管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准的抗体药物已经超过100种,涉及肿瘤疾病、免疫性疾病及神经系统等多个领域,但其靶点相对集中,同质化严重。本文主要介绍用于治疗肿瘤的单克隆抗体药物,根据靶点介绍其抗肿瘤的机制及临床应用。

1 靶向细胞膜抗原的单克隆抗体

1.1 CTLA-4抗体

细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4(cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4)又名CD152,是T细胞表达的膜蛋白,对T细胞增殖起负调节作用,属于免疫球蛋白超家族成员。T细胞表面的共刺激分子CD28与抗原呈递细胞上的CD80(B7-1)、CD86(B7-2)结合,促进T细胞的活化和增殖^[4]。T细胞及调节性T细胞(regulatory T cells, Treg)表面的CTLA-4在正常情况下可以防止T细胞过度增殖;但是在肿瘤环境中,CTLA-4竞争性结合CD80,导致T细胞活性下调,增加了Treg细胞介导的免疫抑制作用,抑制T细胞对肿瘤细胞的杀伤作用^[5]。靶向CTLA-4的单抗可解除其对CD28-CD80/CD86的竞争性阻断,恢复T细胞活性。

药融云数据库(www.pharmexcloud.com)显示,

全球有80种靶向结合CTLA-4的药物处于研发中,其中79种可应用于肿瘤治疗领域,适应症包括黑色素瘤、间皮瘤、转移性膀胱癌、转移性非小细胞肺癌、鼻咽癌、直肠癌、胆管癌、胆道癌、肾细胞癌、软组织肉瘤、阴道癌及子宫肿瘤等多种疾病。

伊普木单抗(Ipilimumab,商品名Yervoy)是目前靶向CTLA-4的唯一上市药,伊普木单抗是全人源化单克隆抗体药物,于2011年先后被FDA及欧洲药物管理局批准用于黑色素瘤的治疗^[6]。之后,FDA陆续批准伊普木单抗用于术后复发皮肤癌及联合纳武单抗用于微卫星不稳定性/缺陷错配修复(MSI-H/dMMR)转移性结直肠癌的治疗。在一项Ⅲ期临床试验CheckMate743研究中,伊普木单抗联合纳武单抗治疗恶性间皮瘤的效果也得到了证实^[7]。Peters等^[8]在2021年更新了三年的随访结果,数据显示,伊普木单抗联合纳武单抗治疗恶性间皮瘤患者的三年生存率为23%,化疗三年生存率为15%,相较于化疗,接受联合免疫治疗的患者显示出更长的生存期。除抗体间的联合治疗外,伊普木单抗联合其他治疗方法的研究也在进行中。一项处于临床Ⅰ/Ⅱ期的试验(NCT04635735)正在探索经过化疗联合异基因造血干细胞移植治疗之后再给予伊普木单抗治疗是否具有更好的多发性骨髓瘤治疗效果。

替西木单抗(Tremelimumab)作为同样靶向CTLA-4的单克隆抗体,其联合纳武单抗治疗非小细胞肺癌(non-small-cell lung cancer, NSCLC)正处于临床Ⅱ期试验中(NCT02888743)。数据显示,NSCLC患者对替西木单抗-纳武单抗联合治疗具有良好的耐受性,不良反应多为3级:贫血、呼吸困难、头痛、腹泻、腹痛、结肠炎及低钠血症等^[9]。

1.2 PD-1和PD-L1抗体

程序性死亡受体1(programmed cell death protein 1, PD-1)又名CD279,是位于T细胞上的抗原之一,属于免疫抑制分子,通过促进淋巴结中抗原特异性T细胞的凋亡或者抑制Treg细胞的凋亡来抑制自身免疫。程序性死亡配体1(programmed cell death ligand 1, PD-L1)又名CD274,位于肿瘤细胞表面,与PD-1结合后传导抑制性信号,使

CD8⁺ T细胞活性下降。当PD-1与肿瘤细胞上的PD-L1配体结合时,会启动T细胞程序性死亡,抑制T细胞的激活,使肿瘤细胞获得免疫逃逸。靶向结合PD-1或PD-L1的单克隆抗体可以阻断PD-1/PD-L1结合,激活免疫系统杀伤肿瘤细胞^[10]。

现已有多种PD-1及PD-L1单克隆抗体药物被批准用于黑色素瘤、淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、肝癌、非小细胞肺癌、尿路上皮细胞癌、急性髓性白血病、间皮瘤、转移性乳腺癌、转移性膀胱癌、骨髓增生异常综合征、直肠癌、肾细胞癌以及晚期实体瘤等疾病的治疗。药智网(www.yaozh.com)数据库显示,靶向PD-1的进口药有4种:帕博利珠单抗(Pembrolizumab,商品名Keytruda)、纳武单抗(Nivolumab,商品名Opdivo)、赛普利单抗(Cemiplimab,商品名Libtayo)和多塔利单抗(Dostarlimab,商品名Jemperli);国产药有7种:信迪利单抗(Sintilimab)、特瑞普利单抗(Toripalimab)、卡瑞利珠单抗(Camrelizumab)、替雷利珠单抗(Tislelizumab)、派安普利单抗(Penpulimab)、赛帕利单抗(Zimberelimab)和2022年3月批准的斯鲁利单抗(Serplulimab)。靶向PD-L1的进口药有3种:阿替利珠单抗(Atezolizumab,商品名Tecentriq)、阿维鲁单抗(Avelumab,商品名Bavencio)和度伐利尤单抗(Durvalumab,商品名Imfinzi);国产药有1种,即恩沃利单抗(Envafolimab)。

其中,帕博利珠单抗在黑色素瘤及NSCLC中具有良好的治疗效果^[11,12]。Hong等^[13]的一项单臂Ⅱ期试验对经过帕博利珠单抗治疗的60名肝癌患者进行了相关分析,通过RNA测序的转录谱发现,帕博利珠单抗治疗有效者表现出T细胞受体信号传导激活及MHC基因的表达,CD8⁺ T细胞数量相应增加;而在无治疗成效的患者体内检测出了CD14⁺和CD16⁺单核细胞及中性粒细胞数量的增加,以及CTNBN1基因突变。这种细胞表达差异可能有利于临床上根据患者的免疫状态,进而实现帕博利珠单抗的精准治疗。除帕博利珠单抗单独治疗外,帕博利珠单抗联合化疗在NSCLC及三阴性乳腺癌等疾病中的治疗效果也得到了认可^[14]。纳武单抗同样是PD-1单克隆抗体药物,于2014年

