

偶联药物研究进展

杨明明, 王辉*

华北制药集团新药研究开发有限责任公司, 抗体药物研制国家重点实验室, 抗体药物河北省工程研究中心, 石家庄 052165

摘要: 抗体偶联药物(antibody-drug conjugate, ADC)临床应用的成功推动了放射性核素偶联药物(radionuclide drug conjugates, RDC)、多肽偶联药物(peptide drug conjugates, PDC)及小分子药物偶联物(small molecule-drug conjugates, SMDC)等新型偶联药物的快速发展。这些药物通过整合靶向递送与高效载荷释放,在癌症治疗领域展现出显著优势,并逐步向疾病诊断与其他治疗领域拓展。系统综述了偶联药物、偶联技术的研究进展与临床转化现状,探讨了其在适应症扩展、技术迭代及诊疗一体化中的未来研究方向。

关键词: 抗体偶联药物;放射性核素偶联药物;多肽偶联药物;小分子药物偶联物;偶联技术

DOI: 10.19586/j.2095-2341.2025.0008

中图分类号: Q819, R96

文献标志码: A

Research Progress on Coupled Drugs

YANG Mingming, WANG Hui*

State Key Laboratory of Antibody Research and Development, Hebei Engineering Research Center of Antibody Medicine, North China Pharmaceutical Group New Drug Research and Development Co., Ltd., Shijiazhuang 052165, China

Abstract: The clinical success of antibody-drug conjugates (ADCs) has driven the rapid development of novel conjugate drugs, including radionuclide drug conjugates (RDCs), peptide drug conjugates (PDCs), and small molecule drug conjugates (SMDCs). These drugs offer significant advantages in cancer treatment by integrating targeted delivery with efficient payload release and are progressively expanding into disease diagnosis and therapeutic areas beyond oncology. This article systematically reviewed the current landscape of conjugate drugs, coupling technologies, recent progress, and clinical translation, while exploring future directions in expanding indications, technological advancements, and integrated theranostic applications.

Key words: antibody-drug conjugates; radionuclide drug conjugates; peptide drug conjugates; small molecule-drug conjugates; coupled techniques

恶性肿瘤的传统治疗手段主要包括化疗和单克隆抗体疗法,因靶向性不足或实体瘤渗透性差等局限性,难以满足临床需求。偶联药物通过精准递送机制将治疗性载荷靶向病灶,可显著提升疗效并降低毒副作用。抗体偶联药物(antibody-drug conjugate, ADC)成功验证了“靶向-递送-释放”三位一体策略的可行性,并催生了放射性核素偶联药物(radionuclide drug conjugates, RDC)、多肽偶联药物(peptide drug conjugates, PDC)及小分

子药物偶联物(small molecule-drug conjugates, SMDC)等新型偶联药物的研发热潮。本文聚焦偶联药物的技术革新与临床进展,并展望了其在多个领域的应用潜力。

1 偶联药物

偶联药物通过精准的“靶向-递送-释放”机制革新疾病治疗模式,其核心设计策略是通过整合

收稿日期: 2025-01-21; 接受日期: 2025-04-30

基金项目: 河北省重点研发计划生物医药创新专项(23372404D)。

联系方式: 杨明明 E-mail: 743419974@qq.com; *通信作者 王辉 E-mail: whui@163.com

靶向单元、连接子(linker)与效应模块(payload),旨在提升疗效的同时降低毒性。偶联药物的常规靶向单元有单克隆抗体、抗体片段、多肽、小分子配体、核酸适配体、糖类或脂质结构等,以及新型靶向单元,如细胞穿膜肽和双特异性分子等。linker作为连接多肽与载荷的关键桥梁,需兼具循环系统稳定性和靶点特异性裂解双重特性。目前主流linker根据作用机制可分为三类:酶敏感型linker(如含酯键、酰胺键或Val-Cit特异性肽段)通过肿瘤高表达的酯酶/酰胺酶或溶酶体蛋白酶实现胞内激活^[1-4];pH敏感型linker(含胍键等酸敏感基团)利用肿瘤微环境(pH 6.5~7.0)与血液(pH 7.4)的pH梯度差异触发裂解^[1,5];氧化还原敏感型linker(含二硫键)响应肿瘤细胞内高浓度还原型谷胱甘肽(GSH 2~10 mmol·L⁻¹ vs. 血浆 2~20 μmol·L⁻¹)发生断裂^[6-7]。还有一种不可裂解型linker(如硫醚键、胍键)适用于需完整结构发挥作用的改造体系偶联药物^[8]。效应模块(payload)根据作用靶点可分为三大类:第一类payload主要通过蒽环类药物等干扰DNA的转录和复制过程,来杀伤癌细胞^[9];第二类payload通过抑制DNA的生物合成来发挥其细胞毒性,如抑制二氢叶酸还原酶的活性来杀伤癌细胞^[10];第三类payload通过抑制有丝分裂过程来杀伤癌细胞,如一些生物碱类似物^[11]。目前,偶联药物主要包括ADC、RDC、PDC、SMDC等,它们都在不同疾病领域展示出应用潜力。

1.1 抗体偶联药物

ADC是通过工程化linker将靶向特异性抗原的单克隆抗体与高活性细胞毒性载荷(payload)

