综述

多肽偶联药物的研究进展

徐佳慧[1]，许　俊[1,2]，路建光[1,2]*

（1. 中国医药工业研究总院，上海 201203；2. 上海多米瑞生物技术有限公司，上海 201203）

摘要：多肽偶联药物（PDCs）是一种新兴的靶向药物，由有效载荷、连接子和归巢肽组成。归巢肽能携带细胞毒性分子或放射性核素向病变组织中的细胞富集，从而降低对正常细胞的毒性。凭借高选择性、高组织穿透性和低免疫原性等优势，PDCs 成为了继抗体偶联药物（ADCs）后新一代靶向抗肿瘤药开发的关注热点。然而，PDCs 仍面临着一些挑战，如体内稳定性差、受体亲和力低等。文章就 PDCs 的组成、临床应用进展以及关键性技术和挑战进行了综述，以期为 PDCs 的开发和应用提供参考。

关键词：多肽偶联药物；靶向；归巢肽；抗肿瘤药；药物递送；研究进展

中图分类号：R979.1　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2025)01-0028-10

引用：徐佳慧, 许　俊, 路建光. 多肽偶联药物的研究进展[J]. 中国医药工业杂志, 2025, 56(1): 28-37. DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2025.01.002

Research Progress of Peptide-drug Conjugates

XU Jiahui[1], XU Jun[1,2], LU Jianguang[1,2]*

(*1. China State Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 201203; 2. Shanghai Duomirui Bio-Technology Co., Ltd., Shanghai 201203*)

ABSTRACT: Peptide-drug conjugates (PDCs) are emerging targeted drugs, composed of payloads, linkers, and homing peptides. By homing peptides, cytotoxic molecules or radionuclides can be enriched in cells of diseased tissues, thereby reducing the toxicity to normal cells. With the advantages of high selectivity, high tissue penetration, and low immunogenicity, PDCs have become a hot spot in the development of a new generation of targeted antineoplastic drugs following antibody-drug conjugates (ADCs). Nevertheless, PDCs still face some challenges, such as poor *in vivo* stability, and low receptor affinity. This paper reviews the composition, clinical application progress, key technologies, and challenges of PDCs, aiming to provide some references for the development and application of PDCs.

Key Words: peptide-drug conjugate; target; homing peptide; antineoplastics; drug delivery; research progress

肿瘤是当今威胁人类生命的头号疾病[1]。临床中常用的肿瘤治疗方法包括手术、放疗和化疗。其中，化疗和放疗中常使用的化学药物和放射性核素的特异性通常较低，易产生较严重的不良反应。为此，研究者开发了抗肿瘤药物的靶向递送系统，并获得了良好的临床应用效果。其中，抗体偶联药物（antibody-drug conjugates，ADCs）是尤为瞩目、能增强抗肿瘤药靶向性的热点策略，并且目前已有多款 ADCs 进入临床试验阶段[2]。

近年来，新一代靶向抗肿瘤药多肽偶联药物（peptide-drug conjugates，PDCs）也逐渐引起研究者的关注。PDCs 由 3 个部分组成：归巢肽（homing peptides）、连接子、有效载荷。其中，有效载荷通常为细胞毒性分子或放射性核素，通过连接子与具

收稿日期：2024-07-04

基金项目：上海市自然科学基金项目（22ZR14258000）

作者简介：徐佳慧（1999—），女，硕士研究生，专业方向：微生物与生化药学 。

通信作者：路建光（1986—），男，研究员，博士，从事多肽与蛋白质药物的创新与产业开发。

E-mail：lujgdmr@163.com

有靶向功能的归巢肽偶联（图 1）。归巢肽可通过识别细胞表面的受体或肿瘤微环境，特异性地靶向肿瘤细胞，使 PDCs 在肿瘤组织中富集，然后直接或以受体介导的内化途径穿膜进入细胞。进入细胞后，PDCs 可通过连接子的响应性断裂或多肽的分解代谢释放出有效载荷，进而发挥抗肿瘤作用（图 2）。与 ADCs 相比，PDCs 采用的归巢肽具有更小的相对分子质量和空间体积，更易穿透肿瘤细胞膜；结构简单，在体内易被降解代谢，免疫原性和肾毒性更低；更易被修饰或改造，生产工艺简单，可大规模合成且成本较低[3—5]。因此，PDCs 在开发靶向抗肿瘤药方面具有巨大潜力和广阔前景。

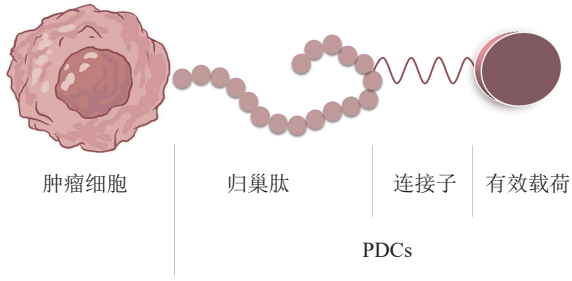


图 1 PDCs 的结构示意图

Fig.1 Structure Diagram of PDCs

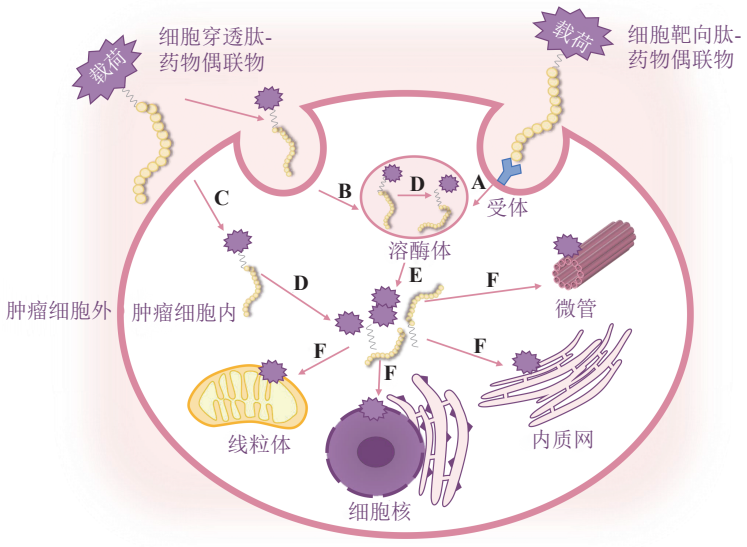
本文分类综述了组成 PDCs 的各种归巢肽、连接子，汇总了已上市和临床在研的 PDCs，并总结了作用机制和领先技术的应用，讨论了 PDCs 在临床应用中面临的挑战及其优化策略，以期为 PDCs 的开发应用提供参考。

