

抗肿瘤单克隆抗体药物的研究进展*

刘文明, 童德文, 李立, 邢明辉, 赵俊

(西北农林科技大学 动物科技学院, 陕西 杨凌 712100)

[摘要] 通过淋巴细胞杂交瘤技术或基因工程技术制备单克隆抗体药物, 已经成为生物制药领域的一个重要方面, 特别是对抗肿瘤单克隆抗体药物的研究已获得重要进展。多年来, 许多研究证实了抗肿瘤单克隆抗体药物的作用, 为其应用于肿瘤治疗提供了重要依据。文章就抗肿瘤单克隆抗体药物的种类、制备、应用及存在问题进行了综述, 并对其应用前景进行了展望。

[关键词] 单克隆抗体; 单克隆抗体药物; 肿瘤

[中图分类号] R979.1

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-9387(2006)08-0044-05

肿瘤是严重危害人和动物生命健康的一类疾病, 攻克肿瘤一直是学者们迫切希望解决的问题。通过对肿瘤发生原因、发病机理等方面的深入研究, 目前已拥有一系列治疗肿瘤的技术, 如外科手术切除、放疗和化疗等, 但这些方法存在治愈率低、药物副作用大等不足, 肿瘤治疗仍然是困扰医学界的一大难题。单克隆抗体(Monoclonal antibody, M ab, 单抗)对相应的抗原具有高度特异性, 可以针对特定的分子靶点制备与之特异性结合的M ab。M ab作为诊断试剂和检测试剂, 近20年来已经在医学和生物学领域得到了广泛应用, 如Feodorova V A等^[1]用鼠疫耶尔森氏菌(*Yersinia pestis*)纤维蛋白酶的M ab和凝固酶M ab在医学诊断方面的应用。单抗治疗剂或称单抗药物(Monoclonal antibody therapeutics)可以用于治疗肿瘤、病毒性感染、心血管病及其他疾患, 其中在治疗肿瘤方面已取得重要进展, 如淋巴白血病的M ab治疗^[2]。1997年以来, Rituxan、Herceptin和M ylotarg在美国相继获准应用于临床肿瘤治疗, M ab药物的研究与开发显示了新的发展势头, 成为生物制药领域的新热点^[3-5]。

1 抗肿瘤M ab 药物的种类

抗肿瘤M ab 药物一般包括2类: 一类是抗肿瘤M ab, 这些M ab所针对的靶点通常为肿瘤细胞表面的肿瘤相关抗原或特定的受体; 另一类是抗肿瘤M ab 偶联物, 或称免疫偶联物(Immunoconjugate),

免疫偶联物由M ab与抗肿瘤物质(放射性核素、毒素和药物)2部分构成, 其中与放射性核素连接者称放射免疫偶联物, 与毒素连接者称免疫毒素, 与药物连接者称化学免疫偶联物。此外, 酶结合M ab偶联物、光敏剂结合M ab偶联物也已进入肿瘤治疗的研究范畴^[6-8]。

1.1 放射免疫偶联物类抗肿瘤M ab 药物

在医学上应用的放射性核素的衰变类型主要为: γ 衰变、 β 衰变、 α 衰变和电子俘获(EC)。 γ 光子射程长, 可用于体外闪烁显像; 最大能量小于2M eV的 β 粒子在组织内的射程为几个毫米到1 cm, 非常适宜于较小肿瘤的治疗, 大多数发射 β 粒子的核素可以方便地从反应堆制备, 并易制成相应的标记化合物, 用于临床治疗; α 粒子穿行的距离短, 通常小于90 μ m, 其半衰期短, 因而未应用到临床; EC产生的俄歇电子穿行距离最短, 一般小于20 μ m。常用的放射性核素有¹⁸⁶Re, ⁶⁷Cu, ¹³¹I, ⁹⁰Y, ²¹²Bi, ²¹³Bi和²¹²Pb等。放射性免疫偶联物利用对肿瘤有特异性亲和力的抗体作为载体, 携带高活性放射性同位素, 进入体内后聚集在肿瘤组织中, 借助放射性同位素的电离辐射效应杀伤肿瘤细胞或抑制其生长, 而且可对抗原表达阴性的肿瘤细胞产生辐射, 以达到治疗肿瘤的目的^[9]。如在前列腺癌治疗中应用最广泛的抗前列腺特异性膜抗原的M ab, 其中CYT-356为最早制备的一种M ab。葛棣等^[10]用⁹⁰Y标记抗肺癌M ab(⁹⁰Y-LC1 IgM), 研究了其局部用药对荷肺癌裸鼠的治

