·综 述·

# 抗体偶联药物相关间质性肺病的研究进展

简张翔[1]，张卫平[2*]
（1. 浙江中医药大学第三临床医学院，浙江杭州 310053；2. 浙江中医药大学附属第三医院肿瘤科，浙江杭州 310005）

**摘要：**抗体偶联药物（antibody-drug conjugates，ADC）作为一种前沿且极具潜力的新型抗肿瘤药物，已在多种肿瘤治疗中展现出显著疗效。然而，随着 ADC 的广泛应用，其相关不良反应备受关注。其中间质性肺病（interstitial lung disease，ILD）是一种严重程度高、可能危及生命的不良反应，通常表现为逐渐加重的呼吸困难、咳嗽、胸痛、低氧血症和低热。ADC 相关 ILD 的发生机制复杂，涉及多维度因素，且由于 ILD 缺乏特异性诊断标准，在临床实践中必须高度警惕，应早期识别问题并采取干预措施。本文旨在对 ADC 相关 ILD 的发病机制、诊断评估及管理策略等方面进行梳理，帮助临床医生了解和掌握 ADC 的肺毒性特征，从而减少和避免严重不良反应发生，确保其临床应用的有效性和安全性。

**关键词：**抗体偶联药物；间质性肺病；药品不良事件与管理；发病机制
**中图分类号：**R979.1；R563.9　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9188(2026)01-0093-006
**引用：**简张翔, 张卫平. 抗体偶联药物相关间质性肺病的研究进展[J]. 世界临床药物, 2026, 47(1): 93-98. DOI：10.13683/j.wph.2026.01.014



# Research progress of antibody-coupled drug-related interstitial lung disease

JIAN Zhangxiang[1], ZHANG Weiping[2*]
(*1. The Third School of Clinical Medicine, Zhejiang Chinese Medical University, Hanghzou 310053, Zhejiang Province, China; 2. Department of Oncology, The Third Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hanghzou 310005, Zhejiang Province, China*)

**Abstract:** As a cutting-edge and potential novle class of anti-tumor drug, antibody-drug conjugates(ADC)have shown significant efficacy in a variety of tumor treatments. However, with the widespread use of ADC, the related adverse reactions have attracted more and more attention. Interstitial lung disease(ILD) is a serious and life-threatening adverse reactions, which is usually characterized by progressive dyspnea, cough, chest pain, hypoxemia and low-grade fever. The mechanism of ADC-related ILD is complex, involving multi-dimensional factors, and due to the lack of specific diagnostic criteria of ILD, high vigilance must be maintained in clinical practice, problems should be identified early and timely intervention. This review aims to sort out the pathogenesis, diagnostic evaluation and management strategies of ADC-related ILD, helping clinicians understand and master the characteristics of pulmonary toxicity of ADC, so as to reduce and avoid serious adverse reactions and ensure the effectiveness and safety of ADC therapy in clinical application.

**Key words:** antibody-coupled drugs; interstitial lung disease; adverse drug events and management; pathogenesis

抗体偶联药物（antibody-drug conjugates，ADC）是一种新型靶向治疗药物，通过单克隆抗体特异性识别肿瘤表面抗原，经内吞作用进入细胞后，于溶酶体内释放细胞毒性有效负载[1-2]。同时借助单克隆抗体 Fc 部分介导的抗体依赖性细胞毒性、抗体依赖性吞噬作用和补体依赖性细胞毒性[3]，可以实现精准、高效的抗肿瘤效应。目前，美国食品药品监督管理局和欧洲药品管理局已批准多种 ADC 用于实体

**收稿日期：**2025-06-23
**作者简介：**简张翔，硕士研究生，研究方向：肿瘤的综合治疗。
**通信作者：**张卫平，主任医师，研究方向：肿瘤的综合治疗。
**基金项目：**2025年度国家中医药综合改革示范区科技共建重大项目(GZY-KJS-ZJ-2025-012)