1 归巢肽

归巢肽决定了 PDCs 穿透细胞膜和靶向特定靶标的能力[6—7]。根据作用机制，归巢肽一般可分为细胞靶向肽（cell targeting peptide，CTP）和细胞穿透肽（cell penetrating peptide，CPP）。CTP 可特异性识别或结合肿瘤细胞表面的抗原或标志物，CPP 则可快速穿透细胞膜[7]。此外，还有一些具有特殊功能的归巢肽，如能够响应肿瘤微环境变化的响应性肽，能够在体内自发或触发组装成颗粒、纤维、凝胶等纳米结构的自组装肽。表 1 汇总了 PDCs 中常用的归巢肽。

1.1 CTP

CTP 是一类可以特异性识别或结合细胞表面抗原或标志物，从而实现靶向功能的多肽，能以受体介导的内吞途径将偶联的有效载荷转运至肿瘤细胞内[4]。CTP 能识别或结合的靶点包括黏附分子、



A—受体介导的内化或内吞作用；B—通过内吞作用进入细胞；C—直接渗透进入细胞；D—连接子断裂；E—溶酶体释放有效载荷进入细胞质；F—有效载荷作用于特定细胞器发挥抗肿瘤作用。

图 2 PDCs 的作用机制

Fig.2 Function Mechanisms of Peptide-drug Conjugates

表 1　PDCs 中常用的归巢肽

Tab.1　Commonly Used Homing Peptides in PDCs

类型	名称	序列	靶点 / 类型
CTP	精氨酸 - 甘氨酸 - 天冬氨酸（RGD）	RGD	整合素 $\alpha_v\beta_3$
	促黄体素释放激素（luteinizing hormone releasing hormone，LHRH）	EHWSYGLRPG	促黄体素释放激素受体（luteinizing hormone releasing hormone receptor，LHRHR）
	生长抑素（somatostatin，SST）	AGCKNFFWKTFTSC	生长抑素受体（somatostatin receptor，SSTR）
	angiopep-2	TFFYGGSRGKRNNFKTEEY	低密度脂蛋白受体（low-density lipoprotein receptor，LDLR）
	NGR	NGR	CD13
	GE11	YHWYGYTPQNVI	表皮生长因子受体（epidermal growth factor receptor，EGFR）
	A-pep	ACSAG	成纤维细胞生长因子受体 2（fibroblast growth factor receptor 2，FGFR2）
	胃泌素释放肽（gastrin-releasing peptide，GRP）	VPLPAGGGTVLTKMYPRGNHWAVGHLM	胃泌素释放肽受体（gastrin-releasing peptide receptor，GRPR）
CPP	反式激活因子（trans-activator，TAT）	RKKRRQRRR	阳离子型
	多聚精氨酸	R_n	
	黑腹果蝇触足肽（antennapedia peptide，Antp）	RQIKIWFQNRRMKWKK	
	MAP	KLALKLALKALKAALKLA	两亲型
	MPG	GALFLGFLGAAGSTMGAWSQPKKKRKV	
	植物激发子肽 1（plant elicitor peptide 1，Pep-1）	KETWWETWWTEWSQPKKKRKV	
	pVEC	LLIILRRRIRKQAHAHSK	
	CADY	GLWRALWRLLRSLWRLLWRA	
	p28	LSTAADMQGVVTDGMA SGLDKDYLKPDD	
	C105Y	CSIPPEVKFNKPFVYLI	疏水型
	PFVYLI	PFVYLI	
	transportan	GWTLNSAGYLLGKINLKALAALAKKIL	

LHRHR、SSTR、EGFR 等[8—9]。

1.1.1　常用的 CTPs

1.1.1.1　RGD

多肽序列 RGD[10] 是整合素 $\alpha_v\beta_3$ 的配体。整合素是一种异二聚体跨膜糖蛋白，具有信号转导功能，参与肿瘤细胞与细胞外基质、肿瘤细胞与宿主细胞间的相互识别和黏附，在肿瘤血管内皮细胞上特异性表达。基于 RGD 构建的 PDCs 可通过特异性结合整合素而靶向新生肿瘤血管细胞，可用于抑制多种实体瘤的增殖和转移。例如，有研究[11] 将 RGD 通过可断裂连接子与紫杉醇偶联，用于治疗多形性胶质母细胞瘤，通过靶向肿瘤并原位释放药物以减少对正常组织的损伤。

1.1.1.2　LHRH

LHRH 的主要作用是通过与垂体前叶促性腺细胞表面的 LHRHR 特异性相互作用，刺激成人促性腺激素的产生和释放[8]。LHRHR 在一些与生殖系统有关的恶性肿瘤（如乳腺癌、前列腺癌和卵巢癌等）和非生殖系统恶性肿瘤（如结肠癌和肺癌等）的肿瘤细胞表面高度表达[8]。

