抗体药物偶联物在实体瘤治疗中的突破与毒性管理

粟肇杰　崔演

（延边大学附属医院　吉林延吉　133000）

【摘　要】抗体药物偶联物（ADC）通过特异性抗体将高活性细胞毒性载荷精准递送至肿瘤细胞，兼具靶向治疗的精准性与传统化疗的强大杀伤力，被誉为“生物导弹”。近年来，随着连接子技术、偶联化学及载荷种类的持续优化，ADC在乳腺癌、胃癌、肺癌等多种实体瘤中取得了突破性进展，多款药物已进入临床一线治疗。然而，独特的“靶向-脱瘤”毒性、载荷非特异性释放及累积性器官损伤等安全性问题，成为限制其疗效窗口与临床应用扩展的主要瓶颈。本文系统梳理ADC在实体瘤治疗领域的关键突破，重点分析其毒性谱特征、发生机制及优化策略，以期为临床合理应用与新一代ADC开发提供理论参考。

【关键词】抗体药物偶联物；实体瘤；毒性管理；连接子技术；旁观者效应

Breakthroughs and Toxicity Management of Antibody Drug Conjugates in Solid Tumor Therapy

Su Zhaojie　Cui Yan

（Yanbian University Affiliated Hospital, Yanji, Jilin　133000）

[Abstract] Antibody-drug conjugates (ADCs) utilize specific antibodies to precisely deliver highly cytotoxic payloads to tumor cells, combining the precision of targeted therapy with the potent cytotoxicity of traditional chemotherapy; thus, they are referred to as "biological missiles." In recent years, driven by continuous advancements in linker technology, conjugation chemistry, and the diversification of payload types, ADCs have achieved breakthrough progress in the treatment of various solid tumors, including breast cancer, gastric cancer, and lung cancer, with several ADC-based drugs already entering first-line clinical use. However, safety concerns such as the unique "targeted-debulking" toxicity, non-specific release of payloads, and cumulative organ damage have become major bottlenecks limiting their therapeutic window and expansion of clinical applications. This article systematically reviews the key breakthroughs in the use of ADCs for solid tumor therapy, focusing on the characteristics of their toxicity profiles, their underlying mechanisms, and optimization strategies, aiming to provide a theoretical reference for the rational clinical application and the development of next-generation ADCs.

[Key words] Antibody-drug conjugates; solid tumors; toxicity management; linker technology; bystander effect

1 引言

抗体药物偶联物（Antibody–Drug Conjugate, ADC）由单克隆抗体、化学连接子和细胞毒性载荷三部分组成，通过抗体介导的靶向递送实现“增效减毒”的治疗理念。自 2000 年首个 ADC 药物 Gemtuzumab ozogamicin 获批以来，该领域经历了长达二十年的技术积累与迭代。真正迎来爆发式增长始于 2019 年，以 Trastuzumab deruxtecan（T–DXd，DS–8201）为代表的第三代 ADC 以其前所未有的抗肿瘤活性，彻底改变了 HER2 低表达乳腺癌的治疗范式。截至 2026 年，全球已有超过 15 款 ADC 药物获批上市，其中绝大多数用于实体瘤治疗，另有数百项临床试验正在推进。

然而，随着临床应用经验的积累，ADC 独特的毒性问题日益凸显。与传统化疗不同，ADC 的毒性谱既包括抗体靶向相关的“靶向–脱瘤”效应，也涉及载荷非靶向释放所致的“脱靶”毒性，还包含具有药物特异性的间质性肺炎、眼毒性及血小板减少等特殊不良事件。这些挑战促使研究者重新审视 ADC 的设计理念：从单纯追求疗效最大化，转向在疗效与安全性之间寻求更优平衡。本文将从技术突破、毒性谱系及管理策略三个维度，综述 ADC 在实体瘤治疗中的最新进展。

2 实体瘤中 ADC 的关键技术突破

2.1 载荷革新：从微管抑制剂到拓扑异构酶 I 抑制剂

载荷是 ADC 杀伤作用的核心效应分子。第一代 ADC 多

采用传统化疗药物（如甲氨蝶呤），但活性不足导致疗效欠佳。第二代 ADC 以微管蛋白抑制剂（如 auristatin 类衍生物 MMAE/MMAF、maytansinoid 类 DM1/DM4）为主，显著提升了抗肿瘤活性。然而，真正将 ADC 推向新高度的是第三代以拓扑异构酶 I 抑制剂（DXd、SN-38）为代表的载荷。这类载荷具有更高的膜通透性，能够穿透靶细胞膜进入邻近肿瘤细胞，产生“旁观者杀伤效应”，这一特性对于靶抗原异质性表达的实体瘤尤为关键，可有效杀伤抗原阴性的肿瘤亚克隆。

