

• 综 述 •

靶向尿激酶型纤溶酶原激活物受体的抗肿瘤药物的研究进展

田欢¹, 岳宝森¹, 翟秉涛², 郭东艳², 赵锋^{1*}

1. 西安市中医医院 药剂科, 陕西 西安 710021

2. 陕西中医药大学 秦药特色资源研究与开发国家重点实验室(培育) 陕西省中药基础与新药研究重点实验室, 陕西 咸阳 712046

摘 要: 尿激酶型纤溶酶原激活物受体(uPAR)是一种糖基磷脂酰肌醇锚定的膜蛋白, 已被发现在多种癌细胞中过表达, 这一特性使得 uPAR 成为治疗癌症的一个理想靶标。目前, 多种以 uPAR 为靶点的抗癌药物已被开发, 主要包括多肽、单克隆抗体、配体靶向毒素。此外, uPAR 作为靶点也已在纳米药物递送系统和光热疗法(PTT)/光动力疗法(PDT)中得到应用。因此就靶向 uPAR 的抗肿瘤药物的研究进展做一综述。

关键词: 尿激酶型纤溶酶原激活物受体; 多肽; 单克隆抗体; 纳米药物递送系统; 光热疗法/光动力疗法

中图分类号: R979.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2022)06-1394-09

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.06.041

Research progress on anti-tumor drugs targeting urokinase-type plasminogen activator receptor

TIAN Huan¹, YUE Bao-sen¹, ZHAI Bing-tao², GUO Dong-yan², ZHAO Feng¹

1. Department of Pharmacy, Xi'an Hospital of Traditional Chinese Medicine, Xi'an 710021, China

2. State Key Laboratory of Research & Development of Characteristic Qin Medicine Resources (Cultivation), Shaanxi Key Laboratory of Chinese Medicine Fundamentals and New Drugs Research, Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712046, China

Abstract: Urokinase-type plasminogen activator receptor (uPAR) is a glycosyl phosphatidyl inositol-anchored membrane protein which has been found to be over-expressed in a variety of cancer cells, and this property makes uPAR a promising candidate for cancer treatment. At present, a variety of anti-tumor drugs targeting uPAR have been developed, mainly including peptides, monoclonal antibodies, and ligand-targeted toxins. In addition, uPAR has also been used as a target in nano-drug delivery systems and photothermal therapy (PTT)/photodynamic therapy (PDT). Therefore, this paper reviews the research progress of anti-tumor drugs targeting uPAR.

Key words: urokinase-type plasminogen activator receptor; peptide; monoclonal antibody; ligand-targeted toxin; nano-drug delivery system; photothermal therapy/photodynamic therapy

尿激酶型纤溶酶原激活物受体(uPAR)是一种糖基磷脂酰肌醇锚定的膜蛋白, 由 313 个氨基酸残基组成, 相对分子质量为 $5.5 \times 10^4 \sim 6.0 \times 10^4$, 包含 3 个同源结构域(D1、D2 和 D3)^[1-2], 于 1985 年在人类单核/巨噬细胞样细胞系 U937 上被发现^[3-4]。

uPAR 主要与尿激酶型纤溶酶原激活物(uPA)结合, 将纤溶酶原转化为纤溶酶, 降解多种细胞外基质, 参与机体多种正常生理活动, 如细胞溶解、伤口愈合、胚胎发生和组织重建^[5]。

近 30 多年的研究已表明, uPAR 在肿瘤细胞增

收稿日期: 2022-03-15

基金项目: 陕西省教育厅重点科研计划项目(21JS009); 陕西省科技厅自然科学基金基础研究计划项目(2022JQ-932); 西安市卫生健康委员会项目(SZY202103)

作者简介: 田欢(1992—), 女, 中药师, 硕士, 主要从事中药药理学研究。E-mail: 18149412681@163.com

***通信作者:** 赵锋(1965—), 男, 主任中药师, 硕士研究生导师, 主要从事中药复方制剂及药理学研究。E-mail: zf6369@126.com

殖、凋亡、侵袭和转移、新血管生成、肿瘤细胞多药耐药性、肿瘤预后方面均发挥着重要的作用^[6]。在多种肿瘤细胞上已显示 uPA/uPAR 的特异性结合,能够参与蛋白水解作用,促进肿瘤侵袭和转移。此外,uPAR 与玻连蛋白、整联蛋白、受体酪氨酸激酶[表皮生长因子受体(EGFR)、血小板衍生生长因子受体(PDGFR)、G 蛋白偶联受体(GPCR)、极低密度脂蛋白受体(VLDLR)]等跨膜受体相互作用,能够激活细胞内黏着斑激酶,调节细胞内通路[Ras/丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)、Ras 相关的 C3 肉毒菌毒素底物 1(Rac1)/MAPK、磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)/蛋白激酶 B(AKT)和 Janus 激酶 1(JAK1)],促进肿瘤发生发展^[7-9]。可溶性 uPAR 的 D2-D3 结构域还可以通过其自身的趋化序列 Ser88-Arg-Ser-Arg-Tyr92 与 GPCR 的甲酰肽受体家族成员相互作用,从而导致肿瘤血管的生成^[10]。

uPAR 已被发现在多种癌细胞中过表达,如乳腺癌、前列腺癌、胶质瘤、结直肠癌、子宫内膜癌、膀胱癌、肝癌和黑色素瘤等,而在正常细胞或癌旁组织中表达较低,其过表达预示着肿瘤恶性程度高和预后不良^[11]。uPAR 也已被发现在肿瘤微环境中的基质细胞如血管内皮细胞、肿瘤相关的成纤维细胞和肿瘤相关巨噬细胞上显著高表达^[12-14]。这一特性使得 uPAR 成为治疗癌症的一个理想靶标。针对 uPAR 在恶性肿瘤中的关键作用,近年来研究者们投入大量精力来探寻基于 uPAR 的肿瘤治疗策略。目前,多种以 uPAR 为靶点的抗癌药物如多肽 AE105、ATF、U11、Å6,单克隆抗体 2G10、ATN-658、ATN-615 和配体靶向毒素 DTAT、DTATEGF、DTAT13、eBAT、ATF-SAP 等已被开发。靶向 uPAR 治疗癌症主要包括抑制 uPAR 的活性、阻断 uPA 和 uPAR 的相互作用、抑制 uPAR 与整联蛋白相互作用等。此外,uPAR 作为靶点也已在纳米药物递送系统和光热疗法(PTT)/光动力疗法(PDT)中得到应用。本文就靶向 uPAR 的抗肿瘤药物的研究进展做一综述。