EP-100 是美国 Esperance Pharmaceuticals 公司的一款靶向 LHRHR 的膜裂解肽，由阳离子裂解肽与 LHRHR 配体偶联而成，用于治疗卵巢癌，目前正处于Ⅱ期临床试验阶段。在原位癌小鼠模型中，EP-100 能使卵巢癌细胞数量显著下降，减缓移植肿瘤模型动物体内肿瘤的生长速度[12]。Ⅱ期临床试验[13] 结果显示，在联合紫杉醇给药的试验组中，EP-100 表现出良好的耐受性，且对肝转移卵巢癌患者的疗效较好。

1.1.1.3　SST 类似物

SSTR 是一种 G 蛋白偶联的细胞表面受体，广泛分布于多种肿瘤和肿瘤血管中[9]。SST 及其类似物在与受体结合后可迅速内化到细胞中并可能转移到细胞核中。镥氧奥曲肽（已上市，商品名 Lutathera，化学结构如图 3 所示）和 ITM-11（处于

临床Ⅲ期，化学结构如图 3 所示）都是靶向 SSTR 的放射性核素 - 多肽偶联物。

Lutathera 由诺华子公司开发，是首个上市的 PDCs，由放射性核素 ^{177}Lu 通过螯合剂 1,4,7,10- 四氮杂环十二烷 -1,4,7,10- 四乙酸（1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetraacetic acid，DOTA）与奥曲肽偶联得到。奥曲肽作为一种 SST 类似物，可靶向肿瘤细胞表面的 SSTR，通过受体介导的内吞作用穿透肿瘤细胞膜并进入细胞核；然后，释出的放射性核素 ^{177}Lu 发射 β- 射线破坏肿瘤细胞 DNA，用于治疗胃肠道、胰腺和神经内分泌肿瘤。根据诺华公司公布的 Lutathera 治疗胃肠胰神经内分泌瘤Ⅲ期临床（NETTER-2）的最新数据 [14]，接受 Lutathera 治疗的患者主要终点中位无进展生存时间从 8.5 个月延长至 22.8 个月，延长近 2 倍，疾病进展或死亡风险降低 72%，客观缓解率高达 43%。该结果说明基于 SST 的 PDCs 可有效增强靶向性，促进药物杀伤肿瘤细胞。

1.1.1.4 Angiopep-2

胶质瘤是成人原发性恶性脑肿瘤之一。BBB 的存在限制了抗肿瘤药对胶质瘤的治疗效果，因此如何穿越 BBB 是胶质瘤治疗药物开发的主要挑战。低密度脂蛋白受体相关蛋白 1（low-density lipoprotein receptor related protein 1，LRP-1）属于 LDLR 家族，是在 BBB 和肿瘤表面都高表达的内吞型受体 [15]。Angiopep 是一类能与 LDLR 结合而穿透 BBB 的相关肽家族，其中 angiopep-2 可用于脑靶向递送药物，从而改善药物的转运和靶向性能。

Angiochem 公司联合盛诺基医药共同开发的 ANG1005[16] 是一种紫杉烷衍生物（化学结构如图 3 所示），由 3 个紫杉醇分子共价连接 angiopep-2 组成。Angiopep-2 可识别在 BBB 和肿瘤表面高表达的 LRP-1，在受体介导的跨 BBB 胞吞作用下递送紫杉醇至大脑，用于治疗对紫杉醇分子敏感的脑转移瘤。Ⅱ期临床试验 [16] 结果显示，ANG1005 可以明显改善脑膜癌患者的临床症状，延长总生存期。

1.1.2 增强 CTPs 效果的方式

1.1.2.1 环肽修饰的应用

多肽口服后，会受到胃部酸性环境和各种蛋白酶的水解破坏，并被肾脏清除，体内半衰期很短。这限制了多肽药物的临床效果。通过环化等化学修饰方法，或采用脂质体等纳米技术，可增强多肽的稳定性和细胞渗透性、减小肾脏清除率，从而延长循环半衰期。

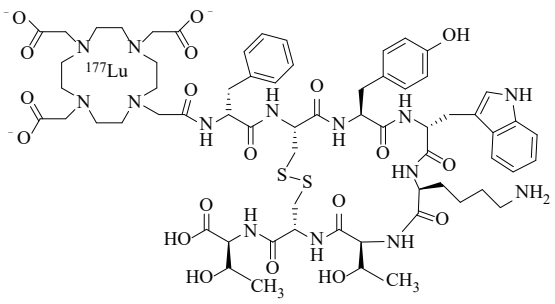
将线性肽环化可增大多肽表面积，增强多肽的稳定性、靶向性和与受体的亲和力 [17]。环肽可分为单环肽、双环肽、钉接肽。英国 Bicycle Therapeutics 公司专注于双环肽的研究，目前拥有两款处于Ⅱ期临床试验的 PDCs 产品（BT1718、BT5528），以及一款处于Ⅲ期临床试验的产品（BT8009）[18]。该公司采用基于噬菌体展示技术平台筛选得到双环肽，并对双环肽结构进行优化，抛弃了传统的类似阿拉伯数字“8”形的双环肽结构，重新设计了三叉形的骨架结构，将肽链两端和中间位置偶联在骨架的 3 个端点上，形成 1 个类似车轮的结构。该结构的双环肽稳定性大幅提高，同时具备抗体大分子的高靶向性和亲和力、小分子药物的组织渗透性，以及多肽分子的低免疫原性。

