抗体偶联药物体外活性评价方法研究进展

陈 颖[1,2,3]，王 灿[2,3]，邵 泓[2,3]*，徐伟东[2]*

（1. 复旦大学药学院，上海 201203；2. 上海市食品药品检验研究院，国家药品监督管理局治疗类单抗质量控制重点实验室，上海 201203；3. 上海市创新生物制品质量检验检测中心，上海 201203）

摘要：抗体偶联药物（ADCs）是一类通过连接子偶联小分子毒性物质与单克隆抗体的生物治疗药物。独特的结构使其兼具抗体精准递送和小分子毒性物质高杀伤力的双重优势，在实体瘤及血液系统恶性肿瘤等领域展现出显著的临床疗效，并有望在全球药物研发中占据重要地位。在 ADCs 研发、生产及质量控制的全生命周期中，结合活性和生物学活性直接决定其药效和安全性。全面且准确的体外活性评价，不仅是确保 ADCs 疗效与安全性的基石，更是突破当前技术瓶颈、推动创新药物研发的关键环节。文章基于 ADCs 的作用机制，从靶标结合活性、内化作用评价、小分子毒性物质的作用分析、旁观者效应测定和 Fc 段介导功能评估五大模块，系统评述了当前 ADCs 体外活性评价方法的技术与应用场景，以期为 ADCs 的研究设计及质量控制提供方法学参考。

关键词：抗体偶联药物；体外生物学活性；结合活性；质量控制；安全性；研究进展

中图分类号：R917；R979.1^{+}9　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1001-8255(2025)06-0723-07

引用：陈 颖，王 灿，邵 泓，等．抗体偶联药物体外活性评价方法研究进展［J］．中国医药工业杂志，2025, 56(6)：723-729．DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2025.06.003

Research Progress of *in vitro* Activity Evaluation Methods for Antibody Drug Conjugates

CHEN Ying[1,2,3], WANG Can[2,3], SHAO Hong[2,3]*, XU Weidong[2]*

(*1. School of Pharmaceutical Sciences, Fudan University, Shanghai 201203; 2. NMPA Key Lab. for Quality Control of Therapeutic Monoclonal Antibodies, Shanghai Institute for Food and Drug Control, Shanghai 201203; 3. Shanghai Quality Inspection and Testing Center for Innovative Biological Products, Shanghai 201203*)

ABSTRACT: Antibody drug conjugates (ADCs) are biotherapeutic agents composed of a monoclonal antibody covalently linked to a cytotoxic payload via a chemical linker. Their unique structure combines the dual advantages of antibody-mediated targeted delivery and the potent cytotoxicity, demonstrating remarkable clinical efficacy in solid tumors, hematological malignancies and other therapeutic areas. ADCs are expected to play a pivotal role in future global drug development. Throughout the entire lifecycle of ADC development, manufacturing, and quality control, their binding affinity and biological activity critically influence therapeutic efficacy and safety. Comprehensive characterization of *in vitro* biological activity not only serves as the cornerstone for ensuring the clinical performance but also drives the resolution of current technical challenges and the advancement of innovative drug development. This review systematically discusses the current *in vitro* biological activity evaluation methods of ADCs, focusing on five functional modules based on the mechanism of ADCs: target binding activity, internalization efficiency, payload cytotoxicity, bystander effect, and Fc-mediated functions, aiming to provide methodological references for ADC development and quality control.