* [收稿日期] 2006-01-13

[基金项目] 国家自然科学基金(30371067); 霍英东教育基金(91033)

[作者简介] 刘文明(1982-), 男, 湖南常德人, 在读硕士, 主要从事动物病理学研究。E-mail: lw m1982_2004@163.com

[通讯作者] 童德文(1967-), 男, 安徽太湖人, 副教授, 博士, 主要从事动物病理学与毒理学研究。E-mail: tdw4114@nw suaf.edu.cn

疗作用,结果显示, ^{90}Y -LC1IgM 可抑制荷肺癌裸鼠的肿瘤生长,证实了 ^{90}Y -LC1IgM 潜在的临床应用价值。由于 ^{90}Y 具有只发射 β 射线,半衰期短(64 h)、对肿瘤细胞杀伤力强、对机体其他部位损害小、对周围环境无污染和衰变后变成的子核Zr 稳定等独特的优点,因此其应用前景广阔^[9,11]。郭文斌等^[12]以 ^{131}I 标记胃癌M ab3H11,对16例胃癌病人术前进行内窥镜下癌灶多点注射治疗,术后标本观察发现,75%(12名病人)的病例出现癌细胞核固缩、碎裂、细胞浆凝固、细胞间质有炎性细胞浸润等变化,这些变化多以中度为主,重度及无变化较少。另外,据Mark S K 等^[13]报道,用 ^{131}I 标记的托西莫M ab对59名非霍奇金淋巴瘤患者进行治疗,结果表明,有42名(71%)患者对放射免疫治疗有反应,其中20名(34%)反应良好。通过随访,这20名患者中有7名保持不复发3~6年,但在进行了自体干细胞移植术后有4名患者复发。其后,Mark S K 等^[14]又用 ^{131}I 标记的托西莫M ab对76名进入III期或IV期的滤泡性淋巴瘤患者进行治疗研究,使用一定的剂量,向全身进行75 cGy的辐射(1周),结果显示,95%的患者对治疗有反应,75%的患者反应良好;5年多的随访记录显示,51%的患者5年内表现正常,且日渐好转,另外57名表现良好的患者中有40名在4.3~7.2年内保持缓和状态。

目前,对放射免疫偶联物类抗肿瘤M ab 药物的研究还处于起步阶段,用药后患者反应良好的比例不是很高,要想达到较为完美的疗效,还需要进行更深入、全面的研究。

1.2 免疫毒素类抗肿瘤M ab 药物

早在20世纪70年代,人们就发现了核糖体失活蛋白有抗肿瘤活性,尤其是II型核糖体失活蛋白,如相思豆毒素、蓖麻毒素和榭寄生毒素等,这些毒素常常被看作是制备免疫毒素类抗肿瘤M ab 药物的首选毒素^[15]。免疫毒素类抗肿瘤M ab 药物对肿瘤细胞表面抗原具有特异的亲和性,可释放毒素到肿瘤细胞而不伤害正常细胞。一旦毒素进入细胞,则通过抑制蛋白合成或改变信号传递途径而杀死肿瘤细胞。蓖麻毒素是一种糖蛋白的异二聚体,分子质量约为6.4 ku,2条多肽链分别称为蓖麻毒素A链(Ricin A chain,RTA)和蓖麻毒素B链(Ricin B chain,RTB)。RTA是活性链,分子质量约为3.2 ku;RTB是结合链,分子质量约为3.4 ku,两者间由二硫链连接,RTA和RTB都有糖基化的侧链^[16]。由于RTB不具有特异性,可引起正常细胞的损伤,且副作用大,因