共价偶联形成精准治疗药物,其独特的设计整合了抗体靶向识别与小分子载荷的强效杀伤特性^[12]。从作用机制维度,ADC药物需实现三重动态调控:在循环系统中保持结构稳定性以规避脱靶毒性;通过抗原介导的内吞作用精准递送至靶细胞(如肿瘤细胞);依赖微环境特异性刺激(如溶酶体酶解或酸性pH)触发载荷的可控释放。值得注意的是,部分ADC借助可裂解型linker设计产生“旁观者效应”,通过载荷跨膜扩散作用杀伤邻近抗原异质型肿瘤细胞,还能通过抗体Fc段介导的免疫效应(如ADCC、CDC或ADCP)强化抗肿瘤作用。目前,ADC研发已突破传统“三位一体”(靶向-递送-释放)的简单组合范式,需基于靶点生物学特征、肿瘤微环境特性及载荷作用机制进行系统性优化设计,通过各组分协同作用实现治疗窗口的最大化^[13]。

1.2 放射性核素偶联药物

RDC与ADC的核心差异在于其不依赖于胞内递送过程,非裂解性设计可增强循环稳定性,核素滞留肿瘤微环境能够降低脱靶风险,从而在安全性参数上展现出独特优势^[14]。RDC的结构框架主要包括以下结构。①靶向单元——特异性识别肿瘤标志物的单克隆抗体或小分子配体(ligand);②连接架构——包括连接子(linker,共价连接螯合剂与靶向单元)和螯合剂(chelator,通过配位键稳定结合放射性核素);③效应模块——根据临床需求选择不同衰变特性的治疗性或诊断性放射性核素^[15]。基于效应模块的选择差异,RDC的主要分类见表1。

表1 RDC的主要临床应用分类^[16-17]
Table1 Main clinical application classification of RDC^[16-17]

分类	核素类型	代表核素	检测/作用机制
诊断型RDC	正电子(β ⁺)发射体	⁶⁸ Ga、 ¹⁸ F、 ⁶⁴ Cu ^③ 、 ⁸⁹ Zr	PET显像(γ光子检测)
	单光子发射体	^{99m} Tc、 ¹¹¹ In	SPECT显像
治疗型RDC	高LET α粒子 ^① 发射体	²²⁵ Ac、 ²²³ Ra、 ²¹³ Bi、 ²¹¹ At	引发DNA双链断裂,杀伤乏氧细胞
	长射程 β ⁻ 粒子 ^② 发射体	¹⁷⁷ Lu ^③ 、 ⁹⁰ Y、 ¹³¹ I、 ¹⁸⁸ Re	交叉火力效应覆盖异质性肿瘤

注:①α核素优势:α粒子(5~8 MeV)具有高线性能量转移(LET~80 keV·μm⁻¹),可在单细胞尺度内引发不可逆DNA损伤;②β核素特性:β⁻粒子(0.5~2.3 MeV)通过较长组织穿透距离(1~10 mm)实现肿瘤微环境辐射覆盖;③部分核素(如⁶⁴Cu、¹⁷⁷Lu)兼具诊断显像与治疗功能,支持个体化剂量调控。

1.3 多肽偶联药物

PDC与ADC的差异之处在于其以多肽为载

体,通过以下四类机制实现精准递送与控释。
①细胞穿透肽。由5~30个氨基酸构成,富含精氨

酸(Arg)和赖氨酸(Lys)形成两亲性 α -螺旋结构。通过正电荷与带负电的细胞膜相互作用,以能量依赖型内吞或非能量依赖型直接易位方式穿透细胞膜,实现跨膜转运,同时可增强药物溶解性^[18]。②细胞靶向肽。基于受体-配体特异性识别机制(如整合素、生长因子受体等),显著提升药物在肿瘤微环境的富集浓度并降低系统毒性^[19]。③自组装肽。含重复氨基酸序列的寡肽,通过范德华力、氢键等非共价作用自发形成纳米结构(如纳米纤维、胶束)。其靶点响应性释药特性、模块化设计优势及生物可降解性为递药系统提供创新解决方案^[20-21]。④刺激响应肽。通过构象转变(如 α -螺旋 $\rightarrow$ β -折叠)响应pH、温度、酶等微环境刺激,实现递送系统的智能调控^[22-23]。

1.4 小分子药物偶联物

SMDC药物是小分子靶向配体与细胞payload通过linker偶联而形成的一类创新性药物^[24],组件与ADC的不同在于靶向单元及linker。相比ADC,SMDC以小分子配体替代抗体作为靶向单元,主要特点包括:①分子量差异显著(SMDC通常<5 kD vs. ADC约150 kD),不仅提升了肿瘤穿透性和组织分布均匀性,还可降低全身毒性;②通过小分子配体与肿瘤细胞表面过表达的转运蛋白或受体(如叶酸受体^[25]、谷氨酸胺衍生物^[26]、生长抑素类似物^[27]以及碳酸酐酶IX^[28]等)特异性结合,依赖受体介导的内吞作用或直接跨膜转运进入细胞,经溶酶体活化后释放payload,其靶向效率可能优于ADC的抗体-抗原结合机制^[29];③凭借小分子特性更易穿透血管壁并深入肿瘤核心区域,且因分子量小、免疫原性低,可减少淋巴系统清除及免疫原性反应,从而延长肿瘤滞留时间并提升有效载荷释放效率^[29-32]。

SMDC的linker是药物设计的核心组件,通常由间隔空间(spacer)和可裂解基团(cleavable bridge)两部分组成,需同时满足以下关键需求:①稳定连接配体与payload并维持后者惰性;②通过间隔空间优化分子构象,避免靶向配体与受体结合时的空间位阻;③在特定微环境(如溶酶体酸性pH、酶促条件)下精准释放活性payload^[33]。

