综述

抗体偶联药物的研究进展

赵丽丽[1,2]，朱玉强[1,2]，李　朋[1,2]，朱中松[1,2]，刘　忠[3*]

（1. 鲁南新时代生物技术有限公司，山东临沂 273400；2. 哺乳动物细胞高效表达国家工程实验室，山东临沂 273400；
3. 鲁南制药集团股份有限公司，山东临沂 276000）

摘要：抗体偶联药物（ADCs）是结合了单克隆抗体的高度靶向性和小分子毒素的强细胞毒性的新型抗肿瘤药，能在高效杀伤肿瘤细胞的同时，最大限度地减少对健康细胞的损伤并降低全身毒性。这种被称为“生物导弹”的新型抗肿瘤药正在引领恶性肿瘤靶向治疗的新时代。虽然已有三代 ADCs 应用于恶性肿瘤治疗，但仍需要进一步优化 ADCs 各组分来解决 ADCs 的稳定性、细胞毒性、耐药性等问题。本文总结了已获批上市和临床在研的 ADCs，展望了下一代 ADCs 的创新方向，为利用 ADCs 技术推进恶性肿瘤的治疗和研究提供了思路。

关键词：抗肿瘤药；抗体偶联药物；前沿技术；稳定性；细胞毒性；耐药性；研究进展

中图分类号：R979.1　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2025)10-1243-09

引用：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．DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2025.10.001

Research Progress of Antibody Drug Conjugates

ZHAO Lili[1,2], ZHU Yuqiang[1,2], LI Peng[1,2], ZHU Zhongsong[1,2], LIU Zhong[3*]

(*1. Lunan New Time Bio-tech Co., Ltd., Linyi 273400; 2. State Engineering Lab. of High Expression of Mammalian Cells, Linyi 273400; 3. Lunan Pharmaceutical Group Co., Ltd., Linyi 276000*)

ABSTRACT: Antibody-drug conjugates (ADCs) are novel antineoplastics that combine the high targeting specificity of monoclonal antibodies with the potent cytotoxicity of small-molecule toxins. By selectively delivering cytotoxic payloads to tumor cells, ADCs achieve effective tumor cell killing while minimizing damage to healthy cells and reducing systemic toxicity. These innovative agents, often referred to as “biological missile”, are leading a new era in targeted cancer therapy. Although three generations of ADCs have been applied to cancer treatment, further optimization of the components of ADCs is still required to address challenges such as stability, cytotoxicity, and drug resistance. This article summarizes the approved ADCs and those under clinical research, outlines innovative directions for next-generation ADCs, to provide insights for advancing research and development of novel cancer treatments using ADC technology.

Key Words: antineoplastics; antibody-drug conjugate; frontier technology; stability; cytotoxicity; drug resistance; research progress

抗体偶联药物（antibody-drug conjugates，ADCs）是一种快速发展的靶向抗肿瘤药，由 3 个部分组成：单克隆抗体、连接子和细胞毒性药物（或称有效载荷）。ADCs 可将抗体的靶向能力与细胞毒性药物的杀伤能力相结合，选择性地杀死肿瘤细胞[1]。

收稿日期：2025-03-05

基金项目：山东省重点研发计划（泰山产业领军人才工程项目）(tscy202306088)

作者简介：赵丽丽，博士，高级研究员，从事蛋白药物的研究与开发。

通信作者：刘　忠，博士，高级研究员，从事蛋白药物的研究与开发。

目前，全球范围内有超过 1 000 个 ADCs 处于新药研发阶段，超过 300 个 ADCs 进入临床试验，且 ADCs 新药数量呈现逐年快速增长的趋势，有望给肿瘤患者带来新希望[2]。2000 年，美国 Pfizer 公司研发的吉妥珠单抗（gemtuzumab ozogamicin，商品名 Mylotarg）作为第一代 ADCs 被 FDA 批准用于治疗急性髓系白血病（acute myeloid leukemia，AML）。不过由于连接子不稳定，造成吉妥珠单抗中的细胞毒性药物无法有效靶向肿瘤细胞，疗效和安全性欠佳，导致接受治疗的患者死亡率增加，让人们对 ADCs 的临床应用产生了怀疑[3]。第二代 ADCs 采用了更先进的技术，如控制药物抗体比（drug-to-antibody ratio，DAR）和提高选择性，将药物结合到抗体的特定位点，以提高疗效和安全性。以本妥昔单抗（brentuximab vedotin，商品名 Adcetris）和恩美曲妥珠单抗（trastuzumab emtansine，商品名 Kadcyla）为代表的第二代 ADCs，于 2011 和 2013 年分别获 FDA 批准上市。第二代 ADCs 的肿瘤细胞靶向性、细胞毒性药物有效性，以及连接子的稳定性，都有大幅改善[4]。但前两代 ADCs 采用的都是随机偶联方式，药品的均一性、生物学活性、耐受性及药物稳定性都因此受到影响。第三代 ADCs 以德曲妥珠单抗（Fam-trastuzumabderuxtecan，商品名 Enhertu）为代表，采用定点偶联技术，具有更高的疗效，但不良反应风险仍然存在[5]。第三代 ADCs 的安全性问题已导致许多有希望的候选药物临床开发被中断[6]。鉴于以上情况，提高对 ADCs 不良反应的认识和设计新型 ADCs 变得越来越重要，拥有更多新技术加持的下一代 ADCs，势必会为恶性肿瘤的治疗和研究带来更多的突破。