此限制了其应用。从理论上讲,将B链换成肿瘤特异性的M ab,毒素就能选择性杀死肿瘤细胞,大大减少副作用。詹金彪等^[17]曾将RTA与直肠癌M abHCM-cAb83连结成免疫毒素,在0.1 mol/L乳糖存在下,该免疫毒素对培养的直肠腺癌细胞HR8348具有强烈的杀伤作用,半数致死量为 5×10^{-10} mol/L,而对对照细胞没有影响,说明该免疫毒素不仅具有良好的特异性,且具有强烈的杀伤力。

相思子毒素(Abrin)亦称为相思豆毒素,是从相思子中分离的一种细胞毒性蛋白,是植物毒素中毒性最强的毒素之一。相思豆毒素由A、B 2条链组成,2条链由一个二硫键相联^[18]。相思豆毒素对真核细胞的作用至少分3步:首先是B链结合于细胞膜上的受体;其次完整相思豆毒素或片段跨膜转运进入胞浆;最后通过A链催化失活核糖体,即催化真核细胞核糖体60S大亚基的28SrRNA的第4324位脱嘌呤,使之不与延长因子2结合,从而抑制蛋白质合成过程中多肽链的移位,最终因蛋白质合成障碍导致细胞死亡。相思豆毒素可用于恶性肿瘤的治疗,是一种很有前途的抗癌药物。Wawrzynczak E J等^[19]将人类小细胞肺癌表面抗原的M ab与相思豆毒素A链偶联制成免疫毒素,体外试验表明,10 pmol/L免疫毒素抑制了50%的蛋白质合成,1 nmol/L免疫毒素抑制了99%的蛋白质合成。用完整相思豆毒素制备的免疫毒素比仅用A链制备的免疫毒素毒性更大,但是由于相思豆毒素B链存在非特异性结合,致使使用完整相思豆毒素制备的免疫毒素的应用受到限制。此外,相思豆毒素A链与针对人结肠癌胚抗原产生的M ab偶联制备的免疫毒素,在体内外均显示了高度特异性。该免疫毒素可以有效抑制人结肠癌细胞的增殖,抑制50%的克隆和50%的蛋白质合成所需的免疫毒素浓度分别为0.09和0.06 $\mu\text{g}/\text{mL}$,如果延长免疫毒素的处理时间,克隆抑制率可达到96.3%。此免疫毒素具有很好的靶细胞特异性,对于能分泌结肠癌胚抗原的靶细胞,其毒性是不存在相应抗原的其他细胞的16倍,而且该免疫毒素可以完全杀灭移植于裸鼠体内的结肠癌细胞。由此推测,用相思子毒素A链制备的免疫毒素应用于肿瘤患者可能有较好的效果^[20]。

1.3 化学免疫偶联物类抗肿瘤M ab 药物

化学免疫偶联物类M ab 药物是以抗肿瘤的M ab为载体,特异性地将抗肿瘤药物运送到肿瘤靶细胞,从而达到杀伤肿瘤细胞的目的。阿霉素、丝裂霉素、长春新碱、甲氨嘧啶、氟尿嘧啶、平阳霉素等药

物在化疗中已被广泛应用,常被用作M ab 药物的“弹头”,借助M ab 对肿瘤细胞的高度特异性,能准确地杀灭肿瘤细胞^[21]。林乔等^[22]利用抗人膀胱癌M ab 7A,通过葡聚糖T10为中间介质偶联抗癌药物阿霉素,制备对膀胱肿瘤具有特异性和杀伤性的偶联物,并对其进行细胞试验。结果表明,偶联物导致细胞半数死亡的用量为0.6 μg,而单纯用阿霉素导致细胞半数死亡的用量为1.2 μg,进一步表明偶联物比阿霉素对肿瘤靶细胞具有更强的杀伤作用。可以认为,偶联物发挥作用是通过M ab 与抗原特异性结合后,使靶细胞周围阿霉素的浓度增大,因而杀伤作用更强。