间隔空间的设计策略聚焦于刚性骨架优选与长度优化。采用芳香环、多肽链等刚性结构可抑制分子内相互作用(氢键、疏水缔合),维持配体-受体最佳结合构象;而通过聚乙二醇(polyethyl-

ene glycol, PEG)、糖基化氨基酸等亲水性模块可增强水溶性并减少血浆蛋白非特异性吸附^[34]。当前研究热点是进一步拓展至差向异构化分子(如谷氨酸/谷氨酰胺交替单元),通过立体异构调控实现间隔空间三维排布的可控性,同时利用极性侧链提升药物溶解性,从而降低脱靶毒性风险^[35]。

1.5 抗体免疫刺激物偶联物

抗体免疫刺激物偶联物(immune-stimulating antibody conjugate, ISAC)是一种新型免疫疗法,与ADC的有效载荷不同,ISAC选择特异性免疫调节剂作为payload。ISAC通过三种主要步骤发挥作用:抗原识别、抗原呈递细胞(antigen-presenting cells, APC)中Fc介导的内吞作用和APC细胞中Toll样受体(Toll-like receptors, TLR)的激活。通过将免疫激动剂和肿瘤靶向性抗体偶联,不仅能激活先天免疫,还可以介导适应性免疫,将免疫激动剂或调节剂递送到肿瘤微环境中,从而将“冷”肿瘤转化为“热”肿瘤。这种策略解决了与免疫刺激剂全身给药相关的固有挑战,有望增强抗肿瘤疗效,同时减轻全身不良反应。然而,尽管ISAC具有强大的肿瘤杀伤作用,但风险也相对较高,有可能激活全身非特异性免疫反应,严重时引发细胞因子风暴,甚至危及生命^[36]。

ISAC作为一个新兴研究领域,IgG1是主要的应用抗体。原因之一是IgG1稳定性好,半衰期长,杀死肿瘤的机会大。原因之二是IgG1对Fc γ R的亲和力较强,Fc γ R在免疫细胞中作为受体表达,更易招募免疫细胞来杀死肿瘤^[37]。

ISAC使用的payload多为小分子药物,如TLR7、TLR8、TLR9激动剂或STING激动剂。TLR激动剂和STING激动剂均有可能重塑肿瘤微环境,增强肿瘤免疫治疗的反应性和疗效,解决传统ADC药物面临的挑战。然而,目前从整体开发进度而言,ISAC尚处于早期研究阶段,虽然概念较为清晰,但在临床试验中存在剂量爬坡的难题,TLRs、STING等激动剂的开发往往伴随着治疗窗口窄和全身毒性的挑战,疗效提高的同时毒性也趋于上升,相较于ADC,ISAC治疗窗口的把控更具挑战性。另外,ISAC可能促进抗药抗体的产生,进而影响疗效^[36-37]。

1.6 抗体寡核苷酸偶联物

相较于ADC,抗体寡核苷酸偶联物(antibody-oligonucleotide conjugates, AOC)结构差异之处在

于 payload 选择寡核苷酸药物,如 siRNA 和抗体寡核苷酸偶联物 (antibody-oligonucleotide conjugates, AOC),具有靶向特异性强、长效、可作用于“不可成药”靶点等优点,但是在血液系统中半衰期短,除了肝脏和少数组织外,主动靶向性差^[38]。此外,寡核苷酸药物自身带有的负电荷会受到细胞膜内负电荷的排斥,很难进入细胞内发挥作用。而抗体在 ADC 药物中呈现的递送效果使其成为寡核苷酸合适选择,有助于拓展寡核苷酸药物的组织/细胞靶向性^[39-40]。

1.7 抗体-细胞偶联物

抗体-细胞偶联物 (antibody-cell conjugation, ACC) 是指将具有特定功能的细胞,如自然杀伤细胞 (natural killer cell, NK)、细胞因子诱导杀伤细胞 (cytokine-induced killer cells, CIK) 等免疫细胞与单抗结合形成的偶联物。通过偶联抗体介导的治疗性活细胞递送,实现对肿瘤细胞的靶特异性有效杀伤,降低对正常细胞的损伤。因此,ACC 可以利用免疫细胞的天然激活信号系统,识别和杀死病变细胞,提高治疗效果^[41]。

2 偶联技术

偶联药物技术的核心在于实现 payload 与单克隆抗体的精准可控偶联,其关键质量属性 (critical quality attributes, CQAs)——载药量 (drug to antibody ratio, DAR) 与偶联位点分布的调控直接决定药物的治疗窗口与安全性。传统非定点偶联技术依赖赖氨酸 (Lys) ϵ -氨基或半胱氨酸 (Cys) 巯基的随机反应,导致产物呈现显著异质性: Lys 偶联因空间位阻及氨基可及性差异形成宽泛的 DAR 分布 (0~8),而 Cys 还原偶联因二硫键还原程度波动引发巯基暴露数不均 (2~8 个),两者均可能破坏抗体构象稳定性,造成游离抗体残留、聚集倾向及批次间一致性差等问题,进而导致临床药代动力学波动与脱靶毒性风险^[42]。

为克服上述缺陷,定点偶联技术通过基因工程、化学修饰及酶催化策略实现 payload 的精准定位,主要分为以下四类。①半胱氨酸定点偶联。通过二硫键重构、噬菌体展示筛选突变位点 (如曲妥珠单抗轻链 110 位/重链 114 位 Cys 突变) 或双巯基位点设计,利用马来酰亚胺 (Mal) 与游离巯基特异性反应,显著提升偶联均一性^[43-48]。②非天然

