

抗体偶联药物的研究进展及在胃癌患者中的应用现状分析



朱文兵, 郭 超, 戴钰洁, 秦 越, 周姜平, 朱文靖

中国科学院合肥肿瘤医院药学中心 (合肥 230031)

【摘要】 抗体偶联药物 (ADC) 是通过单克隆抗体与小分子抗肿瘤药物以特定连接方式组成的靶向生物药物, 以单克隆抗体为载体将高度杀伤作用的小分子肿瘤药物定向递送至肿瘤细胞处, 起到杀灭肿瘤细胞的作用。ADC 以其精准的药物递送靶向性能, 减少化疗药物的毒性反应, 提高治疗效果, 为传统化疗治疗效果较差及无法耐受患者提供新的选择方案。随着研究的不断深入, ADC 在多种实体瘤临床应用中取得良好应用效果, 并且为常规化疗治疗无效的胃癌患者的治疗提供新的方案。因此, 深入探析 ADC 分子结构、作用机制、临床应用中适应症、用药方案选择及安全性管理, 对于此类药物的临床合理应用有重要意义。为此, 本文通过对 ADC 分子结构、作用机制、新型 ADC 研究进展、ADC 在胃癌患者中应用的研究进展进行综述, 以期 ADC 类药物的临床合理应用提供参考依据。

【关键词】 抗体偶联药物; 靶向治疗; 胃癌患者; 研究进展; 应用现状

【中图分类号】 R735.2

【文献标识码】 A

Research progress of antibody-drug conjugates and analysis of their current application status in gastric cancer patients

ZHU Wenbing, GUO Chao, DAI Yujie, QIN Yue, ZHOU Jiangping, ZHU Wenjing

Pharmaceutical Center of Hefei Cancer Hospital, Chinese Academy of Sciences, Hefei 230031, China

Corresponding author: ZHU Wenjing, Email: zwj2xyc@163.com

【Abstract】 Antibody-drug conjugates (ADCs) are targeted biological drugs composed of monoclonal antibodies and small molecule anti-tumor drugs in a characteristic connection manner. Using monoclonal antibodies as carriers, highly lethal small molecule tumor drugs are delivered to tumor cells in a targeted manner, playing a role in killing tumor cells. ADC, with its precise drug delivery targeting performance, reduces the toxic reactions of chemotherapy drugs, improves treatment efficacy, and provides a new option for patients with poor efficacy and intolerance to traditional chemotherapy treatment. With the continuous deepening of research, ADC has achieved good application results in various solid tumor clinical applications, and provided a new treatment plan for gastric cancer patients who have failed conventional chemotherapy. Therefore, in-depth analysis of ADC molecular structure, mechanism of action, indications in clinical application, medication regimen selection, and safety management is of great significance for the rational clinical use of such drugs. This article reviews the molecular structure, mechanism of action, research progress of novel ADCs, and application of ADCs in gastric cancer patients, in order to provide a reference for the rational clinical use of ADC drugs.

DOI: 10.12173/j.issn.2097-4922.202503037

通信作者: 朱文靖, Email: zwj2xyc@163.com

<https://yxqy.whuznhmedj.com>

【Keywords】Antibody-drug conjugates; Targeted therapy; Gastric cancer patients; Research progress; Application Status

胃癌是常见的消化系统恶性肿瘤疾病，发病率居于所有癌症疾病的前列^[1]。发病早期无特异性的症状，患者确诊时多处于中晚期阶段。患者中位生存期仅为 8~14 个月，预后效果很差^[2]。常规化疗方案缺乏特异性、靶向性，会出现严重的不良反应，导致治疗中断^[3]。如何为肿瘤患者提供高效、低毒的抗肿瘤药物已成为目前临床研究的重点方向。近年来，抗体偶联药物（antibody–drug conjugates, ADC）成为临床肿瘤精准治疗的热门研究领域，已有多种 ADC 药物可用于胃癌患者的治疗。深入了解 ADC 药物的结构特点、作用机制、适应症筛选、临床应用方案选择及不良反应管理等，对于提升患者的治疗效果及改善患者预后转归效果有着重要意义。本文通过对 ADC 分子结构、作用机制、新型 ADC 研究进展、ADC 在胃癌患者中的应用进行综述，以期临床合理应用和管理 ADC 药物提供参考。