瘤及血液肿瘤的治疗，ADC 已凭借其高选择性和抗肿瘤活性展现出显著优势及确证的临床获益[4]。

然而 ADC 仍面临安全性挑战。与细胞毒性药物类似，ADC 也会引起多种不良反应，其中间质性肺病（interstitial lung disease，ILD）较为常见，且具有潜在致命性[5]。研究[6]显示，诸如德曲妥珠单抗（trastuzumab deruxtecan，T-DXd）、恩美曲妥珠单抗（trastuzumab emtansine，T-DM1）、trastuzumab duocarmazine 及 trastuzumab AS269 等抗人表皮生长因子受体（human epidermal growth factor receptor，HER）2 的 ADC 均可能诱导 ILD，但发生率差异显著，其中 T-DXd 相关 ILD 的发生率最高，总体发生率可达 15.4%[7]。有 meta 分析[8]显示，抗 HER2 ADC 相关的全级别 ILD 事件比例为 4.4%，其中 T-DM1、T-DXd 及 trastuzumab duocarmazine 相关的 ILD 事件比例分别为 1.0%、15.1% 和 5.0%。此外，不同类型的实体瘤之间 ADC 相关 ILD 的发病率和严重程度存在明显差异[9]。本文就 ADC 相关 ILD 的发病机制、诊断评估及管理策略等方面进行梳理，以期减少或避免严重不良反应的发生，确保 ADC 临床应用的有效性及安全性。

## 1 ADC 相关 ILD 发生机制

ADC 相关 ILD 的发生机制尚未完全阐明，现有证据提示其潜在机制涉及多重作用途径，各机制间可能具有协同效应。

### 1.1 靶标依赖性摄取

部分 ADC 的靶抗原在肺实质细胞（包括肺泡上皮细胞、肺血管内皮细胞及间质细胞）均有表达，通过受体介导内吞作用进入细胞后释放细胞毒性载荷，诱发线粒体功能障碍及 DNA 损伤，导致 ILD 的发生。例如 T-DM1、T-DXd 等靶向 HER2 的 ADC，其作用机制与肺组织 HER2 低水平表达密切相关[10]。

### 1.2 非靶标依赖性摄取

肺泡巨噬细胞可通过 Fcγ 受体或胞饮作用非特异性摄取 ADC（如 T-DXd）。食蟹猴模型试验[11]证实，尽管模型动物肺泡上皮缺乏 HER2 表达，T-DXd 仍可通过巨噬细胞介导的载荷释放引发肺损伤，这提示该机制主要源于非特异性细胞摄取及载荷释放。

### 1.3 旁观者效应与直接细胞损伤

可裂解连接子释放的游离药物跨膜扩散至邻近肺细胞，诱导肺泡上皮细胞凋亡，这种旁观者效应可能扩大炎症反应的范围，增加 ILD 的发生风险[12]。动物试验[11]显示，T-DXd 诱导的肺损伤具有明显的剂量依赖性（≥ 30 mg/kg）及剂量 - 频率依赖性模式，支持细胞毒性直接损伤肺组织的假说。

### 1.4 连接子的不稳定性

部分 ADC 的可裂解连接子可能导致循环中过早释放细胞毒性载荷，引发肺组织蓄积毒性[13]。研究[14]显示，采用不可裂解连接子能显著降低游离载荷，释放相关毒性，但不可裂解连接子需依赖溶酶体完全降解，临床应用受限。

### 1.5 免疫介导损伤

ADC 中的抗体部分可能触发免疫反应，导致继发性损伤[15]。其机制包括免疫系统的激活，引发炎症细胞释放白介素 6 及肿瘤坏死因子 -α 等促炎因子，诱发 ILD。此外，Fc 段介导的免疫效应也可能加剧肺损伤[5]。

### 1.6 其他危险因素

一项关于接受 T-DXd 治疗患者的汇总分析表明，日本患者 ILD 发生率显著高于非日本人群（24.4% vs. 11.0%）[16]。此外，ADC 相关 ILD 独立危险因素还包括较高的药物暴露水平、年龄＜ 65 岁、中重度肾功能不全、存在肺部基础疾病、氧饱和度＜ 95% 以及肿瘤确诊时间＞ 4 年等，既往 ILD 病史也会协同增加风险[17]。