Key Words: antibody drug conjugate; *in vitro* biological activity; binding activity; quality control; safety; research progress

抗体偶联药物（antibody drug conjugates，ADCs）以卓越的疗效和对肿瘤的高选择性，正成为恶性肿瘤等领域的一种变革性治疗方法。ADCs 由抗体、连接子和小分子毒性物质 3 个部分组成。不同于治疗性单抗通过直接与靶点抗原结合、调节或阻断细胞内信号通路的作用方式，ADCs 是利用单抗的靶向作用，将小分子毒性物质精准递送至肿瘤细胞而达到治疗目的。因此，ADCs 在提高疗效和降低不良反应方面展现出巨大的潜力。截至 2024 年 5 月，全球已批准了 15 种不同的 ADCs 用于实体瘤和血液系统恶性肿瘤的治疗，同时数百项相关的研究和临床试验正如火如荼地进行 [1]。随着研发进程的迅速推进，预计未来将有更多的 ADCs 上市。

准确评估 ADCs 的结合活性和生物学活性，不仅是药物开发过程中的重要环节，也是药物质量监管的重要关注点。目前的体外活性评价方法基本涵盖了 ADCs 作用机制的全过程，可较全面地表征 ADCs 的靶点结合特异性、内吞效率和细胞杀伤等特性。同时，ADCs 因分子结构的独特性和功能的复杂性，体外评价也面临着一定的挑战。(1) 体外模型难以模拟体内复杂的生理环境。体内真实的疾病环境较为复杂，存在免疫细胞浸润和血管分布改变等复杂的情况 [2]，在体外很难高度还原、模拟。(2) 高度异质性。ADCs 的连接子、偶联方式和药理作用均具有高度异质性，在体外研究时需要结合具体情况进行差异化分析。(3) 缺少不良反应和耐药性的体外评价方法。ADCs 临床使用时易产生血液系统毒性等不良反应及耐药性。这可能是毒性物质提前释放、非靶标结合及其他原因所致。然而，针对这些问题的体外评估方法目前尚处于空白状态。

本文基于 ADCs 细胞内作用机制的各个环节，系统性地从 ADCs 与细胞的靶点结合活性、细胞内吞效率、细胞内的小分子毒性物质释放、对靶标邻近组织的旁观者效应以及 Fc 段发挥的免疫学效应出发，梳理了体外分析方法种类、应用场景、测定思路以及优缺点，旨在为 ADCs 的研发与质量控制提供方法学参考，分析当前 ADCs 体外活性评价体系的现状与局限性，为 ADCs 评价技术的优化创新和临床转化提供理论依据和优化方向参考。

1　ADCs 作用机制

当 ADCs 进入体循环后，先通过抗体的抗原结合片段（antigen-binding fragment，Fab 片段）与肿瘤细胞的表面靶抗原结合，再被内吞进入细胞形成早期内体；早期内体与溶酶体融合后，逐渐成熟为晚期内体。溶酶体中的蛋白酶使 ADCs 裂解，释放出小分子毒性物质，通过抑制微管蛋白、降解 DNA 等机制产生细胞毒性。释出的小分子毒性物质还可以通过渗透邻近细胞，诱导产生旁观者效应。旁观者效应可杀伤肿瘤细胞，也可能杀伤周围的正常细胞 [3]。一部分未与靶抗原结合的 ADCs 可与细胞膜上的新生儿 Fc 受体（neonatal Fc receptor，FcRn）结合，被内吞进入细胞，再经循环回到细胞表面 [4]。该转运机制可使 ADCs 被转移出非肿瘤细胞，降低脱靶毒性，也可以延长半衰期而增强对靶细胞的药效。ADCs 在细胞水平发挥抗肿瘤作用的示意图如图 1[5] 所示（图片使用已获得授权）。

此外，完整 ADCs 上的 Fc 段也可将补体成分和免疫效应细胞募集到肿瘤部位并激活，介导补体依赖的细胞毒性等 [6] 免疫学效应，发挥辅助抗肿瘤作用。

2　结合活性评价方法

ADCs 结构中的单抗主要起靶向作用，从而降低小分子毒性物质对正常细胞的毒性。因此，评价 ADCs 与治疗靶点之间的结合活性至关重要，常见评价方法有 ELISA、流式细胞术（flow cytometry，FCM）和表面等离子体共振（surface plasmon resonance，SPR）等。