氨基酸 (unnatural amino acid, UAAs) 定点偶联。将携带酮基或叠氮基的 UAAs 整合至抗体基因组,通过肽键缩合或点击化学 (CuAAC/SPAAC) 实现高效偶联^[49]。③酶介导定点偶联。利用转谷氨酰胺酶 (microbial transglutaminase, MTG)、甲酰甘氨酸生成酶 (formylglycine synthase, FGE) 或分选酶 A (sortase A) 催化特定肽键断裂与连接,实现载荷定向修饰^[50-53]。④糖链介导定点偶联。基于抗体 Fc 段 Asn297 保守糖链,通过糖基氧化 (醛基-肟键)、酶法重构 (糖苷酶/糖基转移酶代谢标记) 或代谢标记技术引入活性基团,结合电击化学反应完成偶联,具有工艺简便、Fab 区活性无干扰及批次稳定性高等优势^[54-58]。

相较于传统工艺,定点偶联技术赋予偶联药物高度均一的 DAR 分布与稳定结构特性,在提升靶向递送效率的同时降低脱靶毒性,并优化药代动力学行为 (如延长半衰期、改善系统清除率),为拓宽治疗窗口、增强临床疗效与安全性提供了关键技术支撑^[59]。

此外,新颖偶联技术逐步应用到其他新型偶联药物中。例如,在 AOC 药物中,寡核苷酸和抗体的偶联方式有以下几种。①无 linker 偶联,包含氨基酸偶联、聚糖偶联和肽偶联;②linker 介导的偶联,包含结合诱导的交联和结合诱导的替代;③其他偶联方式,如电荷相互作用、Avidin/Streptavidin-Biotin 偶联、直接偶联和核酸双链杂交^[60]。由于稳定性、寡核苷酸的负电性等限制原因,AOC 的 DAR 值 (寡核苷酸与抗体比值) 一般较低,通常只有 1 或者 2^[61]。AOC 最初用作诊断工具,如免疫 PCR,与 ELISA 方法相比具有非常高的灵敏度,近年来逐渐发展成为许多疾病的靶向治疗方法^[62]。在 ACC 药物中,偶联方式主要包括以下几种。①通过代谢糖工程和生物正交反应将细胞偶联到单克隆抗体,利用细胞代谢糖途径,将具有特定化学基团的糖单元组装成细胞膜表面的糖萼,从而在细胞膜上呈现活性化学基团;然后,通过生物正交反应,将含有磷化氢或环辛基的聚合物或纳米材料安装在细胞表面,再和抗体偶联得到 ACC^[63]。②通过糖基化酶进行原位聚糖编辑是一种单步修饰细胞表面糖萼的方法^[64]。通过 ADC 中糖链介导的定点偶联技术实现 ACC 偶联。③利用 NHS-DNA 偶联直接修饰细胞表面^[65]。该方法只需首先将含叠氮化物的甘露糖衍生物喂给细胞 1~3 d,

然后将糖掺杂到含有唾液酸的细胞表面聚糖中进行代谢,最后通过 Staudinger 连接将 DNA 靶向叠氮化物功能。这种方法虽然有效,由于它需要几天的暴露来安装足够数量的叠氮基团,因此只适合用于培养哺乳动物细胞系^[66]。

3 偶联药物研究进展

近年来,ADC、RDC、PDC 及 SMDC 等偶联药物在肿瘤治疗领域取得了显著进展,详见表 2。

截至 2025 年 1 月,全球共有 16 款 ADC 药物获批上市,其中 10 款已通过中国国家药品监督管理局(National Medical Products Administration of China, NMPA)审评进入临床应用,适应症从血液肿瘤(如淋巴瘤、白血病)逐步扩展至乳腺癌、头颈癌、尿路上皮癌等实体瘤,技术配置呈现多样性:靶点涵盖 HER2、TROP2、CD79b 等差异化标志物,抗体亚型(IgG1/IgG4)、有效载荷(微管蛋白抑制剂/DNA 损伤剂)及连接子技术(可裂解/不可裂解)持续优化。

表 2 偶联药物临床进展情况
Table 2 Clinical progress of coupled drugs

药物类型	已上市数量(全球)	技术特点	适应症分布	中国进展	代表药物
ADC 药物	16 款	靶点多样化(HER2、TROP2、CD79b 等)、抗体亚型选择(IgG1/IgG4)、载荷选择(微管蛋白抑制剂/DNA 损伤剂)、连接子技术迭代(可裂解/不可裂解)	血液肿瘤(淋巴瘤、白血病等)实体瘤(乳腺癌、前列腺癌等)管线 80% 集中于实体瘤	10 款获批上市(如维迪西妥单抗、德曲妥珠单抗等)多款处于临床 III 期(如 Tisotumab vedotin)	德曲妥珠单抗(Enhertu®)、戈沙妥珠单抗(Trodely®)、维泊妥珠单抗(Polivy®)等
RDC 药物	18 款	核素诊疗一体化(如 ⁶⁴ Cu、 ¹⁷⁷ Lu)、连接子工程优化(DOTA-GSC 体系)、载体多样化(抗体、多肽、小分子)	肿瘤诊断与治疗(前列腺癌、神经内分泌肿瘤等)拓展至神经退行性疾病(阿尔茨海默病)	¹³¹ I-美妥昔单抗(利卡汀®)获批肝癌治疗, ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 (Pluvicto®)申请上市	⁶⁸ Ga-PSMA-11 (LocatMETZ®)、 ¹⁷⁷ Lu-DOT-ATATE (Lutathera®)、 ⁹⁰ Y-替伊莫单抗(Zevalin®)等
PDC 药物	2 款	分子量小(<5 kD)、实体瘤渗透性强、模块化多肽设计、双响应连接子技术	胃肠胰神经内分泌肿瘤、乳腺癌、脑转移等难治性肿瘤	Lutathera®(镥-177)批准临床,Pepaxto®撤市后无新药上市	Lutathera®(¹⁷⁷ Lu-DOT-ATATE)、Pepaxto®(已撤市)
SMDC 药物	0 款	组织穿透性佳、靶向难成药靶点(KRAS G12D、AKR1C3 等)、载荷多元化(PROTAC 等)	实体瘤(胰腺癌、肝癌细胞癌等)	多款处于 I/II 期(如 AST-001、CBP-1019)	QHL-108(靶向 TOP2)、AST-001(靶向 KRAS G12D)等