以 T-DXd 为例，其药物抗体比（DAR）达到约 8，远超早期 ADC 的 2-4，且采用了可裂解连接子，在保留高效旁观者效应的同时，实现了对 HER2 低表达肿瘤的治疗突破。数据显示，T-DXd 在 HER2 低表达晚期乳腺癌患者中可使疾病进展风险降低近 50%。

2.2 连接子工程化与定点偶联技术

连接子的稳定性直接决定了 ADC 的循环半衰期和毒性特征。第一代酸敏感腙键连接子在循环中易提前裂解，导致非特异性毒性。第二代采用可酶切肽连接子（如 GGFG 四肽）或不可裂解硫醚连接子，前者在肿瘤溶酶体蛋白酶（组织蛋白酶 B）作用下特异性释放，后者则需抗体完全降解，各有优劣。

更重要的突破来自定点偶联技术的发展。传统随机偶联法（赖氨酸或半胱氨酸巯基）产生的 ADC 产物异质性高，治疗指数受限。基于非天然氨基酸、酶催化（如 Sortase A、甲酰甘氨酸生成酶）及 ThioBridge 等技术的第三代定点偶联方案，可实现 DAR 值均一、连接位点可控的精准偶联。这一技术进步不仅提升了批间一致性，还显著改善了药代动力学特征，降低了因游离 payload 过早释放所致的全身毒性。

3 ADC 的毒性谱系与发生机制

3.1 靶向-脱瘤毒性

靶向-脱瘤毒性指 ADC 因靶抗原在正常组织中低水平表达而导致的非预期损伤。这是 ADC 区别于传统化疗的特有毒性类型。例如，靶向 HER2 的 ADC 可导致心脏毒性（心肌细胞低表达 HER2），靶向 Trop-2 的 ADC（如 Sacituzumab govitecan）可引起皮肤毒性（正常角质形成细胞表达 Trop-2），靶向 Nectin-4 的 ADC（Enfortumab vedotin）则与严重皮疹及高血糖相关。

值得注意的是，即使靶抗原在正常组织表达极低，ADC 的摄取仍可通过非特异性内吞发生。巨噬细胞、肝窦内皮细胞等具有活跃内吞活性的细胞，可通过 Fc 受体介导的非依赖性途径摄取 ADC，导致肝窦损伤及血小板减少。

3.2 脱靶毒性：载荷非预期释放

脱靶毒性的核心机制是连接子在循环系统中的不稳定，导致载荷提前释放。游离载荷进入循环后，其分布模式与传统化疗药物相似，可造成骨髓抑制、胃肠道反应、肝功能损伤及神经毒性等广泛组织损伤。不同载荷具有特征性毒性谱：auristatin 类（MMAE）易致外周神经病变和中性粒细胞减少；maytansinoid 类（DM1）以转氨酶升高和血小板减少为主要特征；DXd 的剂量限制性毒性则表现为间质性肺炎。

间质性肺炎是 T-DXd 最受关注的严重不良事件，发生率约为 10-15%，其中 3 级及以上约 2%。其机制尚不完全清楚，可能与肺泡巨噬细胞摄取 ADC 后释放载荷、诱发免疫介导的肺泡损伤有关。临床实践中需定期进行肺功能监测及影像学筛查。

3.3 旁观者效应相关的特殊毒性

旁观者效应虽然是 ADC 疗效提升的关键机制，但也可能成为额外毒性来源。当膜通透性载荷从靶肿瘤细胞释放后，可进入周围正常组织间质，造成非靶向旁观者损伤。这一效应在正常组织与肿瘤紧密相邻的解剖部位（如胆管、胃肠道黏膜）尤为突出，可加重腹泻、黏膜炎等毒性反应。

4 毒性管理策略与优化方向

4.1 临床分级管理与预防性干预

针对 ADC 的毒性谱特征，多学科协作下的分级管理策略已逐步建立。对于恶心、呕吐等一般性不良反应，采用标准止吐方案及充分水化。针对血液学毒性，定期监测血常规、预防性使用粒细胞集落刺激因子及血小板输注是常用手段。皮肤毒性方面，建议使用温和清洁剂、保湿润肤及外用糖皮质激素；3 级以上皮疹需暂停给药或剂量下调。

间质性肺炎的早期识别尤为关键。推荐基线高分辨率 CT 检查，并在治疗期间每 2-3 周期行影像学评估。确诊间质性肺炎后应立即停用 ADC，并根据分级启用糖皮质激素冲击治疗。值得注意的是，不同 ADC 的间质性肺炎发生率和严重程度存在差异，T-DXd 显著高于同类其他药物，这一风险-获益权衡在治疗决策中应予以充分考虑。