其中，发展时间最长、运用最广泛的是 ELISA 技术。该技术需要使用靶细胞外结构域（部分已能

收稿日期：2024-09-03
基金项目：上海交通大学抗体工程中心开放课题（22X010201609-005）
作者简介：陈　颖（2001—），女，硕士研究生，专业方向：药物分析。
通信作者：邵　泓（1969—），女，主任药师，硕士生导师，从事药品质量检测方法的研究和开发。
E-mail：shaohong@smda.sh.cn
徐伟东（1967—），男，主任药师，硕士生导师，从事生物制品、药品、化妆品、保健食品的理化及其微生物的检测与研究。
E-mail：xuwd_sifdc@163.com

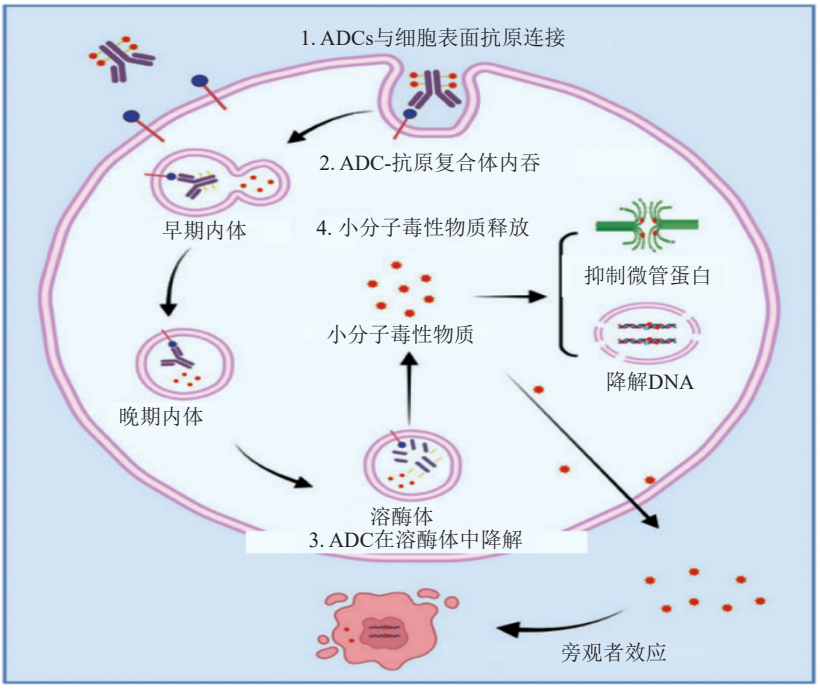


图 1 ADCs 的作用机制 [5]

Fig.1 Action Mechanism of ADCs[5]

够人工表达并实现商品化，但大部分仍结构未知、难以制备）作为捕获试剂，其主要挑战在于可溶性抗原的制备。基于 FCM 的结合活性检测方法突破了这一限制。FCM 的检测原理与 ELISA 基本相同，但关键材料由可溶性抗原转变为细胞，因而不再受限于可溶性抗原的获取。此外，FCM 还能定量检测细胞的结合活性，为 ADCs 研发提供了更全面、准确的数据支持。尽管 FCM 可对 ADCs 进行生物定量分析，且显示出良好的稳定性和特异性，但定量限尚待提高 [7]。

20 世纪 70 年代，SPR 技术成为评价分子相互作用的新策略 [8]。它基于光学原理，无需标记，具有耗时短、步骤简单，以及分辨率和灵敏度高等优点。在药物研发中，SPR 法不仅能提供亲和力的定量数据，还能获得结合及解离速率数据 [9]。此外，SPR 法在药物图谱对比和差异识别等方面也展现出独特优势，可用于 ADCs 与裸抗的对比，以及原研药与仿制药的疗效评价等 [10]。该方法已被中国、日本、美国等国家的药典收录，用于分子间结合活性的测定。