1 靶向 uPAR 的多肽

多种基于抑制 uPA/uPAR 相互作用的靶向多肽已成功用于恶性肿瘤的靶向治疗。AE105(D-Cha-F-s-r-Y-L-W-S)是由 9 个氨基酸组成的多肽,能够高特异性结合 uPAR,是 uPA 与 uPAR 结合的竞争性抑制剂。Knör 等^[15]采用放射性 ²¹³Bi 标记的 DOTA-AE105(3.7 MBq)治疗晚期卵巢癌;Persson

等^[16]采用 ¹⁷⁷Lu 标记的 DOTA-AE105 分别于第 1、7 天给药(18.4±3.1)、(28.3±2.2) MBq,治疗 14 d 后 uPAR 阳性的 HT-29 异种移植瘤模型肿瘤体积、uPAR 阳性的细胞明显减少。Å6(Ac-KPSSPPEE-Am)是一种来源于 uPA 非受体结合区(氨基酸 136-143)的多肽,能够以非竞争性方式抑制 uPA/uPAR 的相互作用。研究表明,Å6(ip, 75 mg/kg, 2 次/d)治疗 6 周能够明显抑制 MDA-MB-231 乳腺癌异种移植瘤模型的生长,减少淋巴结、肝脏和肺部的转移^[17];可以延长原位前列腺癌小鼠的存活率,并减少体内淋巴结转移^[18];Å6(ip, 100 mg/kg, 2 次/d, 治疗 11 d)还能够明显抑制 B16-F10 黑色素瘤细胞的肺转移^[19]。Å6(ip, 75 mg/kg, 1 次/2 d)联用他莫昔芬(ip, 3 mg/kg, 1 次/2 d)治疗 17 d,能够进一步抑制乳腺癌生长、转移和肿瘤血管生成^[20];Å6(ip, 150 mg/kg, 2 次/d, 共 21 d)联用顺铂(ip, 3 mg/kg, 1 次/2 d, 共 9 次)表现出增强的抗胶质母细胞瘤作用和抗血管生成作用^[21]。ATF 是尿激酶的氨基末端片段,具有表皮生长因子样结构域和 kringle 结构域,能够通过与 uPA 竞争性地结合内皮细胞和肿瘤细胞表面的 uPAR,从而发挥抗肿瘤作用。Sun 等^[22]创建了一种融合蛋白 ALV,由 ATF 和 VAS(血管抑素的抗血管生成功能结构域)组成。ALV 由于含有 ATF 部分,可以与肿瘤细胞表面的 uPAR 高亲和力和特异性地相互作用;含有 VAS 部分,能够抑制血管内皮细胞的增殖,从而抑制局部细胞外基质降解和血管生成。ALV(ip, 200 nmol/kg, 100 μL, 共 24 d)在延缓肿瘤生长和延长小鼠生存期方面明显优于 VAS 和 ATF,为肿瘤治疗药物的设计提供了一条新的途径。Hu 等^[23]开发了一种抗体样分子 ATF-Fc,由 ATF 和人 IgG1 Fc 片段连接而成。ATF-Fc(ip, 10 mg/kg, 1 次/2 d, 共 21 d)能够通过破坏 uPA/uPAR 的相互作用,抑制 MCF-7 乳腺癌和 BGC-823 胃癌的生长和转移,并且 ATF-Fc(10 μg)具有抗肿瘤血管生成的作用。Zhou 等^[24]进一步将 ATF-Fc(尾 iv, 10 mg/kg, 1 次/2 d, 共 21 d)和曲妥珠单抗(6 mg/kg, 1 次/周, 共 14 d)联用治疗人表皮生长因子受体-2(HER2)阳性乳腺癌。与单独曲妥珠单抗治疗相比,两药联用能够通过干扰 uPA/uPAR 系统和 HER2 信号通路,更好地抑制 HER2 阳性乳腺癌细胞的生长和转移,因此,同时靶向 HER2 和 uPAR 可能为 HER2 阳性乳腺癌患者提供更有效的治疗方法。此外,低剂量

的 ATF (ip, 100 nmol/kg, 1 次/2 d, 共 21 d) 联用雷公藤甲素 (ip, 100 μg/kg, 1 次/2 d, 共 21 d) 能够通过抑制核因子 κB (NF-κB) 转录活性, 激活 caspase-9/caspase-3 阻滞细胞周期, 抑制 uPAR 介导的信号通路, 抑制肿瘤血管生成, 发挥协同增效作用^[25]。U11 (VSNKYFSNIHW) 也是一种来源于 uPA 中氨基末端生长因子结构域的多肽, 能够通过表位折叠与 uPAR 结合 ($K_d \approx 1.3 \sim 1.4 \mu\text{mol/L}$)^[26]。

2 靶向 uPAR 的单克隆抗体

目前, 多种靶向 uPAR 的抗体也已经被开发, 其能够通过阻断与 uPA 或整联蛋白的相互作用发挥抗肿瘤效果。2G10 是一种能够与 uPAR 高度结合的单克隆抗体 (Fab $K_d = 1 \times 10^{-8}$; IgG $K_d = 2 \times 10^{-12}$), 能够与 uPAR 形成稳定的复合物, 破坏 uPA/uPAR 相互作用。LeBeau 等^[27]研究发现, 高剂量 (30 mg/kg) 的 2G10 IgG 能够阻止三阴性乳腺癌的生长, 并且采用 ¹⁷⁷Lu 标记的 2G10 (75 μCi, 2.5 μg/dose, 第 7、21 天给药) 能够完全消除原位乳腺癌模型的肿瘤; Harel 等^[28]进一步制备了抗体-药物偶联物 2G10-RED-244-MMAE 4 以治疗三阴性乳腺癌, 结果显示, 经 10 mg/kg 2G10-RED-244-MMAE 4 治疗的小鼠肿瘤体积比对照组减小了 93%。ATN-658 是一种人源化的单克隆抗体, 能够以高亲和力 ($K_d \approx 1 \text{ nmol/L}$) 结合 uPAR 的 D2D3 区, 并且与 uPAR 的结合不受 uPA 结合的影响, 主要通过抑制整合素与 uPAR 的相互作用来抑制下游信号通路活化。研究发现, ATN-658 (ip, 10 mg/kg, 2 次/周, 共 28 d) 能够抑制原位胰腺癌的生长[肿瘤抑制率为 (75%±3%)]和肝转移, 并完全抑制腹膜后浸润, 联用吉西他滨 (ip, 15 mg/kg, 2 次/周, 共 28 d) 后肿瘤抑制率更是达到了 (92%±1%)^[29]。ATN-658 (ip, 10 mg/kg, 2 次/周) 还能够明显抑制人结直肠癌在肝脏的生长, 阻止前列腺癌的生长、迁移、侵袭和骨骼转移^[30-31]。此外, ATN-658 (ip, 10 mg/kg, 2 次/周) 能够抑制卵巢癌转移, 减少 uPAR 与 α5-整联蛋白的相互作用, 联用紫杉醇 (0.03 mg/只, 1 次/周, 共 3 周) 的肿瘤抑制率更高^[32]。ATN-658 (ip, 10 mg/kg, 2 次/周, 共 5 周) 还能够显著降低 MDA-MB-231 乳腺癌肿瘤的生长, 并且联用注射用唑来膦酸浓溶液 (ip, 100 μg/kg, 1 次/周) 治疗 10 周能够通过抑制破骨细胞活性, 明显降低乳腺癌引起的骨骼病变^[33]。Li 等^[34]还采用杂交瘤技术制备了单克隆抗体 ATN-615, 该抗体在体外能够