## 2 临床表现及诊断评估

ILD 以肺泡炎症、肺泡结构紊乱和肺泡间质纤维化为特征，临床症状无特异性，主要包括咳嗽、呼吸困难、发热及新发或加重的呼吸道症状等，部

分患者可仅表现为影像学异常，听诊可闻及 Velcro 啰音或完全正常，需与其他肺部疾病鉴别 [18]。ADC 相关 ILD 通常发生在治疗早期，且与多种基线因素相关，影像学以机化性肺炎（organizing pneumonia）、过敏性肺炎（allergic pneumonia）和弥漫性肺泡损伤为主要模式，其中弥漫性肺泡损伤预后较差 [19]。

ILD 诊断需满足以下标准：①临床、实验室和影像学检查结果符合 ILD 诊断，如 CT 显示新发肺实质异常。②症状出现与 ADC 用药时序一致，且停药后改善、再用药后加重。③排除其他病因，包括肿瘤进展、感染性肺炎、放射性肺炎、其他药物肺毒性、吸烟相关 ILD 及结缔组织疾病等。由于 ADC 相关 ILD 属于排除性诊断，且鉴别诊断广泛，需通过肿瘤科、呼吸科、影像科、病理科、药剂科及感染科等多学科团队联合评估 [20]，并需重点追溯 ADC 用药时序、合并用药情况、肺损伤的风险因素及自身免疫性疾病史等 [21]。

ADC 相关 ILD 的影像学诊断首选高分辨率 CT 检查（层厚≤ 1.5 mm），推荐基线及治疗期间定期对比。ADC 诱导的 ILD 典型征象包括斑片状实变或磨玻璃影，急性期可进展为弥漫性肺泡损伤，但上述征象亦可见于感染或肿瘤进展，需动态影像对比鉴别 [22]。实验室指标常无特异性，白细胞、C 反应蛋白、红细胞沉降率及降钙素原异常可能提示感染，但无法排除药物性肺损伤；自身免疫标志物、肿瘤标志物仅可用于病因排除，需结合影像评估 [23]。值得注意的是，血清涎液化糖链抗原 -6 对 ILD 具有重要诊断价值，灵敏度及特异性可达 77.75% 和 94.51%[24]，其由增殖的、受激发的或受损的 II 型肺泡上皮细胞分泌，可反映肺泡 - 间质的损伤程度 [25]，协助 ILD 早期诊断以及疾病严重程度和转归的评估。

ILD 患者的肺功能检测结果常为限制性通气功能障碍，包括总肺活量、残气量、肺活量降低以及弥散能力受损 [21]，其中肺活量和弥散能力的显著下降提示预后不良 [26]。病理检查方面，支气管肺泡灌洗可见 $CD8^+$ 细胞为主的肺泡炎 [21]，经支气管肺活检有助于排除感染及肿瘤进展 [23]。

## 3 ADC 相关 ILD 的管理与治疗

### 3.1 ILD 分级管理

目前尚无针对 ADC 相关 ILD 的管理指南，根据国内外抗肿瘤药物相关 ILD 治疗策略，当临床怀疑或经影像学证实 ADC 相关 ILD 时，应立即停止使用相关药物，并根据事件的分级标准，采取相应的后续治疗措施，详见表 1[6,20,27-29]。糖皮质激素作为药物相关 ILD 治疗的核心药物，其使用剂量应根据事件的严重程度进行动态调整 [6,20,30]。

针对症状较重的患者需积极实施氧疗及机械通气、镇静等支持治疗，存在感染风险时可考虑使用广谱抗菌药物；对于皮质类固醇激素治疗反应不佳的患者，可考虑使用尼达尼布（nintedanib）和吡非尼酮（pirfenidone）等抗纤维化药物 [28]，或英夫利西单抗（infliximab）及免疫球蛋白等药物 [23,31]。此外，有证据表明丹参、肺通口服液及肺纤康等中药制剂在治疗 ILD 方面具有一定疗效 [30]。