首次被FDA批准用于黑色素瘤的治疗^[15]。之后,纳武单抗陆续被FDA批准用于NSCLC和晚期肾癌的治疗,以及联合伊普木单抗治疗恶性胸膜间皮瘤^[16]。纳武单抗在胃癌治疗方面的效果也得到了认可,于2021年4月16日被FDA批准用于晚期或转移性胃癌的治疗。纳武单抗是首个获得FDA批准用于胃癌一线治疗的免疫疗法药物,具有良好的应用前景^[17]。

靶向结合PD-L1的药物阿替利珠单抗及度伐利尤单抗对NSCLC及尿路上皮细胞癌等疾病具有良好的治疗效果^[18,19]。Fehrenbacher等^[20]的一项临床Ⅱ期对照试验,比较了阿替利珠单抗与多西他赛化疗对NSCLC患者的治疗效果。数据显示,142名接受阿替利珠单抗治疗的患者总生存期中位数为12.6个月,135名多西他赛治疗的患者总生存期中位数为9.7个月;阿替利珠单抗组发生的不良反应事件为16例(11%),多西他赛组为52例(39%)。说明相较于多西他赛化疗,阿替利珠单抗具有更好的治疗效果的同时也具备较好的安全性。阿替利珠单抗联合治疗NSCLC也处于研究中,一项临床Ⅲ期随机试验(NCT03456063)正在评估阿替利珠单抗联合铂类化疗辅助治疗在Ⅱ期、ⅢA期或ⅢB期NSCLC患者中的疗效和安全性^[21]。

PD-L1单抗与PD-1单抗作用机制相似,均是通过阻断PD-1/PD-L1结合,进而解除免疫抑制,恢复T细胞活性,从而达到治疗疾病的目的。但相较于PD-L1单抗,PD-1单抗还可以与其配体PD-L2结合。PD-L2主要在B细胞、巨噬细胞和树突状细胞表面表达,虽然PD-L2的亲合力比PD-L1高,但其主要与炎症及自身免疫性疾病有关,在肿瘤免疫中的作用远低于PD-L1。有研究发现,可能正是由于PD-L1单抗保留了PD-L2的功能,PD-L1单抗发生的不良事件的概率要小于PD-1单抗治疗,其中在肺炎发病率上两者数值相差较大^[22,23]。由于PD-1单抗与PD-L1单抗作用机制相似,当患者对PD-1单抗出现耐药反应时,给予PD-L1抗体治疗是否可解决耐药危机引发了科学家们的思考。Singh等^[24]的一项研究发现,对纳武单抗耐药患者给予阿替利珠单抗治疗后,患者病情持续缓解且未出

现副作用。虽然Singh的研究中样本量过少,其论点还需要更多的数据支撑,但此成功案例为开发其他单克隆抗体药物、对已经产生耐药反应患者的治疗提供了思路。

1.3 CD47抗体

CD47是一种具有5个跨膜域的跨膜糖蛋白,相较于正常组织细胞,CD47在肺癌、结肠癌、肾癌等癌细胞表面表达水平更高^[25]。研究发现,CD47可与巨噬细胞表面的信号调节蛋白 α (signal regulatory protein α , SIRP α)结合,CD47-SIRP α 通路可以抑制巨噬细胞的吞噬作用,进而促进癌症的发展^[26]。靶向结合CD47的单克隆抗体可以与SIRP α 竞争性结合CD47,阻断CD47-SIRP α 通路,从而恢复巨噬细胞的吞噬作用,达到抗肿瘤的目的。

CD47单抗适应症包括:骨髓增生异常综合征、弥漫性大B细胞淋巴瘤、转移性乳腺癌、转移性脑癌、多发性骨髓瘤、非霍奇金淋巴瘤及晚期实体瘤等。目前暂无CD47单抗药物的上市信息,但有多种CD47单抗正在研发过程中。

莫洛利单抗(Magrolimab)于2020年获得FDA批准用于治疗骨髓增生异常综合征。然而,CD47在新旧红细胞上也存在差异表达,在旧红细胞上低表达,而在新红细胞上高度表达,CD47-SIRP α 通路在清除机体衰老红细胞中同样发挥重要作用^[27]。因此,在莫洛利单抗的前期研究中,血液毒性曾是研究重点之一。目前,部分莫洛利单抗联合阿扎胞苷的研究被FDA宣布暂停,原因是发现了严重的副作用,推测是阿扎胞苷的联合使用增加了血液毒性^[28]。

来佐利单抗(Lemzoparlimab, TJC4)是我国天镜生物公司研发的CD47抗体,其独特之处在于具有肿瘤强结合能力的同时,与红细胞的结合非常微弱,极大程度上减弱了贫血等血液毒性副作用^[29]。目前,来佐利单抗联合利妥昔单抗/帕博利珠单抗用于治疗淋巴瘤的研究已在美国完成临床I期试验(NCT03934814)^[30]。此外,国外的TTI-621、TTI-622、AO-176及ALX148等,国内的IBI188、IBI322(信达生物)、IMM01、IMM0306(宜明昂科)、HX009(翰思生物)及AK117(康方生物)等

多种CD47抗体也处于临床试验阶段。

1.4 CD19抗体

CD19是一种仅在B细胞上表达的I型跨膜蛋白,在大多数B细胞恶性肿瘤中高度表达,参与B细胞增殖分化及抗体产生^[31]。根据其特异性表达的特点,CD19已经成为B细胞恶性肿瘤的靶向治疗标志物^[32]。

