

从“魔法子弹”设想到抗癌新武器——抗体药物偶联物(ADC)的发展历程

文 / 北京大学肿瘤医院 史蓁

关键词: 抗体药物偶联物; “魔法子弹”; 抗癌药物

你有没有想过,如果有一种药,能像制导导弹自主找到打击目标那样找到肿瘤,只精准打击肿瘤细胞,而不误伤周边正常细胞,那该有多好?

这并非科幻电影中的情节,而是科学家们钻研了上百年的梦想,如今正逐步变成现实。而承载这个梦想的主角,就是近来备受关注的“抗体药物偶联物”,也叫“ADC药物”。

一、百年前启航的“魔法子弹”

1908年,德国免疫学大师保罗·埃尔利希(Paul Ehrlich)提出了一个大胆构想:能否研制出一种药物,如同带瞄准镜的子弹,专门识别并消灭病原体或肿瘤细胞,同时不损伤身体其他组织?他将这个构想命名为“Zauberkegel”,也就是“魔法子弹”。不过,由于这个想法在当时太过超前,受限于技术水平,始终停留在理论阶段。

二、从“造不出”到“能连接”的技术突破

时间来到1975年,科勒和米尔斯坦两位科学家发明了杂交瘤技术,这一突破让科学家首次能够大量生产高度特异的单克隆抗体。我们可以把抗体简单理解

为一套“导航系统”,它能精准识别肿瘤细胞表面特有的“靶点”,也就是抗原。

有了精准的导航,下一步便是为其装载“弹头”。科学家设想,如果可以通过技术手段将能杀死肿瘤细胞的毒性药物精准送达肿瘤细胞,保罗·埃尔利希的“魔法子弹”梦想不就能实现了吗?

理想很丰满,现实却很骨感。彼时,抗体与毒性药物之间的“连接技术”尚未成熟,连接键极不稳定:要么毒性药物提前脱离抗体“导航”,伤及正常细胞;要么抵达肿瘤细胞后,连接键无法断裂,毒性药物无法释放,难以发挥作用。因此,尽管构想极具吸引力,但是直到20世纪80年代,抗体与毒性药物结合而成的ADC药物,才真正迈入人体试验阶段。

三、首战失利,敲响安全警钟

2000年,全球首款ADC药物吉妥珠单抗正式上市,用于治疗急性髓系白血病。彼时,业界一片振奋,仿佛“魔法子弹”终于降临。但现实却给了研发领域一记重击——这款药物虽能杀伤肿瘤细胞,却伴随严重的毒副作用,甚至在治疗过程中带来了致命风险。2010年,吉妥珠单抗不得不黯然退市。

这次失利给整个ADC药物研发领域带来了不小的打击,却也让研究者们深刻意识到:再强大的抗癌武器,若无法保障安全性,反而会对患者造成伤害。安全,永远是药物研发的第一准则。

四、多瘤种布局,治疗地位稳步前移

经过数年的沉寂与改进,抗体偶联技术日渐成熟。2011年,维妥昔单抗在美国获批上市,用于治疗特定类型的淋巴瘤,为复发难治性淋巴瘤的治疗带来重大突破。2013年,首款针对乳腺癌的ADC药物恩美曲妥珠单抗问世,这也是首个获批用于实体瘤治疗的ADC药物,不仅为乳腺癌患者带来了新的治疗希望,更将ADC药物的治疗领域从血液肿瘤进一步拓展至实体瘤。

从那以后,ADC药物的研发仿佛打开了闸门,新药物接连不断地登上临床舞台,如治疗膀胱癌的维恩妥尤单抗、重塑HER2阳性乳腺癌治疗格局的德曲妥珠单抗等。

据不完全统计,截至2025年底,全球已有超100种ADC药物进入临床试验阶段,其中20余种成功获批上市。其治疗的肿瘤类型,也从最初的血液肿瘤,扩展到乳腺癌、肺癌、胃癌等多种实体瘤。同时,ADC药物的临床应用时机也在不断提前,不再只是肿瘤患者“最后关头”的选择,部分药物已开始用于一线治疗、术后辅助治疗等。

五、黄金三部件,各司其职实现精准打击

一款ADC药物成功的核心,在于由抗体、连接子、细胞毒载荷(毒性药物)组成的“黄金三部件”。

抗体如同导弹的制导系统,能特异性识别肿瘤细胞表面大量表达(正常细胞极少存在)的靶点,从而精准锁定肿瘤细胞,避免误伤正常组织。

连接子是抗体与毒性药物之间的纽带,在毒性药物抵达肿瘤细胞前与其牢牢结合,防止其提前释放而损伤正常细胞。抵达目标后,连接子迅速断裂,将毒性药物精准释放到肿瘤细胞内。

细胞毒载荷(毒性药物)是真正的“杀伤性武器”,通常为毒性极强的化学物质,杀伤力比传统化疗药高出几十甚至上百倍。由于仅在肿瘤内部释放,其既能高效杀伤肿瘤细胞,又能降低对身体的整体伤害。

六、更准、更强、更安全,应用不断拓展

如今的研发人员早已不满足于ADC药物“能治病”的基本要求,而是朝着更精准、更强效、更安全的方向不断探索。科学家们正通过各类新技术优化ADC药物的性能:①定点偶联技术让每个ADC药物上的“弹头”数量更均匀,大幅提升药物的整体稳定性与治疗效果。②研发新型“弹头”,如具备更强的细胞杀伤活性的DNA损伤类毒素。③优化“导航系统”,研发双特异性ADC药物,可同时识别肿瘤细胞的两个不同靶点,有望解决肿瘤异质性和耐药性难题。此外,研究者已经开始探索将ADC药物应用于自身免疫性疾病等其他疾病的治疗。

七、从梦想到现实,从荆棘到繁花

百余年间,ADC药物的研发之路漫长且充满荆棘。但值得欣慰的是,这颗曾经只存在于理论中的“魔法子弹”,如今在临床中的应用越来越广。近年来,国产ADC药物涌现,不仅大幅提高了这类创新药物的临床可及性,更在国际舞台上彰显了中国制药的创新实力。

ADC药物不仅为全球肿瘤患者带来了新的治疗选择,更让我们看到,人类在“精准医疗”的道路上,步伐越来越稳,前景越来越光明。未来,或许我们真的能实现“只打坏细胞,不伤好细胞”的医疗目标,期待那一天的到来。**药物与人**

本文编辑:李修坤

