

# 抗体-药物偶联物在实体瘤治疗中的临床研究进展

邹方文\*, 马进安#, 周冬爱(中南大学湘雅二医院肿瘤科, 长沙 410011)

中图分类号 R969;R73 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)10-1406-04  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.10.34

**摘要** 目的:为进一步研究抗体-药物偶联物(ADCs)在实体瘤中的应用提供参考。方法:以“抗体-药物偶联物”“实体瘤”“Antibody-drug conjugates”“Solid tumor”等为关键词,组合查询PubMed、EMbase、中国期刊全文数据库、中国生物医学文献数据库和万方数据库中1999—2014年ADCs在实体瘤中的应用相关文献,对其研究现状及在实体瘤中的应用情况进行总结归纳。结果与结论:共获得文献1 059条,其中有效文献30条。ADCs是一类高效且特异性强的肿瘤靶向药物,由特异性抗体、细胞毒性药物通过链分子连接而成,既可提高肿瘤治疗的选择性、降低药品不良反应,又可应对单抗和化疗的耐药性问题。已有3种ADCs药物上市,其中Mylotarg和Adcetris应用于急性髓性白血病、淋巴瘤等血液系统肿瘤,2013年上市的Kadcyla是第一个治疗实体瘤的ADCs;目前有AMG595、SGN-75、IMGN901、PSMA-ADC、MEDI-547等多种ADCs处于I~II期临床试验阶段,应用于乳腺癌、肺癌、前列腺癌、黑色素瘤等实体瘤,并取得了显著的临床效果,成为未来实体瘤治疗的新趋势。

**关键词** 靶向治疗;抗体-药物偶联物;实体瘤;Kadcyla

在肿瘤治疗中,小分子化疗药物虽然具备对肿瘤细胞的高度杀伤力,却因靶向性较差,往往引起严重的副作用。单克隆抗体虽具有良好的靶向性,但抗肿瘤活性较弱,使用剂量较大。抗体-药物偶联物(Antibody-drug conjugates, ADCs)是一类新型、高效的兼具上述两种药物特性的靶向治疗药物。其以抗体为载体,通过偶联剂与细胞毒性药物连接,利用抗体特异性将其送至靶细胞,从而达到抗肿瘤作用<sup>[1]</sup>。但由于抗体分子质量较大而穿透性较差,难以穿过结缔组织达到实体瘤部位,因此在研的ADCs更多地集中于血液系统肿瘤治疗。目前,美国FDA已批准3种ADCs上市:2003年上市的Mylotarg(已退市)和2011年上市的Adcetris用于治疗急性髓性白血病、淋巴瘤等血液系统肿瘤;2013年上市的Kadcyla(通用名为Ado-trastuzumab emtansine, T-DM1)用于治疗人类表皮生长因子(Human epidermal growth factor, EGF)受体2(Her-2)阳性同时对曲妥珠单抗(Trastuzumab)和紫杉醇有抗药性的晚期或转移性乳腺癌患者,是第一个治疗实体瘤的ADCs<sup>[2]</sup>。目前,也有多种应用于实体瘤的ADCs处于I~II期临床试验阶段,是未来实体瘤靶向治疗的新趋势。ADCs抗体靶点选择为肿瘤细胞特异性表达或过度表达的抗原,是ADCs成功的关键。笔者以“抗体-药物偶联物”“实体瘤”“Antibody-drug conjugates”“Solid tumor”等为关键词,组合查询PubMed、EMbase、中国期刊全文数据库、中国生物医学文献数据库和万方数据库

1999—2014年ADCs在实体瘤中应用的相关文献,共获得文献1 059条,其中有效文献30条。本文以抗体靶点为切入点阐述ADCs的最新临床研究进展。

## 1 以表皮生长因子受体家族为靶抗原

表皮生长因子受体(EGFR)主要位于细胞质膜上,属于酪氨酸激酶家族受体的一员,EGF等配体激活EGFR后通过二聚化引发胞内域形成酪氨酸激酶活性,并进一步激活下游的细胞信号传导通路,完成跨膜信号转导过程。EGFR是表皮肿瘤治疗的重要靶点。