1.1.2.2 双配体偶联方法

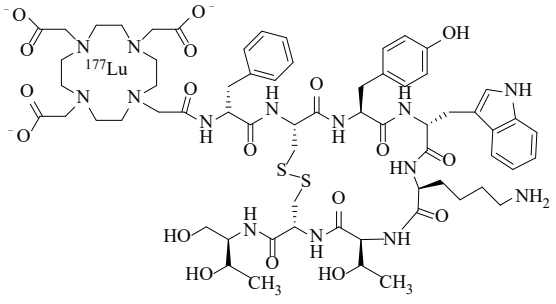
CTP 受体单一的特性限制了可用药人群。同宜医药依托其双靶向配体偶联技术平台，将小分子配体和多肽配体连接到同一个药物分子上，构建了 CBP-1008。CBP-1008 由靶向叶酸受体 α（folate receptor α，FRα）的小分子叶酸、靶向瞬时受体电位阳离子通道 6 蛋白（transient receptor potential cation channel subfamily V member 6，TRPV6）的小分子多肽、可被酶裂解的三功能连接子和微管相关抑制剂单甲基奥瑞他汀 E（monomethyl auristatin E，MMAE）组成，可治疗乳腺癌、卵巢癌，目前处于Ⅱ期临床试验中 [19]。2 种配体之间的协同作用增加了偶联物对靶向细胞的亲和性，且能有效抵御内源性配体的竞争，协同增强跨膜作用。CBP-1008 在Ⅰ期临床试验中表现出可控的安全性，在 FRα/TRPV6 受体表达阳性的患者中观察到良好的抗肿瘤活性 [19]。

1.2 CPP

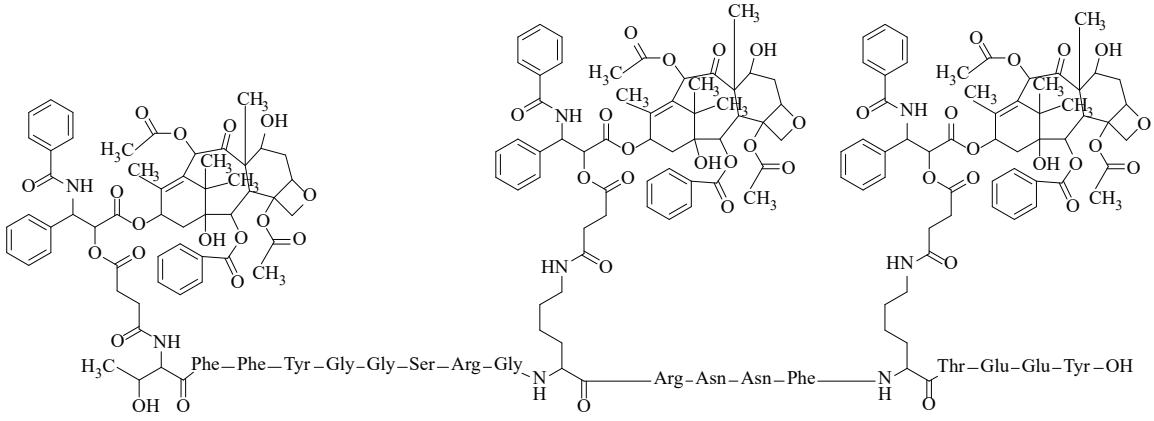
部分 CTP 只具有靶向功能而不能穿透生物膜，而 CPP 是一类可以内化或直接穿膜进入肿瘤细胞的



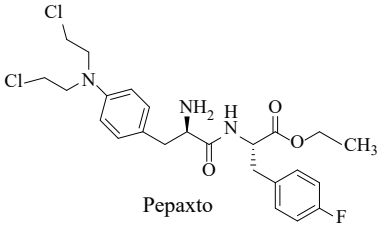
Lutathera



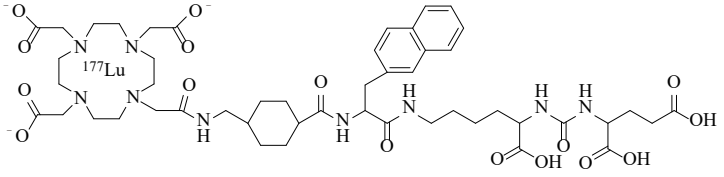
ITM-11



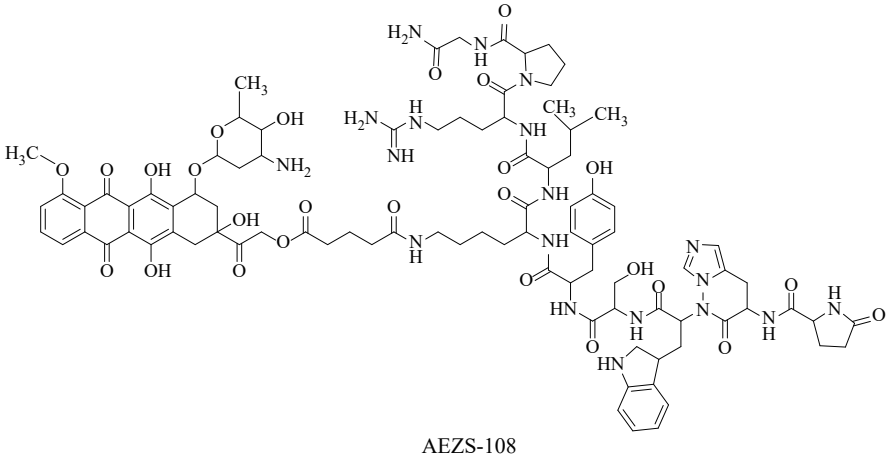
ANG1005



Pepaxto



Pluvicto



AEZS-108

图 3　部分代表性 PDC 产品的化学结构

Fig.3　Chemical Structures of Some Representative PDC Products

多肽[20]。根据 CPP 的物理化学性质差异，可将其分为阳离子型、两亲型和疏水型。阳离子型 CPP 在生理环境下带正电荷，大多富含精氨酸，能够与细胞膜上荷负电的脂类成分相互作用，从而内化到细胞内部。此类 CPP 包括 TAT 衍生肽、渗透素、多聚精氨酸等。两亲性 CPP 结构中同时含有极性氨基酸和非极性氨基酸，如含有 27 个氨基酸的转运蛋白。疏水性 CPP 序列中主要包含非极性氨基酸的残基，与细胞膜的疏水结构域具有高亲和力。