CD19单抗适应症包括急性B淋巴细胞白血病、弥漫性大B细胞淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤等。目前,进口药有6种:博纳吐单抗(Blinatumomab, 商品名Blincyto)、坦息妥单抗(Tafasitamab, 商品名Monjuvi)、英比利珠单抗(Inebilizumab, 商品名Uplizna)、替朗妥昔单抗(Loncastuximab tesirine, 商品名Zynlona)、CTL019(Tisagenlecleucel)和KTE-X19(Brexucabtagene autoleucel);国产药有2种:瑞基奥仑赛(Relmacabtagene autoleucel)和阿基仑赛(Axicabtagene ciloleucel)。其中,博纳吐单抗是双特异性抗体,具有CD3和CD19双重结合位点,使肿瘤细胞通过穿孔素与T细胞膜融合,产生细胞毒性颗粒进而实现肿瘤细胞的裂解,已被FDA批准用于急性B淋巴细胞白血病的治疗。目前,博纳吐单抗联合dasatinib治疗Ph⁺急性淋巴细胞白血病处于临床试验中(NCT03318770)。K-193是中国北京绿竹生物正在研发的同样具有CD3和CD19双结合特性的抗体。目前处于临床I期试验阶段^[33]。

替朗妥昔单抗属于单克隆抗体-药物偶联物,由全人源化的CD19单抗通过缬氨酸-丙氨酸共价连接子偶联细胞毒素SG3199构成。替朗妥昔单抗进入细胞与CD19结合后,缬氨酸-丙氨酸共价连接子会被蛋白酶降解,通过释放SG3199与DNA结合诱导肿瘤细胞死亡^[34]。替朗妥昔单抗于2021年4月被FDA批准用于B细胞淋巴瘤的相关治疗^[35]。Hamadani等^[36]的一项已完成的I期临床试验(NCT02669017)表明,替朗妥昔单抗对复发/难治性B细胞非霍奇金淋巴瘤具有显著的抗肿瘤活性及安全性,不良反应多为可接受的恶心、水肿及贫血等,即将开展II期临床试验研究。

CTL019(Tisagenlecleucel)则属于嵌合抗原受体T细胞免疫疗法(chimeric antigen receptor T-cell immunotherapy, CAR-T),通过基因工程修饰T细

胞表面抗原受体,使其具备靶向识别并结合肿瘤细胞表面CD19的能力,进而发挥T细胞的杀伤作用^[37]。此外,Tecartus、Breyanzi、KTE-X19、FCTX-CL-19-1、AT101及JWCAR-029(明聚生物)等均属于CAR-T疗法。

1.5 CD20抗体

CD20是存在于B淋巴细胞表面的分子标志物,参与B细胞的增殖分化,分布于从前B细胞阶段开始的未成熟B细胞到成熟B细胞,当B细胞分化为浆细胞时,CD20消失^[38]。CD20单抗适应症包括B淋巴细胞瘤、慢性淋巴细胞白血病、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、多发性骨髓瘤及肾病综合征等。进口药有3种:利妥昔单抗(Rituximab,商品名Ristova)、奥法妥木单抗(Ofatumumab,商品名Arzerra)和奥妥珠单抗(Obinutuzumab,商品名Gazyva)。

利妥昔单抗于1997年由FDA批准用于B细胞淋巴瘤的治疗,属于嵌合抗体,具备小鼠的可变区和人Fc区^[39]。其通过补体依赖的细胞毒作用和抗体依赖的细胞毒作用达到杀伤肿瘤细胞的效果。基于利妥昔单抗的良好疗效,奥法妥木单抗和奥妥珠单抗相继问世,分别于2009年和2013年获得FDA批准^[40]。Hong等^[41]比较了利妥昔单抗联合化疗(R-化疗组)与奥妥珠单抗联合化疗(G-化疗组)对中国滤泡性淋巴瘤患者的治疗效果,数据显示,G-化疗组3年总生存率(95.5%)大于R-化疗组(90.2%),两组的不良反应多为3~5级,但G-化疗组发生的不良反应事件少于R-化疗组。该研究提示,奥妥珠单抗联合化疗可以作为中国滤泡性淋巴瘤的治疗选择。

1.6 CD22抗体

CD22是一种特异性表达于B细胞的跨膜蛋白,在成熟淋巴细胞上的表达水平高于前体B细胞。CD22具有参与B细胞间黏附、调节B细胞的存活以及调节B细胞受体信号传导等功能^[42]。CD22抗体适应症包括急性淋巴细胞白血病、急性B淋巴细胞白血病、慢性粒细胞白血病等。进口药有2种:奥加伊妥珠单抗(Inotuzumab ozogamicin,商品名Besponsa)和帕舒托-莫塞妥莫单抗(Moxetumomab pasudotox,商品名Lumoxiti)。

奥加伊妥珠单抗是一种抗体-药物偶联物,由抗CD22抗体及其携带的calicheamicin共同组成。奥加伊妥珠单抗结合CD22后,calicheamicin作为一种DNA损伤剂在细胞内激活,导致DNA断裂及细胞凋亡^[43]。奥加伊妥珠单抗于2017年获FDA批准上市,用于急性淋巴细胞白血病的治疗。Kantarjian等^[44]的研究表明,奥加伊妥珠单抗治疗复发/难治性B细胞前体急性淋巴细胞白血病的效果优于化疗,但在安全性上,奥加伊妥珠单抗表现出比化疗更强的肝毒性。

帕舒托-莫塞妥莫单抗则是一种重组免疫毒素,是将抗CD22单克隆抗体的Fv片段融合到假单胞菌外毒素A上形成的相对分子质量为38 000的片段,于2018年被FDA批准用于毛细胞白血病的治疗^[45]。帕舒托-莫塞妥莫单抗经静脉注射后可到达所有细胞,选择性地结合CD22后,经细胞内吞使Fv段从复合物中分离,蛋白质羧基末端的REDL序列与KDEL受体结合后,ADP-核糖基化结构域经高尔基体运输到内质网,再由内质网转移到细胞质基质中。ADP-核糖基化结构域一旦进入细胞质基质,毒素就会催化EF-2的ADP核糖基化,使抗凋亡蛋白Mcl-1表达水平下降,从而引起细胞凋亡^[46]。

1.7 CD30抗体

CD30是一种I型跨膜糖蛋白受体,属于肿瘤坏死因子受体(tumor necrosis factor receptor, TNFR)超家族,又名TNFRSF8。CD30在正常细胞内不常见,却在大多数霍奇金淋巴瘤和系统性间变性大细胞淋巴瘤的表面高表达^[47]。CD30L(CD153,又名TNFSF8)是CD30的配体,是一种属于TNF家族的II型跨膜蛋白,兼具膜结合性和可溶性^[48]。有研究表明,CD30与CD30L结合后,通过CD30和TRAF2的相互作用介导了NF-κB通路的激活,进而促进了肿瘤细胞的增殖和抗凋亡^[49]。