### 1.1 以Her-2为靶抗原

Her-2是具有酪氨酸激酶活性的跨膜蛋白质,Her-2基因扩增或过度表达是乳腺癌的不良预后因素,也预示对化疗药物和内分泌治疗药物出现耐药。因此,Her-2成为乳腺癌靶向治疗的理想靶点。同时,Her-2在卵巢癌、胃癌、肺癌、前列腺癌中均存在不同程度的过度表达。

T-DM1由人源化抗Her-2免疫球蛋白(Ig)G1单克隆抗体曲妥珠单抗与美登素衍生物DM1(美登素的一个亚型)通过N-顺丁烯二酰亚甲胺环己烷-1-羧酸(MCC)偶联而成。2013年2月22日T-DM1由美国FDA批准上市,用于治疗Her-2阳性同时对曲妥珠单抗和紫杉醇有抗药性的晚期或转移性乳腺癌患者<sup>[3]</sup>。T-DM1作为第一个治疗实体瘤的ADCs,改变了ADCs只能治疗血液系统疾病的观点。

- [25] 厉从雷.明胶在生物医用材料中的应用[J].明胶科学与技术,2013,33(2):85.  
[26] 李亚冰,周本杰.中药软胶囊制剂处方筛选与稳定性研究进展[J].中国药师,2010,13(5):731.  
[27] 杨旭,孙颖,郭军.浅谈中药软胶囊制剂的研究[J].黑龙江

\* 硕士研究生。研究方向:肿瘤靶向治疗。电话:0731-85295230。  
E-mail:zndxbsmail@163.com

# 通信作者:副教授,硕士。研究方向:肿瘤靶向治疗。电话:  
0731-85295230。E-mail:majinancs@hotmail.com

医药,2010,23(4):590.

- [28] 白冰.中药软胶囊研究概述[J].黑龙江医药,2010,23(2):262.  
[29] 王晨,杜茂波,李爱玲,等.软胶囊明胶囊壳老化机理浅析[J].明胶科学与技术,2012,32(01):1.  
[30] 李启照.浅谈中药软胶囊制剂研究概况[J].现代企业教育,2010(6):73.

(收稿日期:2014-08-04 修回日期:2014-12-08)

(编辑:杨小军)

2010年开始的一项 I 期临床试验<sup>[4]</sup>,明确了 Kadcyla 的剂量限制性毒性(DLT)为 4.8 mg/kg,最大耐受剂量(MTD)为 3.6 mg/kg,其最常见的不良反应分别为血小板减少、氨基转移酶升高、乏力、贫血以及呕吐。另外一项 I 期试验也得出了相似的结论,该试验有 10 例转移性乳腺癌患者入组,试验分为 3 个不同剂量:1.8、2.4、3.6 mg/kg,最终确定 3.6 mg/kg 为最大耐受剂量;发现的主要不良反应为呕吐、乏力、关节痛、血小板减少以及氨基转移酶异常等<sup>[5]</sup>。2011 年,针对 T-DM1 进行的 2 项大型 II 期临床试验,分别入组既往接受过多线治疗或接受过曲妥珠单抗以及拉帕替尼治疗的转移性乳腺癌患者 112 例和 110 例,按每 3 周剂量 3.6 mg/kg,静脉给药。结果显示,其客观缓解率(ORR)分别为 25.9% 和 34.5%,中位无进展生存期(PFS)分别为 4.6 个月和 6.9 个月<sup>[6-7]</sup>。随后进行的一项随机、多中心、II 期临床研究,在 Her-2(+)乳腺癌患者中评价 T-DM1 对比曲妥珠单抗+多西他赛的疗效和安全性。2013 年公布了该研究的相关数据:T-DM1 组的中位 PFS 为 14.2 个月,对照组为 9.2 个月[风险比(HR):0.59,  $P=0.035$ ]。T-DM1 组的耐受性更优( $\geq$  III° 不良反应发生率较低,为 46.4% vs. 89.4%)。同时,T-DM1 组的中位症状恶化时间延长,为 7.5 个月 vs. 3.5 个月(HR:0.58,  $P=0.022$ )<sup>[8]</sup>。2013 年进行的一项 III 期临床研究(EMILIA)<sup>[9]</sup>结果也表明,T-DM1 单药组与拉帕替尼联合卡培他滨组的中位 PFS 分别为 9.6 个月 vs. 6.4 个月[HR:0.65, 95% 置信区间(CI)为 0.55%~0.77%,  $P<0.001$ ],中位生存期分别为 30.9 个月 vs. 25.1 个月(HR:0.68, 95% CI 为 0.55%~0.85%,  $P<0.001$ ),中位症状恶化时间分别为 7.1 个月 vs. 4.6 个月(HR:0.80,  $P=0.012$ ),客观有效率分别为 43.6% vs. 30.8% ( $P<0.001$ ),III°/IV° 不良反应发生率分别为 41% vs. 57% ( $P<0.001$ )。这些结果均显示,T-DM1 优于单药化疗加抗 Her-2 靶向治疗。2013 年 2 月,美国 FDA 正式批准将 T-DM1 用于治疗 Her-2 阳性晚期乳腺癌患者。目前,另外 2 项 III 期临床试验(MARI-ANNE、TH3RESA)正在进行中,其主要目的是评价 Kadcyla 与曲妥珠单抗、紫杉醇的联合用药效果。