在实际应用中，ELISA 因简便、快速、成本较低而广受欢迎；而 SPR 法则凭借其高通量和高分辨率特性，在药物筛选和评价中占据重要位置。此外，生物膜干涉技术（bio-layer interferometry，BLI）、均相光激化学发光免疫分析技术以及荧光共振能量转移技术均可用于评价结合活性，但尚未在 ADCs 的生物活性评价中得到广泛应用。未来，通过借鉴并优化这些方法，再结合 ADCs 的特点，有望开发出更加高效、精准的检测方法，从而为 ADCs 的研发和应用提供更有力的支持。

3 生物学活性研究

ADCs 与靶点结合后，通过多重生物学作用实现精准的抗肿瘤药效。下面分别介绍内吞作用、释放小分子毒性物质发挥细胞毒性作用、渗透到附近细胞引起旁观者效应，以及与 Fc 受体结合激活免疫学和其他效应等。

3.1 内吞作用

与治疗性单抗不同，ADCs 依赖于在靶细胞内释放小分子毒性物质而发挥药效。ADCs 可经不同途径进入靶细胞，包括网格蛋白介导的内吞

作用、小窝介导的内吞作用和胞吞作用等[11]；其中，网格蛋白介导的内吞是主要的内化途径。这些内化途径可能影响ADCs的耐药性[12]、旁观者效应等。ADCs的内化能力主要取决于抗体类型，不过也有例外。例如，L49单抗，本身并不具有良好的内化特性，但在偶联了微管蛋白抑制剂单甲基澳瑞他汀F(monomethyl auristatin F，MMAF)后，内化能力显著提升[13]。这一结果揭示小分子毒性物质可能具有增强内吞作用的潜力。在设计生物活性评价试验时，可增加对比细胞摄取ADCs和单抗能力的项目，从而构建内化能力更优异的ADCs，进一步提升药效。

内吞作用可以通过FCM、共聚焦显微镜荧光成像或细胞试验间接测定等方法进行评价。共聚焦显微镜荧光成像法因简便、直观，在临床前研究中应用广泛。进入细胞的ADCs都会与溶酶体融合，释放出小分子毒性物质；因此，通过观察ADCs和溶酶体荧光信号的重叠情况，可以证明ADCs是否发生了内化[14]，并且可通过荧光强度进行定量评估[15]。而FCM则通过细胞表面ADCs的减少量来间接测定其内化效率[16]。在药物开发阶段，对比ADCs与单抗在靶抗原阳性细胞（靶抗原过表达）与靶抗原阴性细胞（靶抗原正常表达或缺乏表达）中的内化效率，能检验ADCs的特异性[17]。在内吞作用的评价中，不仅要评估内化效率，还需深入考察其内化途径。一般可通过添加不同内化途径的特异性染料或抑制剂，探究ADCs具体的内化途径。这对药物设计具有重要的指导意义。

上述方法都依赖于特定设备，对部分实验室构成挑战。当前，新的检测方法正不断涌现，提供了更多样化的选择。例如，基于均相时间分辨荧光光谱的抗体内化实时监测[18]，可实现实时且高通量的内化活性表征，在内吞作用的评价中有巨大潜力。

3.2 小分子毒性物质的细胞毒性

细胞毒性可通过细胞试验直观观测。通常以细胞活力、细胞增殖或杀伤率为指标，计算小分子毒性物质的半数抑制浓度，为评估小分子毒性物质的毒性作用或效价提供定量数据。

在研发中，首先要对比验证ADCs、小分子药物及单抗的作用，保证ADCs的药效显著优于其组成部分。根据培养体系的空间维度差异，细胞试验可分为二维单层细胞培养模型和三维立体培养模型两大类。前者通常采用靶抗原表达水平不同的细胞株进行体外试验，以评估药物的选择性和脱靶毒性[19]。使用表现出耐药性的靶抗原高表达的肿瘤细胞系构建难治性肿瘤模型，可用于研究ADCs对难治性耐药性肿瘤的抑制效果。而三维立体培养模型，如体外三维肿瘤球状体试验更能体现ADCs对实体瘤的渗透性和杀伤力[20]。有研究[21]设计了在人成纤维细胞中表现出类似管腔结构的3D分层共培养模型，用以模拟肿瘤微环境，使所得试验结果更接近临床真实状况。