以高亲和力 ($K_d \approx 1 \text{ nmol/L}$) 结合 uPAR, 并且不干扰 uPA 与 uPAR 的结合, 因为 uPA 片段 (ATF) 主要与可溶性 uPAR 的 D1 和 D2 域结合, 而可溶性 uPAR 与 ATN-615 的结合位点是可溶性 uPAR 的 D3 域, 包括线性结合表位 186~192 和残基 217、220、267、269^[35]。

3 基于靶向 uPAR 的配体靶向毒素

配体靶向毒素属于生物工程分子, 是由毒素和连接的靶向组分构成, 一旦配体靶向毒素结合其靶标, 该毒素就会诱导细胞死亡; 双特异性配体靶向毒素能够通过同时靶向细胞上的两种受体发挥治疗作用^[36]。近年来, 多种基于靶向 uPAR 的配体靶向毒素已被研发, 其能够通过靶向 uPAR 并释放毒素, 发挥抗肿瘤作用。

DTAT 是通过将白喉毒素的毒性片段连接到 ATF 上而产生的配体靶向毒素。DTAT 能够有效靶向和杀伤表达 uPAR 的人胶质母细胞瘤细胞系 U118MG、U373MG 和 U87MG ($IC_{50} < 1 \text{ nmol/L}$) 以及急性粒细胞性白血病细胞系 Sig M5、ML17、U937、PER-377、ML2、Mono Mac 6、ML1 细胞 [IC_{50} 分别为 (18±7)、(10±1)、(15±3)、(30±1)、(16±2)、(20±3)、(5±1) pmol/L]; 并且瘤内注射 10、20 μg DTAT (1 次/2 d, 共 5 次) 能够有效抑制 U87MG、U118MG 胶质母细胞瘤的生长^[37-42]。DTATEGF 是由 ATF、EGFR 和白喉毒素构成的配体靶向毒素, 加强对流给药方式瘤内泵入 1 μg DTATEGF 能明显抑制裸鼠脑内胶质瘤生长和新血管的形成^[41]。DTAT13 是一种双特异性免疫配体靶向毒素, 由 ATF、白细胞介素-13 (IL-13) 和白喉毒素构成, 用于脑胶质瘤的治疗。DTAT13 能够同时靶向 uPAR 和 IL-13 受体, 因此对表达 uPAR 和 IL-13 受体的胶质母细胞瘤细胞均具有良好的抗肿瘤效果, U87MG、U373MG、U118MG 的 IC_{50} 分别为 0.23 nmol/L、0.7 pmol/L、0.12 nmol/L; 并且抗 uPAR 和抗 IL-13 的抗体能够阻断其细胞毒性作用, 表明 DTAT13 的抗肿瘤作用通过 DTIL13 和 ATF 蛋白两部分介导; DTAT13 还能够靶向高表达 uPAR 的血管系统, 杀伤 HUVEC 细胞。此外, DTAT13 (10 μg/d, 瘤内注射, 1 次/2 d, 共 5 次) 能够抑制 U373MG 和 U87MG 胶质母细胞瘤模型的生长, 并且毒性低于 DTAT 或 DTIL13^[42-43]。

eBAT (EGFATFKDEL 7mut) 是一种低免疫原性的双特异性配体靶向毒素, 是由靶向 EGFR 的表

皮生长因子部分、针对 uPAR 的 ATF 部分和 C 端具有赖氨酰 - 天冬氨酰 - 谷氨酰胺 - 亮氨酸 (KDEL) 序列的假单胞菌外毒素 A (PE38) 的截短变体构成的双特异性配体毒素 (EGFATFKDEL), 通过突变 PE38 分子上的 7 个 B 细胞免疫优势表位制备而成。eBAT 对胶质母细胞瘤细胞系 (U87MG、U118MG、U373MG 和 T98 细胞)、头颈部鳞状细胞癌 UMSCC-118 细胞和 HUVEC 均表现出良好的抑制作用; eBAT (2 μg /次, 瘤内注射, 4 次/周, 共 5 周) 能够有效抑制 U87MG-luc 胶质母细胞瘤模型的生长; 2 μg eBAT 瘤内注射 4 周还能够明显抑制 UMSCC-11B-luc 头颈部鳞状细胞癌模型的生长; 3 μg eBAT 瘤内注射 8 周还能够明显抑制 MDA-MB-231-luc 乳腺癌模型的生长^[44-45]。eBAT 在体外能够有效地杀死同时表达 EGFR 和 uPAR 的人横纹肌肉瘤细胞系 RD ($\text{IC}_{50}=0.015 \text{ pmol/L}$), 人骨肉瘤细胞系 Saos2 ($\text{IC}_{50}<0.001 \text{ pmol/L}$) 和人卵巢腺癌细胞系 SKOV3 ($\text{IC}_{50}=0.005 \text{ pmol/L}$)^[46]。eBAT 经 5 μg 、2 次/d 治疗, 或 10 μg 、1 次/d 治疗 (ip, 4 次/周, 共 4 周) 还能够明显地抑制儿童 RH30 横纹肌肉瘤 (同时表达 EGFR 和 uPAR) 和 TC-71 尤文肉瘤 (仅表达 uPAR) 的生长, 并且表达双受体的肿瘤细胞经治疗后肿瘤消退的更完全。此外, eBAT 还有效地减少了 RH30 横纹肌肉瘤细胞的非黏附球状癌细胞数量, 表明 eBAT 能够靶向并杀灭未分化的癌症干细胞和过度扩增的肿瘤细胞^[47]。犬血管肉瘤是一种高度耐药的肿瘤, 其培养的血管球也常用作癌症干细胞模型。研究表明, eBAT 在 $\leq 100 \text{ nmol/L}$ 浓度时对同时表达 EGFR 和 uPAR 的 4 种犬血管肉瘤细胞株 (Emma、Frog、DD-1 和 SB) 均表现出细胞毒性作用, 并且能够抑制犬血管肉瘤癌症干细胞的生长^[48]。明尼苏达大学进一步对 23 只自发血管肉瘤的家犬 (脾脏切除) 进行了一项临床研究, 这些家犬在阿霉素 (iv, 30 mg/m^2 , 第 21 天给药, 1 次/3 周) 治疗前进行 1 个周期的 eBAT 治疗 (iv, 50 $\mu\text{g/kg}$, 第 1、3、5 天给药)。结果显示, eBAT 给药方案显著提高了家犬 6 个月的存活率, 从对照组的 $<40\%$ 提高到约 70%, 并且 6 只家犬长期存活, 存活时间超过 450 d。eBAT 还降低了与 EGFR 靶向相关的毒性^[49]。Borgatti 等^[50]进一步研究了 3 个周期 eBAT 治疗 (iv, 50 $\mu\text{g/kg}$, 第 1 周期: 第 1、3、5 天给药; 第 2 周期: 第 25~29 天给药; 第 3 周期: 第 87~92 天给药) 和 5 个周期阿霉素治疗 (iv, 30 mg/m^2 ,