局部注射是提高偶联物在肿瘤内的浓度,从而发挥更好疗效的一种可行途径。王维刚等^[23]以小鼠H22肝癌和裸鼠移植性人HT-29结肠癌为模型,观察抗人肝癌大鼠M ab 3A5与平阳霉素(PYM)偶联物3A5-PYM局部注射的治疗作用,结果表明,M ab 3A5-PYM皮下注射治疗小鼠肝癌H22,药物在肿瘤组织内的浓度较游离PYM高,滞留时间也较长,具有更显著地延长动物生存期的作用。在肿瘤周围注射3A5-PYM治疗裸鼠皮下移植性人HT-29结肠癌,比静脉注射或皮下注射给予3A5-PYM显示更高的抑瘤率。提示M ab 与PYM偶联物在肿瘤的区域性导向治疗中有较好的疗效。

1.4 酶类抗肿瘤M ab 药物

酶类M ab 药物由活化酶-M ab 偶联物和前体药物组成。前体药物是指该药物无治疗活性或仅有较低活性,需在体内经过代谢转化为活化型才能显示出药物活性的药物。将活化酶与M ab 进行偶联,先注入M ab-活化酶偶联物,间隔一定时间后注入前体药物,肿瘤细胞附近的前体药物被酶活化,转变为活化型,从而发挥对肿瘤细胞的杀伤作用。目前,已有多种不同M ab-酶偶联物和相应的前体药物联合使用的报道,包括M ab 与羧肽酶G2偶联物合并苯甲酸氮芥的谷氨酰胺衍生物MMC1, M ab 与羧肽酶A偶联物合并甲氨喋呤-α-丙氨酸, M ab 与碱性磷酸酶偶联物合并磷酸鬼臼乙叉甙或磷酸丝裂霉素, M ab 与β内酰胺酶偶联物合并头孢菌素氮芥, M ab 与胞嘧啶脱氨酶偶联物合并5-氟胞嘧啶, M ab 与β葡萄糖苷酶偶联物合并葡萄糖苷柔红霉素等^[24]。郝晓柯等^[25]为了观察以甲氨喋呤-α-肽为前体药物的酶类M ab 药物对前列腺癌的作用,以甲氨喋呤-α-苯丙氨酸(MTX-α-Phe)和甲氨喋呤-α-精氨酸(MTX-α-Arg)为前体药物,同时以抗人精浆蛋白M ab-羧肽酶A为

偶联物,对前列腺癌荷瘤裸鼠模型进行了肿瘤生长抑制及药物动力学研究。结果显示,治疗组肿瘤生长明显受抑制,裸鼠生存时间延长,生活质量优于单用前体药物组。药物动力学显示,抗人精浆蛋白M ab-羧肽酶A注入72 h后给予前体药物,治疗效果最佳。连彦军等^[26]利用苦杏仁苷作前体药物,台盼蓝拒染法体外观察苦杏仁苷被一种癌胚抗原(CEA) M ab 与β葡萄糖苷酶偶联物活化后,对人大肠癌细胞株LoVo细胞的靶向细胞毒作用。结果表明,苦杏仁苷毒性低,被抗-CEA M ab-β葡萄糖苷酶偶联物活化后,其细胞毒性增加约40倍,对表达CEA的LoVo细胞具有靶向细胞毒作用。酶类M ab 药物治疗法,可能成为一种新的治疗肿瘤方法,从而降低化疗的毒副作用。

1.5 光敏剂类抗肿瘤M ab 药物

光动力学疗法(photodynamic therapy, PDT)作为治疗局部皮肤恶性实体瘤的一种方法表现出十分理想的效果,其利用光敏剂在恶性肿瘤组织内聚集,然后通过合适波长的激光照射产生光化学反应而导致组织损伤。该疗法对早期肿瘤有明显疗效,对晚期肿瘤可以改善体征和症状,提高患者生存质量,甚至使部分病例肿瘤缩小或生存期延长。同时,光动力疗法还可以与放疗、化疗等已有的常规疗法联合应用^[27-28]。刘建源等^[29]将目前常用的光敏剂-血卟啉衍生物(HPD),通过碳二亚胺(EDC)与一种CEA的M ab (C5M ab)偶联,制备HPD-C5M ab 偶联物,并进行体外肿瘤细胞的杀伤试验,结果显示,HPD-C5M ab 免疫偶联物可特异性地杀伤CEA阳性细胞。