## 1.2 以 EGFR 的 III 型突变体(EGFR-III)为靶抗原

EGFR 在胶质瘤细胞中可出现过表达及多种突变,其中 EGFR-III 是最常见的突变之一。它由 EGFR 蛋白胞外区 2~7 个外显子缺失导致,与肿瘤细胞的化疗抗拒、致癌性、侵袭性等相关。EGFR-III 一般在正常细胞不表达,而在 25% 的恶性胶质瘤中表达,所以 EGFR-III 成为胶质瘤靶向治疗的一种潜在特异靶标<sup>[10]</sup>。AMG595 是人源化的抗 EGFR-III IgG1 单克隆抗体与美登素衍生物 DM1 偶联而成的 ADCs<sup>[11]</sup>,主要用于治疗恶性胶质瘤、间变性星形细胞瘤、多形性胶质母细胞瘤。由 Amgen 公司资助的针对 AMG595 的 I 期临床试验正在进行中,目的在于明确 AMG595 的 DLT 和 MTD。相关数据尚未公布。

## 2 以白细胞分化抗原 CD 分子为靶抗原

白细胞在正常分化的不同谱系和不同阶段以及活化过程中,会呈现不同的细胞表面标志物,即白细胞分化抗原,血液系统的恶性肿瘤细胞会特异性或过量表达某些分化抗原。因而白细胞分化抗原成为血液系统疾病免疫治疗的良好靶点,同时也在一些实体瘤中也广泛应用。

### 2.1 以 CD-70 为靶抗原

SGN-75 是抗 CD-70 的单抗 h1F6 与 Auristatin 单甲基化衍生物 MMAF 偶联形成的 ADCs,用来治疗肾细胞癌(RCC)和非霍奇金淋巴瘤(NHL),目前处于 I 期临床试验阶段。一项入组总数为 26 例(其中 12 例 NHL 和 14 例 RCC)的 I 期临床研究,主要观察了 SGN-75 对 RCC 和 NHL 的抗肿瘤活性以及作为单药使用的安全性、耐受性、药效学。其结果表明,SGN-75 对 RCC 和 NHL 都有明显的抑制作用;给药方式为 3 mg/kg、每 3 周 1 次,或 0.6 mg/kg、每周 1 次。其主要不良反应表现为疲劳(31%)、恶心(23%)、血小板减少(19%)和外周性水肿(13%)<sup>[12]</sup>。另一项 I 期临床试验,主要评估逐渐加大 SGN-75 给药量的抗肿瘤活性和安全性。试验入组了 16 例患者(9 例 RCC 和 7 例 NHL);给药方式为 0.3~2.0 mg/kg、每 3 周 1 次,或 0.3 mg/kg、每周 1 次。结果 9 例 NHL 患者中,1 例部分缓解(PR),3 例病情稳定(SD),5 例病情进展(PD)。SGN-75 的 MTD 仍在试验中,相关数据未见公布<sup>[13]</sup>。