第 1 周期: 第 8 天给药; 第 2 周期: 第 25~29 天给药; 第 3 周期: 第 50 天给药; 第 4 周期: 第 71 天给药; 第 5 周期: 第 87~92 天给药) 的间隔给药方案对脾脏切除的血管肉瘤家犬的影响。研究发现, 阿霉素化疗前, 间隔较短时间的 eBAT 多次给药会增加不良反应, 包括低血压、丙氨酸氨基转移酶升高、癫痫、呕吐、面部水肿、皮肤发红、耳朵和嘴唇肿胀, 而不会显著延长生存期, 其安全性还需进一步研究。EGFR 作为表皮生长因子受体家族成员之一, 在许多肿瘤中存在高表达或异常表达现象, 与肿瘤细胞的增殖密切相关。uPAR 不仅在肿瘤细胞表面高表达, 而且在肿瘤微环境中的血管内皮细胞和肿瘤相关巨噬细胞上高表达。因此, 相比于单靶向 EGFR 或 uPAR 的毒素, eBAT 能够同时靶向肿瘤细胞和肿瘤微环境发挥协同抗肿瘤作用: ATF 成分既可以通过 uPAR 靶向肿瘤血管生成系统破坏肿瘤微环境, 还可以靶向肿瘤微环境中的免疫抑制性肿瘤相关巨噬细胞, 提高自然杀伤细胞和 T 细胞对肿瘤细胞的杀伤效力; 表皮生长因子成分可以通过靶向肿瘤细胞表面的 EGFR 抑制下游信号传导, 从而抑制肿瘤细胞增殖。此外, eBAT 还可以有效的靶向肿瘤增殖细胞群, 包括未分化的肿瘤干细胞和过渡扩增的肿瘤细胞, 增强肿瘤治疗效果。

Errico Provenzano 等^[51]制备了由 ATF 与植物核糖体失活蛋白皂草素构建的配体靶向毒素 ATF-SAP, 该配体靶向毒素对 uPAR 高表达的白血病 U937 细胞显示出特异性细胞毒性 ($\text{IC}_{50}=0.1 \text{ nmol/L}$)。Zuppon 等^[52]还发现, ATF 能够选择性地 将皂草素毒素递送到 uPAR 高表达的膀胱癌细胞系 RT112 细胞、5637 细胞, 以及乳腺癌细胞系 MDA-MB468 细胞, BT549 细胞和 SUM149 细胞, 并诱导细胞凋亡, 其 IC_{50} 分别为 (3.5 $\pm$ 2.0)、(14.5 $\pm$ 8.0)、(3.2 $\pm$ 3.0)、(13.0 $\pm$ 6.0)、(12.0 $\pm$ 11.0) nmol/L ; ATF-SAP (iv, 0.5 mg/kg , 3 次/5 d) 也能够明显抑制 RT112 膀胱癌异种移植瘤模型的生长。

4 基于靶向 uPAR 的纳米药物递送

近年来, 许多研究人员还利用 uPAR 靶向的各种纳米平台作为药物递送系统来提高肿瘤治疗效果。Dong 等^[53]制备了 uPA 多肽修饰的装载 DNA 修复阻滞剂 BRCA1 siRNA 和 DNA 损伤剂 Pro-Pt 的壳核 pH 值敏感平台 (uPA-SP@CaP NPs); uPA-SP@CaP NPs (Pro-Pt: 2 mg/kg , BRCA1 siRNA: iv, 100 nmol/kg , 8 次/4 d) 不仅能够通过高渗透长