2 抗肿瘤M ab 药物的制备

抗肿瘤M ab 药物的制备包括M ab 的制备和M ab 偶联物的制备。抗肿瘤治疗使用的M ab 多为鼠源M ab,一般采用常规的M ab 制备技术制备,即将经处理的目的抗原免疫小鼠细胞融合、筛选及克隆后,再进行M ab 的纯化鉴定,即可得到所需M ab。M ab 偶联物的制备就是将制备得到的M ab 与抗肿瘤药物偶联,根据不同的抗肿瘤药物的结构特性,可以选择2种不同的偶联方法。一是直接交联法,就是将M ab 直接与抗肿瘤药物的活性基团偶联,但这种方法的缺点是1分子M ab 只能携带较少数量的药物分子,并且M ab 的活性会急剧降低,如纪方等^[30]采用EDTA淋洗法从⁹⁰Y发生器上制备游离⁹⁰Y,并用DTPA环酞法将⁹⁰Y标记抗人成骨肉瘤M ab;间接

交联法,即在M ab 与抗肿瘤药物分子之间引入一个中间载体,通过中间载体增加M ab 携带药物量,并能较好地保护偶联物中的M ab 活性,如刘小云等^[31]以胃蛋白酶酶解先除去M ab 中Fc 片段,然后用二巯基苏糖醇(DTT)还原制备M ab Fab 片段,又以葡聚糖T-40(Dextran T-40)为中间载体制备Fab 片段和平阳霉素(PYM)偶联物Fab -PYM。王维刚等^[23]亦以Dextran T-40 为中间载体制备抗人肝癌大鼠M ab 与平阳霉素偶联物。

无论是直接交联法还是间接交联法制备得到的偶联物,都必须测定分析偶联物中M ab 的活性、特异性和药效是否受到破坏,以及M ab 与抗肿瘤药物偶联的稳定性如何,从而保证偶联物的特异性和抗肿瘤作用。

3 抗肿瘤M ab 药物存在的问题及其应用展望

研究和开发M ab 药物的主要目标是预防和治理肿瘤。常规肿瘤治疗药物在杀死肿瘤细胞的同时也破坏了人体正常细胞,而M ab 药物则很好地解决了这一难题。M ab 能识别肿瘤特异抗原或肿瘤相关抗原,使抗肿瘤药物能够选择性地杀伤肿瘤细胞,药物经由静脉注入人体内,药效分子主要集中作用于肿瘤细胞,既增强疗效又可减少对机体的毒副作用,成为人们期望中的理想药物。第一个被美国FDA 批

准用于人肿瘤治疗的基因工程抗体R ituxan,最初用于治疗非霍奇金氏淋巴瘤,总有效率达60%。M ab 药物研究于20世纪90年代进入了一个快速发展阶段,统计资料显示,截止2001年,全球共有11个抗体药物被批准上市;到2004年已达22种,其中以人源化和嵌合抗体为主。进入临床研究的共有123件,其中23件已进入III期临床或新药申报阶段。

M ab 药物存在的一个最关键问题就是人抗鼠抗体(Human-antimouse antibody, HAMA)反应。由于用于临床研究的M ab 药物一般使用鼠源M ab,这不可避免地会引起HAMA 反应,所以尽量避免HAMA 反应这一副作用才是M ab 药物能否真正适合治疗肿瘤性疾病的重点^[32];另外,使用免疫毒素治疗肿瘤最常见的临床副作用是血管渗漏综合征(Vascular leaking syndrome, VLS);部分偶联药物分子质量过大,难于透过毛细血管内皮层和穿过肿瘤细胞外间隙进入肿瘤深部滞留,也是一个急需解决的问题。近些年来,M ab 药物的研究主要是向减轻宿主对外源抗体的排斥,促进抗体人源化,改变抗体的氨基酸序列而增加或降低该抗体的生物学效应,增加抗体的亲和力,制备双特异性抗体,改造抗体重链恒定区以增强抗体功能,以及寻找新的分子靶点(相对特异的肿瘤抗原)等方向发展^[33]。M ab 药物的不断更新,必将为全球的肿瘤患者带来更大的希望。