CD30单抗适应症包括间变性大细胞淋巴瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、间皮瘤及晚期实体瘤等。目前靶向CD30的上市药只有维布妥昔单抗(Brentuximab vedotin,商品名Adcetris),是一种进口药,属于单克隆抗体-药物偶联物。作用机制为维布妥昔单抗靶向

CD30后, 甲基澳瑞他汀E(monomethyl auristatin E, MMAE)被释放到细胞内与微管蛋白结合, 从而使细胞停滞于G₂/M期, 进而导致细胞凋亡^[50]。除霍奇金淋巴瘤和间变性大细胞淋巴瘤等疾病外, 周围T细胞淋巴瘤、原发性皮肤T淋巴细胞瘤及弥漫性大B细胞淋巴瘤上的CD30表达量也很高, 可以考虑使用CD30靶向药研究其治疗效果^[51]。

1.8 EGFR抗体

人类表皮生长因子受体(human epidermal growth factor receptor, EGFR)又称HER1, 与表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)、转化生长因子 α (transforming growth factor- α , TGF- α)和B细胞生长因子(B cell growth factor, BCGF)等配体结合活化后, 可与HER家族其他成员发生异二聚化, 通过启动级联反应参与信号传递, 参与细胞的生长、分化及迁移等活动^[52]。但在肿瘤细胞表面也存在EGFR, 因而, 阻断EGF及TGF- α 与肿瘤细胞EGFR的结合, 可抑制肿瘤细胞生长。

EGFR单抗适应症包括乳腺癌、转移性食管癌、转移性非小细胞肺癌、转移性胃癌、鼻咽癌及子宫颈癌等。进口药有3种: 西妥昔单抗(Cetuximab, 商品名Erbix)、帕尼单抗(Panitumumab, 商品名Vectibix)和耐妥昔单抗(Necitumumab, 商品名Portrazza)。国产药有1种: 尼妥珠单抗(Nimotuzumab, 商品名泰欣生)。

帕尼单抗是第一个完全人源化的单克隆抗体, 相较于人鼠嵌合体的西妥昔单抗, 其最大程度上减弱了变态反应和过敏反应等, 最常见的副作用为疲惫、腹痛、恶心、呕吐及皮肤疹等^[53]。罗通勇等^[54]发现, 相较于紫杉醇单独治疗, 紫杉醇联合帕尼单抗对复发性或转移性头颈瘤Ⅱ期患者具有更好的治疗效果, 且不良反应发生率低, 可提高患者的生活质量。

1.9 HER2抗体

人类表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)是一种由ERBB基因编码的蛋白质, 参与细胞生长和分化的信号传导途径。相较于正常组织, HER2在乳腺癌、卵巢癌及胃癌中过度表达^[55]。HER2单抗适应症包括乳

腺肿瘤、食道肿瘤、转移性乳腺癌、转移性胃癌、转移性卵巢癌及子宫肿瘤等。进口药有3种: 曲妥珠单抗(Trastuzumab, 商品名Herceptin)、帕妥珠单抗(Pertuzumab, 商品名Perjeta)和玛格妥昔单抗(Margetuximab, 商品名Margenza); 国产药有1种: 维迪西妥单抗(Disitamab vedotin, 商品名爱地希)。

曲妥珠单抗和帕妥珠单抗已被FDA批准用于胃癌和乳腺癌的HER2靶向治疗^[56,57]。曲妥珠单抗的作用机制是Fab段与HER2的胞外区域结合, 通过阻止细胞内酪氨酸激酶的活化从而抑制肿瘤细胞的生长; 同时Fc段与白细胞的Fc γ R结合, 促进细胞因子的释放, 进而杀伤肿瘤细胞^[58]。帕妥珠单抗则是通过与HER2结合, 抑制二聚体的形成, 阻断肿瘤信号传递, 达到抑制肿瘤生长的目的^[59]。研究显示, 相较于单一疗法, 曲妥珠单抗联合化疗呈现出了更好的治疗效果^[60,61]。曲妥珠单抗和帕妥珠单抗双靶向联合化疗也有较好的研究前景^[62]。

维迪西妥单抗是由中国荣昌生物制药公司自主研发的单克隆抗体-药物偶联物, 于2021年7月2日首次获批用于转移性胃癌的治疗。维迪西妥单抗由HER2抗体通过连接子携带MMAE构成, 进入细胞后释放MMAE导致有丝分裂细胞周期停滞, 达到杀伤肿瘤细胞的目的^[63]。维迪西妥单抗治疗晚期胃癌的效果得到了证实, 同时具备良好的安全性, 提示维迪西妥单抗可能是一种治疗晚期胃癌的有效手段^[64]。

1.10 VEGF抗体

血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是一种功能性糖蛋白, 可作用于血管内皮细胞, 与相应的受体结合后引起受体二聚化, 通过信号传导, 刺激血管的生成和促进毛细血管通透性增加^[65]。然而, 肿瘤血管不受控制的生长可以为肿瘤细胞提供营养物质及氧气, 并且有助于肿瘤细胞的转移, 促进癌症的发生发展^[66]。

VEGF单抗适应症包括转移性结直肠癌、转移性胃癌、转移性乳腺癌、转移性卵巢癌、转移性胰腺癌、肝癌、小细胞肺癌、转移性非小细胞肺

癌、胶质瘤、Ⅳ期黑色素瘤及神经纤维瘤2型等。进口药有2种：贝伐珠单抗(Bevacizumab, 商品名Avastin)和阿柏西普(Aflibercept, 商品名Zaltrap)。国产药有2种：QL-1101(2019年12月14上市)和BAT-1706(2021年12月10上市)。

贝伐珠单抗是人源化的单克隆抗体, 通过阻断VEGF与其受体结合, 抑制肿瘤血管的生成^[67]。吴卓琼等^[68]进行了化疗与化疗联合贝伐珠单抗治疗晚期NSCLC的疗效比较。数据显示, 相较于化疗组, 化疗联合贝伐珠单抗组的客观缓解率更高, 两组的不良反应发生率相差无几, 无统计学意义, 说明贝伐珠单抗联合化疗可有助于晚期NSCLC的治疗, 且不会增加不良反应, 此联合治疗手段值得借鉴。