滞留效应 (EPR) 和 uPA 多肽实现双重肿瘤靶向, 而且具有 pH 值响应释药能力、溶酶体逃逸性能和不可逆的 DNA 损伤能力, 从而改善了三阴性乳腺癌的抗肿瘤效果, 且不良反应较小; Miller-Kleinhenz 等^[54]成功制备了双靶向 Wnt 和 uPAR 的装载阿霉素的氧化铁纳米粒 (IONP) (iWnt-ATF₂₄-IONP-Dox); iWnt-ATF₂₄-IONP-Dox (阿霉素: iv, 5 mg/kg, 3 次/2 周) 能够通过下调 CD44、uPAR 和 Wnt 信号传导, 明显抑制原位耐药性乳腺癌 PDX 模型的生长; Lee 等^[55]制备了靶向 uPAR 的装载吉西他滨的 IONP (ATF-IONP-Gem); 与 IONP-Gem 相比, ATF-IONP-Gem (吉西他滨: iv, 2 mg/kg, 2 次/周, 共 5 次) 能够同时靶向肿瘤细胞和肿瘤基质细胞, 克服肿瘤基质效应, 从而增强对胰腺癌的治疗效果; Gao 等^[56]进一步制备了靶向 uPAR 的装载顺铂或阿霉素的聚乙二醇 (PEG) 化 IONP (ATF-PEG-IONP- Cis/Dox); ATF-PEG-IONP-Cis/Dox (顺铂 5 mg/kg 或阿霉素 10 mg/kg, 2 次/周, 共 4 次) ip 后能显著抑制胰腺癌的生长, 同时降低 CD31 阳性肿瘤血管的数目, 减少腹水的产生。Ahmed 等^[57]还制备了双靶向促黄体生成素释放激素受体和 uPAR 的装载紫杉醇的 IONP (LHRH-AE105-IONP-PTX); 与单靶向纳米药物相比, LHRH-AE105-IONP-PTX 对于前列腺癌 PC3 细胞的毒性增加了 2 倍, 并且降低了紫杉醇的不良反应。Belfiore 等^[58]制备了 PAI-2 修饰的负载 N-Alkylisatin (N-AI) 的脂质体; 其对高表达 uPAR 的 MDA-MB-231 细胞的毒性明显高于 MCF-7 细胞, IC₅₀ 分别为 (5.40±1.14)、(31.84±8.20) μmol/L, 并能够主动靶向到裸鼠肿瘤部位。Wang 等^[59]制备了一种 U11 肽修饰的自组装纳米粒, 其转染 uPAR 阳性细胞 DU145 的效率比杂序肽修饰的纳米粒高 10 倍, 并且不能转染 uPAR 阴性细胞系 HEK293, 表明 U11 肽靶向 uPAR 是特异性的。Hong 等^[60]构建了一种 pH 值敏感的 U11 肽偶联阿霉素前药 (U11-Dox) 与姜黄素 (Cur) 共包裹的纳米系统 (U11-Dox/Cur NPs), 其细胞摄取效率明显高于非 U11 肽修饰的 Dox/Cur NPs, 并且 U11-Dox/Cur NPs (阿霉素 5 mg/kg, Cur 2.5 mg/kg, iv, 1 次/3 d, 共 3 周) 对肺癌的生长抑制率达 85%, 表明该双载药靶向纳米系统对肺癌的治疗具有明显的协同效应。Zhai 等^[61]也制备出了一种 ATF₂₄ 多肽修饰的 β-榄香烯 (β-E) 长循环脂质体 (ATF₂₄-PEG-Lipo-β-E), 其能够通过靶向 uPAR 增加膀胱癌 KU-

19-19 细胞凋亡, 降低细胞迁移和侵袭; 并且 ATF₂₄-PEG-Lipo-β-E (25 mg/kg) 联用顺铂 (5 mg/kg) 在 16 d 内尾 iv 2 次能够协同抑制 KU-19-19 膀胱癌异种移植瘤模型的生长。

5 基于靶向 uPAR 的 PTT/PDT

PDT、PTT 具有微创、不良反应低、可选择性和可局部应用等独特的优势, 为目前很有前景的癌症治疗策略。PDT 主要是将光敏剂在激光诱导下产生的光能转移到周围的氧分子上以产生活性氧, 从而诱导癌细胞死亡^[62]; PTT 能够将多种纳米材料如金纳米棒、石墨烯纳米颗粒吸收的光能转化局部热量, 发挥抗肿瘤作用^[63]。近年来, 多种以 uPAR 为靶点的 PDT/PTT 已被开发, 以增强恶性肿瘤的疗效并减少全身不良反应。

Li 等^[64]构建了一种基于 U11 多肽修饰金纳米簇纳米平台 (AuS-U11); AuS-U11 (iv, 2 pmol/只, 治疗 2 周) 结合主动靶向的 U11 肽, 酶促释放的 5-氨基酮戊酸和近红外荧光染料 Cy5.5, 能够通过共聚焦激光内窥镜引导的 PTT (750 nm, 2 W/cm², 5 min) /PDT (652 nm, 50 mW/cm², 5 min) 治疗胰腺导管腺癌, 且不良反应较小; Zhou 等^[65]制备了一种 ATF 修饰的负载疏水性光敏剂单取代 β-羧基酞菁 (CPZ) 的重组人血清白蛋白 (ATF-HAS: CPZ); ATF-HAS: CPZ (0.08 μmol/kg 或 0.05 mg CPZ/kg, iv) 通过近红外光照射 (1 W, 3 min, 50 J/cm², 1 次/d, 连续 7 d), 能够对表达 uPAR 的 H22 肝癌细胞显示出高效的光动力杀伤作用。在此基础上, Li 等^[66]进一步开发了一种装载 CPZ 的 uPAR 靶向的受体响应型纳米粒 (ATF-HAS: CPZ@RRNP); 与非靶向纳米粒相比, ATF-HSA: CPZ@RRNP (0.05 mg/kg CPZ) 尾静脉注射后经近红外光照射 (1 W, 3 min, 50 J/cm², 1 次/d, 连续 7 d), 能够通过主动靶向和崩解释放药物显著提高 H22 肝癌细胞的光动力治疗效果。Chen 等^[67]也制备了酞菁锌 (ZnPc) 与 ATF 的共价偶联物 (ATF-ZnPc); ATF-ZnPc (0.4 μmol/kg) 静脉注射不仅改善了 ZnPc 的水溶性, 并对 uPAR 丰富的肿瘤细胞产生高度特异性, 再经近红外光照射 (670 nm, 300 mW, 5 min, 4 J/cm², 1 次/d, 连续 7 d), 能够增强 PDT 对 H22 肝癌模型的抗肿瘤效果。Yu 等^[68]设计合成了一种由光热剂金纳米星 (GNS)、抗肿瘤药物铱 (Ir) 的复合物以及靶向 uPAR 的聚醚酰亚胺 - AE105 肽偶联物 (P-AE105) 组成的多功能纳米平台 GNS@Ir@P-