本研究总结了已获批上市 ADCs 和临床在研的 ADCs，展望了下一代 ADCs 的创新方向，以期为基于 ADCs 的恶性肿瘤治疗方法开发提供思路。

1　ADCs 的研究进展

1.1　经典 ADCs

截至 2024 年 6 月，全球共有 15 个 ADCs 获批上市（表 1）[7]。由于免疫球蛋白 G1（immunoglobulin G1，IgG1）具有较长的血清半衰期和较强的免疫激活能力，是已上市 ADCs 中应用最多的抗体亚型；而 IgG4 亚型免疫激活能力较弱，一般用于不需要招募宿主免疫系统的 ADCs 开发[8]。值得注意的是，DAR 值会影响 ADCs 有效性，药物负载低会导致效力降低，而药物负载高则会影响其毒性和药代动力学特性。已上市 ADCs 的 DAR 均小于 8.0[9]。

大多数在研的 ADCs 仍处于临床早期阶段，人表皮生长因子受体 2（human epidermal growth factor receptor，HER2）-ADCs、滋养层细胞表面抗原 2（trophoblast cell surface antigen-2，TROP2）-ADCs 和 EGFR-ADCs 较为常见。表 2 汇总了 33 个临床Ⅱ期及以后、有望在未来几年获批上市的 ADCs[10]。

1.2　新型偶联药物

目前已有多种新型偶联药物被开发，包括多肽药物偶联物（peptide drug conjugates，PDCs）、降解剂 - 抗体偶联物（degrader antibody conjugates，DACs）、双特异性抗体偶联药物（bispecific antibody drug conjugates，BsADCs）、双载荷抗体偶联药物（dual payload antibody drug conjugates，DpADCs）、放射性核素偶联药物（radionuclide drug conjugates，RDCs）等。这些新型偶联药物保留了传统 ADCs 的作用特点，且可增强药物的稳定性、提高疗效、显著减轻药物不良反应。

1.2.1　PDCs

PDCs 能有效靶向肿瘤部位并释放有效载荷，大幅降低脱靶效应[11]。PDCs 主要由靶向配体、有效载荷和可生物降解的连接子组成（图 1）。多肽作为 PDCs 的重要组成部分，根据功能可分为：细胞穿透肽、细胞靶向肽、自组装肽和反应肽[12]。相较于抗体，多肽的相对分子质量较小，具有穿透实体瘤的能力强、免疫原性低、代谢产物无毒、价格低廉、易于合成且可转化的优势[13]。连接子应不影响多肽对受体的亲

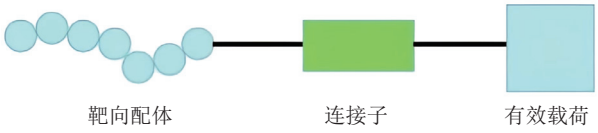


图 1　PDCs 的结构示意图

Fig.1　Structural Schematic Diagram of PDCs

表 1 截至 2024 年 6 月批准上市的 ADCs

Tab.1 ADCs Approved for Market as of June 2024

首次上市年月	首次上市国家及地区	开发公司	商品名	靶点	抗体类型	连接类型	细胞毒性药物[1)]	DAR 值	适应证
2000 年 5 月	美国	辉瑞、惠氏	Mylotarg[2)]	CD33	IgG4	可裂解	卡奇霉素	4.0	AML
2011 年 8 月	美国	西雅图遗传	Adcetris	CD30	IgG1	可裂解	MMAE	4.0	霍奇金淋巴瘤、外周 T 细胞淋巴瘤
2013 年 2 月	美国	罗氏	Kadcyla	HER2	IgG1	不可裂解	DM1	3.8	乳腺癌
2017 年 6 月	欧盟	辉瑞、惠氏	Besponsa	CD22	IgG4	可裂解	卡其美素	6.0	急性淋巴细胞白血病
2018 年 9 月	美国	阿斯利康	Lumoxiti	CD22	IgG1	可裂解	假单胞菌外霉素 A	1.0	毛细胞白血病
2019 年 6 月	美国	罗氏	Polivy	CD79B	IgG1	可裂解	MMAE	3.5	大 B 细胞淋巴瘤
2019 年 12 月	美国	安斯泰来	Padcev	连接蛋白细胞黏附分子 4(nectin-4)	IgG1	可裂解	MMAE	4.0	尿路上皮癌
2019 年 12 月	美国	第一三共、阿斯利康	Enhertu	HER2	IgG1	可裂解	Dxd	7.8	$HER2^+$ 乳腺癌
2020 年 4 月	美国	吉利德	Trodelvy	TROP-2	IgG1	可裂解	SN38	7.6	三阴型乳腺癌、尿路上皮癌
2020 年 8 月	美国	GSK	Blenrep[3)]	BCMA	IgG1	不可裂解	MMAF	4.0	多发性骨髓瘤
2020 年 9 月	日本	乐天药业	Akalux	EGFR	IgG1	不可裂解	光敏剂	1.3 ～ 3.8	头颈部鳞状细胞癌
2021 年 4 月	美国	领路药业	Zynlonta	CD19	IgG1	可裂解	PBD	2.0 ～ 3.0	弥散大 B 细胞淋巴瘤
2021 年 6 月	中国	荣昌生物	Aidixi	HER2	IgG1	可裂解	MMAE	4.0	胃癌、胃食管交界处癌、尿路上皮癌
2021 年 9 月	美国	西雅图遗传 / Genmab	Tivdak	Tissue factor	IgG1	可裂解	MMAE	4.0	宫颈癌
2022 年 11 月	美国	华东制药	Elahere	FRα	IgG1	可裂解	DM4	3.4	卵巢癌、输卵管癌、腹膜癌