### 2.2 以 CD56 为靶抗原

IMGN901 (Iorvotuzumab mertansine) 是抗 CD56 的单抗 HuN901 与美登素衍生物 DM1 通过可裂解的二硫键连接的微管蛋白偶联形成的 ADCs,主要用于治疗小细胞肺癌、多发性骨髓瘤、卵巢癌、默克尔细胞癌。IMGN901 与卡铂、足叶乙苷联合用药的随机 I 期临床试验 NORTH<sup>[14]</sup>已经在小细胞肺癌中进行,入组所有患者接受 6 个周期标准剂量的卡铂及足叶乙苷化疗,其中 2/3 的患者同时给予 IMGN901,直至肿瘤进展;主要考察 IMGN901 对小细胞肺癌的药效学及毒性反应,其具体结果暂未公布。I 期临床试验阶段中,入组的 28 例多发性骨髓瘤患者,确定了 MTD 为 112 mg/m<sup>2</sup>,且 28 例患者中有 2 例(7%)观察到 CR<sup>[15-16]</sup>。

### 3 以非转移性黑色素瘤糖蛋白 B 为靶抗原

非转移性黑色素瘤糖蛋白 B(Glycoprotein non-metastatic melanoma protein B, GPNMB)是一种存在于黑素体中的特异性结构蛋白,属于 I 型跨膜蛋白,参与了细胞分化、炎症、组织再生,其被证实存在于恶性黑色素瘤、乳腺癌、胶质瘤和肝癌等多种肿瘤细胞中表达上调,与恶性肿瘤的生长、迁移、侵袭和转移有关<sup>[17]</sup>,被认为是恶性肿瘤潜在的治疗靶标。

CDX-011 (Glembatumumab vedotin) 是以抗 GPNMB 人源化 IgG2 抗体 CR011 与 Auristatin 单甲基化衍生物 MMAE 通过缬氨酸-瓜氨酸键偶联而成的 ADCs,用于治疗恶性黑色素瘤和转移性乳腺癌<sup>[18]</sup>,目前已经进入 II 期临床试验阶段。临床前研究中,CDX-011 对 GPNMB 高表达细胞系表现出强大的抗肿瘤活性<sup>[19]</sup>。一项 I/II 期<sup>[18,20-21]</sup>临床试验收集了 117 例不能手术的 III/IV 期恶性黑色素瘤患者,给予每 3 周 1 次、每 3 周 2 次、每周 1 次 3 种不同给药方案。试验结果显示,其 MTD 分别为 1.88、1.5、1.0 mg/kg,最主要的 III°/IV° 不良反应为皮疹(20%)和中性粒细胞减少(15%)。在 MTD 时,其 ORR 分别为 15% (5/34)、33% (2/6)、29% (2/7)。而且,CDX-011 的半衰期较短,为 28 h,提示应给予更频繁的给药方案。观察期间几乎每个患者都出现了脱皮等不良反应,这可能是由于皮肤表达 GPNMB 引起的。2010 年的一项 I/II 期<sup>[22]</sup>临床研究收集了 42 例进展期或转移期乳腺癌患者,提出给予 COX-011 1.88 mg/kg、每周 3 次的治疗方案,其中 34 例 GPNMB 表达阴性的患者 ORR 为 13%,而 GPNMB 表达阳性的 8 例患者 ORR 达 22%,表明

CDX-011 对 GPNMB 表达阳性患者更有效。一项关于 CDX-011 治疗免疫组化检测高表达 GPNMB 的乳腺癌的 II 期临床试验正在进行中。

#### 4 以前列腺特异性膜抗原为靶抗原

前列腺特异性膜抗原(Prostate specific membrane antigen, PSMA)属于 II 型跨膜糖蛋白,位于前列腺上皮细胞表面。PSMA 在正常前列腺以及前列腺增生细胞表面无表达或表达不高,但在前列腺癌细胞中表达明显上调,并且在低分化、进展期、激素难治性及转移性的前列腺癌中表达进一步增高,是前列腺癌诊断和治疗研究的理想靶点。