AE105; GNS@Ir@P-AE105 (0.5 mg Ir/kg, 1 次/2 d, 治疗 21 d) 通过瘤内注射或尾静脉注射后经近红外光照射 (808 nm, 1.5 W/cm², 15 min, 1 次/2 d, 治疗 21 d) 能够通过活性氧诱导的 p53 细胞凋亡途径发挥高效的抗三阴性乳腺癌作用。Hu 等^[69]设计并构建了一种 AE105 修饰的装载顺铂和贝伐珠单抗的金纳米棒介孔二氧化硅纳米粒 (cis-AuNRs@SiO₂-Avastin@PEI/AE105)。靶向多肽 AE105 的缀合可明显改善纳米药物的细胞内摄取, 并可用于宫颈癌的预后诊断; cis-AuNRs@SiO₂-Avastin@PEI/AE105 采用以下 4 种治疗方案: (1) 1 mg Au/kg, 静脉注射 24 h 后进行近红外光照射 (3 W/cm², 3 min, 1 次/2 d, 治疗 21 d); (2) 1 mg Au/kg, 瘤内注射同时进行近红外光照射 (3 W/cm², 3 min, 1 次/2 d, 治疗 21 d); (3) 10 mg Au/kg, 静脉注射 24 h 后进行近红外光照射 (3 W/cm², 20 min, 治疗 1 次); (4) 10 mg Au/kg, 瘤内注射同时进行近红外光照射 (3 W/cm², 20 min, 治疗 1 次), 均能够通过光热治疗、化疗和抗肿瘤血管生成显著抑制 HeLa 宫颈癌肿瘤模型的生长, 并且瘤内注射的效果优于静脉注射效果, 尤其是第 4 种治疗方案, 肿瘤在治疗 21 d 后几乎消失, 并且安全性良好。

6 结语

uPAR 是治疗癌症的有吸引力的靶标, 因为其在肿瘤中有选择性地表达, 而在正常组织中则不表达。uPAR 在肿瘤的发展中发挥着全面的作用, 与肿瘤的增殖、凋亡、侵袭和转移、预后以及肿瘤多药耐药关系密切, 为开发靶向该靶标的多种疗法提供了基础。本文总结了多种以 uPAR 为靶点的治疗方法, 包括 uPAR 靶向的多肽、单克隆抗体、配体靶向毒素, 以及 uPAR 作为靶点在纳米药物递送系统、PTT/PDT 中的应用。动物实验已经表明通过靶向 uPAR 治疗肿瘤的策略可行, 未来应该继续研究 uPAR 对不同类型癌症的治疗效果, 以及 uPAR 联合化疗、靶向疗法、免疫疗法, 以及纳米药物递送系统在恶性肿瘤中的治疗潜力, 以更好地助力该类药物实现临床转化。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Yu J, Murthy V, Liu S L. Relating GPI-anchored Ly6 proteins uPAR and CD59 to viral infection [J]. *Viruses*, 2019, 11(11): 1060.
- [2] Cammalleri M, Dal Monte M, Pavone V, et al. The uPAR

system as a potential therapeutic target in the diseased eye [J]. *Cells*, 2019, 8(8): 925.

- [3] Stoppelli M P, Corti A, Soffientini A, et al. Differentiation-enhanced binding of the amino-terminal fragment of human urokinase plasminogen activator to a specific receptor on U937 monocytes [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1985, 82(15): 4939-4943.
- [4] Vassalli J D, Baccino D, Belin D. A cellular binding site for the Mr 55,000 form of the human plasminogen activator, urokinase [J]. *J Cell Biol*, 1985, 100(1): 86-92.
- [5] Yuan C, Guo Z, Yu S, et al. Development of inhibitors for uPAR: Blocking the interaction of uPAR with its partners [J]. *Drug Discov Today*, 2021, 26(4): 1076-1085.
- [6] Mahmood N, Mihalciou C, Rabbani S A. Multifaceted role of the urokinase-type plasminogen activator (uPA) and its receptor (uPAR): Diagnostic, prognostic, and therapeutic applications [J]. *Front Oncol*, 2018, 8: 24.
- [7] Metrangola V, Ploug M, Engelholm L H. The urokinase receptor (uPAR) as a "Trojan horse" in targeted cancer therapy: Challenges and opportunities [J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(21): 5376.
- [8] Madunic J. The urokinase plasminogen activator system in human cancers: An overview of its prognostic and predictive role [J]. *Thromb Haemost*, 2018, 118(12): 2020-2036.
- [9] Montuori N, Pesapane A, Rossi F W, et al. Urokinase type plasminogen activator receptor (uPAR) as a new therapeutic target in cancer [J]. *Transl Med UniSa*, 2016, 15: 15-21.
- [10] Mahmood N, Rabbani S A. Fibrinolytic system and cancer: Diagnostic and therapeutic applications [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(9): 4358.
- [11] Li S A, Napolitano F, Montuori N, et al. The urokinase receptor: A multifunctional receptor in cancer cell biology. Therapeutic implications [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(8): 4111.
- [12] Miller-Kleinhenz J, Bozeman E, Yang L. Targeted nanoparticles for image-guided treatment of triple-negative breast cancer: Clinical significance and technological advances [J]. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol*, 2015, 7(6): 797-816.
- [13] Zhu L, Staley C, Kooby D, et al. Current status of biomarker and targeted nanoparticle development: The precision oncology approach for pancreatic cancer therapy [J]. *Cancer Lett*, 2017, 388: 139-148.
- [14] Leth J M, Ploug M. Targeting the urokinase-type plasminogen activator receptor (uPAR) in human diseases with a view to non-invasive imaging and therapeutic