注：[1)]MMAE 为单甲基澳瑞他汀 E(monomethyl auristatin E)；DM1、DM4 为美登素衍生物 1、4；Dxd 为依喜替康衍生物；SN-38 为 7- 乙基 -10- 羟喜树碱；MMAF 为单甲基澳瑞他汀 F(monomethyl auristatin F)；PBD 为 2-(4- 联苯基)-5- 苯基噁二唑；BCMA 为 B 细胞成熟抗原 (B cell mature antigen)；FRα 为叶酸受体 α(folate receptor α)。[2)] 于 2010 年主动撤市。2017 年重新获批上市；[3)] 于 2022 主动撤市。

和力和药物活性，疏水性不宜过强，以免 PDCs 因疏水性强而发生聚集，继而导致稳定性下降、体内疗效降低 [14]。PDCs 中的有效载荷以化学药物和蛋白质药物较为常见，还包括一些放射性同位素 [15]。目前全球大多数 PDCs 处于临床前研发阶段。有研究 [16] 显示，作用于细胞表面受体的 PDCs，可阻断 HIV 进入细胞；偶联乙酰胆碱酯酶抑制剂加兰他敏的 PDCs，可用于治疗阿尔茨海默病。然而，PDCs 在应用上也存在一定的局限性，如口服生物利用度低、半衰期短、部分有效载荷裂解不完全，导致生物活性与原型药相比明显降低，且靶向性可能不如相应 ADCs[12]。

1.2.2 DACs

DACs 的作用机制与 ADCs 相似，会在蛋白酶或酸性环境中降解，释放有效载荷，随后发挥作用 [17]。DACs 的设计理念源自蛋白降解靶向嵌合体 (proteolysis targeting chimer，PROTACs) 技术的重大突破与应用 [18]。DACs 是采用连接子将 PROTACs 和抗体连接组成的分子 (图 2)。这样的设计使其在针对不可成药靶点以及克服耐药性方面具有巨大优势 [19]。ORM-5029 是韩国 Orum Therapeutics 公司开发的一种 DACs，系将帕妥珠单抗骨架通过可裂解连接子与翻译终止因子谷胱甘肽硫转移酶 P1(glutathione S-transferase P1，GSTP1) 的降解剂 (SMol006) 缀合而成，目前正处于Ⅰ期临床试验 (NCT05511844)[20] 阶段，用于治疗表达 HER2 的实体瘤 (如乳腺癌、胃癌或胃食管连接部腺癌) 或 HER2 扩增或突变的肿瘤 (如结直肠癌、胆管癌、卵巢癌、膀胱癌、非小细胞肺癌)。

DACs 面临的挑战在于其有效载荷通常具有较高的疏水性，导致整体结构过度疏水。由于 PROTACs 的体外活性在很多情况下不如小分子药物，因此需要提高 DAR 值以发挥 DACs 的药效。但提高 DAR

表 2　达到中晚期及以上临床研究阶段的 ADCs

Tab.2　ADCs that Reached Mid to Late-stage Clinical Studies and Beyond

靶点	药物	全球进度[1)]	中国进度[2)]	作用机制	有效载荷
HER2	SYD985	NDA	—	诱导 DNA 双链断裂	多卡霉素
	TAA013	Ⅲ	Ⅲ	抑制微管蛋白聚合	DM1
	SHR-A1811	Ⅲ	Ⅲ	抑制拓扑异构酶Ⅰ活性	SHR169265
	MRG002	Ⅲ	Ⅲ	抑制微管蛋白聚合	MMAE
	LCB14-0110	Ⅲ	Ⅲ	抑制微管蛋白聚合	MMAF
	ARX788	Ⅱ / Ⅲ	Ⅱ / Ⅲ	抑制微管蛋白聚合	MMAF
	DAC-001	Ⅲ	Ⅲ	抑制微管蛋白聚合	Tub114
	DP303c	Ⅲ	Ⅲ	抑制微管蛋白聚合	MMAE
	A166	Ⅲ	Ⅲ	抑制微管蛋白聚合	MMAF
TROP2	SKB264	Ⅲ	Ⅲ	抑制拓扑异构酶Ⅰ活性	贝洛替康
	DS-1062	Ⅲ	Ⅲ	抑制拓扑异构酶Ⅰ活性	DX-8951
EGFR	MRG003	Ⅲ	Ⅲ	抑制微管蛋白聚合	MMAE
	AVID100	Ⅲ	—	抑制微管蛋白聚合	DM1
c-Met	ABBV-399	Ⅲ	Ⅲ	抑制微管蛋白聚合	MMAE
	RC108	Ⅱ	Ⅱ	抑制微管蛋白聚合	MMAE
CD276	MGC018	Ⅱ / Ⅲ	—	抑制拓扑异构酶Ⅰ活性	多柔比星
	DS-7300	Ⅱ	Ⅱ	抑制拓扑异构酶Ⅰ活性	DX-8951
CEA	SAR408701	Ⅲ	Ⅲ	抑制微管蛋白聚合	DM4
	IMMU-130	Ⅱ	—	抑制拓扑异构酶Ⅰ活性	SN-38
FRα	MORAb-202	Ⅱ	—	抑制微管蛋白聚合	艾力布林
AXL	BA3011	Ⅱ	—	抑制微管蛋白聚合	MMAE
CD123	IMGN632	Ⅱ	—	诱导 DNA 双链断裂	DGN549
CD138	BT-062	Ⅱ	—	抑制微管蛋白聚合	DM4
CD20	IGN-002	Ⅱ	—	诱导肿瘤细胞凋亡	IFNα
CD25	ADCT-301	Ⅱ	—	诱导 DNA 双链断裂	PBD
CD37	IMGN529	Ⅱ	—	抑制微管蛋白聚合	DM1
CEACAM6[3)]	L-DOS47	Ⅱ	—	作用于尿素酶	DOS47
Globo H	OBI-999	Ⅱ	—	抑制微管蛋白聚合	MMAE
HER3	U3-1402	Ⅲ	Ⅲ	抑制拓扑异构酶Ⅰ活性	DX-8951
LIV-1	SGN-LIV1A	Ⅱ	—	抑制微管蛋白聚合	MMAE
NaPi-2b	XMT-1536	Ⅲ	—	抑制微管蛋白聚合	MMAF
ROR1	MK-2140	Ⅲ	Ⅱ	抑制微管蛋白聚合	MMAE
ROR2	BA3021	Ⅱ	IND	抑制微管蛋白聚合	MMAE