注:数据来自智慧芽等数据库。

在 RDC 药物领域,已形成抗体偶联核素药物、多肽偶联核素药物及小分子偶联核素药物三大技术路径^[67],核素选择从单一诊断/治疗向⁶⁴Cu、¹⁷⁷Lu 等诊疗一体化核素发展,适应症拓展至神经退行性疾病^[16-17];中国本土研发的¹³¹I-美妥昔单抗(利卡汀®)是全球首个获批治疗肝癌的 ARC 药物^[68],¹⁷⁷Lu-EB-FAPI 等候选药物已进入 III 期临床^[69]。

PDC 药物目前全球仅两款获批,其中镥-177 偶联的 Lutathera®用于胃肠胰神经内分泌肿瘤治

疗,靶点是生长抑制素类似肽^[70],2023 年销售额达 6.05 亿美元,而 Pepaxto 因缺乏靶向功能撤市。未来研发聚焦于新型抗原(如 Nectin-4)、模块化多肽设计及双响应连接子技术。

SMDC 药物尚未有产品上市,临床试验数据库(ClinicalTrial.gov)上登记的处于临床研究阶段的产品,利用其小分子穿透性优势,多集中于实体瘤临床研究。其中,主要针对 AKR1C3、KRAS G12D 等靶点,代表性药物如 AST-3424、AST-001 等已进入临床试验。在 2019 年,Avidity 推出了全

球第一款AOC药物AOC 1001(Tfr1-targeted mAb for DM1 disease with anti-DMPK siRNA),目前已进入临床I期试验^[39]。

总体而言,偶联药物通过靶向精准性提升、载荷机制创新及适应症系统化布局,正逐步突破实体瘤治疗瓶颈,未来在自身免疫、抗感染等领域的拓展潜力值得期待。

4 展望

在抗体药物领域,《“十四五”医药工业发展规划》要求重点发展针对肿瘤、免疫类疾病等相关的“抗体偶联药物(ADC)”,医药产业化技术攻关工程中,重点提升包括抗体偶联药物在内的新型生物药生产技术。国家卫健委、科技部高度关注ADC新药的研发,将ADC药物列入“重大新药创制”的“三重”项目并组织优势队伍进行研究。目前偶联药物(主要是ADC)的适应症主要包括乳腺癌、淋巴瘤、肺癌、卵巢癌和胃癌。这些疾病在全球范围内的发病率正在上升,迫切需要更有效的治疗选择,医疗需求的增加持续推动着偶联药物市场增长。未来除了较为成熟的ADC药物,其他偶联药物也会逐步获得医生和患者的青睐。其一,RDC药物也会随着新核素和新靶点的开发,潜在新适应症空间的开拓,诊疗一体化和药械合一的探索,应用潜力将被不断挖掘来满足更多临床需求。其二,PDC药物不仅为肿瘤的靶向治疗提供了新的可能,随着对多肽结构和作用机制的不断深入研究,其应用范围也逐渐扩大,被应用于免疫调节、神经科学和代谢疾病等领域。未来通过对PDC药物结构的优化,如环化技术、氨基酸的侧链改造修饰、PEG修饰等,将进一步提高多肽的靶向性和特异性,开发出更加强效安全的PDC药物,实现更精准的治疗。其三,SMDC药物由于分子量较低的优势,提高了其在实体瘤中良好的细胞通透性以及体内外的稳定性,是一类极具潜力的新型抗肿瘤靶向药物。除此之外,其他新型偶联药物通过不同的偶联策略提升药物的靶向性和治疗效果,为肿瘤、罕见病及代谢性疾病等提供了创新的治疗思路。