Oncopeptides AB 公司研发的 PDC 产品 Pepaxto（化学结构如图 3 所示）[21] 于 2021 年获 FDA 批准上市，与地塞米松联用治疗多发性骨髓瘤。Pepaxto 的归巢肽具有强亲脂性，可快速进入骨髓瘤细胞，并迅速被骨髓瘤细胞中的氨肽酶水解而释放烷化剂美法仑，发挥细胞毒性作用。II 期临床试验[21] 结果表明，其对具有高危特征的三级难治性多发性骨髓瘤患者显示出临床治疗效果。

TAT 是人类免疫缺陷病毒 1 型（human immunodeficiency virus type 1，HIV-1）中的重要转录激活蛋白，富含精氨酸和赖氨酸残基，可不依赖受体和能量穿透 BBB。有研究[22] 对 TAT 和 angiopep-2 双肽修饰的小细胞外囊泡（small extracellular vesicles，sEV）进行了神经胶质瘤模型的体内外试验，结果表明双肽修饰的 sEV 递送系统不仅显示出高细胞膜穿透和靶向能力，也克服了 angiopep-2 受体饱和的现象。

1.3 响应性肽

响应性肽是指在外界刺激（如温度、pH 值、酶等）下能发生结构变化的肽。肿瘤细胞与正常细胞相比有过度增殖、血管结构发育不全、微环境呈弱酸性等特征。Cybrexa Therapeutics 公司基于 alphalex™ 技术平台开发的 PDC 产品 CBX-12[23]，由 pH 响应性的低 pH 插入肽（pH-low insertion peptide，pHLIP）、谷胱甘肽敏感性连接子和强效拓扑异构酶 I 抑制剂依喜替康（exatecan）组成，目前处于 II 期临床试验中。在正常组织环境中，pHLIP 呈线性结构，不易穿透细胞膜；在 pH 值较低的肿瘤微环境中，pHLIP 可自发形成 α- 螺旋并穿透细胞膜，将 C 末端连接的依喜替康插入细胞内部，再通过谷胱甘肽裂解连接子，从而释放出依喜替康至肿瘤细胞内，干扰肿瘤细胞 DNA 的复制和转录，从而发挥抗肿瘤作用。CBX-12 实现了不依赖过表达抗原的肿瘤靶向作用，扩大了可用药患者范围。在 I 期临床试验[23] 中，CBX-12 显示出显著的单药抗肿瘤活性。

1.4 自组装肽

自组装多肽可以借助非共价作用自发或响应性地形成纳米微粒、纳米管或纳米球状等有序结构，生物相容性良好、稳定性高。响应性自组装肽可以通过响应环境变化完成自组装，实现药物的负载和释放。例如，CHENG 等[24] 设计了一种酶响应性的人工纳米组装体，并将其经静脉注射到荷瘤小鼠体内；在组织蛋白酶 B 的作用下，亲水性的 PEG-RGD 外壳脱落，纳米颗粒重组为 β- 片状纤维结构，显著提高了药物在肿瘤细胞中的特异性蓄积效果。

2 连接子

根据 PDCs 在体内释放药物的形式，可以将连接子分为不可断裂连接子和可断裂连接子。在肿瘤细胞内或微环境中，可断裂连接子经水解、氧化还原等作用而断裂，发挥药效。表 2 汇总了 PDCs 中常用的连接子。

2.1 不可断连接子

不可断裂的连接子有肟、三唑和硫醚等[25]，通常用于负载不需要释药即可原位发挥作用的放射性核素。例如，已上市的 Lutathera 和镥特昔维匹肽（商品名 Pluvicto，化学结构如图 3 所示），以及处于III期临床试验的 ITM-11，均是将 ^{177}Lu 通过耦合剂 DOTA 连接在 CTP 上，靶向递送至肿瘤部位，从而实现定向放射治疗，发挥抗肿瘤作用。

2.2 可断裂连接子

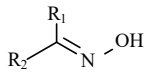
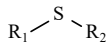
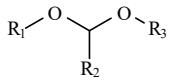
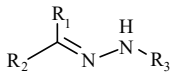
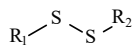
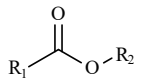
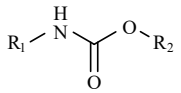
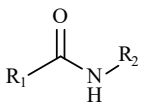
包含可断裂连接子的 PDCs 可通过调控连接子的断裂情况来减轻药物对正常细胞的损伤，因此较受关注。设计这一类 PDCs 时既要考虑连接子的稳定性，确保 PDCs 在到达正确位置前的完整性，避免药物逃逸，又要考虑 PDCs 进入靶细胞后能否快速、有效地释放出载荷。根据触发连接子断裂的条件，将可断裂连接子分为 3 类：pH 敏感性连接子、氧化还原敏感性连接子以及酶敏感性连接子。

2.2.1 pH 敏感性连接子

这类连接子通常在碱性条件下稳定，在肿瘤的酸性微环境中水解。例如，腙键可在酸性条件下被水解成肼和醛基，从而释放药物。腙键曾在 ADCs 开发中多有应用，但稳定性难以保证[26]，因此目前在 PDCs 的设计中暂没有应用。

表 2　PDCs 中常用的连接子

Tab.2　Commonly Used Linkers in PDCs

类型		名称	结构
不可裂解连接子		肟键	
		硫醚键	
可裂解连接子	pH 敏感性	缩醛键	
		腙键	
	氧化还原敏感性	二硫键	
	酶敏感性	酯键	
		氨基甲酸酯键	
		酰胺键	

2.2.2 氧化还原敏感性连接子

常用的氧化还原敏感性连接子多为谷胱甘肽敏感性连接子，如二硫键，在血液循环中相对稳定，但易被肿瘤细胞内过表达的谷胱甘肽还原，进而裂解[27]。CBX-12 的连接子含有二硫键，当其通过 pHLIP 的作用将 C 末端连接的细胞毒性分子插入细胞内部后，该连接子被谷胱甘肽裂解，释放出依喜替康[23]。