注：[1)] 表示全球范围内药物的开发阶段，如新药临床试验申请（investigational new drug，IND）、Ⅱ期临床试验、Ⅲ期临床试验、新药上市申请（new drug application，NDA）。[2)] 表示药物在中国的开发阶段，“—”表示该药在中国尚未得到积极的临床评价。[3)]CEACAM6 为癌胚抗原相关细胞黏附分子 6（carcinoembryonic antigen related cell adhesion molecule 6）；ROR1/2 为受体酪氨酸激酶样孤儿受体（receptor tyrosine-kinase-like orphan receptor）1/2；IFNα 为干扰素 α（interferon α）；PE38 为假单胞菌外毒素 38；IR700 为硅酞菁衍生物 IRdye700DX。

值会进一步增强疏水性，导致 DACs 聚集，对疗效造成不利影响[21]。PROTACs 对正常细胞与肿瘤细胞仍缺乏选择性，可能会降解正常组织中的蛋白质而引起全身毒性[22]。因此，开发新型连接子，设计和改良降解剂分子，将会大幅增强 DACs 在恶性肿瘤治疗中的应用潜力。

1.2.3　BsADCs

BsADCs 通过双抗可增强对肿瘤细胞的靶向性、克服单靶点局限性，同时增加药物的安全性。BsADCs 的结构如图 3 所示，当前的设计方案主

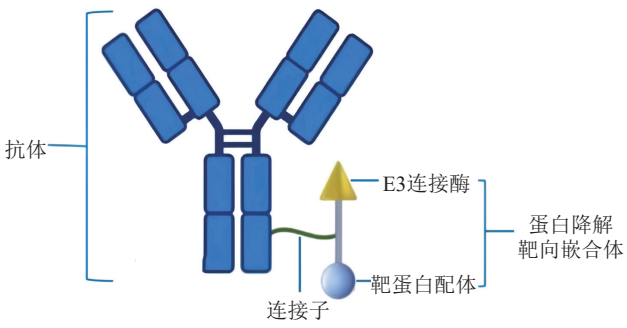


图 2　DACs 的结构示意图

Fig.2　Structural Schematic Diagram of DACs

要分为 2 大类：一是针对同一靶点、不同位点的 BsADCs，又称双位点 ADCs；二是靶向 2 个不同靶点的 BsADCs[23]，通过同时靶向相邻的靶点而显著增强靶向性。双靶点结合策略还允许 BsADCs 采用其他内化不良的靶点。例如，靶向 HER2-TROP2 的 BsADCs YH012，具有比母抗更强的内吞活性和体外细胞杀伤活性[24—25]。目前，临床进展较快的 BsADCs 是四川百利天恒药业股份有限公司的 BL-B01D1（抗 EGFR 和 HER3）和江苏康宁杰瑞生物制药有限公司的 JSKN-003（HER2 双靶点），都已在国内获得Ⅲ期临床试验许可。

然而，BsADCs 的应用也存在潜在挑战。BsADCs 需要精确控制 2 种抗体的比例及其相互作用，以确保较佳的疗效和较小的不良反应，因此 BsADCs 的生产通常比传统 ADCs 更复杂、昂贵[26]。对靶向位点、结合方式及潜在生物学特性的仔细评估，对于 BsADCs 的疗效都至关重要。这要求研究人员在开发 BsADCs 时综合考虑各种生物学和临床因素，从而优化治疗策略。