[参考文献]

- [1] Feodorova V A, Devdariani Z L. Development, characterisation and diagnostic application of monoclonal antibodies against Yersinia pestis fibrinolysin and coagulase[J]. J Med Microbiol, 2000, 49: 261-269
- [2] Hainsworth J D. Monoclonal antibody therapy in lymphoid malignancies[J]. Oncologist, 2000, 5: 376-384
- [3] Dickman S. Antibodies stage a comeback in cancer treatment[J]. Science, 1998, 280: 1196-1197
- [4] Weiner L M. An overview of monoclonal antibody therapy of cancer[J]. Sem in Oncol, 1999, 26: 41-50
- [5] Niculescu-Duvaz I. Technology evaluation: gen tuzumab ozogamicin, celltech group[J]. Curr Opin Mol Ther, 2000(2): 691-696
- [6] Guang Xu, Howard L M. Strategies for enzyme/prodrug cancer therapy[J]. Clinical Cancer Research, 2001(7): 3314-3324
- [7] Napier M P, Shama S K. Antibody-directed enzyme prodrug therapy: efficacy and mechanism of action in colorectal carcinoma[J]. Clinical Cancer Research, 2000(6): 765-772
- [8] Vrouenraets M B, Gerard W M. Targeting of Alumininum (III) phthalocyanine tetrasulfonate by use of internalizing monoclonal antibodies: improved efficacy in photodynamic therapy[J]. Cancer Research, 2001, 61(5): 1970-1975
- [9] 于俊峰,尹端让,汪勇先,等. 用于放免治疗M ab 的研究进展[J]. 核技术, 2002, 25(5): 393-400
- [10] 葛棣,曾亮. 90 Yb标记M abLC1 对荷肺癌裸鼠局部放射免疫治疗[J]. 复旦学报:医学版, 2003, 30(2): 160-163
- [11] Thomas M C, Ying Z L. Therapeutic advantage of ⁹⁰Yttrium-versus ¹³¹Iodine-labeled PAM 4 antibody in experimental pancreatic cancer[J]. Clinical Cancer Research, 2001, 7: 3186-3192
- [12] 郭文斌,姜彦波,姜清华,等. 术前局部注射¹³¹I-3H11 导向治疗胃癌的临床研究[J]. 中国普通外科杂志, 2001, 10(3): 203-205
- [13] Mark S K, Judith E. Radioimmunotherapy with iodine ¹³¹I to situmomab for relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma: updated results and long-term follow-up of the university of Michigan experience[J]. Blood, 2000, 96: 1259-1266
- [14] Mark S K, Melissa T. ¹³¹I-tositumomab therapy as initial treatment for follicular lymphoma[J]. The New England Journal of Medicine,