### 3.2 关于再次用药的探讨

在当前 ADC 的临床应用中，仅推荐 1 级 ILD 患者在完全缓解后恢复药物治疗，而实际临床决策需根据药物类型、肿瘤类型及患者具体情况评估继续用药的风险与获益 [29-30]。

2024 年欧洲肿瘤内科学会乳腺癌大会上发布了一项 1 级 ILD 恢复后 T-DXd 再挑战的汇总分析，其包含 9 项临床试验、共计 2 145 例恶性肿瘤患者数据。结果显示，在 45 例首次出现 1 级 ILD 的患者中，66.7% 的患者成功完成复治且未出现 ILD 复发，而所有复发性 ILD 均为低级别事件，且可通过现有指南有效管理 [32]，这提示经规范管理后获得完全缓解的 1 级 ILD 患者重启 ADC 治疗具有可行性。

值得注意的是，近年也部分病例报道 [33-34] 指出，部分 2 或 3 级 ILD 患者经治疗后，可在低剂量糖皮

表 1 ADC 药物相关 ILD 分级管理

Table 1 Graded management of ADC drug-related ILD

| ILD分级 | 症状表现 | 治疗建议 |
|---|---|---|
| 无症状/1级 | 仅有影像学改变 | 怀疑ILD时中断ADC治疗；确诊后，若28 d内恢复到0级维持原计量给药；超过28 d则降低1个剂量水平。疗程D22后且49 d内未缓解应停药；密切监测，1～2周内复查影像学；开始激素治疗直至改善后逐渐减量；若激素治疗后ILD加重，按2级处理。 |
| 2级 | 轻度呼吸道症状 | 永久性停药；立即开始激素治疗至少14 d直至完全缓解，然后逐渐减量；密切监测症状，如有指征复查影像学；若5 d内无改善或加重，增加激素剂量并可改为静脉给药；重新考虑其他病因并完善检查，逐步升级处理。 |
| 3级 | 损害生活质量和限制日常活动的严重症状 | 永久性停药，住院治疗；立即开始经验性大剂量甲泼尼龙静脉滴注治疗连续3 d，序贯≥1.0 mg/(kg·d)泼尼松至少14 d或直至完全缓解，随后逐渐减量；如有指征，再次影像学检查；若3～5 d内无改善，重新考虑其他病因并完善检查，考虑使用其他免疫抑制剂或根据临床实践治疗。 |
| 4级 | 可能需要机械通气的严重呼吸功能障碍 | |



质激素维持治疗下使用最低推荐剂量恢复 T-DXd 治疗，且仍能取得临床获益，ILD 未再复发。这些研究提示，尽管其安全性需要进一步验证，但对于缺乏替代治疗方案的肿瘤患者而言，ADC 的再治疗可能是重要的临床选择。

## 4 结语

在 ADC 取得突破性进展的同时，其相关 ILD 已成为临床治疗中的重要挑战。其致病机制复杂多样，涉及靶标与非靶标摄取、载荷毒性及免疫激活等多维度交互作用。由于 ILD 的临床表现多样且缺乏特异性诊断标准，诊断过程中普遍存在识别延迟及鉴别困难，一旦漏诊、误诊，可能导致治疗中断甚至危及患者生命。因此，临床使用 T-DXd 等 ADC 时，必须对 ILD 保持高度警惕，及早识别高危人群，积极开展多学科联合诊疗，从而有效降低 ILD 发病率及死亡风险，保障抗肿瘤治疗的连续性，以改善患者长期预后。

随着更多相关研究证据的积累和临床实践的深入，针对 ADC 安全性的管理策略正在向系统化、精细化方向发展[35]。期待通过优化药物分子结构设计、完善监测策略、加强多学科协作，以及建立个体化剂量调整方案等举措，能实现抗肿瘤疗效的同时，最大限度地减少 ILD 等不良反应，达到抗肿瘤治疗获益与安全性的更优平衡，全面提升患者生存质量。

## 参考文献：

[1] BIRRER MJ, MOORE KN, BETELLA I, *et al*. Antibody-drug conjugate-based therapeutics: state of the science[J]. J Natl Cancer Inst, 2019, 111(6): 538-549.