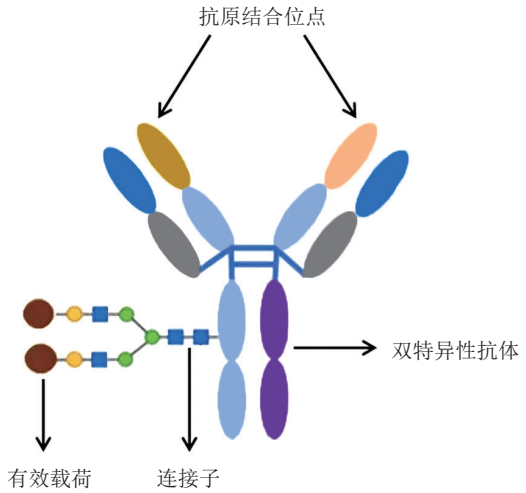


图 3 BsADCs 的结构示意图

Fig.3 Structural Schematic Diagram of BsADCs

1.2.4 DpADCs

DpADCs 通过整合 2 种不同的有效载荷来应对肿瘤的耐药性和异质性问题（图 4）。目前有 2 种引入多个有效载荷的策略：一是在单一位点上引入分叉的功能支架臂，并在支架臂上通过点击化学等方法引入多种有效载荷；二是在多个位点中引入多个有效载荷[23]。目前，构建 DpADCs 的关键点在于：引入反应性的半胱氨酸残基、链间二硫键的重塑、引入非天然氨基酸、酶辅助连接、糖型重塑和糖缀合等技术[27]。有研究[28]报道了一款基于生物酶催化定点偶联技术构建的 DpADCs，将拓扑异构酶Ⅰ抑制剂、免疫激动药与抗 TROP2 抗体偶联，可增强肿瘤杀伤能力并延长免疫记忆。

虽然 DpADCs 在克服肿瘤的异质性和耐药性方面显示出潜在的优势，但也必须警惕其可能引发的协同毒性[29]。为此，研究人员已开发出多种正交偶联策略，以制备均一、稳定和 DAR 值明确的 DpADCs。这不仅确保了 2 种有效载荷的有效整合，还优化了协同作用，可实现提高疗效、减轻不良反应的目的[30]。此外，DpADCs 的发展还受到研发成本高、技术难度大等阻碍[31]，如何实现从实验室向临床的转化是未来研究的方向。

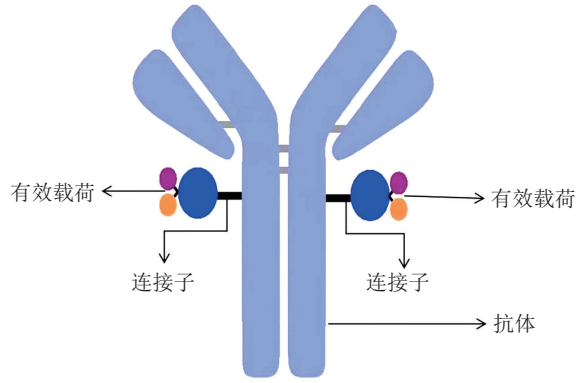


图 4 DpADCs 的结构示意图

Fig.4 Structural Schematic Diagram of DpADCs

1.2.5 RDCs

RDCs 通过连接臂和螯合剂将放射性核素与靶向配体（如抗体、多肽或小分子）巧妙融合（图 5）。RDCs 可将放射性核素释放的能量高度聚集在肿瘤细胞周围，只需靠近肿瘤细胞即可发挥杀伤作用，从而很大限度地减少了对周围正常组织的损害，实现了精准靶向和强效杀伤肿瘤细胞的双重目的[7]。

RDCs 的缺点也很明显，如肿瘤穿透性差、螯合剂和靶向配体连接后会降低对靶点的亲和力、不易获

得有效的药代动力学特性。纳米抗体是小体积的天然抗原结合片段，具有优异的肿瘤穿透性、高亲和力、高稳定性和低免疫原性，已被开发为 RDCs 的靶向载体[32]。近年来，RDCs 的发展重点逐渐转向实体瘤治疗。过去 10 年，已有多款 RDCs 进入临床试验，其中 33％用于治疗实体瘤；RDCs 覆盖的实体瘤类型和靶点更加多样化[33]。225Ac-FL-020 是上海辐联医药科技有限公司正在开发的一种靶向前列腺特异性膜抗原（prostate specific membrane antigen，PSMA）的 RDCs，于 2024 年进入全球Ⅰ期临床试验阶段；它可以精准靶向于人前列腺癌细胞，显著增强药物在肿瘤部位的摄取效率，减少对健康组织的损伤[34]。

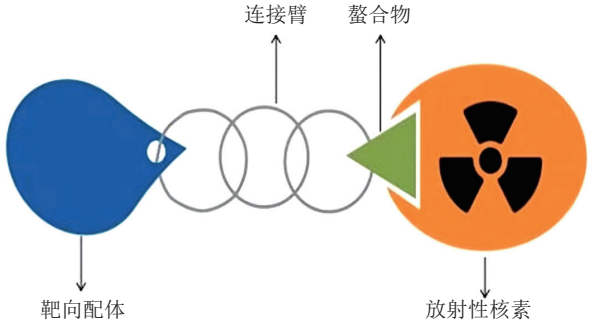


图 5　RDCs 的结构示意图

Fig.5　Structural Schematic Diagram of RDCs

2　下一代 ADCs 的创新方向

虽然传统 ADCs 的发展取得了显著成功，但仍面临许多挑战，如药物稳定性、耐药性和药物毒性等。下一代 ADCs 的创新方向就是以现有 ADCs 技术的缺点为切入点，运用一些新兴方法持续优化各组成部分，提高其稳定性和靶向性，同时降低对正常细胞的毒性。