总之,偶联药物已经展现出广阔的应用前景,技术的进步打破了原有的经典结构设计。基于此,RDC、PDC、SMDC、ISAC、AOC、APC、ACC等多

种新型偶联药物迅速出现并获得市场的广泛关注,同时偶联药物的应用范围也不再局限于癌症治疗领域,其已经在多种疾病治疗领域展开研究。

参 考 文 献

- [1] ALAS M, SAGHAIDEHKORDI A, KAUR K. Peptide-drug conjugates with different linkers for cancer therapy[J]. *J. Med. Chem.*, 2021, 64(1): 216-232.
- [2] CASEY LAIZURE S, HERRING V, HU Z, *et al.* The role of human carboxylesterases in drug metabolism: have we overlooked their importance?[J]. *Pharmacotherapy*, 2013, 33(2): 210-222.
- [3] LIANG Y, LI S, WANG X, *et al.* A comparative study of the antitumor efficacy of peptide-doxorubicin conjugates with different linkers[J]. *J. Control. Release*, 2018, 275: 129-141.
- [4] MAI C W, CHUNG F F, OLEONG C. Targeting legumain as a novel therapeutic strategy in cancers[J]. *Curr. Drug Targets*, 2017, 18(11): 1259-1268.
- [5] BARGH J D, ISIDRO-LLOBET A, PARKER J S, *et al.* Cleavable linkers in antibody-drug conjugates[J]. *Chem. Soc. Rev.*, 2019, 48(16): 4361-4374.
- [6] BANSALA, SIMON M C. Glutathione metabolism in cancer progression and treatment resistance[J]. *J. Cell Biol.*, 2018, 217(7): 2291-2298.
- [7] LELLE M, FREIDEL C, KALOYANOVA S, *et al.* Overcoming drug resistance by cell-penetrating peptide-mediated delivery of a doxorubicin dimer with high DNA-binding affinity[J]. *Eur. J. Med. Chem.*, 2017, 130: 336-345.
- [8] 张徽,刘晨,郝朝威,等.多肽药物偶联物的结构组成及其抗肿瘤作用的研究进展[J]. *药学进展*, 2024, 48(5):390-400.
ZHANG W, LIU C, HAO C W, *et al.* Research progress on the structural composition and antitumor activity of peptide-drug conjugates[J]. *Prog. Pharm. Sci.*, 2024, 48(5): 390-400.
- [9] WEIDMANN A G, KOMOR A C, BARTON J K. Targeted chemotherapy with metal complexes[J]. *Comments Mod. Chem. A Comments Inorg. Chem.*, 2014, 34(3-4): 114-123.
- [10] TAN S L, O'MAHONY A, BERG E L, *et al.* Primary human cell bioMAP[®] profiling of methotrexate, tocilizumab, adalimumab, and tofacitinib reveals different mechanisms of action with distinct phenotypic signatures[C]// American College of Rheumatology/association of Rheumatology Health Professionals Meeting, 2013.
- [11] RÉGINA A, DEMEULE M, CHÉ C, *et al.* Antitumour activity of ANG1005, a conjugate between paclitaxel and the new brain delivery vector Angiopep-2[J]. *Br. J. Pharmacol.*, 2008, 155(2): 185-197.
- [12] FU Z, LI S, HAN S, *et al.* Antibody drug conjugate: the "biological missile" for targeted cancer therapy[J/OL]. *Signal Transduct. Target. Ther.*, 2022, 7: 93[2025-01-25]. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-00947-7>.
- [13] DUMONTET C, REICHERT J M, SENTER P D, *et al.* Antibody-drug conjugates come of age in oncology[J]. *Nat. Rev. Drug Discov.*, 2023, 22(8): 641-661.
- [14] 刘丹,李修齐,刘书鹏,等.放射性核素偶联药物:中国15年研