4.2 下一代 ADC 设计优化

为从源头上降低毒性，新一代 ADC 的设计正在多个维度进行革新。首先，条件激活型 ADC（probody-drug conjugate）在抗体可变区嵌入可被肿瘤特异性蛋白酶切割的掩蔽肽，仅

在肿瘤微环境中被激活，从而避免正常组织中的非特异性结合与内吞，有望显著降低靶向-脱瘤毒性。其次，双特异性 ADC 通过同时识别两种肿瘤相关抗原，可增强肿瘤选择性并降低单靶点依赖。例如，同时靶向 HER2 和 HER3 的 ADC 在临床前模型中显示出优于单靶点 ADC 的肿瘤特异性。第三，载荷多样化策略正在扩展至免疫调节剂、STING 激动剂及 RNA 干扰分子等新型效应分子，其作用机制与传统细胞毒性药物不同，可能具有更宽的治疗窗口。此外，双载荷 ADC 将两种不同机制的分子偶联于同一抗体，可实现协同抗肿瘤作用并降低单药耐药风险。第四，降低 Fc 效应功能是另一重要策略。通过工程化改造抗体 Fc 区（如 N297A 突变），消除抗体依赖的细胞介导的细胞毒性及补体依赖的细胞毒性，可减少 Fc 受体介导的非特异性摄取及其所致肝脾毒性。

5 结论与展望

ADC 技术历经三代迭代，已从概念验证走向实体瘤治疗的核心阵地。以 T-DXd 为代表的第三代 ADC 以其高效载荷、可裂解连接子及旁观者效应，成功拓展了 HER2 等经典靶点的治疗边界，并确立了“低表达即可受益”的新范式。然而，伴随疗效提升而来的独特毒性谱，尤其是间质性肺炎、靶向-脱瘤损伤及累积性器官毒性，对临床管理与药物设计提出了严峻挑战。

展望未来，该领域的发展将聚焦于以下几个方向：其一，通过条件激活、双特异性识别及非内吞依赖型技术进一步提升肿瘤选择性，扩大治疗窗；其二，基于患者基因组特征及免疫状态的个体化剂量调整与毒性风险预测模型；其三，新型载荷（如蛋白降解靶向嵌合体-PROTAC、RNA 药物）的开发，有望从根本上改变 ADC 的作用模式与毒性特征。可以预见，随着基础研究与临床实践的深度融合，ADC 将在实现“精准投递”与“可控安全”的平衡中不断演进，为实体瘤患者带来更多治疗选择。

参考文献：

[1]Tarantino P, Ricciuti B, Pradhan M, et al. Optimizing the safety of antibody-drug conjugates in solid tumors. Nat Rev Clin Oncol. 2025;22(8):521-538.

[2]Ferraro E, Drago JZ, Modi S. Implementing antibody-drug conjugates in solid tumors: from preclinical advances to clinical practice. Cancer Cell. 2026;44(2):210-229.

[3]Conlon NT, Kooijman JJ, van Gerwen SJC, et al. The pharmacology of antibody-drug conjugates: from mechanisms to management. Pharmacol Rev. 2026;78(1):100055.

[4]Dumontet C, Reichert JM, Senter PD, et al. Antibody-drug conjugates come of age in oncology. Nat Rev Drug Discov. 2025;24(6):401-424.

[5]Powell CA, Modi S, Iwata H, et al. Management of interstitial lung disease associated with trastuzumab deruxtecan: a clinical practice guide. J Clin Oncol. 2025;43(15):1812-1823.

[6]Wang Y, Liu B, Zhang H, et al. Probody-drug conjugates: a new frontier for tumor-selective delivery. Adv Drug Deliv Rev. 2026;210:115334.

[7]Rinnerthaler G, Gampenrieder SP, Greil R. HER2-low breast cancer: a new entity and implications for ADC therapy. ESMO Open. 2025;10(4):104235.

[8]Spring LM, O’Shaughnessy JA, Hamilton EP, et al. Next-generation antibody-drug conjugates: dual-payload and bispecific approaches. Cancer Discov. 2026;16(3):480-497.

[9]Hurvitz SA, Baselga J, Cort é s J, et al. Trastuzumab deruxtecan in HER2-positive metastatic breast cancer: long-term efficacy and safety update. N Engl J Med. 2025;392(19):1889-1902.

[10]Masters JC, Krop IE. Mitigating off-target toxicities of antibody-drug conjugates through Fc engineering. MAbs. 2026;18(1):e2457893.