2.2.3 酶敏感性连接子

酯键或酰胺键是应用广泛的酶敏感性连接子，可在肿瘤微环境或溶酶体中选择性裂解。例如，Aeterna Zentaris 公司研发的 AEZS-108（化学结构如图 3 所示）[28] 是由多柔比星和 LHRH 类似物通过带有戊二酸间隔子的酯键连接而成，进入细胞后在溶酶体的作用下释放多柔比星而发挥疗效，目前处于Ⅲ期临床试验阶段。又如 Oncopeptides AB 公司开发的 Pepaxto[20]，由美法仑和对氟苯丙氨酸乙酯组成；其归巢二肽具有强亲脂性，可以迅速将细胞毒性分子转运至细胞内，随后连接子立即被细胞质中的氨肽酶水解，释放美法仑，发挥抗肿瘤作用。

3　PDCs 存在的问题

目前已有多款 PDCs 上市或进入临床试验阶段（表 3、4）。尽管与 ADCs 和传统小分子化疗药物相比，PDCs 具有许多独特的优势，但仍面临着一些挑战，如体内稳定性差、依赖注射途径给药、受体亲和性有待进一步提升、复杂结构分子制备困难等。这些问题在一定程度上限制了 PDCs 的疗效和临床应用。

3.1　体内稳定性差

首先，与大多数多肽类药物类似，PDCs 的主要缺点是生物半衰期较短，容易被蛋白酶降解和被肾

表 3　已上市的 PDCs

Tab.3　Marketed PDCs

药物名称	原研企业	归巢肽	连接子	有效载荷	适应证	靶向靶点	裂解物	FDA 批准上市时间	EMA 批准上市时间
Lutathera	Norvartis	奥曲肽	DOTA	^{177}Lu	神经内分泌肿瘤	SSTR2	不可裂解	2018 年 1 月	2017 年 9 月
Pluvicto	Norvartis	PSMA-617	DOTA	^{177}Lu	前列腺癌	前列腺癌特异性膜抗原（prostate-specific membrane antigen，PSMA）	不可裂解	2022 年 3 月	2022 年 12 月
Pepaxto	Oncopeptides AB	对氟苯丙氨酸乙酯	酰胺键	美法仑	多发性骨髓瘤	氨肽酶	氨肽酶	2021 年 2 月	2022 年 8 月

表 4　处于临床试验阶段的 PDCs

Tab.4 PDCs in Clinical Trials

药物名称	原研企业	最新研发阶段	归巢肽	连接子	有效载荷	适应证	靶向靶点
ANG1005	Angiochem	Ⅲ期临床	angiopep-2	酯键	紫杉醇	人表皮生长因子受体 2（human epidermal growth factor receptor，HER2）阴性乳腺癌、脑转移瘤、脑胶质瘤	LRP-1
ITM-11	ITM Isotope Technologies	Ⅲ期临床	edotreotide	DOTA	^{177}Lu	神经内分泌肿瘤	SSRT
AEZS-108	Aeterna Zentaris	Ⅲ期临床	LHRH	酯键	多柔化星	子宫内膜癌、前列腺癌、卵巢癌等	促性腺激素释放激素受体（gonadotropin releasing hormone receptor，GnRHR）
BT8009	Bicycle Therapeutics	Ⅲ期临床	双环肽	Val-Cit	美登素（mertansine，DM1）	实体瘤	nectin-4
BT1718	Bicycle Therapeutics	Ⅱ期临床	双环肽	二硫键	DM1	实体瘤、非小细胞肺癌、食道癌	基质金属蛋白酶 14（matrix metalloproteinase 14，MMP-14）
BT5528	Bicycle Therapeutics	Ⅱ期临床	双环肽	Val-Cit	MMAE	实体瘤	A 型红细胞生成素肝配蛋白受体 2（ephrin type-A receptor 2，EphA2）
CBX-12	Cybrexa Therapeutics	Ⅱ期临床	pHLIP	谷胱甘肽敏感连接子	依喜替康	乳腺癌、卵巢癌、小细胞肺癌	拓扑异构酶Ⅰ（type Ⅰ topoisomerase，TOP1）
EP-100	Esperance Pharmaceuticals	Ⅱ期临床	LHRH	酰胺键	CLTP71（α- 螺旋裂解肽）	卵巢癌	GnRHR
BGC0228	博瑞医药	Ⅱ期临床	A6 短肽	—	TOP1 抑制剂	小细胞肺癌、胰腺癌、结直肠癌、乳腺癌	CD44
CBP-1008	同宜医药	Ⅱ期临床	双配体连接子系统	可酶裂解的连接子	MMAE	乳腺癌、卵巢癌	叶酸受体（folate receptor beta，FOLR），TRPV6
CBP-1018	同宜医药	Ⅰ期临床	双配体连接子系统	可酶裂解的连接子	MMAE	前列腺癌、肺癌	FOLR，PMSA
TH-1902	Theratechnologies	Ⅰ期临床	线性肽	—	多西他赛	三阴性乳腺癌、卵巢癌	SORT1
SC-101	星联肽生物	Ⅰ期临床	三环肽	Val-Cit	MMAE	表达 nectin-4 的晚期、恶性实体瘤	Nectin-4

脏清除，因此在体内的分布和循环时间受限。常用来改善稳定性的方式包括：将多肽与大分子结合，如与脂肪酸侧链、人免疫球蛋白 G 的 Fc 结构域、人血清白蛋白（human serum albumin，HSA）、PEG 等结合[29]；使用非天然氨基酸或特定的氨基酸修饰，或将肽链环化[29]；应用自组装肽将 PDCs 转化为纳米颗粒或与纳米颗粒结合以获得理想的物理化学性质、安全性，以及较长的循环半衰期[30]。