随着对细胞死亡过程认识的不断深入，研究者对ADCs的毒性评价不只局限于杀伤作用的强弱，还延伸至作用机制研究。四川大学华西医院的团队[22]构建了一种靶向溶质载体家族3成员2(solute carrier family 3 member 2，SLC3A2)蛋白的ADCs，通过共聚焦荧光显微镜技术和其他方法研究了该ADCs的抗肿瘤机制，并进行了毒性评价。结果表明，活性氧的积累可能是其杀伤肿瘤细胞的主要作用机制。

除细胞试验外，对经ADCs处理后的细胞进行蛋白质免疫印迹检查，评估一些信号蛋白的表达水平，也可以验证细胞毒性，并阐述作用机制。由于细胞试验操作简便、结果直观、稳定性和重复性高、能得到定量数据，并且可以从侧面评估结合活性和内化活性，因此在ADCs的毒性评价中广泛应用。

3.3 旁观者效应

目前主要采用细胞凋亡染色法或FCM技术检测旁观者效应。在ADCs的靶点特异性已通过细胞试验验证的前提下，可以进行细胞杀伤共培养试验，以评价其旁观者效应。若ADCs对靶抗原阳性与靶抗原阴性细胞都有杀伤作用，则说明药物表现出旁观者效应。但是，细胞杀伤共培养试验中的细胞分布均匀，仅能模拟简单的理想化生理条件，不能模拟体内肿瘤的复杂环境，并且在定量分析上存在局

限性。检测肿瘤球状体中药效学标志物的细胞分辨率成像技术为评价 ADCs 的旁观者效应提供了一种新方法。该法可模拟体内肿瘤环境、定量检测空间内的旁观者效应。文献[23]采用该技术研究曲妥珠单抗分别偶联三大类小分子毒性物质（DNA 损伤剂、微管蛋白抑制剂和拓扑异构酶抑制剂）对于旁观者效应的影响。结果显示，偶联微管蛋白抑制剂的恩美曲妥珠单抗（trastuzumab emtansine，T-DM1）未展现出显著的旁观者效应，并且对发生旁观者效应细胞的药效学反应约为靶细胞的 50%。

目前的假说认为，旁观者效应的强弱取决于 ADCs 偶联的小分子毒性物质的膜渗透性和电荷特性[24]。因此，可建立基于平行人工膜渗透试验的旁观者效应检测方法，在药物开发阶段开展 ADCs 旁观者效应的体外评估。董晓武团队[25]依据该原理建立了预测化合物渗透性的人工智能模型，用于预测和描述 ADCs 的旁观者效应。将此模型应用于一系列依喜替康衍生物的评价，结果显示其中的 Ed9 在旁观者效应与肿瘤细胞杀伤作用之间达到了较完美的平衡。随后，使用市售的乳腺癌治疗药物曲妥珠单抗与 Ed9 偶联，构建得到具有较强抗肿瘤活性的新型 ADCs——T-VEd9。

在临床前研究阶段评估小分子毒性和旁观者效应时，可利用体内外生理条件的差异，通过体内荧光成像和免疫组化等试验进行体内外活性的联合评估，排除药物的脱靶毒性。其中，基于 3D 肿瘤模型的评价方法展现出了较广阔的应用前景。