PSMA-ADC 是以抗 PSMA 人源化 IgG1 抗体 Auristatin 单甲基化衍生物 MMAE 通过缬氨酸-瓜氨酸键偶联而成的 ADCs,用于治疗前列腺癌,目前已经进入 I/II 期临床试验阶段。临床前研究显示,PSMA-ADC 对 PSMA 表达丰富的体外前列腺癌细胞[半数抑制浓度( $IC_{50}$ ) $\leq 0.022$  nmol/L]的杀伤力是无 PSMA 表达癌细胞( $IC_{50} > 30$  nmol/L)的 1 000 倍,显示了强大的抗肿瘤活性<sup>[23]</sup>。一项关于 PSMA-ADC 剂量递增的 I 期临床试验<sup>[24]</sup>,设计了给予紫杉醇耐药的转移性前列腺癌患者每 3 周 1 次的递增剂量。结果有 26 例患者剂量递增至 2 mg/kg 时仍未达到 MTD。12 例接受 1.8 mg/kg 剂量的患者中,有 4 例出现了前列腺特异性抗体(PSA)、循环肿瘤细胞下降和骨疼痛缓解等抗肿瘤活性的证据。而欧洲癌症治疗研究组(EORTC)<sup>[25]</sup>指南确定:MTD 为 2.5 mg/kg,在 DLT 为 2.8 mg/kg 时会出现中性粒细胞减少症和不可逆的肝功能变化剂量。

#### 5 以 EphA2 为靶抗原

EphA2 是 Eph 受体酪氨酸激酶(Receptor tyrosine kinases, RTKs)之一,对调节细胞生长、迁移及血管形成有潜在的作用。而 EphA2 在正常成人组织中表达水平相对较低,过度表达于许多癌症,包括卵巢癌、子宫内膜癌、宫颈癌、恶性黑色素瘤以及胶质瘤<sup>[26]</sup>,是理想的肿瘤治疗靶点。

MEDI-547 是以抗 EphA2 人源化 IgG1 抗体 1C1 与 Auristatin 单甲基化衍生物 MMAF 通过半胱氨酸残基偶联而成的 ADCs,主要用于治疗卵巢癌、子宫内膜癌等妇科肿瘤。抗 EphA2 抗体 1C 在未结合时并无抗肿瘤活性,其目的是用来传递化疗毒性药物。在裸鼠移植瘤模型研究中,MEDI-547 对 EphA2 高表达的肿瘤无明显不良影响,在静脉注射剂量为 1~3 mg/kg 时可观察到 MEDI-547 的抗肿瘤活性<sup>[27]</sup>。2010 年,一项 MEDI-547 治疗子宫内膜癌的临床前研究结果显示,其有强大的抗肿瘤活性<sup>[28]</sup>。体外的细胞毒性检测和细胞凋亡检测结果表明,MEDI-547 对 Hec-1A 和 Ishikawa 子宫内膜癌细胞系均有明显的毒性反应,可促进细胞凋亡。2013 年进行的一项开放性 I 期临床试验<sup>[29]</sup>,入组的 6 例晚期子宫内膜癌患者接受 MEDI-547 0.08 mg/kg、每 3 周 1 次的治疗,目的是评估 MEDI-547 治疗复发性或难治性实体肿瘤的安全性、MTD、药动学与抗肿瘤活性。但研究在第 2 周期时被迫终止,因为患者出现了与治疗相关的出血和凝血功能异常事件(3 例出现大出血,2 例出现鼻衄);6 例患者中,5 例 PD(83.3%),1 例 SD(16.7%);而且血清中 MEDI-547 的浓度迅速下降,治疗 3 d 后下降 70%,在第 2 周期用药前,血清中未发现积累的 MEDI-547。这些结果不支持 MEDI-547 在晚期实体瘤患者中的进一步临床研

究。但仍有相关的临床研究正在进行中,期待其结果。

此外,还有很多 ADCs 在实体瘤中的应用研究处于 I 期临床试验阶段,具体见表 1。

表 1 其余已批准进入 I 期临床研究的 ADCs

靶点	药品名称	细胞毒药物	适应证
黏连蛋白-4	AGS-22M6E	MMAE	实体瘤
Cripto	BIIB-015	美登素 DM4	实体瘤
整合素	IMGN388	美登素 DM4	实体瘤
间皮素	BAY-94-9343	美登素	实体瘤
AGS-16	AGS-16M8F	Auristatin	RCC
NaPi2b	DNIB0600A	Auristatin	卵巢癌、肺癌
CD56	IMGN901-DM1	美登素 DM1	小细胞肺癌、默克尔细胞癌
SLC44A4	ASG-5ME	MMAE	胰腺癌