2 靶向结合细胞因子的单克隆抗体药物

炎症因子在肿瘤环境中也发挥了重要的作用, 影响肿瘤发展的全过程及肿瘤治疗^[69]。

2.1 白介素-1 α 抗体

白介素-1 α (interleukin-1 α , IL-1 α)是属于IL-1家族的激活剂细胞因子, IL-1家族主要与先天免疫和炎症有关^[70]。相较于正常人, IL-1 α 在结直肠癌患者体内表达增加。IL-1 α 的基因多态性及其具有促血管生成的功能, 促进了结直肠癌的发生发展^[71]。结直肠癌中的IL-1 α 可直接诱导周围细胞分泌IL-8, IL-8可促进周围血管的生成, 从而进一步增强结直肠癌细胞的生长及其向周围组织渗透^[72]。另外, IL-1 α 可通过NF- κ B途径或在肿瘤微环境中通过上调IL-32、GM-CSF以及CXCL1等促炎因子刺激结直肠癌细胞转移及上皮细胞-间充质转化介质上调^[73,74]。研究表明, 上皮细胞-间充质转化介质上调与结直肠癌患者生存率显著相关^[75]。一种新的IL-1 α 靶向抗体MABp1(Xilonix)正处于Ⅲ期临床试验阶段, 具有较好的安全性和耐受性, 对晚期结直肠癌患者有显著治疗效果^[76]。

2.2 IL-6抗体

IL-6可由T细胞、B细胞、单核细胞、内皮细胞及肿瘤细胞等产生。肺癌、结直肠癌等实体肿瘤也可产生IL-6。IL-6与IL-6R(CD126/gp130)结合后通过STAT3磷酸化促进细胞转化和生长^[77]。

Siltuximab是一种靶向结合IL-6的单克隆抗体, 通过阻断IL-6与IL-6R的结合, 抑制STAT3磷酸化, 达到抑制肿瘤细胞生长的目的。Siltuximab于2014年获FDA批准用于治疗艾滋病病毒阴性及人类疱疹病毒8型阴性的多中心型巨大淋巴结增生症^[78,79]。

3 其他单克隆抗体药物

除上述靶点外, 还有针对其他靶点的单克隆抗体抗肿瘤药。比如靶向CD38的人源化单克隆抗体Isatuximab(多发性骨髓瘤)和Daratumumab(多发性骨髓瘤), 靶向血管内皮生长因子受体2的人源化单克隆抗体Ramucirumab(转移性胃癌), 靶向组织因子的单克隆抗体-药物偶联物Tisotumab vedotin(子宫颈癌), 以及靶向B细胞成熟抗原的单克隆抗体-药物偶联物Belantamab mafodotin(多发性骨髓瘤)等^[80-83]。

4 小结与展望

部分恶性肿瘤发展迅速、早期难以发现以及治疗方法有限, 曾是困扰基础研究和临床治疗的问题; 但随着科学技术的发展, 现在已有多种诊断及治疗方法, 其中, 免疫治疗更是近年来的研究热点。本文总结了部分单克隆抗体药物在临床中的研究进展及相关应用(表1)。

虽然现有的单克隆抗体药物数量有限, 但是单克隆抗体药物的研发备受关注, 将会有更多针对其它靶点的抗体进入临床。此外, 在现有药物基础上做进一步研究既节约了新药的研发时间也为疾病治疗争取了宝贵时间。“旧药新用”和“药物联用”的治疗方法值得进一步深入研究。除了单克隆抗体药物间的联合应用外, 单克隆抗体药物联合化疗等其他治疗方法也有较好的研究前景。本文主要阐述了单克隆抗体在抗肿瘤方面的内容, 但其应用不限于肿瘤的治疗。因为抗体治疗属于精准靶向治疗, 在多种疾病中都有较好的应用前景。

相信在科技更加发达的今天, 随着基础及临床研究的不断深入, 坚持探索免疫系统及免疫相关抗原, 会不断发现新靶点, 将会有更多的靶向药出现, 靶向免疫治疗有望取得新的突破, 在癌症治疗等领域中发挥巨大的价值。

表1 针对不同靶点的单克隆抗体药物

分类	靶点	单克隆抗体药物	应用	现处阶段
靶向细胞膜抗原的单克隆抗体药物	CTLA-4	Ipilimumab	黑色素瘤	已批准
		Tremelimumab	非小细胞肺癌	临床Ⅱ期
	PD-1	Pembrolizumab、Nivolumab、Cemiplimab、Dostarlimab、Sintilimab、Toripalimab、Camrelizumab、Tislelizumab、Penpulimab、Zimberelimab、Serplulimab	黑色素瘤、非小细胞肺癌、鳞状细胞癌、子宫内膜癌、霍奇金淋巴瘤	已批准
	PD-L1	Atezolizumab、Avelumab、Durvalumab、Envafolelimab	转移性膀胱癌、非小细胞肺癌、尿路上皮癌、转移性结直肠癌	已批准
	CD47	Magrolimab	骨髓增生异常综合征	临床Ⅰ期
		Lemzoparlimab	淋巴瘤	临床Ⅰ期
	CD19	Blinatumomab、Tafasitamab、Inebilizumab、Loncastuximab tesirine、CTL019、KTE-X19、Relmacabtagene autoleucel、Axicabtagene ciloleucel	B细胞急性淋巴细胞白血病、弥漫性大B细胞淋巴瘤	已批准
	CD20	Rituximab	B细胞淋巴瘤	已批准
		Ofatumumab	慢性淋巴细胞白血病	已批准
		Obinutuzumab	慢性淋巴细胞白血病、滤泡性淋巴瘤	已批准
	CD22	Inotuzumab ozogamicin、Moxetumomab pasudotox	急性淋巴细胞白血病、毛细胞白血病	已批准
	CD30	Brentuximab vedotin	霍奇金淋巴瘤、系统性间变性大细胞淋巴瘤	已批准
靶向细胞因子的单克隆抗体药物	EGFR	Cetuximab、Panitumumab、Necitumumab、Nimotuzumab	转移性结直肠癌、转移性非小细胞肺癌、鼻咽癌	已批准
	HER2	Trastuzumab、Pertuzumab、Margetuximab、Disitamab vedotin	胃癌、乳腺癌	已批准
	VEGF	Bevacizumab、Aflibercept、QL-1101、BAT-1706	转移性结直肠癌、转移性非小细胞肺癌	已批准
	IL-1a	MABp1(Xilonix)	晚期结直肠癌	临床Ⅲ期
	IL-6	Siltuximab	多中心型巨大淋巴结增生症	已批准