3.4 Fc 段功能评价

相较于单抗，ADCs Fc 段介导的各种效应不是其发挥药效主要作用机制，但有可能会影响药物的有效性和安全性。Fc 段介导的效应对于 ADCs 来说是一把“双刃剑”，既有可能辅助增强药效，又有可能作用于非靶细胞，增加脱靶毒性。因此，在研发阶段对 ADC 药物的 Fc 段效应进行探究，并在生产阶段进行控制，具有一定必要性。

ADCs 的 Fc 段功能评价包括与 Fc 受体的结合活性评价、Fc 段介导的免疫学效应评价以及 Fc 依赖的细胞凋亡评价等。与 Fab 片段的结合活性类似，Fc 段的结合活性评价可以使用 ELISA、SPR、BLI、基于细胞的结合活性检测等方法。研究[26]采用 SPR 技术评价靶向 CD70 的 H435A 点突变型 ADCs 和野生型 ADCs 的 FcRn 结合能力，并比较二者在小鼠体内的药代动力学参数和疗效。结果显示，与未展现出 FcRn 结合能力的 H435A 点突变型 ADCs 相比，野生型展现出的 FcRn 亲和力可能会导致 ADCs 的清除率降低，从而提高疗效。

ADCs 的 Fc 段与 Fc 受体结合后，会产生对应的免疫学效应，包括 Fc 受体介导的抗体依赖细胞介导的细胞毒作用（antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity，ADCC）、补体依赖细胞毒性、抗体依赖细胞介导的吞噬作用等。ADCs 的 Fc 段功能可以通过细胞毒性检测法、细胞内特定酶或 ATP 释放情况的测定，以及荧光素酶报告基因检测等方法评价。细胞毒性检测法通过在体外模拟免疫激活环境，将 ADCs 与靶细胞以及对应的效应器（NK 细胞、补体和吞噬细胞）共同培养，从而测定细胞活性、分析 Fc 段功能。由于 ADCs 的小分子毒性物质具有细胞杀伤作用，测定细胞毒性时需要设置阴性对照（游离小分子抗肿瘤药），以检测细胞毒性是否具有 Fc 段特异性。有研究[27]通过测定乳酸脱氢酶证明 T-DM1 会诱导 ADCC。荧光素酶报告基因检测法结果[28]显示，包含能够活化免疫球蛋白 G 的 Fc 受体（Fc gamma receptors，FcγR）的 ADCs 显示出显著的细胞毒性。

Fc 段效应完全依赖于单抗部分，其功能评价可以参考抗体评价方法。除上述方法外，FCM 和共聚焦显微镜技术等也可用于评价 ADCs 的 Fc 段功能，但由于操作复杂、成本较高，应用十分有限。

4 结语与展望

ADCs 作为一种新兴的靶向治疗药物，在肿瘤治疗领域展现出显著的疗效和潜力，其活性评价的应用与发展也变得尤为重要。目前，已经建立了一系列针对 ADCs 属性的体外活性评价方法，特异性和脱靶毒性是检测的核心属性。同时，ADCs 活性评价方法的建立也能为一些结构类似物，如多肽偶联药物、纳米抗体偶联药物、放射性核素偶联药物、

前抗体药物和双抗偶联药物等的活性评价和研发提供一些参考。此外，将多肽偶联药物等与 ADCs 进行对比，或许能够探究抗体部分在 ADCs 药效中的贡献。

目前，单克隆抗体的活性检测方法已相对成熟。这些方法在 ADCs 的检测中也展现出巨大的潜力和应用价值，如荧光共振能量转移和报告基因法等。目前的 ADCs 体外评价方法虽然有效，但也存在一定局限性；能够定量、高通量和实时监控的技术应是未来活性评价方法发展的重点。或许将目前的活性评价方法和微流控技术[29]、生物传感器乃至人工智能分析平台相结合，能实现药物质量预警的实时监控和即时反馈。