- 发进程及最新政策支持[J/OL]. 协和医学杂志, 2024: 1-9 [2024-09-30]. <https://kns.cnki.net/kcms/detail/detail.aspx?db-code=CJFD&dbname=CJFD&filename=XHYX20240929001>.
- LIU D, LI X Q, LIU S P, *et al.* Radionuclide drug conjugates: China's 15-year research and development process and latest policy support[J/OL]. Med. J. Peking Union Med. Coll. Hosp., 2024: 1-9[2024-09-30]. <https://kns.cnki.net/kcms/detail/detail.aspx?db-code=CJFD&dbname=CJFD&filename=XHYX20240929001>.
- [15] SGOUROS G, BODEI L, MCDEVITT M R, *et al.* Radiopharmaceutical therapy in cancer: clinical advances and challenges[J]. Nat. Rev. Drug Discov., 2020, 19(9): 589-608.
- [16] 王雪, 李倩, 韦薇. 浅析抗体偶联核素类产品药学研发和评价关注点[J]. 中国新药杂志, 2023, 32(2): 143-147.
- WANG X, LI Q, WEI W. The concerns of CMC research and evaluation of antibody radionuclide conjugates products[J]. Chin. J. New Drugs, 2023, 32(2): 143-147.
- [17] ARTIGAS C, MILEVA M, FLAMEN P, *et al.* Targeted radionuclide therapy: an emerging field in solid tumours[J]. Curr. Opin. Oncol., 2021, 33(5): 493-499.
- [18] GONG L, ZHAO H, LIU Y, *et al.* Research advances in peptide-drug conjugates[J]. Acta Pharm. Sin. B, 2023, 13(9): 3659-3677.
- [19] WANG M, LIU J, XIA M, *et al.* Peptide-drug conjugates: a new paradigm for targeted cancer therapy[J/OL]. Eur. J. Med. Chem., 2024, 265: 116119[2025-01-25]. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2023.116119>.
- [20] SANKAR S, O'NEILL K, BAGOT D'ARC M, *et al.* Clinical use of the self-assembling peptide RADA16: a review of current and future trends in biomedicine[J/OL]. Front. Bioeng. Biotechnol., 2021, 9: 679525[2025-01-25]. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2021.679525>.
- [21] MAKVANDI P, JAMALEDDIN R, CHEN G, *et al.* Stimuli-responsive transdermal microneedle patches[J]. Mater. Today (Kidlington), 2021, 47: 206-222.
- [22] MU R, ZHU D, ABDULMALIK S, *et al.* Stimuli-responsive peptide assemblies: design, self-assembly, modulation, and biomedical applications[J]. Bioact. Mater., 2024, 35: 181-207.
- [23] DENG X, MAI R, ZHANG C, *et al.* Discovery of novel cell-penetrating and tumor-targeting peptide-drug conjugate (PDC) for programmable delivery of paclitaxel and cancer treatment[J/OL]. Eur. J. Med. Chem., 2021, 213: 113050[2025-01-13]. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2021.113050>.
- [24] SRINIVASARAO M, LOW P S. Ligand-targeted drug delivery[J]. Chem. Rev., 2017, 117(19): 12133-12164.
- [25] LOW P S, HENNEW A, DOORNEWEERDD D. Discovery and development of folic-acid-based receptor targeting for imaging and therapy of cancer and inflammatory diseases[J]. Acc. Chem. Res., 2008, 41(1): 120-129.
- [26] HILLIER S M, MARESCA K P, FEMIA F J, *et al.* Preclinical evaluation of novel glutamate-urea-lysine analogues that target prostate-specific membrane antigen as molecular imaging pharmaceuticals for prostate cancer[J]. Cancer Res., 2009, 69(17): 6932-6940.
- [27] GINJ M, ZHANG H, WASER B, *et al.* Radiolabeled somatostatin receptor antagonists are preferable to agonists for *in vivo* peptide receptor targeting of tumors[J]. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2006, 103(44): 16436-16441.
- [28] CASI G, NERI D. Antibody-drug conjugates and small molecule-drug conjugates: opportunities and challenges for the development of selective anticancer cytotoxic agents[J]. J. Med. Chem., 2015, 58(22): 8751-8761.
- [29] SRINIVASARAO M, GALLIFORD C V, LOW P S. Principles in the design of ligand-targeted cancer therapeutics and imaging agents[J]. Nat. Rev. Drug Discov., 2015, 14(3): 203-219.
- [30] KRALL N, PRETTO F, DECURTINS W, *et al.* A small-molecule drug conjugate for the treatment of carbonic anhydrase IX expressing tumors[J]. Angew. Chem. Int. Ed., 2014, 53(16): 4231-4235.
- [31] KRALL N, PRETTO F, NERI D. A bivalent small molecule-drug conjugate directed against carbonic anhydrase IX can elicit complete tumour regression in mice[J/OL]. Chem. Sci., 2014, 5(9): 3640[2025-01-25]. <https://doi.org/10.1039/c4sc00685b>.
- [32] CAZZAMALLI S, CORSO A, NERI D. Acetazolamide serves as selective delivery vehicle for dipeptide-linked drugs to renal cell carcinoma[J]. Mol. Cancer Ther., 2016, 15(12): 2926-2935.
- [33] TAMURA S, INOMATA S, EBINE M, *et al.* Triazolyl - phenyl linker system enhancing the aqueous solubility of a molecular probe and its efficiency in affinity labeling of a target protein for jasmonate glucoside[J]. Bioorg. Med. Chem. Lett., 2013, 23(1): 188-193.
- [34] LEAMON C P, REDDY J A, KLEIN P J, *et al.* Reducing undesirable hepatic clearance of a tumor-targeted *Vinca* alkaloid *via* novel saccharopeptidic modifications[J]. J. Pharmacol. Exp. Ther., 2011, 336(2): 336-343.
- [35] DU C, TIAN J, WAN S, *et al.* Synthesis and evaluation of a folate-linked anti-cancer prodrug[C]/ 2012 International Conference on Biomedical Engineering and Biotechnology. Piscataway, New Jersey: IEEE, 2012: 1089-1092.
- [36] FU C, TONG W, YU L, *et al.* When will the immune-stimulating antibody conjugates (ISACs) be transferred from bench to bedside?[J/OL]. Pharmacol. Res., 2024, 203: 107160[2025-01-25]. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2024.107160>.
- [37] SCHIRMER M, GARNER A, VLAMAKIS H, *et al.* Microbial genes and pathways in inflammatory bowel disease[J]. Nat. Rev. Microbiol., 2019, 17(8): 497-511.
- [38] QIAN L, LIN X, GAO X, *et al.* The dawn of a new era: targeting the "undruggables" with antibody-based therapeutics[J]. Chem. Rev., 2023, 123(12): 7782-7853.
- [39] JIAO J, QIAN Y, LYU Y, *et al.* Overcoming limitations and advancing the therapeutic potential of antibody-oligonucleotideconjugates (AOCs): current status and future perspectives[J/OL]. Pharmacol. Res., 2024, 209: 107469[2025-01-13]. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2024.107469>.
- [40] MULLARD A. Antibody-oligonucleotide conjugates enter the clinic[J]. Nat. Rev. Drug Discov., 2022, 21(1): 6-8.
- [41] MA X, JIANG J, AN X, *et al.* Advances in research based on antibody-cell conjugation[J/OL]. Front. Immunol., 2023, 14: 1310130[2025-01-25]. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1310130>.
- [42] LI M Y, WANG L, MA N N. Application of site-specific conjugation techniques in antibody-drug conjugates[J]. Prog. Pharm.