参考文献

- [1] Zhou M, Wang H, Zeng X, et al. Mortality, morbidity, and risk factors in China and its provinces, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*, 2019, 394(10204): 1145-1158
- [2] Trivedi S, Jie HB, Ferris RL. Tumor antigen-specific monoclonal antibodies and induction of T-cell immunity. *Semin Oncol*, 2014, 41(5): 678-684
- [3] 沈倍奋. 肿瘤抗体治疗的历史回顾与展望. *中国药理学与毒理学杂志*, 2016, 30(1): 1-6
- [4] Sakamoto Y, Ishida T, Masaki A, et al. Clinicopathological significance of CD28 overexpression in adult T-cell leukemia/lymphoma. *Cancer Sci*, 2022, 113(1): 349-361
- [5] Kuske M, Haist M, Jung T, et al. Immunomodulatory properties of immune checkpoint inhibitors—more than boosting T-cell responses? *Cancers(Basel)*, 2022, 14(7): 1710
- [6] Eggermont AMM, Hamid O, Long GV, et al. Optimal systemic therapy for high-risk resectable melanoma. *Nat Rev Clin Oncol*, 2022, doi: 10.1038/s41571-022-00630-4
- [7] Scherpereel A, Antonia S, Bautista Y, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab versus chemotherapy for the treatment of unresectable malignant pleural mesothelioma: patient-reported outcomes in CheckMate 743. *Lung Cancer*, 2022, 167: 8-16
- [8] Peters S, Scherpereel A, Cornelissen R, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab versus chemotherapy in patients with unresectable malignant pleural mesothelioma: 3-year outcomes from CheckMate 743. *Ann Oncol*, 2022, 33(5): 488-499
- [9] Schoenfeld JD, Giobbie-Hurder A, Ranasinghe S, et al. Durvalumab plus tremelimumab alone or in combination with low-dose or hypofractionated radiotherapy in meta-

- static non-small-cell lung cancer refractory to previous PD (L)-1 therapy: an open-label, multicentre, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 2022, 23(2): 279-291
- [10] Baek JH. Adrenal insufficiency development during chemotherapy plus anti-programmed death receptor-1 monoclonal antibody (tislelizumab) therapy in patients with advanced gastric cancer: two case reports. *J Yeungnam Med Sci*, 2022, 39(1): 62-66
- [11] Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, et al. Longer follow-up confirms recurrence-free survival benefit of adjuvant pembrolizumab in high-risk stage III melanoma: updated results from the EORTC 1325-MG/KEYNOTE-054 trial. *J Clin Oncol*, 2020, 38(33): 3925-3936
- [12] Gadgeel S, Rodríguez-Abreu D, Speranza G, et al. Updated analysis from KEYNOTE-189: pembrolizumab or placebo plus pemetrexed and platinum for previously untreated metastatic nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 2020, 38(14): 1505-1517
- [13] Hong JY, Cho HJ, Sa JK, et al. Hepatocellular carcinoma patients with high circulating cytotoxic T cells and intra-tumoral immune signature benefit from pembrolizumab: results from a single-arm phase 2 trial. *Genome Med*, 2022, 14(1): 1
- [14] 王文逸, 李道明, 曾铖, 等. PD-1抑制剂Pembrolizumab联合培美曲塞和卡铂对NSCLC患者T淋巴细胞亚群及血清肿瘤标志物的影响. *现代生物医学进展*, 2021, 21(23): 4509-4513
- [15] 代强, 孙充洲, 王帅道, 等. 皮肤恶性黑色素瘤的治疗进展. *医学综述*, 2020, 26(15): 2982-2985, 2991
- [16] 黄亚茹, 孟庆威. 恶性胸膜间皮瘤免疫检查点抑制剂的进展. *中国肺癌杂志*, 2021, 24(6): 441-446
- [17] 夏训明. 美国FDA批准首种用于胃癌一线治疗的免疫疗法药物Opdivo(nivolumab). *广东药科大学学报*, 2021, 37(3): 73
- [18] 熊佳美, 宗欣, 董江萍. FDA批准降低非小细胞肺癌进展风险的治疗药物durvalumab. *中国新药与临床杂志*, 2018, 37(8): 502
- [19] Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL, et al. Non-small cell lung cancer, version 5.2017, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw*, 2017, 15(4): 504-535
- [20] Fehrenbacher L, Spira A, Ballinger M, et al. Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): a multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial. *Lancet*, 2016, 387(10030): 1837-1846
- [21] Gemelli M, Bidoli P, Colanese F, et al. Anti PD-L1 antibody: is there a histologic-oriented efficacy? Focus on atezolizumab in squamous cell non-small cell lung cancer *Front Biosci (Schol Ed)*, 2021, 13(2): 190-201
- [22] Spagnuolo A, Gridelli C. "Comparison of the toxicity profile of PD-1 versus PD-L1 inhibitors in non-small cell lung cancer": is there a substantial difference or not? *J Thorac Dis*, 2018, 10(S33): S4065-S4068
- [23] Pillai RN, Behera M, Owonikoko TK, et al. Comparison of the toxicity profile of PD-1 versus PD-L1 inhibitors in non-small cell lung cancer: a systematic analysis of the literature. *Cancer*, 2018, 124(2): 271-277
- [24] Singh N, Seetharamu N. Complete response with anti-PD-L1 antibody following progression on anti-PD-1 antibody in advanced non-small cell lung cancer. *BMJ Case Rep*, 2020, 13(8): e236101
- [25] Ratnikova NM, Lezhnin YN, Frolova EI, et al. CD47 receptor as a primary target for cancer therapy. *Mol Biol (Mosk)*, 2017, 51(2): 251-261
- [26] Yang K, Xu J, Liu Q, et al. Expression and significance of CD47, PD1 and PDL1 in T-cell acute lymphoblastic lymphoma/leukemia. *Pathol Res Pract*, 2019, 215(2): 265-271
- [27] Burger P, Hilarius-Stokman P, de Korte D, et al. CD47 functions as a molecular switch for erythrocyte phagocytosis. *Blood*, 2012, 119(23): 5512-5521
- [28] Safety concerns prompt pause of magrolimab trials. *Cancer Discov*, 2022, 12(4): 877-878
- [29] 孟甄. 中国毒理学会药物毒理与安全性评价学术大会(2019年)暨粤港澳大湾区生物医药产业第一届高峰论坛论文集: CD47单抗概述及TJC4非临床安全评价简介[C]. 中国毒理学会药物毒理与安全性评价专业委员会: 中国毒理学会, 2019: 183
- [30] 洪倩, 尚颖, 韩莉, 等. CD47免疫功能与靶向药物的研究进展. *军事医学*, 2020, 44(1): 71-76
- [31] Yan L, Qu S, Shang J, et al. Sequential CD19 and BCMA-specific CAR T-cell treatment elicits sustained remission of relapsed and/or refractory myeloma. *Cancer Med*, 2021, 10(2): 563-574
- [32] Roex G, Feys T, Beguin Y, et al. Chimeric antigen receptor-T-cell therapy for B-cell hematological malignancies: an update of the pivotal clinical trial data. *Pharmaceutics*, 2020, 12(2): 194
- [33] 曹庆娟, 张亚宁, 李甜甜, 等. 双特异性抗体的药理学研究进展. *药学进展*, 2021, 45(9): 669-684
- [34] Zammarchi F, Corbett S, Adams L, et al. ADCT-402, a PBD dimer-containing antibody drug conjugate targeting CD19-expressing malignancies. *Blood*, 2018, 131(10): 1094-1105
- [35] 张建忠. 2021年4月FDA批准新药概况. *上海医药*, 2022, 43(5): 81
- [36] Hamadani M, Radford J, Carlo-Stella C, et al. Final results of a phase 1 study of loncastuximab tesirine in relapsed/refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Blood*, 2021,