对 ADCs 的作用机制深入探究和对结构的优化是提高其药效和安全性的重要条件，也有利于改善 ADCs 普遍出现的脱靶毒性和耐药性问题。目前，内吞途径对 ADCs 敏感性、耐药性和旁观者效应等的影响，以及旁观者效应和 Fc 段效应对 ADCs 药效的具体贡献，还处于探索阶段。这些潜在影响尚未完全明确，给 ADCs 的研发和质量控制带来了一定阻碍。因此，未来需要在活性评价方法开发、机制研究和药物研发等方面共同发展，从而推动 ADCs 向更高水平发展。

参考文献：

[1] JIN Y M, SCHLADETSCH M A, HUANG X T, *et al*. Stepping forward in antibody-drug conjugate development [J]. *Pharmacol Ther*, 2022, **229**: 107917.

[2] CRESCIOLI S, KAPLON H, WANG L, *et al*. Antibodies to watch in 2025 [J]. *MAbs*, 2025, **17**(1): 2443538.

[3] JABBOUR E, PAUL S, KANTARJIAN H. The clinical development of antibody-drug conjugates – lessons from leukaemia [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2021, **18**(7): 418-433.

[4] MAHALINGAIAH P K, CIURLIONIS R, DURBIN K R, *et al*. Potential mechanisms of target-independent uptake and toxicity of antibody-drug conjugates [J]. *Pharmacol Ther*, 2019, **200**: 110-125.

[5] HE J, ZENG X H, WANG C M, *et al*. Antibody-drug conjugates in cancer therapy: mechanisms and clinical studies [J]. *MedComm* (2020), 2024, **5**(8): e671.

[6] HASSAN H T. Antibody-drug conjugate [ADC] treatment of leukaemia [J]. *Leuk Res*, 2023, **131**: 107078.

[7] ZHAO W B, QIU C X, SHEN Y, *et al*. *In situ* quantitative bioanalysis of monomethyl auristatin E-conjugated antibody-drug conjugates by flow cytometry [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2018, **120**: 89-95.

[8] ZHAO Y D, HADAVI D, DIJKGRAAF I, *et al*. Coupling of surface plasmon resonance and mass spectrometry for molecular interaction studies in drug discovery [J]. *Drug Discov Today*, 2024, **29**(7): 104027.

[9] 董闪闪, 史卓维, 段徐华, 等. 基于 SPR 技术的抗 CD80 生物技术药物结合活性方法的建立 [J]. 中国药师, 2023, **26**(10): 74-81.

[10] DANG T, HU W J, ZHANG W, *et al*. Protein bindiance nanosensors in genering kinetics quantification via coupled plasmonic-photonic resonc microplate reader [J]. *Biosens Bioelectron*, 2019, **142**: 111494.

[11] HAN Y, DA Y F, YU M J, *et al*. Protein labeling approach to improve lysosomal targeting and efficacy of antibody-drug conjugates [J]. *Org Biomol Chem*, 2020, **18**(17): 3229-3233.

[12] SUNG M, TAN X Z, LU B W, *et al*. Caveolae-mediated endocytosis as a novel mechanism of resistance to trastuzumab emtansine (T-DM1) [J]. *Mol Cancer Ther*, 2018, **17**(1): 243-253.

[13] SMITH L M, NESTEROVA A, ALLEY S C, *et al*. Potent cytotoxicity of an auristatin-containing antibody-drug conjugate targeting melanoma cells expressing melanotransferrin/p97 [J]. *Mol Cancer Ther*, 2006, **5**(6): 1474-1482.

[14] FU R, WANG C B, YIN T J, *et al*. A novel and promising therapeutic approach for treating pancreatic cancer: nectin-4-targeted antibody-drug conjugates alone or combined with autophagy inhibitors [J]. *Int J Mol Med*, 2025, **55**(4): 66.

[15] JONKMAN J, BROWN C M, WRIGHT G D, *et al*. Guidance for quantitative confocal microscopy [J]. *Nat Protoc*, 2020, **15**(5): 1878.