#### 6 结语

综上,ADCs 具有特异性强、活性高、毒副作用小等特点,能更好地应对单抗和化疗药物的耐药性问题。随着 Adcetris 的成功,靶向治疗无疑迈向了 ADCs 时代;而随着 Kadcyla 的上市,无疑突破了 ADCs 在实体瘤中的应用,成为未来实体瘤治疗的新趋势。但 ADCs 在实体瘤中的应用仍面临很多问题:抗体分子的分子质量大是限制 ADCs 在实体瘤的发展的主要原因,所以生产新型、活性更高、分子质量更小、渗透力更强的单抗是一个重要的课题。如今,抗体片段如 scFv(single chain fragment variable)、Fab、F(ab)'<sub>2</sub>、minibodies、diabodies 等在 ADCs 的设计中得到了广泛应用<sup>[30]</sup>。可以预见,随着医学研究、生物技术的不断发展和完善,ADCs 能更好地发挥其优势,造福人类。

#### 参考文献

- [1] Burke PJ, Toki BE, Meyer DW, *et al.* Novel immunoconjugates comprised of streptonigrin and 17-amino-geldanamycin attached via a dipeptide paminobenzylamine linker system[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2009, 19(10): 2 650.
- [2] Peddi PF, Hurvitz SA. Ado-trastuzumab emtansine (T-DM1) in human epidermal growth factor receptor 2(HER2)-positive metastatic breast cancer: latest evidence and clinical potential[J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2014, 6(5): 202.
- [3] Dawood S, Broglio K, Buzdar AU, *et al.* Prognosis of women with metastatic breast cancer by Her-2 status and trastuzumab treatment: an institutional-based review[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(1): 92.
- [4] Krop IE, Beeram N, Modi S, *et al.* Phase I study of trastuzumab-DM1, an Her-2 antibody-drug conjugate, given every 3 weeks to patients with Her-2-positive metastatic breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(16): 2 698.
- [5] Aogi K, Ando M, Iwata H, *et al.* Phase I study of single agent trastuzumab emtansine in Japanese patients with human epidermal growth factor receptor-2 (Her-2)-positive metastatic breast cancer[J]. *Cancer Res*, 2011, 71(24): 1.
- [6] Burris HA, Rugo HS, Vukelja SJ, *et al.* Phase II study of the antibody drug conjugate trastuzumab-DM1 for the treatment of human epidermal growth factor receptor 2 (Her-2)-positive breast cancer after prior Her-2-directed