- 137(19): 2634-2645
- [37] Jain T, Litzow MR. Management of toxicities associated with novel immunotherapy agents in acute lymphoblastic leukemia. *Ther Adv Hematol*, 2020, 11: 2040620719899897
- [38] Frisch ES, Pretzsch R, Weber MS. A milestone in multiple sclerosis therapy: monoclonal antibodies against CD20—yet progress continues. *Neurotherapeutics*, 2021, 18(3): 1602-1622
- [39] Mohammed R, Milne A, Kayani K, et al. How the discovery of rituximab impacted the treatment of B-cell non-Hodgkin's lymphomas. *J Blood Med*, 2019, 10: 71-84
- [40] Pavlasova G, Mraz M. The regulation and function of CD20: an “enigma” of B-cell biology and targeted therapy. *Haematologica*, 2020, 105(6): 1494-1506
- [41] Hong X, Song Y, Shi Y, et al. Efficacy and safety of obinutuzumab for the first-line treatment of follicular lymphoma: a subgroup analysis of Chinese patients enrolled in the phase III GALLIUM study. *Chin Med J (Engl)*, 2021, 135(4): 433-440
- [42] Savoy JM, Welch MA, Nasnas PE, et al. Inotuzumab ozogamicin for the treatment of acute lymphoblastic leukemia. *Ther Adv Hematol*, 2018, 9(12): 347-356
- [43] Lanza F, Maffini E, Rondoni M, et al. CD22 expression in B-cell acute lymphoblastic leukemia: biological significance and implications for inotuzumab therapy in adults. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(2): 303
- [44] Kantarjian HM, DeAngelo DJ, Stelljes M, et al. Inotuzumab ozogamicin versus standard of care in relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia: Final report and long-term survival follow-up from the randomized, phase 3 INO-VATE study. *Cancer*, 2019, 125(14): 2474-2487
- [45] Shah NN, Sokol L. Targeting CD22 for the treatment of B-cell malignancies. *Immunotargets Ther*, 2021, 10: 225-236
- [46] Kreitman RJ, Pastan I. Antibody fusion proteins: anti-CD22 recombinant immunotoxin moxetumomab pasudotox. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(20): 6398-6405
- [47] Berger GK, Gee K, Votruba C, et al. Potential application and prevalence of the CD30 (Ki-1) antigen among solid tumors: a focus review of the literature. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2017, 113: 8-17
- [48] Lobastova L, Lettau M, Babatz F, et al. CD30-positive extracellular vesicles enable the targeting of CD30-negative DLBCL cells by the CD30 antibody-drug conjugate Brentuximab Vedotin. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 698503
- [49] Hu S, Xu-Monette ZY, Balasubramanyam A, et al. CD30 expression defines a novel subgroup of diffuse large B-cell lymphoma with favorable prognosis and distinct gene expression signature: a report from the International DLBCL Rituximab-CHOP Consortium Program Study. *Blood*, 2013, 121(14): 2715-2724
- [50] Velasco R, Domingo-Domenech E, Sureda A. Brentuximab-induced peripheral neurotoxicity: a multidisciplinary approach to manage an emerging challenge in hodgkin lymphoma therapy. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(23): 6125
- [51] Pierce JM, Mehta A. Diagnostic, prognostic and therapeutic role of CD30 in lymphoma. *Expert Rev Hematol*, 2017, 10(1): 29-37
- [52] 杨伟斌, 刘志毅, 曹宽, 等. 表皮生长因子受体家族特点及与肿瘤关系的研究进展. *现代肿瘤医学*, 2019, 27(2): 346-351
- [53] Janani B, Vijayakumar M, Priya K, et al. EGFR-based targeted therapy for colorectal cancer—promises and challenges. *Vaccines (Basel)*, 2022, 10(4): 499
- [54] 罗通勇, 杨华清, 岳胜清, 等. 帕尼单抗和紫杉醇一线治疗复发或转移性头颈肿瘤 II 期患者效果观察. *山东大学耳鼻喉眼学报*, 2019, 33(4): 71-75
- [55] Xu T, Ding H, Vorobyeva A, et al. Drug conjugates based on a monovalent affibody targeting vector can efficiently eradicate HER2 positive human tumors in an experimental mouse model. *Cancers (Basel)*, 2020, 13(1): 85
- [56] Gürbüz M, Akku E, Sakin A, et al. Combination of trastuzumab and taxane-containing intensified chemotherapy in first-line treatment of HER2-positive advanced gastric cancer. *Tumori*, 2021, 107(5): 416-423
- [57] Liu SN, Lu T, Jin JY, et al. Impact of dose delays and alternative dosing regimens on pertuzumab pharmacokinetics. *J Clin Pharmacol*, 2021, 61(8): 1096-1105
- [58] Vernieri C, Milano M, Brambilla M, et al. Resistance mechanisms to anti-HER2 therapies in HER2-positive breast cancer: current knowledge, new research directions and therapeutic perspectives. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2019, 139: 53-66
- [59] Hao Y, Yu X, Bai Y, et al. Cryo-EM structure of HER2-trastuzumab-pertuzumab complex. *PLoS One*, 2019, 14(5): e0216095
- [60] 孙宏建. 曲妥珠单抗联合ECF方案对HER2阳性局部进展期胃癌患者CEA、CA199、CA724水平的影响. *吉林医学*, 2022, 43(2): 435-437
- [61] 王燕艳, 郭联斌, 谭世余. 曲妥珠单抗联合FOLFOX方案治疗HER-2阳性晚期胃癌的疗效及安全性研究. *现代医学*, 2019, 47(2): 170-174
- [62] 马祥敏, 张香梅, 周新平, 等. 曲妥珠单抗和帕妥珠单抗联合化疗对HER2阳性乳腺癌新辅助治疗的真实世界研究. *肿瘤防治研究*, 2022, 49(1): 46-52
- [63] Yu J, Fang T, Yun C, et al. Antibody-drug conjugates

