

肿瘤精准治疗中的“魔法子弹”

——带你了解抗体药物偶联物(ADC药物)

文/浙江省肿瘤医院 方罗



“抗体药物偶联物”，想必大多数朋友还是头一次听说这个名字；但是，在新型抗肿瘤药物的“朋友圈”中，它可是绝对的“明星”。那么，你想“追星”吗？要不我给你介绍一下？

一、ADC药物的历史

ADC药物的历史，要从“魔法子弹”的概念讲起。

长久以来，医生在临床上治疗肿瘤时，使用的都是细胞毒性巨大的化疗药物。化疗药物在杀伤肿瘤细胞的同时，也会无差别地攻击正常细胞，从而导致全身毒性。

1913年，保罗·埃尔利希(Paul Ehrlich)提出了“魔法子弹”的设想。他设想将化疗药物安装在能靶向肿瘤细胞的载体上——就像战争中的导弹一样——把药物载往肿瘤组织，实现对肿瘤细胞的精准“投弹”、精确打击，从而减少对正常细胞的伤害。

到20世纪80年代，单克隆抗体技术和重组蛋白技术等多方面的进步给ADC药物的技术发展带来了巨大推动力。2000年，第一种ADC药物吉妥珠单抗经FDA批准上市，用于治疗急性髓系白血病，标志着ADC终于从理想成为现实。

二、ADC药物的结构

ADC药物的结构并不复杂，主要由单克隆抗体、化疗药物(载荷)及连接两者的连接子三部分组成(图1)。

(1) 单克隆抗体(单抗)相当于导弹的制导系统，能与特定肿瘤细胞内存在的特异性抗原结合，然后引导化疗药物直奔肿瘤组织，是识别肿瘤细胞的关键。

(2) 化疗药物就是细胞毒性药物，相当于具有强大杀伤力的高爆弹头。ADC中选择的化疗药物抗肿瘤活性极强，比如德曲妥珠单抗中所载的DXD，其是拓扑异构酶Ⅰ抑制剂依喜替康的衍生物，抗肿瘤

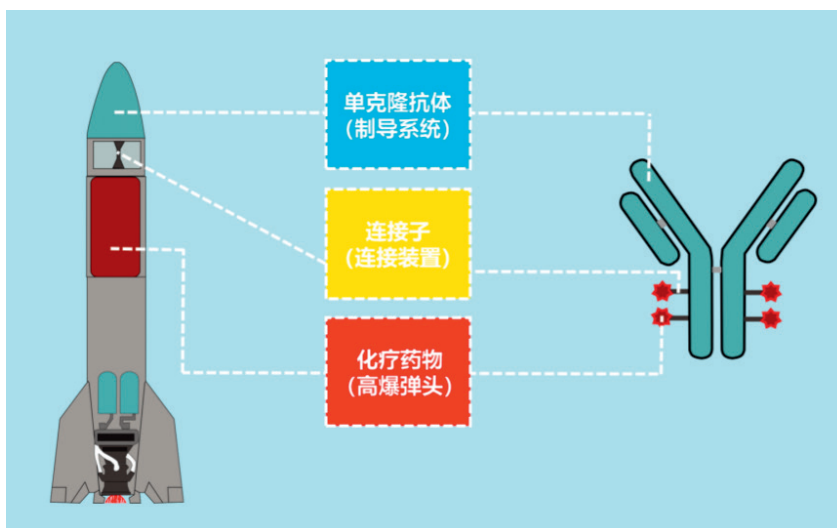


图1 ADC 药物结构示意图

活性是多柔比星等常见化疗药物的100~1000倍。

(3) 连接子是将单抗和化疗药物连接在一起的关键结构,类似于导弹的连接装置。ADC药物在达到目标肿瘤细胞前是否稳定,化疗药物能否顺利到达肿瘤部位,会不会意外提前释放,连接子在其中都具有决定性的作用。如果连接子在ADC药物到达肿瘤细胞前断裂,则无法实现杀伤作用,且会增加不良反应;如果连接得过于牢固,以致ADC药物到达肿瘤细胞也无法顺利卸载“弹药”,则疗效降低。