[2] 赵丽丽, 朱玉强, 李朋, 等. 抗体偶联药物的研究进展[J]. 中国医药工业杂志, 2025, 56(10): 1243-1251.

[3] NATSUME A, NIWA R, SATOH M. Improving effector functions of antibodies for cancer treatment: enhancing ADCC and CDC[J]. Drug Des Devel Ther, 2009, 3: 7-16.

[4] DUMONTET C, REICHERT JM, SENTER PD, *et al*. Antibody-drug conjugates come of age in oncology[J]. Nat Rev Drug Discov, 2023, 22(8): 641-661.

[5] FU Z, LI S, HAN S, *et al*. Antibody drug conjugate: the "biological missile" for targeted cancer therapy[J]. Signal Transduct Target Ther, 2022, 7(1): 93.

[6] SWAIN SM, NISHINO M, LANCASTER LH, *et al*. Multidisciplinary clinical guidance on trastuzumab deruxtecan (T-DXd)-related interstitial lung disease/pneumonitis-focus on proactive monitoring, diagnosis, and management[J]. Cancer Treat Rev, 2022, 106: 102378.

[7] POWELL CA, MODI S, IWATA H, *et al*. Pooled analysis of drug-related interstitial lung disease and/or pneumonitis in nine trastuzumab deruxtecan monotherapy studies[J]. ESMO Open, 2022, 7(4): 100554.

[8] MA Z, ZHANG Y, ZHU M, *et al*. Interstitial lung disease associated with anti-HER2 anti-body drug conjugates: Results from clinical trials and the WHO's pharmacovigilance database[J]. Expert Rev Clin Pharmacol, 2022, 15(11): 1351-1361.

[9] ABUHELWA Z, ALLOGHBI A, ALQAHTANI A, *et al*.

Trastuzumab deruxtecan-induced interstitial lung disease/pneumonitis in ERBB2-positive advanced solid malignancies: a systematic review[J]. Drugs, 2022, 82(9): 979-987.

[10] MA P, TIAN H, SHI Q, *et al*. High risks adverse events associated with trastuzumab emtansine and trastuzumab deruxtecan for the treatment of HER2-positive/mutated malignancies: a pharmacovigilance study based on the FAERS database[J]. Expert Opin Drug Saf, 2023, 22(8): 685-696.

[11] KUMAGAI K, AIDA T, TSUCHIYA Y, *et al*. Interstitial pneumonitis related to trastuzumab deruxtecan, a human epidermal growth factor receptor 2-targeting Ab-drug conjugate, in monkeys[J]. Cancer Sci, 2020, 111(12): 4636-4645.

[12] GIUGLIANO F, CORTI C, TARANTINO P, *et al*. Bystander effect of antibody-drug conjugates: fact or fiction?[J]. Curr Oncol Rep, 2022, 24(7): 809-817.

[13] HINRICHS MJM, DIXIT R. Antibody drug conjugates: nonclinical safety considerations[J]. AAPS J, 2015, 17(5): 1055-1064.

[14] CHAI M, LI L, WU H, *et al*. Lung toxicity induced by anti-HER2 antibody-drug conjugates for breast cancer[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2024, 195: 104274.

[15] BELLUOMINI L, AVANCINI A, SPOSITO M, *et al*. Antibody-drug conjugates (ADCs) targeting TROP-2 in lung cancer[J]. Expert Opin Biol Ther, 2023, 23(11): 1077-1087.

[16] POWELL CA, CAMIDGE DR, MODI S, *et al*. Risk factors for interstitial lung disease in patients treated with trastuzumab deruxtecan from two interventional studies[J]. Ann Oncol, 2020, 31: S357-S358.

[17] YIN O, IWATA H, LIN CC, *et al*. Exposure-response relationships in patients with HER2-positive metastatic breast cancer and other solid tumors treated with trastuzumab deruxtecan[J]. Clin Pharmacol Ther, 2021, 110(4): 986-996.

[18] JOHKOH T, LEE K S, NISHINO M, *et al*. Chest CT diagnosis and clinical management of drug-related pneumonitis in patients receiving molecular targeting agents and immune checkpoint inhibitors: a position paper from the fleischner society[J]. Chest, 2021, 159(3): 1107-1125.