- 2005, 352(5): 441-449.
- [15] Ramnath V, Kuttan G, Kuttan R. Antitumor effect of a brin on transplanted tumors in mice[J]. *Indian J Physiol Pharmacol*, 2002, 46: 69-77.
- [16] Funatsu G, Funatsu M. Separation of the two constituent polypeptide chains of ricin[J]. *D Agric Boil Chem*, 1977, 11(7): 121-126.
- [17] 詹金彪, 周佩衍. 抗直肠癌免疫HCM cA b83: Ricin 的制备及其特异杀伤作用[J]. *中国免疫学杂志*, 1991, 5(3): 188-189.
- [18] Olsnes S, Sanxlvig K, Eiklid K, et al. Properties and action mechanism of the toxic lectin modeccin: interaction with cell lines resistant to modeccin, a brin, and ricin[J]. *J Supramol Struct*, 1978, 9(1): 15-25.
- [19] Wawrzynczak E J, Witke Z R, Wabel R, et al. Molecular and biological properties of an a brin A chain immunotoxin designed for therapy of human small cell lung cancer[J]. *J Cancer*, 1992, 66: 361-366.
- [20] Tsai L C, Chen Y L, Lee C, et al. Growth suppression of human colorectal carcinoma in nude mice by monoclonal antibody C27-a brin A chain conjugate[J]. *Dis Colon Rectum*, 1995, 38(10): 1067-1074.
- [21] Puja S, Rhona S. Anti-CD74 antibody-doxorubicin conjugate, MMU-110, in a human multiple myeloma xenograft and in monkeys[J]. *Clinical Cancer Research*, 2005, 11: 5257-5264.
- [22] 林乔, 何敏, 李川江, 等. 抗人膀胱癌Mab与阿霉素偶联物的理化特性[J]. *湖北预防医学杂志*, 1997, 8(3): 1-5.
- [23] 王维刚, 徐琳娜, 张胜华, 等. Mab与平阳霉素偶联物对肿瘤的区域性导向实验治疗[J]. *药学学报*, 1997, 32(9): 669-674.
- [24] 王智, 武国军. 抗体导向酶-前药疗法的研究和应用进展[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2000, 7(1): 73-75.
- [25] 郝晓柯, 施溥涛, 张盈华, 等. 前体药物甲氨喋呤- α 肽对前列腺癌动物模型治疗研究[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2000, 7(3): 195-198.
- [26] 连彦军, 陈道达, 许天文, 等. 抗-CEA 单抗- β 葡萄糖苷酶偶联物特异性激活活杏仁苷对LoVo细胞的细胞毒作用研究[J]. *中国普外基础与临床杂志*, 2005, 12(2): 138-141.
- [27] Bown S G, Rogowska A Z. Photodynamic therapy for cancer of the pancreas[J]. *Gut*, 2002, 50: 549-557.
- [28] Alfred M, Florian T. Photosensitization with hemato porphyrin derivative compared to 5-aminolaevulinic acid for photodynamic therapy of esophageal carcinoma[J]. *Ann Thorac Surg*, 2001, 72: 1136-1140.
- [29] 刘建源, 鲁琰. 血卟啉衍生2 癌胚抗原Mab 偶联物抗肿瘤特性的研究[J]. *中华微生物学和免疫学杂志*, 2002, 22(1): 88-91.
- [30] 纪方, 苗积生. ^{90}Y 标记OSM cAb 的研究[J]. *第二军医大学学报*, 2000, 21(2): 162-165.
- [31] 刘小云, 尚伯扬. 应用平阳霉素与Mab Fab 片段偶联物抑制肝癌生长与肿瘤肝转移[J]. *中华医学杂志*, 2001, 81(4): 201-204.
- [32] 王飞, 董军, 黄强, 等. 转基因完全人抗体的制备及其抗肿瘤作用研究[J]. *中华神经外科疾病研究杂志*, 2002, 1(1): 90-91.
- [33] Kim J A. Targeted therapies for the treatment of cancer[J]. *Am J Surg*, 2003, 186(9): 264-268.

Advance on monoclonal antibody therapeutics for tumor

L IU Wen-m ing, TONG De-wen, L IL i, XINGM ing-hui, ZHAO Jun

(College of Animal Science and Technology, Northwest A & F University, Yangling, Shaanxi 712100, China)

Abstract: Monoclonal antibody therapeutics prepared by techniques of lymphocytic hybridoma and gene engineering has been an important role in biotechnological medicines. Especially for tumor, a great deal of progress has been made. The antitumor effects of monoclonal antibody therapeutics have been determined by a lot of researches for several years and provided crucial base for tumor therapy. In the following paper, the types, preparation, usage and limitation of monoclonal antibody therapeutics for tumor were summarized and the application prospect was forecasted.

Key words: monoclonal antibody; monoclonal antibody therapeutics; tumor