三、ADC药物的作用机制

ADC药物中的单抗针对肿瘤细胞表面的特定分子(抗原)设计而成,对其具有高度的亲和力。在单抗的靶向作用下,ADC药物会与肿瘤细胞表面特定的目标抗原结合,并被肿瘤细胞“吞入”;随后,ADC药物中的连接子会被肿瘤细胞内的溶酶体等系统裂解,释放出

细胞毒性药物,从而发挥杀伤肿瘤细胞的作用(图2)。此外,ADC药物中的单抗本身也可能具备一定的直接抗肿瘤活性。

四、“旁观者效应”: ADC药物的特殊武器

早期的ADC药物非常“单纯”,只会杀伤高表达某种特定抗原的目

标肿瘤细胞,对不表达或者低表达这种抗原的其他肿瘤细胞则不会造成杀伤。后期,这种“单纯”发生了变化:某些ADC药物进入目标肿瘤细胞后,细胞毒性药物不仅会原地释放,还会进一步扩散,对其他肿瘤细胞产生杀伤活性(图3),这就是“旁观者效应”。

事实上,除了早期的ADC药物,目前上市的大部分ADC药物均有该效应。但需要注意的是,“旁观者效应”是一把双刃剑:在增强ADC药物肿瘤杀伤作用的同时,也可能会增加某些不良反应。

五、ADC药物的疗效

目前,国内共有7种ADC药物获批上市,分别是恩美曲妥珠单抗、维布妥昔单抗、维迪西妥单抗、奥加伊妥珠单抗、戈沙妥珠单抗、维泊妥珠单抗、德曲妥珠单抗。这些ADC药物装载细胞毒性药物的类型和比例不同,释放细胞毒性药物的方式也有所不同(表1)。