2.1　抗体部分

由于 ADCs 的相对分子质量较高，很难穿透实体瘤，特别是在远离血管的区域[35]。新型的小分子抗体功能片段（如单链抗体、抗原结合片段等）渗透性更好，可增加 ADCs 在肿瘤内部的扩散，增强杀伤效果[36]，有望用于替代 ADCs 的抗体模块。这些小分子抗体可设计为 pH 依赖性抗原结合再循环抗体，改变与靶点的亲和力，进而减少对非靶组织的毒性。例如，美国 Mythic Therapeutic 公司研发的 MYTX-011，可在胞内较强的酸性条件下解离出细胞间质上皮转化因子（cellular-mesenchymal epithelial transition factor，cMET）蛋白，使 cMET 蛋白重新循环至细胞表面参与内吞作用，从而提高内吞效率和有效载荷的传递效率[37]。三特异性抗体能通过 3 个靶点的组合和结构优化，将 3 个不同的结构单元组装成 1 条无 Fc 的多肽链，进而避免产生与 Fc 相关的不良反应。与传统 IgG 相比，三特异性抗体改变了抗体的大小和形状，从而优化了半衰期和肿瘤穿透性，进一步提高了安全性和有效性[38]。

2.2　连接子部分

下一代连接子技术应专注于有效载荷的可控释放，而不依赖于内源性酶介导的裂解作用。如“点击释放”策略，采用反式环辛烯支架连接药物分子与靶向分子，采用四嗪类化合物激活、剪切该连接，从而实现可控释放[39]。这种策略保证了 ADCs 的安全性和可控性，对未来 ADCs 的开发具有重要指导价值。另有研究[40]构建了依赖于偶氮还原酶的偶氮苯连接子，开发了第二代低氧敏感性 ADCs。当暴露于缺氧的肿瘤微环境（O_2 体积分数 <1％）时，偶氮苯可以被偶氮还原酶不可逆地裂解，从而实现精确的氧控制释放有效载荷。

2.3　有效载荷部分

当前，ADCs 中使用的大部分有效载荷均为细胞毒性药物或其衍生物。在下一代 ADCs 中，需要开发结构新颖的高效载荷。通过筛选天然产物库、化学合成、构建天然产物衍生物等方法，能提高有效载荷的活性及耐受性，获得具有作用机制多样、疗效更高和不良反应更少的有效载荷，如烟酰胺磷酸核糖基转移酶抑制剂[15]。天然产物通常具有独特的结构和生物活性，使之成为靶向药物递送的理想候选者。恩美曲妥珠单抗即为将天然产物美登素与抗体偶联而构建的 ADCs，已被证明在治疗乳腺癌方面疗效显著[41]。这一成功案例凸显了天然产物衍生的有效载荷在 ADCs 开发中的潜力。

2.4　靶点选择

近年来，ADCs 靶点的选择策略也在不断更新。

由于基质细胞比肿瘤细胞表现出更高的基因组稳定性，ADCs 的靶点开发从传统的肿瘤靶点逐渐扩展到新生血管系统、内皮细胞下层细胞外基质和肿瘤基质中的靶点[42]。例如，美国 Pyxis Oncology 公司的 PYX-201 靶向表达于细胞外基质中纤连蛋白的额外结构域 B(extra domain B，EDB)，无需穿过间质和细胞外基质屏障，能直接将细胞毒性药物释放到肿瘤细胞外，通过旁观者效应杀死肿瘤细胞[43]。此外，生物信息学和计算机辅助药物筛选技术的进步大幅加速了新靶点的开发[44]。同时，也有研究[45]在尝试整合多组学测序数据，预测和开发 ADCs 的新靶点。这些新靶点开发策略将大幅扩展未来 ADCs 治疗的适应证。

2.5 偶联技术

研究人员正在探索在不改变抗体完整性的基础上，对天然抗体进行位点特异性偶联。通过在抗体序列中插入可以被一些专门酶识别的特定氨基酸标志物，可使细胞毒性药物与抗体进行选择性连接[46]。例如，将非天然氨基酸通过基因工程引入到抗体上有助于通过肟键特异性缀合靶位点。美国 Ambrx 公司开发的 ARX788 即将乙酰苯丙氨酸引入到靶向 HER2 的抗体上，再与有效载荷 AS269 上的羟胺基团形成肟键，发生特异性位点偶联[47]。Ⅰ期临床数据[48]显示，与已批准的靶向于 HER2 的 ADCs 相比，ARX788 具有良好的抗肿瘤活性和耐受性。邻近诱导抗体偶联技术无需对抗体进行任何改造，将细胞毒性药物 - 连接子与抗体亲和蛋白相连后，通过引入邻近激活交联剂，让抗体亲和蛋白与抗体进行邻近诱导反应，从而获得任意 DAR 值的 ADCs[49]。中国科学院上海药物研究所黄蔚课题组[50]将小分子细胞毒性药物“一步”定点连接到抗体糖基化位点，实现了糖链定点制备 ADCs。

3 结语

ADCs 的有效载荷并非仅限于小分子化药，主分子也并不局限于单抗，“万物皆可联”才是终极探索点。随着非内化抗原靶点的开发、新抗体形式的发现、高效有效载荷的筛选、新型连接子的构建和偶联方式的不断优化设计，下一代 ADCs 将在恶性肿瘤治疗中发挥更加重要的作用。

参考文献：

[1] BAAH S, LAWS M, RAHMAN K M. Antibody-drug conjugates – a tutorial review [J]. *Molecules*, 2021, **26**(10): 2943.

[2] MCKERTISH C M, KAYSER V. Advances and limitations of antibody drug conjugates for cancer [J]. *Biomedicines*, 2021, **9**(8): 872.

[3] TSUCHIKAMA K, AN Z Q. Antibody-drug conjugates: recent advances in conjugation and linker chemistries [J]. *Protein Cell*, 2018, **9**(1): 33-46.