- intervention [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 732015.
- [15] Knör S, Sato S, Huber T, *et al.* Development and evaluation of peptidic ligands targeting tumour-associated urokinase plasminogen activator receptor (uPAR) for use in alpha-emitter therapy for disseminated ovarian cancer [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2008, 35(1): 53-64.
- [16] Persson M, Rasmussen P, Madsen J, *et al.* New peptide receptor radionuclide therapy of invasive cancer cells: in vivo studies using ¹⁷⁷Lu-DOTA-AE105 targeting uPAR in human colorectal cancer xenografts [J]. *Nucl Med Biol*, 2012, 39(7): 962-969.
- [17] Guo Y, Higazi A A, Arakelian A, *et al.* A peptide derived from the nonreceptor binding region of urokinase plasminogen activator (uPA) inhibits tumor progression and angiogenesis and induces tumor cell death *in vivo* [J]. *Faseb J*, 2000, 14(10): 1400-1410.
- [18] Boyd D D, Kim S J, Wang H, *et al.* A urokinase-derived peptide (A6) increases survival of mice bearing orthotopically grown prostate cancer and reduces lymph node metastasis [J]. *Am J Pathol*, 2003, 162(2): 619-626.
- [19] Piotrowicz R S, Damaj B B, Hachicha M, *et al.* A6 peptide activates CD44 adhesive activity, induces FAK and MEK phosphorylation, and inhibits the migration and metastasis of CD44-expressing cells [J]. *Mol Cancer Ther*, 2011, 10(11): 2072-2082.
- [20] Guo Y, Mazar A P, Lebrun J J, *et al.* An antiangiogenic urokinase-derived peptide combined with tamoxifen decreases tumor growth and metastasis in a syngeneic model of breast cancer [J]. *Cancer Res*, 2002, 62(16): 4678-4684.
- [21] Mishima K, Mazar A P, Gown A, *et al.* A peptide derived from the non-receptor-binding region of urokinase plasminogen activator inhibits glioblastoma growth and angiogenesis *in vivo* in combination with cisplatin [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2000, 97(15): 8484-8489.
- [22] Sun Q, Xu Q, Dong X, *et al.* A hybrid protein comprising ATF domain of pro-UK and VAS, an angiogenesis inhibitor, is a potent candidate for targeted cancer therapy [J]. *Int J Cancer*, 2008, 123(4): 942-950.
- [23] Hu X, Duan H, Gao L, *et al.* Inhibition of tumor growth and metastasis by ATF-Fc, An engineered antibody targeting urokinase receptor [J]. *Cancer Biol Ther*, 2008, 7(5): 651-659.
- [24] Zhou H, Wang H, Yu G, *et al.* Synergistic inhibitory effects of an engineered antibody-like molecule ATF-Fc and trastuzumab on tumor growth and invasion in a human breast cancer xenograft mouse model [J]. *Oncol Lett*, 2017, 14(5): 5189-5196.
- [25] Lin Y, Peng N, Li J, *et al.* Herbal compound triptolide synergistically enhanced antitumor activity of amino-terminal fragment of urokinase [J]. *Mol Cancer*, 2013, 12: 54.
- [26] Wang M, Löwik D W P M, Miller A D, *et al.* Targeting the urokinase plasminogen activator receptor with synthetic self-assembly nanoparticles [J]. *Bioconjugate Chem*, 2009, 20(1): 32-40.
- [27] LeBeau A, Duriseti S, Murphy S, *et al.* Targeting uPAR with antagonistic recombinant human antibodies in aggressive breast cancer [J]. *Cancer Res*, 2013, 73(7): 2070-2081.
- [28] Harel E, Drake P, Barfield R, *et al.* Antibody-drug conjugates targeting the urokinase receptor (uPAR) as a possible treatment of aggressive breast cancer [J]. *Antibodies*, 2019, 8(4): 54.
- [29] Bauer T W, Liu W, Fan F, *et al.* Targeting of urokinase plasminogen activator receptor in human pancreatic carcinoma cells inhibits c-Met- and insulin-like growth factor-I receptor- mediated migration and invasion and orthotopic tumor growth in mice [J]. *Cancer Res*, 2005, 65(17): 7775-7781.
- [30] Van Buren G, Gray M J, Dallas N A, *et al.* Targeting the urokinase plasminogen activator receptor with a monoclonal antibody impairs the growth of human colorectal cancer in the liver [J]. *Cancer-Am Cancer Soc*, 2009, 115(14): 3360-3368.
- [31] Rabbani S A, Ateeq B, Arakelian A, *et al.* An anti-urokinase plasminogen activator receptor antibody (ATN-658) blocks prostate cancer invasion, migration, growth, and experimental skeletal metastasis *in vitro* and *in vivo* [J]. *Neoplasia*, 2010, 12(10): 778-788.
- [32] Kenny H A, Leonhardt P, Ladanyi A, *et al.* Targeting the urokinase plasminogen activator receptor inhibits ovarian cancer metastasis [J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(3): 459-471.
- [33] Mahmood N, Arakelian A, Khan H A, *et al.* uPAR antibody (huATN-658) and Zometa reduce breast cancer growth and skeletal lesions [J]. *Bone Res*, 2020, 8(1): 18.
- [34] Li Y, Parry G, Chen L, *et al.* An anti-urokinase plasminogen activator receptor (uPAR) antibody: Crystal structure and binding epitope [J]. *J Mol Biol*, 2007, 365(4): 1117-1129.
- [35] Huai Q, Mazar A P, Kuo A, *et al.* Structure of human urokinase plasminogen activator in complex with its receptor [J]. *Science*, 2006, 311(5761): 656-659.
- [36] Oh F, Modiano J F, Bachanova V, *et al.* Bispecific targeting of EGFR and urokinase receptor (uPAR) using ligand-