- Sci., 2021, 45(3): 180-187.
- [43] MORAIS M, FORTE N, CHUDASAMA V, *et al.* Application of next-generation maleimides (NGMs) to site-selective antibody conjugation[J]. *Methods Mol. Biol.*, 2019, 2033: 15-24.
 - [44] SCHUMACHER F F, NUNES J P M, MARUANI A, *et al.* Next generation maleimides enable the controlled assembly of antibody-drug conjugates *via* native disulfide bond bridging[J]. *Org. Biomol. Chem.*, 2014, 12(37): 7261-7269.
 - [45] JUNUTULA J R, RAAB H, CLARK S, *et al.* Site-specific conjugation of a cytotoxic drug to an antibody improves the therapeutic index[J]. *Nat. Biotechnol.*, 2008, 26(8): 925-932.
 - [46] DIMASI N, FLEMING R, ZHONG H, *et al.* Efficient preparation of site-specific antibody-drug conjugates using cysteine insertion[J]. *Mol. Pharm.*, 2017, 14(5): 1501-1516.
 - [47] SHIRAIISHI Y, MURAMOTO T, NAGATOMO K, *et al.* Identification of highly reactive cysteine residues at less exposed positions in the Fab constant region for site-specific conjugation[J]. *Bioconjug. Chem.*, 2015, 26(6): 1032-1040.
 - [48] SHINMI D, TAGUCHI E, IWANO J, *et al.* One-step conjugation method for site-specific antibody-drug conjugates through reactive cysteine-engineered antibodies[J]. *Bioconjug. Chem.*, 2016, 27(5): 1324-1331.
 - [49] HALLAM T J, WOLD E, WAHL A, *et al.* Antibody conjugates with unnatural amino acids[J]. *Mol. Pharm.*, 2015, 12(6): 1848-1862.
 - [50] KRÜGER T, DIERKS T, SEWALD N. Formylglycine-generating enzymes for site-specific bioconjugation[J]. *Biol. Chem.*, 2019, 400(3): 289-297.
 - [51] SCHNEIDER H, DEWEID L, AVRUTINA O, *et al.* Recent progress in transglutaminase-mediated assembly of antibody-drug conjugates[J/OL]. *Anal. Biochem.*, 2020, 595: 113615 [2025-01-25]. <https://doi.org/10.1016/j.ab.2020.113615>.
 - [52] BEERLI R R, HELL T, MERKEL A S, *et al.* Sortase enzyme-mediated generation of site-specifically conjugated antibody drug conjugates with high *in vitro* and *in vivo* potency[J/OL]. *PLoS ONE*, 2015, 10(7): e0131177[2025-01-25]. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0131177>.
 - [53] VAN BERKEL S S, VAN DELFT F L. Enzymatic strategies for (near) clinical development of antibody-drug conjugates[J]. *Drug Discov. Today Technol.*, 2018, 30: 3-10.
 - [54] POLMEAR J, GOOD-JACOBSON K L. Antibody glycosylation directs innate and adaptive immune collaboration[J]. *Curr. Opin. Immunol.*, 2022, 74: 125-132.
 - [55] VACCARO C, ZHOU J, OBER R J, *et al.* Engineering the Fc region of immunoglobulin G to modulate *in vivo* antibody levels[J]. *Nat. Biotechnol.*, 2005, 23(10): 1283-1288.
 - [56] VAN GEEL R, WIJDEVEN M A, HEESBEEN R, *et al.* Chemoenzymatic conjugation of toxic payloads to the globally conserved N-glycan of native mAbs provides homogeneous and highly efficacious antibody-drug conjugates[J]. *Bioconjug. Chem.*, 2015, 26(11): 2233-2242.
 - [57] ZUBERBÜHLER K, CASI G, BERNARDES G J L, *et al.* Fucose-specific conjugation of hydrazide derivatives to a vascular-targeting monoclonal antibody in IgG format[J]. *Chem. Commun. (Camb)*, 2012, 48(56): 7100-7102.
 - [58] OKELEY N M, TOKI B E, ZHANG X, *et al.* Metabolic engineering of monoclonal antibody carbohydrates for antibody-drug conjugation[J]. *Bioconjug. Chem.*, 2013, 24(10): 1650-1655.
 - [59] MA D, JIN F, BARLETTA F, *et al.* Abstract 644: Impact of conjugation site on pharmacokinetics and off-target toxicity of site-specific antibody drug conjugates[J/OL]. *Cancer Res.*, 2015, 75(15): 644[2025-01-25]. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.am2015-644>.
 - [60] SHEN L, WU Y, XIE W, *et al.* Chemical biology approaches toward precise structure control of IgG-based antibody-oligonucleotide conjugates[J/OL]. *Chembiochem*, 2023, 24(9): e202300077 [2025-01-25]. <https://doi.org/10.1002/cbic.202300077>.
 - [61] DUGAL-TESSIER J, THIRUMALAIRAJAN S, JAIN N. Antibody-oligonucleotide conjugates: a twist to antibody-drug conjugates[J/OL]. *J. Clin. Med.*, 2021, 10(4): 838[2025-01-25]. <https://doi.org/10.3390/jcm10040838>.
 - [62] CHANG L, LI J, WANG L. Immuno-PCR: an ultrasensitive immunoassay for biomolecular detection[J]. *Anal. Chim. Acta*, 2016, 910: 12-24.
 - [63] BAAH S, LAWS M, RAHMAN K M. Antibody-drug conjugates-a tutorial review[J/OL]. *Molecules*, 2021, 26(10): 2943 [2025-01-25]. <https://doi.org/10.3390/molecules26102943>.
 - [64] JIANG M, LI Q, XU B. Spotlight on ideal target antigens and resistance in antibody-drug conjugates: strategies for competitive advancement[J/OL]. *Drug Resist. Updat.*, 2024, 75: 101086 [2025-01-25]. <https://doi.org/10.1016/j.drug.2024.101086>.
 - [65] CHANDRA R A, DOUGLAS E S, MATHIES R A, *et al.* Programmable cell adhesion encoded by DNA hybridization[J]. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2006, 45(6): 896-901.
 - [66] SAXON E, BERTOZZI C R. Cell surface engineering by a modified Staudinger reaction[J]. *Science*, 2000, 287(5460): 2007-2010.
 - [67] GOLDSMITH S J. Targeted radionuclide therapy: a historical and personal review[J]. *Semin. Nucl. Med.*, 2020, 50(1): 87-97.
 - [68] RONDON A, ROUANET J, DEGOUL F. Radioimmunotherapy in oncology: overview of the last decade clinical trials [J/OL]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(21): 5570[2025-01-13]. <https://doi.org/10.3390/cancers13215570>.
 - [69] FU H, HUANG J, ZHAO T, *et al.* Fibroblast activation protein-targeted radioligand therapy with ¹⁷⁷Lu-EB-FAPI for metastatic radioiodine-refractory thyroid cancer: first-in-human, dose-escalation study[J]. *Clin. Cancer Res.*, 2023, 29(23): 4740-4750.
 - [70] SHAH H, RAVI P, SONPAVDE G, *et al.* Lutetium Lu₁₇₇ vipivotide tetraxetan for metastatic castration-resistant prostate cancer[J]. *Expert Rev. Anticancer Ther.*, 2022, 22(11): 1163-1175.