[4] JOHNSTON M C, SCOTT C J. Antibody conjugated nanoparticles as a novel form of antibody drug conjugate chemotherapy [J]. *Drug Discov Today Technol*, 2018, **30**: 63-69.

[5] BECK A, GOETSCH L, DUMONTET C, *et al*. Strategies and challenges for the next generation of antibody-drug conjugates [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2017, **16**(5): 315-337.

[6] BLACKHALL F, JAO K, GREILLIER L, *et al*. Efficacy and safety of rovalpituzumab tesirine compared with topotecan as second-line therapy in DLL3-high SCLC: results from the phase 3 TAHOE study [J]. *J Thorac Oncol*, 2021, **16**(9): 1547-1558.

[7] LI J H, LIU L, ZHAO X H. Precision targeting in oncology: the future of conjugated drugs [J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, **177**: 117106.

[8] HOFFMANN R M, COUMBE B G T, JOSEPHS D H, *et al*. Antibody structure and engineering considerations for the design and function of antibody drug conjugates [J]. *Oncoimmunology*, 2018, **7**(3): e1395127.

[9] MAREI H E, CENCIARELLI C, HASAN A. Potential of antibody-drug conjugates (ADCs) for cancer therapy [J]. *Cancer Cell Int*, 2022, **22**(1): 255.

[10] RUAN D Y, WU H X, MENG Q, *et al*. Development of antibody-drug conjugates in cancer: overview and prospects [J]. *Cancer Commun* (Lond), 2024, **44**(1): 3-22.

[11] LIU Y T, NGUYEN A W, MAYNARD J A. Engineering antibodies for conditional activity in the solid tumor microenvironment [J]. *Curr Opin Biotechnol*, 2022, **78**: 102809.

[12] GONG L M, ZHAO H M, LIU Y H, *et al*. Research advances in peptide-drug conjugates [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2023, **13**(9): 3659-3677.

[13] YANG J, BAE H. Drug conjugates for targeting regulatory T cells in the tumor microenvironment: guided missiles for cancer treatment [J]. *Exp Mol Med*, 2023, **55**(9): 1996-2004.

[14] FU C, YU L F, MIAO Y X, *et al*. Peptide-drug conjugates (PDCs): a novel trend of research and development on targeted therapy, hype or hope [J]. *Acta Pharm Sin B,* 2023, **13**(2): 498-516.

[15] WANG Z J, LI H X, GOU L T, *et al*. Antibody-drug conjugates: recent advances in payloads [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2023, **13**(10): 4025-4059.

[16] DEAN T T, JELÚ-REYES J, ALLEN A L C, *et al*. Peptide-drug conjugates: an emerging direction for the next generation of peptide therapeutics [J]. *J Med Chem*, 2024, **67**(3): 1641-1661.

[17] ZHANG A, SEISS K, LABORDE L, *et al*. Design, synthesis, and *in vitro* and *in vivo* evaluation of cereblon binding Bruton's tyrosine kinase (BTK) degrader CD79b targeted antibody-drug conjugates [J]. *Bioconjug Chem*, 2024, **35**(2): 140-146.

[18] HONG K B, AN H C. Degrader-antibody conjugates: emerging new modality [J]. *J Med Chem*, 2022, **66**(1): 140-148.

[19] LEHMANN T, SCHNEIDER H, TONILLO J, *et al*. Welding PROxAb shuttles: a modular approach for generating bispecific antibodies via site-specific protein-protein conjugation [J]. *Bioconjug Chem*, 2024, **35**(6): 780-789.

[20] IZZO D, ASCIONE L, GUIDI L, *et al*. Innovative payloads for ADCs in cancer treatment: moving beyond the selective delivery of chemotherapy [J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2025, **17**: 17588359241309461.

[21] CHEN Y, YOU F, ZHU C C, *et al*. A novel TROP2-targeted immune stimulating antibody conjugate (ISAC) with potent anti-tumoral activtiy and accpetable safety [J]. *Cancer Res*, 2024, **84**(6): 2718.

[22] WANG C, ZHANG Y J, CHEN W J, *et al*. New-generation advanced PROTACs as potential therapeutic agents in cancer therapy [J]. *Mol Cancer*, 2024, **23**(1): 110.

[23] TSUCHIKAMA K, ANAMI Y, HA S Y, *et al*. Exploring the next generation of antibody-drug conjugates [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2024, **21**(3): 203-223.

[24] GU Y L, WANG Z J, WANG Y X. Bispecific antibody drug conjugates: making 1+ 1> 2 [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2024, **14**(5): 1965-1986.

[25] SHANG C Z, YANG L, ZHANG J Y, *et al*. YH012, a novel bispecific anti-HER2 and TROP2 antibody-drug conjugate, exhibits potent antitumor efficacy [J]. C*ancer Res*, 2022, **82**(12): 4256.

[26] NEIJSSEN J, CARDOSO R M F, CHEVALIER K M, *et al*. Discovery of amivantamab (JNJ-61186372), a bispecific antibody targeting EGFR and MET [J]. *J Biol Chemi*, 2021, **296**: 100641.

[27] WALSH S J, BARGH J D, DANNHEIM F M, *et al*. Site-selective modification strategies in antibody-drug conjugates [J]. *Chem Soc Rev*, 2021, **50**(2): 1305-1353.

[28] XIONG M J, FAN B B, GAO X J, *et al*. An innovative site-specific dual-payload antibody drug conjugate (dpADC) combining a novel Topo1 inhibitor and an immune agonist delivers a strong immunogenic cell death (ICD) and antitumor response *in vitro* and *in vivo* [J]. *Cancer Res*, 2023, **83**(7): 2640.