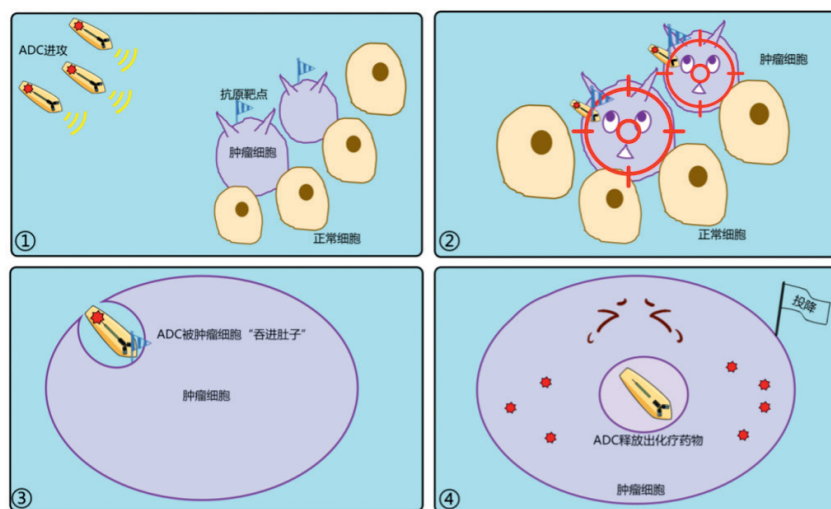


图2 ADC 药物靶向过程示意图

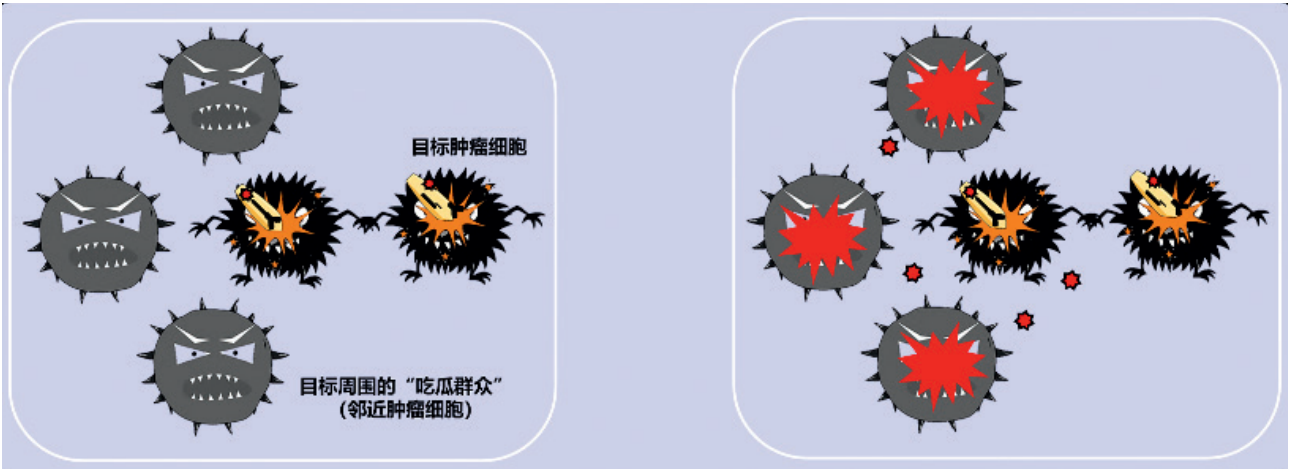


图3 无旁观者效应（左）和有旁观者效应（右）的ADC药物

根据既往的临床数据，ADC药物相比传统治疗药物在疗效上具有优势。例如，与曲妥珠单抗单药治疗相比，靶向HER-2的ADC药物恩美曲妥珠单抗治疗HER2+乳腺癌患者，可降低复发或死亡风险达50%。在另一项全球大型临床研究里，相比传统化疗，德曲妥珠单抗治疗HER-2低表达、二线及以上转移性乳腺癌的效果更好，可以显著改善患者的生存期。

六、ADC药物的安全性

在ADC药物取得突破性疗效的同时，其安全性问题也备受大众关注（图4）。靶点选择、药物作用机制及连接子等均为ADC相关不良反应的重要影响因素。一方面，ADC药物可带来靶点相关的不良反应，例如，心脏毒性是抗HER-2类ADC药物（如恩美曲妥珠单抗和德曲妥珠单抗）的常见不良反应，通常表现为左心室射血分数下降。另一方面，ADC治疗时可观察到以有效载荷类别为特征的不良反应，例如以MMAE为有效载荷的ADC

表1 在国内上市的ADC药物

药品名称	获批时间	癌症种类	肿瘤靶点	细胞毒性药物
恩美曲妥珠单抗	2020.1	乳腺癌	HER-2	DM1
维布妥昔单抗	2020.5	淋巴瘤	CD30	MMAE
维迪西妥单抗	2021.6	胃癌	HER-2	MMAE
奥加伊妥珠单抗	2021.12	白血病	CD22	Calicheamicin
戈沙妥珠单抗	2022.6	乳腺癌	Trop-2	SN-38
维泊妥珠单抗	2023.1	淋巴瘤	CD79b	MMAE
德曲妥珠单抗	2023.2	乳腺癌	HER-2	DXD

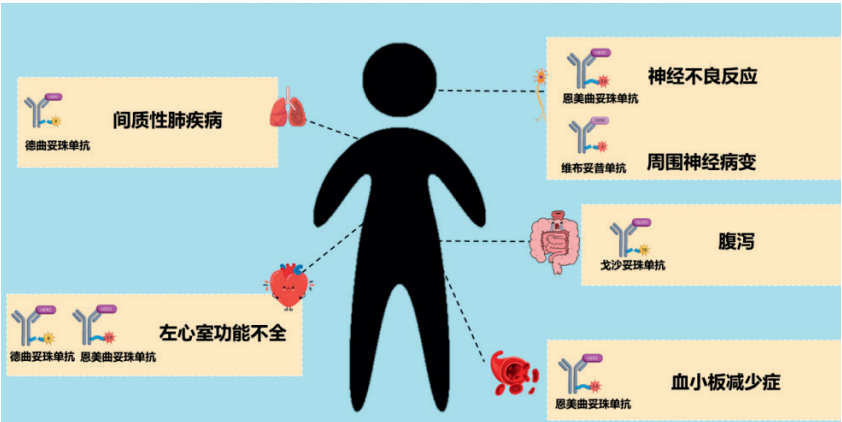


图4 ADC药物的常见不良反应

药物（如维迪西妥单抗、维布妥昔单抗、维泊妥珠单抗）容易诱导周围神经病变，表现为手足麻木或疼痛。此外，连接子不稳定导致的脱靶相关性毒副作用也是ADC产生不

良反应的重要原因。

ADC药物总体上安全性良好，对于可预测的不良反应，需要根据不同药物的特点进行个体化监护与不良反应管理。[药物与人](#)