[19] BABA T, KUSUMOTO M, KATO T, *et al*. Clinical and imaging features of interstitial lung disease in cancer patients treated with trastuzumab deruxtecan[J]. Int J Clin Oncol, 2023, 28(12): 1585-1596.

[20] XU C, CHEN Z, XIA Y, *et al*. Clinical best practices in interdisciplinary management of human epidermal growth factor receptor 2 antibody-drug conjugates-induced interstitial lung disease/pneumonitis: an expert consensus in China[J]. Cancer, 2024, 130(S17): 3054-3066.

[21] KUBO K, AZUMA A, KANAZAWA M, *et al*. Consensus statement for the diagnosis and treatment of drug-induced lung injuries[J]. Respir Investig, 2013, 51(4): 260-277.

[22] MULLER NL, WHITE DA, JIANG H, *et al*. Diagnosis and management of drug-associated interstitial lung disease[J]. Br J Cancer, 2004, 91(Supply 2): S24-S30.

[23] CONTE P, ASCIERTO PA, PATELLI G, *et al*. Drug-induced interstitial lung disease during cancer therapies: expert opinion on diagnosis and treatment[J]. ESMO Open, 2022, 7(2): 100404.

[24] HU Y, WANG LS, JIN YP, *et al*. Serum krebs von den lungen-6 level as a diagnostic biomarker for interstitial lung disease in Chinese patients[J]. Clin Respir J, 2017, 11(3): 337-345.

[25] PARK HK, YOON CS, NA YO, *et al*. Serum KL-6 levels predict the occurrence and severity of treatment-related interstitial lung disease in lung cancer[J]. Sci Rep, 2023, 13(1): 18126.

[26] CHETTA A, MARANGIO E, OLIVIERI D. Pulmonary function testing in interstitial lung diseases[J]. Respiration, 2004, 71(3): 209-213.

[27] TARANTINO P, TOLANEY SM. Detecting and managing T-DXd-related interstitial lung disease: the five "S" rules[J]. JCO Oncol Pract, 2023, 19(8): 526-527.

[28] 张剑, 韩茜, 徐菲, 等. 德曲妥珠单抗所致间质性肺病全程管理策略[J]. 中国癌症杂志, 2024, 34(12): 1067-1079.

[29] RUGO HS, BIANCHINI G, CORTES J, *et al*. Optimizing treatment management of trastuzumab deruxtecan in clinical practice of breast cancer[J]. ESMO Open, 2022, 7(4): 100553.

[30] 抗肿瘤药物相关间质性肺病诊治专家共识专家委员会. 抗肿瘤药物相关间质性肺病诊治专家共识[J]. 中华肿瘤杂志, 2022, 44(7): 693-702.

[31] BALAJI A, HSU M, LIN CT, *et al*. Steroid-refractory PD-

(L) 1 pneumonitis: incidence, clinical features, treatment, and outcomes[J]. J Immunother Cancer, 2021, 9(1): e001731.

[32] RUGO H S, TOKUNAGA E, IWATA H, *et al*. Pooled analysis of trastuzumab deruxtecan retreatment after recovery from grade 1 interstitial lung disease/pneumonitis[J]. Ann Oncol, 2025, 36(11): 1389-1399.

[33] NAM S, LIM SM, CHO BC, *et al*. Successful rechallenge of trastuzumab deruxtecan after drug-induced interstitial lung disease in a NSCLC with HER2 mutation: a case report[J]. JTO Clin Res Rep, 2024, 5(2): 100628.

[34] DE WEGER VA, SCHUTTE T, KONINGS IRHM, *et al*. Successful trastuzumab-deruxtecan rechallenge after interstitial lung disease: a case report[J]. J Breast Cancer, 2023, 26(5): 519-523.

[35] 马骏威, 刘永辉, 任连杰. 抗体偶联药物的小分子部分药学研究考虑[J]. 中国医药工业杂志, 2025, 56(11): 1464-1470.

(编辑：王 佳)