- targeted toxins in solid tumors [J]. *Biomolecules*, 2020, 10(6): 956.
- [37] Rustamzadeh E, Hall W A, Todhunter D A, *et al.* Intracranial therapy of glioblastoma with the fusion protein DTAT in immunodeficient mice [J]. *Int J Cancer*, 2007, 120(2): 411-419.
- [38] Vallera D A, Li C, Jin N, *et al.* Targeting urokinase-type plasminogen activator receptor on human glioblastoma tumors with diphtheria toxin fusion protein DTAT [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2002, 94(8): 597-606.
- [39] Ramage J G, Vallera D A, Black J H, *et al.* The diphtheria toxin/urokinase fusion protein (DTAT) is selectively toxic to CD87 expressing leukemic cells [J]. *Leukemia Res*, 2003, 27(1): 79-84.
- [40] Rustamzadeh E, Li C, Doumbia S, *et al.* Targeting the over-expressed urokinase-type plasminogen activator receptor on glioblastoma multiforme [J]. *J Neurooncol*, 2003, 65(1): 63-75.
- [41] Huang J, Yuan D, Liu D, *et al.* Efficacy of antiangiogenic targeted immunotoxin DTAT and DTATEGF against glioblastoma multiforme [J]. *J Central South Univ: Med Sci*, 2014, 39(1): 1-5.
- [42] Hall W A, Vallera D A. Efficacy of antiangiogenic targeted toxins against glioblastoma multiforme [J]. *Neurosurg Focus*, 2006, 20(4): E23.
- [43] Todhunter D A, Hall W A, Rustamzadeh E, *et al.* A bispecific immunotoxin (DTAT13) targeting human IL-13 receptor (IL-13R) and urokinase-type plasminogen activator receptor (uPAR) in a mouse xenograft model [J]. *Protein Eng Des Sel*, 2004, 17(2): 157-164.
- [44] Tsai A K, Oh S, Chen H, *et al.* A novel bispecific ligand-directed toxin designed to simultaneously target EGFR on human glioblastoma cells and uPAR on tumor neovasculature [J]. *J Neurooncol*, 2011, 103(2): 255-266.
- [45] Waldron N N, Oh S, Vallera D A. Bispecific targeting of EGFR and uPAR in a mouse model of head and neck squamous cell carcinoma [J]. *Oral Oncol*, 2012, 48(12): 1202-1207.
- [46] Oh F, Todhunter D, Taras E, *et al.* Targeting EGFR and uPAR on human rhabdomyosarcoma, osteosarcoma, and ovarian adenocarcinoma with a bispecific ligand-directed toxin [J]. *Clin Pharmacol*, 2018, 10: 113-121.
- [47] Pilbeam K, Wang H, Taras E, *et al.* Targeting pediatric sarcoma with a bispecific ligand immunotoxin targeting urokinase and epidermal growth factor receptors [J]. *Oncotarget*, 2018, 9(15): 11938-11947.
- [48] Schappa J T, Frantz A M, Gorden B H, *et al.* Hemangiosarcoma and its cancer stem cell subpopulation are effectively killed by a toxin targeted through epidermal growth factor and urokinase receptors [J]. *Int J Cancer*, 2013, 133(8): 1936-1944.
- [49] Borgatti A, Koopmeiners J S, Sarver A L, *et al.* Safe and effective sarcoma therapy through bispecific targeting of EGFR and uPAR [J]. *Mol Cancer Ther*, 2017, 16(5): 956-965.
- [50] Borgatti A, Fieberg A, Winter A L, *et al.* Impact of repeated cycles of EGF bispecific angiotoxin (eBAT) administered at a reduced interval from doxorubicin chemotherapy in dogs with splenic haemangiosarcoma [J]. *Vet Comp Oncol*, 2020, 18(4): 664-674.
- [51] Errico Provenzano A, Posterl R, Giansanti F, *et al.* Optimization of construct design and fermentation strategy for the production of bioactive ATF-SAP, a saporin based anti-tumoral uPAR-targeted chimera [J]. *Microb Cell Fact*, 2016, 15(1): 194.
- [52] Zuppone S, Assalini C, Minici C, *et al.* The anti-tumoral potential of the saporin-based uPAR-targeting chimera ATF-SAP [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 2521.
- [53] Dong Y, Liao H, Fu H, *et al.* pH-sensitive shell-core platform block DNA repair pathway to amplify irreversible DNA damage of triple negative breast cancer [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2019, 11(42): 38417-38428.
- [54] Miller-Kleinhenz J, Guo X, Qian W, *et al.* Dual-targeting Wnt and uPA receptors using peptide conjugated ultra-small nanoparticle drug carriers inhibited cancer stem-cell phenotype in chemo-resistant breast cancer [J]. *Biomaterials*, 2018, 152: 47-62.
- [55] Lee G, Qian W, Wang L, *et al.* Theranostic nanoparticles with controlled release of gemcitabine for targeted therapy and MRI of pancreatic cancer [J]. *ACS Nano*, 2013, 7(3): 2078-2089.
- [56] Gao N, Bozeman E, Qian W, *et al.* Tumor penetrating theranostic nanoparticles for enhancement of targeted and image-guided drug delivery into peritoneal tumors following intraperitoneal delivery [J]. *Theranostics*, 2017, 7(6): 1689-1704.
- [57] Ahmed M S, Bin Salam A, Yates C, *et al.* Double-receptor-targeting multifunctional iron oxide nanoparticles drug delivery system for the treatment and imaging of prostate cancer [J]. *Int J Nanomedicine*, 2017, 12: 6973-6984.
- [58] Belfiore L, Saunders D N, Ranson M, *et al.* N-alkylisatin-loaded liposomes target the urokinase plasminogen activator system in breast cancer [J]. *Pharmaceutics*, 2020, 12(7): 641.
- [59] Wang M, Löwik D W P M, Miller A D, *et al.* Targeting the

- urokinase plasminogen activator receptor with synthetic self-assembly nanoparticles [J]. *Bioconjugate Chem*, 2009, 20(1): 32-40.
- [60] Hong Y, Che S, Hui B, *et al.* Lung cancer therapy using doxorubicin and curcumin combination: Targeted prodrug based, pH sensitive nanomedicine [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 112: 108614.
- [61] Zhai B, Chen P, Wang W, *et al.* An ATF₂₄ peptide-functionalized beta-elemene-nanostructured lipid carrier combined with cisplatin for bladder cancer treatment [J]. *Cancer Biol Med*, 2020, 17(3): 676-692.
- [62] Sarbadhikary P, George B P, Abrahamse H. Recent advances in photosensitizers as multifunctional theranostic agents for imaging-guided photodynamic therapy of cancer [J]. *Theranostics*, 2021, 11(18): 9054-9088.
- [63] Zhao L, Zhang X, Wang X, *et al.* Recent advances in selective photothermal therapy of tumor [J]. *J Nanobiotechnology*, 2021, 19(1): 335.
- [64] Li H, Wang P, Deng Y, *et al.* Combination of active targeting, enzyme-triggered release and fluorescent dye into gold nanoclusters for endomicroscopy-guided photothermal/photodynamic therapy to pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. *Biomaterials*, 2017, 139: 30-38.
- [65] Zhou X, Zheng K, Li R, *et al.* A drug carrier targeting murine uPAR for photodynamic therapy and tumor imaging [J]. *Acta Biomater*, 2015, 23: 116-126.
- [66] Li S, Yuan C, Chen J, *et al.* Nanoparticle binding to urokinase receptor on cancer cell surface triggers nanoparticle disintegration and cargo release [J]. *Theranostics*, 2019, 9(3): 884-899.
- [67] Chen Z, Xu P, Chen J, *et al.* Zinc phthalocyanine conjugated with the amino-terminal fragment of urokinase for tumor-targeting photodynamic therapy [J]. *Acta Biomater*, 2014, 10(10): 4257-4268.
- [68] Yu S, Huang G, Yuan R, *et al.* A uPAR targeted nanoplatfrom with an NIR laser-responsive drug release property for tri-modal imaging and synergistic photothermal-chemotherapy of triple-negative breast cancer [J]. *Biomater Sci*, 2020, 8(2): 720-738.
- [69] Hu X, Mandika C, He L, *et al.* Construction of urokinase-type plasminogen activator receptor-targeted heterostructures for efficient photothermal chemotherapy against cervical cancer to achieve simultaneous anticancer and antiangiogenesis [J]. *ACS Appl Mater Inter*, 2019, 11(43): 39688-39705.

[责任编辑 解学星]