- therapy[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(4):398.
- [ 7 ] Krop IE, LoRusso P, Miller KD, *et al.* A phase II study of trastuzumab emtansine in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer who were previously treated with trastuzumab, lapatinib, an anthracycline, a taxane, and capecitabine[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(26):3 234.
- [ 8 ] Hurvitz SA, Dirix L, Kocsis J, *et al.* Phase II randomized study of trastuzumab emtansine versus trastuzumab plus docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(9):1 157.
- [ 9 ] Verma S, Miles D, Gianni L, *et al.* Trastuzumab emtansine for Her-2-positive advanced breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(15):1 783.
- [10] Reardon DA, Groves MD, Wen PY, *et al.* A phase I/II trial of pazopanib in combination with lapatinib in adult patients with relapsed malignant glioma[J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(4):900.
- [11] Mullard A. Maturing antibody-drug conjugate pipeline hits 30[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2013, 12(5):329.
- [12] Thompson JA, Forero-Torres A, Heath EI, *et al.* The effect of SGN-75, a novel antibody-drug conjugate (ADC), in treatment of patients with renal cell carcinoma (RCC) or non-hodgkin lymphoma (NHL): a phase I study[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(12):3 071.
- [13] Tannir NM, Forero-Torres A, Ramchandren R, *et al.* Phase I dose-escalation study of SGN-75 in patients with CD70-positive relapsed/refractory non-hodgkin lymphoma or metastatic renal cell carcinoma[J]. *Invest New Drugs*, 2014, 32(6):1 246.
- [14] Berdeja JG. Lorvotuzumab mertansine: antibody-drug-conjugate for CD56+ multiple myeloma[J]. *Front Biosci: Landmark Ed*, 2014, 19(5):163.
- [15] Chanan-Khan A, Wolf JL, Garcia J, *et al.* Efficacy analysis from phase I study of lorvotuzumab mertansine (IMGN901), used as monotherapy, in patients with heavily pretreated CD56-positive multiple myeloma - a preliminary efficacy analysis[J]. *Blood: ASH Annual Meeting Abstracts*, 2010, 116(3):1 962.
- [16] 林莉, 丁倩, 汤沁, 等. 抗体-药物偶联物及其在恶性血液系统肿瘤治疗中的应用[J]. *药学学报*, 2012, 47(10): 1 287.
- [17] Rose AA, Annis MG, Dong Z, *et al.* ADAM10 releases a soluble form of the GPNMB/Osteoactivin extracellular domain with angiogenic properties[J]. *PLoS One*, 2010, 5(8):e12 093.
- [18] Keir CH, Vahdat LT. The use of an antibody drug conjugate, glembatumumab vedotin (CDX-011), for the treatment of breast cancer[J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2012, 12(10):259.
- [19] Naumovski L, Junutula JR, Pavlick B, *et al.* Glembatumumab vedotin, a conjugate of an antiglycoprotein non-metastatic melanoma protein B mAb and monomethyl auristatin E for the treatment of melanoma and breast cancer[J]. *Curr Opin Mol Ther*, 2010, 12(24):248.
- [20] Hamid O, Sznol M, Pavlick A, *et al.* Frequent dosing and GPNMB expression with CDX-011 (CR011-vcMMAE), an antibody-drug conjugate (ADC), in patients with advanced melanoma[J]. *J Clin Onco*, 2010, 28(13):253.
- [21] Ott PA, Hamid O, Pavlick AC, *et al.* Phase I/II study of the antibody-drug conjugate glembatumumab vedotin in patients with advanced melanoma[J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(32):3 659.
- [22] Saleh M, Bendell J, Rose B, *et al.* Correlation of GPNMB expression with outcome in breast cancer (BC) patients treated with the antibody drug conjugate (ADC), CDX-011 (CR011-vcMMAE) [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(15): 1 095.
- [23] Wang X, Ma D, Olson WC, *et al.* In vitro and in vivo responses of advanced prostate tumors to PSMA ADC, an auristatin-conjugated antibody to prostate-specific membrane antigen[J]. *Mol Cancer Ther*, 2011, 10(9):1 728.
- [24] Petrylak D, Kantoff P, Mega A, *et al.* Prostate-specific membrane antigen antibody drug conjugate (PSMA ADC): a phase I trial in men with prostate cancer previously treated with taxane[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(3): 107.
- [25] 丰雪, 龙亚一, 廖翰, 等. 抗肿瘤抗体-药物偶联物的临床研究进展[J]. *现代生物医学进展*, 2013, 13(16):3 164.
- [26] Walker-Daniels J, Hess AR, Hendrix MJ, *et al.* Differential regulation of EphA2 in normal and malignant cells[J]. *Am J Pathol*, 2003, 162(4):1 037.
- [27] Jackson D, Gooya J, Mao S, *et al.* A human antibody-drug conjugate targeting EphA2 inhibits tumor growth in vivo [J]. *Cancer Res*, 2008, 68(22):9 367.
- [28] Lee JW, Stone RL, Lee SJ, *et al.* EphA2 targeted chemotherapy using an antibody drug conjugate in endometrial carcinoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2010, 16(9):2 562.
- [29] Annunziata CM, Kohn EC, LoRusso P, *et al.* Phase I, open-label study of MEDI-547 in patients with relapsed or refractory solid tumors[J]. *Invest New Drugs*, 2013, 31(1):77.
- [30] 杨波, 汪文静, 李琳丽, 等. 小分子共价抑制剂研究进展[J]. *药学学报*, 2014, 49(2):158.

(收稿日期:2014-06-24 修回日期:2014-11-02)

(编辑:杨小军)