- targeting the human epidermal growth factor receptor family in cancers. *Front Mol Biosci*, 2022, 9: 847835
- [64] Dai L, Jin X, Wang L, et al. Efficacy of Disitamab Vedotin in treating HER2 2+/FISH- gastric cancer. *Onco Targets Ther*, 2022, 15: 267-275
- [65] 张金华, 田园, 杨晓萍. 肿瘤血管新生及中医药抗肿瘤血管新生的研究进展. *新医学*, 2022, 53(1): 18-21
- [66] Apte RS, Chen DS, Ferrara N. VEGF in signaling and disease: beyond discovery and development. *Cell*, 2019, 176(6): 1248-1264
- [67] Saleem T, Qurashi H, Jamali M, et al. Biosimilars as a future, promising solution for financial toxicity: a review with emphasis on bevacizumab. *Cureus*, 2020, 12(7): e9300
- [68] 吴卓琼, 黄洁丽, 吴义波, 等. 贝伐珠单抗联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌的临床效果. *中外医学研究*, 2022, 20(9): 24-27
- [69] Crusz SM, Balkwill FR. Inflammation and cancer: advances and new agents. *Nat Rev Clin Oncol*, 2015, 12(10): 584-596
- [70] Dinarello CA. Overview of the IL-1 family in innate inflammation and acquired immunity. *Immunol Rev*, 2018, 281(1): 8-27
- [71] Xia H, Chen Y, Meng J, et al. Effect of polymorphism on IL1A to cancer susceptibility: Evidence based on 34,016 subjects. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2019, 47(1): 3138-3152
- [72] Youssef HMK, Radi DA, Abd El-Azeem MA. Expression of TSP50, SERCA2 and IL-8 in colorectal adenoma and carcinoma: correlation to clinicopathological factors. *Pathol Oncol Res*, 2021, 27: 1609990
- [73] Cheng KJ, Mejia Mohammed EH, Khong TL, et al. IL-1 α and colorectal cancer pathogenesis: enthralling candidate for anti-cancer therapy. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2021, 163: 103398
- [74] Grigaitis P, Jonusiene V, Zitkute V, et al. Exogenous interleukin-1 α signaling negatively impacts acquired chemoresistance and alters cell adhesion molecule expression pattern in colorectal carcinoma cells HCT116. *Cytokine*, 2019, 114: 38-46
- [75] Zhuo C, Wu X, Li J, et al. Chemokine (C-X-C motif) ligand 1 is associated with tumor progression and poor prognosis in patients with colorectal cancer. *Biosci Rep*, 2018, 38(4): BSR20180580
- [76] Hickish T, Andre T, Wyrwicz L, et al. MABp1 as a novel antibody treatment for advanced colorectal cancer: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol*, 2017, 18(2): 192-201
- [77] 柳辉, 郭乐, 丁淑琴, 等. IL-6/STAT3信号通路 with 肝癌研究进展. *中国免疫学杂志*, 2021, 37(13): 1656-1662
- [78] Cohen PR, Nikanjam M, Kato S, et al. Afebrile pneumonia in a patient with multicentric castlemans disease on Siltuximab: infection without fever on anti-interleukin-6 therapy. *Cureus*, 2020, 12(7): e8967
- [79] Zhong H, Davis A, Ouzounova M, et al. A novel IL6 antibody sensitizes multiple tumor types to chemotherapy including trastuzumab-resistant tumors. *Cancer Res*, 2016, 76(2): 480-490
- [80] Desantis V, Savino FD, Scaringella A, et al. The leading role of the immune microenvironment in multiple myeloma: a new target with a great prognostic and clinical value. *J Clin Med*, 2022, 11(9): 2513
- [81] Li LL, Peng Z, Hu Q, et al. Berberine retarded the growth of gastric cancer xenograft tumors by targeting hepatocyte nuclear factor 4 α . *World J Gastrointest Oncol*, 2022, 14(4): 842-857
- [82] Song X, Li R, Wang H, et al. Tisotumab vedotin for the treatment of cervical carcinoma. *Drugs Today (Barc)*, 2022, 58(5): 213-222
- [83] Ketchum EB, Clarke A, Clemmons AB. Belantamab mafodotin-blmf: a novel antibody-drug conjugate for treatment of patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *J Adv Pract Oncol*, 2022, 13(1): 77-85