3.2 依赖注射途径给药，患者依从性差

由于胃肠道蛋白酶的存在，目前的 PDCs 必须通过静脉注射方式给药。考虑到患者用药的便利性和依从性，设计可口服给药的 PDCs 成为了热点研究方向。采用自组装肽使药物分子形成纳米颗粒或制成多功能递送系统，包括脂质、多糖、无机和有机多功能纳米载体，不仅可以改善 PDCs 的释药行为，还有助于实现靶向递送、避免被蛋白酶水解，有望实现 PDCs 的口服递送[30—31]。另外，将多肽与渗透增强剂、肠道酶抑制剂联用，可减少或避免药物被胃肠道中的多肽酶降解，有利于实现口服给药[31—32]。

3.3 受体亲和性有待进一步提升

尽管与 ADCs 相比，PDCs 具有高细胞膜穿透性、低免疫原性、高载药量等优点，但由于氨基酸数量和空间结构的限制，其与受体的亲和力和特异性仍有待提高。通过自组装策略[6,24]或将多肽环化、钉接等方式，可增加蛋白质的表面积、手性和结构复杂性，从而增加 PDCs 在特定靶标上的蓄积，提高靶向

性[29]。如钉接技术可以增加多肽的螺旋构象[33]，进而增强多肽 / 蛋白与蛋白之间的相互作用[34]；还可以通过钉接技术的合理定位将靶点的结合位点稳定在短肽内[29]。

3.4 复杂结构分子的制备困难，生产成本高

具有特殊结构的 PDCs 制备工艺路线往往较复杂，必将导致 PDCs 制备困难和生产成本升高。这限制了新型 PDCs 的研发效率和产品上市后的可及性。虽然与 ADCs 相比，PDCs 具有一定的成本优势，但仍高于传统小分子药物。未来仍需优化 PDCs 的制备工艺，进一步降低生产成本。

4 总结与展望

PDCs 相对分子质量较小、生物相容性好、易于修饰，与小分子药物和 ADCs 相比有独特的优势，已在肿瘤治疗领域展开应用。PDCs 不仅可以提升抗肿瘤药的靶向性，增强抗肿瘤效果，还可以实现放射性核素的肿瘤定向成像，增强肿瘤检查的精确性。此外，PDCs 在其他多种疾病治疗领域也表现出巨大潜力。例如，一些抗炎药由于缺乏选择性，会引起胃肠道不良反应，将其与靶向肽连接可以增加药物在炎症部位的积累[35]；制备基于抗菌药的 PDCs 不仅可以改善药物的理化性质，提高抗菌药在细胞间和细胞内的累积，还有望解决抗菌药的耐药性问题[36]。

目前，PDCs 已成为抗肿瘤药的新兴研究方向，但其在临床应用中仍面临着许多挑战。幸运的是，已有的 ADCs 研究经验为 PDCs 的发展提供了宝贵的方向和思路。同时，创新性的技术和新型多肽的涌现也将推动 PDCs 不断发展。

参考文献：

[1] SIEGEL R L, GIAQUINTO A N, JEMAL A. Cancer statistics, 2024 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2024, **74**(1): 12-49.

[2] 郭立红 , 王金朋 , 翟立海 , 等. 抗体偶联药物和小分子偶联药物的研究进展 [J]. 中国医药工业杂志 , 2019, **50**(8): 842-851.

[3] WU M, HUANG W, YANG N, *et al*. Learn from antibody-drug conjugates: consideration in the future construction of peptide-drug conjugates for cancer therapy [J]. *Exp Hematol Oncol*, 2022, **11**(1): 93.

[4] COOPER B M, IEGRE J, O'DONOVAN D H, *et al*. Peptides as a platform for targeted therapeutics for cancer: peptide-drug conjugates (PDCs) [J]. *Chem Soc Rev*, 2021, **50**(3): 1480-1494.

[5] DENG X, MAI R Y, ZHANG C Y, *et al*. Discovery of novel cell-penetrating and tumor-targeting peptide-drug conjugate (PDC) for programmable delivery of paclitaxel and cancer treatment [J]. *Eur J Med Chem*, 2021, **213**: 113050.

[6] WANG M D, HOU D Y, LV G T, *et al*. Targeted *in situ* self-assembly augments peptide drug conjugate cell-entry efficiency [J]. *Biomaterials*, 2021, **278**: 121139.

[7] ZHOU J Q, LI Y Y, HUANG W L, *et al*. Source and exploration of the peptides used to construct peptide-drug conjugates [J]. *Eur J Med Chem*, 2021, **224**: 113712.

[8] GHALY H S A, VARAMINI P. New drug delivery strategies targeting the GnRH receptor in breast and other cancers [J]. *Endocr Relat Cancer*, 2021, **28**(11): R251-R269.

[9] HU Y H, YE Z, WANG F, *et al*. Role of somatostatin receptor (SSTR) in pancreatic neuroendocrine tumor development, diagnosis and therapy [J]. *Front Endocrinol* (Lausanne), 2021, **12**: 679000.

[10] CAI Y, ZHU B Y, SHAN X T, *et al*. Inhibiting endothelial cell-mediated T lymphocyte apoptosis with integrin‐targeting peptide‐drug conjugate filaments for chemoimmunotherapy of triple‐negative breast cancer [J]. *Adv Mater*, 2024, **36**(3): e2306676.

[11] WU H C, FENG Y, SONG X Y, *et al*. Implantable polyurethane scaffolds loading with PEG-Paclitaxel conjugates for the treatment of glioblastoma multiforme [J]. *Chin J Polym Sci*, 2022, **40**(5): 491-503.

[12] KIM M S, MA S L, CHELARIU-RAICU A, *et al*. Enhanced immunotherapy with LHRH-R targeted lytic peptide in ovarian cancer [J]. *Mol Cancer Ther*, 2020, **19**(11): 2396-2406.