[29] TANG C H, ZENG Y, ZHANG J X, *et al*. One-pot assembly of dual-site-specific antibody-drug conjugates via glycan remodeling and affinity-directed traceless conjugation [J]. *Bioconjug Chem*, 2023, **4**(4): 748-755.

[30] ZHU J, ZHAO X B, LI E, *et al*. A novel dual drug antibody-drug conjugate targeting hTrop2 has synergetic anti-tumor activity in solid tumor models [J]. *Cancer Res*, 2024, **84**(6): 3132.

[31] NILCHAN N, LI X L, PEDZISA L, *et al*. Dual-mechanistic antibody-drug conjugate via site-specific selenocysteine/cysteine conjugation [J]. *Antib ther*, 2019, **2**(4): 71-78.

[32] LIU C, LILI K, JINLEI, *et al*. A novel "add-on" nanobody with an albumin-binding moiety based on the intelligent ligase-dependent conjugation (iLDC) technology: an innovative and versatile approach for next-generation radionuclide drug conjugates (RDCs) with enhanced pharmacokinetics and druggability [J]. *Cancer Res*, 2024, **84**(6_Supplement): 6032.

[33] ZHOU L, LU Y L, LIU W, *et al*. Drug conjugates for the treatment of lung cancer: from drug discovery to clinical practice [J]. *Exp Hematol Oncol*, 2024, **13**(1): 26.

[34] LIU F, ZHANG J W, YANG J Y, *et al*. 225Ac-FL-020 is a novel PSMA-targeting radionuclide drug conjugate (RDC) with superior *in vivo* anti-tumor activity [J]. *Cancer Res*, 2024, **84**(6_Suppl): 6023.

[35] XU S. Internalization, trafficking, intracellular processing and actions of antibody-drug conjugates [J]. *Pharm Res*, 2015,

32(11): 3577-3583.

[36] SAMANTASINGHAR A, SUNILDUTT N P, AHMED F, *et al*. A comprehensive review of key factors affecting the efficacy of antibody drug conjugate [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, **161**: 114408.

[37] JOHNSON M L, BURNS T F, THOMPSON J R, *et al*. MYTX-011 in patients with previously treated locally advanced or metastatic NSCLC: initial dose escalation results in the phase 1 KisMET-01 study [J]. *J Clin Oncol*, 2024, **42**(16_Suppl): 8558.

[38] TAPIA-GALISTEO A, COMPTE M, ÁLVAREZ-VALLINA L, *et al*. When three is not a crowd: trispecific antibodies for enhanced cancer immunotherapy [J]. *Theranostics*, 2023, **13**(3): 1028-1041.

[39] ROSSIN R, VERSTEEGEN R M, WU J, *et al*. Chemically triggered drug release from an antibody-drug conjugate leads to potent antitumour activity in mice [J]. *Nat Commun*, 2018, **9**(1): 1484.

[40] XIAO D, LIU L Q, XIE F, *et al*. Azobenzene-based linker strategy for selective activation of antibody-drug conjugates [J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2024, **63**(16): e202310318.

[41] LU N, WU J Q, TIAN M W, *et al*. Comprehensive review on the elaboration of payloads derived from natural products for antibody-drug conjugates [J]. *Eur J Med Chem*, 2024, **268**: 116233.

[42] ZHAI C C, CUI Y, GUO L, *et al*. Progress in the study of antibody-drug conjugates for the treatment of cervical cancer [J]. *Front Oncol*, 2024, **14**: 1395784.

[43] KAST F, SCHWILL M, STÜBER J C, *et al*. Engineering an anti-HER2 biparatopic antibody with a multimodal mechanism of action [J]. *Nature Commun*, 2021, **12**(1): 3790.

[44] MENON S, PARAKH S, SCOTT A M, *et al*. Antibody-drug conjugates: beyond current approvals and potential future strategies [J]. *Explor Target Antitumor Ther*, 2022, **3**(2): 252-277.

[45] GUAN H, WU Y, LI L, *et al*. Tumor neoantigens: novel strategies for application of cancer immunotherapy [J]. *Oncol Res*, 2023, **31**(4): 437-448.

[46] DEBON A, SIIROLA E, SNAJDROVA R. Enzymatic bioconjugation: a perspective from the pharmaceutical industry [J]. *JACS Au*, 2023, **3**(5): 1267-1283.

[47] SKIDMORE L, SAKAMURI S, KNUDSEN N A, *et al*. ARX788, a site-specific anti-HER2 antibody-drug conjugate, demonstrates potent and selective activity in HER2-low and T-DM1-resistant breast and gastric cancers [J]. *Mol Cancer Ther*, 2020, **19**(9): 1833-1843.

[48] MEZŐ G, GOMENA J, RANĐELOVIĆ I, *et al*. Oxime-linked peptide-daunomycin conjugates as good tools for selection of suitable homing devices in targeted tumor therapy: an overview [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, **25**(3): 1864.

[49] CAO Y J, YU C F, WU K L, *et al*. Synthesis of precision antibody conjugates using proximity-induced chemistry [J]. *Theranostics*, 2021, **11**(18): 9107-9117.

[50] SHI W, LI W S, ZHANG J X, *et al*. One-step synthesis of site-specific antibody-drug conjugates by reprograming IgG glycoengineering with LacNAc-based substrates [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2022, **12**(5): 2417-2428.