[16] MA Y L, ZHANG M J, WANG J Y, *et al*. High-affinity human anti-c-Met IgG conjugated to oxaliplatin as targeted chemotherapy for hepatocellular carcinoma [J]. *Front Oncol*, 2019, **9**: 717.

[17] CHEUNG A, CHENOWETH A M, JOHANSSON A, *et al*. Anti-EGFR antibody-drug conjugate carrying an inhibitor

targeting CDK restricts triple-negative breast cancer growth [J]. *Clin Cancer Res*, 2024, **30**(15): 3298-3315.

[18] BAE S H, KIM J H, PARK T H, *et al*. BMS794833 inhibits macrophage efferocytosis by directly binding to MERTK and inhibiting its activity [J]. *Exp Mol Med*, 2022, **54**(9): 1450-1460.

[19] LI X, YAO J, QU C, *et al*. DB-1310, an ADC comprised of a novel anti-HER3 antibody conjugated to a DNA topoisomerase Ⅰ inhibitor, is highly effective for the treatment of HER3-positive solid tumors [J]. *J Transl Med*, 2024, **22**(1): 362.

[20] VARTAK R, DEORE B, SANHUEZA C A, *et al*. Cetuximab-based PROteolysis targeting chimera for effectual downregulation of NSCLC with varied EGFR mutations [J]. *Int J Biol Macromol*, 2023, **252**: 126413.

[21] SHIRAISHI A, OH-HARA T, TAKAHASHI Y, *et al*. 3D layered co-culture model enhances trastuzumab deruxtecan sensitivity and reveals the combined effect with G007-LK in HER2-positive non-small cell lung cancer [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2024, **725**: 150255.

[22] ZHENG M J, WANG Z, LI M Y, *et al*. A novel SLC3A2-targeting antibody-drug conjugate exerts potent antitumor efficacy in head and neck squamous cell cancer [J]. *Transl Oncol*, 2024, **45**: 101981.

[23] KHERA E, DONG S J, HUANG H L, *et al*. Cellular-resolution imaging of bystander payload tissue penetration from antibody-drug conjugates [J]. *Mol Cancer Ther*, 2022, **21**(2): 310-321.

[24] CHARI R V J, MILLER M L, WIDDISON W C. Antibody-drug conjugates: an emerging concept in cancer therapy [J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2014, **53**(15): 3796-3827.

[25] GUO Y, SHEN Z Y, ZHAO W B, *et al*. Rational identification of novel antibody-drug conjugate with high bystander killing effect against heterogeneous tumors [J]. *Adv Sci* (Weinh), 2024, **11**(13): e2306309.

[26] YU Y H, TIAN W T, GRAUFFEL C, *et al*. An antibody-drug conjugate for multiple myeloma prepared by multi-arm linkers [J]. *Adv Sci* (Weinh), 2024, **11**(20): e2307852.

[27] JUNTTILA T T, LI G M, PARSONS K, *et al*. Trastuzumab-DM1 (T-DM1) retains all the mechanisms of action of trastuzumab and efficiently inhibits growth of lapatinib insensitive breast cancer [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2011, **128**(2): 347-356.

[28] AOYAMA M, TADA M, YOKOO H, *et al*. Fcγ receptor-dependent internalization and off-target cytotoxicity of antibody-drug conjugate aggregates [J]. *Pharm Res*, 2022, **39**(1): 89-103.

[29] SAFAEIFARD F, GOLIAEI B, AREF A R, *et al*. Distinct dynamics of migratory response to PD-1 and CTLA-4 blockade reveals new mechanistic insights for potential T-Cell reinvigoration following immune checkpoint blockade [J]. *Cells*, 2022, **11**(22): 3534.

广告索引

封二：《中国医药工业杂志》征订信息

封底：中国医药工业信息中心

封三：鲁南厚普制药有限公司

722 页：公益广告