[13] CHELARIU-RAICU A, NICK A, URBAN R, *et al*. A multicenter open-label randomized phase Ⅱ trial of paclitaxel plus EP-100, a novel LHRH receptor-targeted, membrane-disrupting peptide, versus paclitaxel alone for refractory or recurrent ovarian cancer [J]. *Gynecol Oncol*, 2021, **160**(2): 418-426.

[14] SINGH S, HALPERIN D, MYREHAUG S, *et al*. [^{177}Lu] Lu-DOTA-TATE plus long-acting octreotide versus high-dose long-acting octreotide for the treatment of newly diagnosed, advanced grade 2 – 3, well-differentiated, gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours (NETTER-2):

an open-label, randomised, phase 3 study [J]. *Lancet*, 2024, **403**(10446): 2807-2817.

[15] TAMMAM S N, AZZAZY H M E, LAMPRECHT A, *et al*. Nuclear and cytoplasmic delivery of lactoferrin in glioma using chitosan nanoparticles: cellular location dependent-action of lactoferrin [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2018, **129**: 74-79.

[16] KUMTHEKAR P, TANG S C, BRENNER A J, *et al*. ANG1005, a brain-penetrating peptide-drug conjugate, shows activity in patients with breast cancer with leptomeningeal carcinomatosis and recurrent brain metastases [J]. *Clin Cancer Res*, 2020, **26**(12): 2789-2799.

[17] PARK S E, SAJID M I, PARANG K, *et al*. Cyclic cell-penetrating peptides as efficient intracellular drug delivery tools [J]. *Mol Pharm*, 2019, **16**(9): 3727-3743.

[18] MCKEAN M, FALCHOOK G S, BENDELL J C, *et al*. Association of combined phase Ⅰ / Ⅱ study of a novel bicyclic peptide and MMAE conjugate BT8009 in patients with advanced malignancies with nectin-4 expression [J]. *J Clin Oncol*, 2021, **39**(15 Suppl): TPS2668.

[19] WU L Y, SHEN L, HU X C, *et al*. A phase Ⅰa/ Ⅰb study of CBP-1008, a bispecific ligand drug conjugate, in patients with advanced solid tumors [J]. *J Clin Oncol*, 2022, **40**(16 Suppl): 3000.

[20] XUE Y Y, YE X C, WEI L S, *et al*. Better performance with transformer: CPPFormer in the precise prediction of cell-penetrating peptides [J]. *Curr Med Chem*, 2022, **29**(5): 881-893.

[21] DHILLON S. Melphalan flufenamide (melflufen): first approval [J]. *Drugs*, 2021, **81**(8): 963-969.

[22] ZHU Z C, ZHAI Y X, HAO Y, *et al*. Specific anti-glioma targeted-delivery strategy of engineered small extracellular vesicles dual-functionalised by Angiopep-2 and TAT peptides [J]. *J Extracell Vesicles*, 2022, **11**(8): e12255.

[23] MERIC-BERNSTAM F, EDER J, VANDROSS A, *et al*. CBX-12-101: a first-in-human study of CBX-12, an alphalex peptide drug conjugate (PDC) in patients with advanced or metastatic solid tumors [J]. *Eur J Cancer*, 2022, **174**(1 Suppl): S7-S8.

[24] CHENG D B, WANG D, GAO Y J, *et al*. Autocatalytic morphology transformation platform for targeted drug accumulation [J]. *J Am Chem Soc*, 2019, **141**(10): 4406-4411.

[25] VRETTOS E I, KARAMPELAS T, SAYYAD N, *et al*. Development of programmable gemcitabine-GnRH pro-drugs bearing linker controllable “click” oxime bond tethers and preclinical evaluation against prostate cancer [J]. *Eur J Med Chem*, 2021, **211**: 113018.

[26] SU Z, XIAO D, XIE F, *et al*. Antibody-drug conjugates: recent advances in linker chemistry [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2021, **11**(12): 3889-3907.

[27] ĐORĐEVIĆ S, MEDEL M, HILLAERT J, *et al*. Critical design strategies supporting optimized drug release from polymer-drug conjugates [J]. *Small*, 2024, **20**(4): e2303157.

[28] MILLER D S, SCAMBIA G, BONDARENKO I, *et al*. ZoptEC: phase Ⅲ randomized controlled study comparing zoptarelin with doxorubicin as second line therapy for locally advanced, recurrent, or metastatic endometrial cancer (NCT01767155) [J]. *J Clin Oncol*, 2018, **36**(15 Suppl): 5503.

[29] MUTTENTHALER M, KING G F, ADAMS D J, *et al*. Trends in peptide drug discovery [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2021, **20**(4): 309-325.

[30] HAN Y, GAO Z G, CHEN L Q, *et al*. Multifunctional oral delivery systems for enhanced bioavailability of therapeutic peptides/proteins [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2019, **9**(5): 902-922.

[31] DRUCKER D J. Advances in oral peptide therapeutics [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2020, **19**(4): 277-289.

[32] ARODA V R, BLONDE L, PRATLEY R E, *et al*. A new era for oral peptides: SNAC and the development of oral semaglutide for the treatment of type 2 diabetes [J]. *Rev Endocr Metab Disord*, 2022, **23**(5): 979-994.

[33] CHOW H Y, ZHANG Y, MATHESON E, *et al*. Ligation technologies for the synthesis of cyclic peptides [J]. *Chem Rev*, 2019, **119**(17): 9971-10001.

[34] LI Y L, WU M H, FU Y X, *et al*. Therapeutic stapled peptides: efficacy and molecular targets [J]. *Pharmacol Res*, 2024, **203**: 107137.

[35] WU X, GUO H, GAO H, *et al*. Peptide targeting improves the delivery and therapeutic index of glucocorticoids to treat rheumatoid arthritis [J]. *J Control Release*, 2024, **368**: 329-343.

[36] NAZLI A, HE D L, LIAO D D, *et al*. Strategies and progresses for enhancing targeted antibiotic delivery [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2022, **189**: 114502.