1 ADC概述

在 20 世纪 50 年德国药物化学家保罗·埃尔利希提出的魔法子弹的理念的指引下，药物研究人员将单克隆抗体和高效细胞毒药相结合，由此得到 ADC^[4]。ADC 是一类将具有靶向特异性的单克隆抗体和高杀伤性的细胞毒性药物以特定的连接头的方式偶联在一起得到的靶向生物制剂，借助单克隆抗体作为小分子细胞毒性药物的载体，将细胞毒性药物靶向运输至目标肿瘤细胞中，实现精准的药物递送，从而实现抗肿瘤的目的^[5]。与常规化疗药物相比，ADC 类药物具有多重优点，体现在高度的靶向性、特异性，可保留细胞毒性药物对肿瘤细胞的高效杀伤作用，可有效降低细胞毒性药物脱靶产生的副作用，显著提高抗肿瘤治疗的获益风险比，真正实现了减毒增效的效果^[6]。目前已有多种 ADC 药物批准用于临床（表 1）^[7]。

表1 获批上市应用于临床的抗体药物偶联物药物
Table 1. Antibody–drug conjugates approved for clinical use

药名	靶点	细胞毒药物	连接子	上市时间	适应症	厂家
吉妥单抗	CD33	刺孢霉素	胍键	2000年	急性髓细胞性白血病CD33阳性	辉瑞
维布妥昔单抗	CD30	甲基澳瑞他汀E	二肽	2011年	霍奇金淋巴瘤；CD30阳性T细胞淋巴瘤	BSP
奥莫妥单抗	CD22	卡奇霉素	胍键	2013年	难治性CD22阳性前体B细胞急性淋巴 细胞白血病	辉瑞
恩美曲妥单抗	HER2	美坦辛衍生物	硫脲	2017年	HER2阳性乳腺癌二线治疗或新辅助治疗	罗氏
莫赛妥莫单抗	CD22	假单胞菌外毒素	mc–VC–PABC	2018年	复发或难治性毛细胞白血病	阿斯利康
泊洛妥单抗	CD79b	甲基澳瑞他汀E	二肽	2019年	弥漫型大B细胞淋巴瘤	罗氏
恩诺单抗	Nectin–4	甲基澳瑞他汀E	mc–VC–PABC	2019年	晚期或转移性尿路上皮癌	Seattle
德曲妥单抗	HER2	Exatecan衍生物	四肽	2019年	转移性HER2阳性乳腺癌	一三共制药
戈沙妥单抗	TROP–2	SN38	CL2A	2020年	转移性三阴性乳腺癌	Imm unomedics
玛贝兰妥单抗	BCMA	MMAF	GGFG	2020年	多发性骨髓瘤	GSK
Akalux	EGFR	IRDye700Dx	NA	2020年	头颈癌	Rakuten
隆卡昔单抗	CD19	PBD	二肽	2021年	弥漫型大B细胞淋巴瘤	ADC Inc
维迪西妥单抗	HER2	甲基澳瑞他汀E	mc–VC–PABC	2021年	HER2过表达局部晚期或转移性胃癌	荣昌生物
替索单抗	TF	甲基澳瑞他汀E	酶切割	2022年	复发性转移性宫颈癌	Genmab

2 ADC药物结构特点

ADC 药物的结构由 3 个主要组成部分结合得到，即单克隆抗体、具有细胞毒性的可杀伤肿瘤细胞的有效载荷以及连接单克隆抗体与细胞毒药物的连接子（抗体–药物偶联装置）。其中单克隆抗体是 ADC 药物的主要结构，能够特异性的结合癌症肿瘤细胞表面的抗原，对于抗体的要求主要体现在具有高度特异性的靶点亲和力，极低的免疫原性以及适宜的循环半衰期，以及与机体

正常组织的最小交叉反应。细胞毒性药物是 ADC 药物的有效载荷，借助单克隆抗体的运输作用，在癌症肿瘤细胞处发挥作用，以杀灭肿瘤细胞^[8]。目前，临床上市应用的 ADC 药物中细胞毒类药物成分主要为微管蛋白干扰剂和 DNA 损伤剂，以干扰微管蛋白的合成并诱导 DNA 损伤，达到杀灭肿瘤细胞的作用。连接子是连接单克隆抗体与细胞毒性药物的重要单元，在两者间具有重要的桥梁作用，需要在血液循环过程中能够稳定的进入肿瘤细胞内，并快速稳定持续释放细胞毒

性药物^[9]。近年来随着研究的不断进展,在传统 ADC 药物基本结构的基础上,进行结构的改进优化,得到了一些新型的具有特殊结构的 ADC 药物,主要包括双特异性、位点特异性、双有效载荷、前药型等类型,其中双特异性可结合两种不同肿瘤细胞表面抗原,位点特异性是侧重于更为稳定的连接子,双有效载荷类则是单克隆抗体携带 2 种细胞毒类药物,而前药型则是前药策略对 ADC 进行优化^[10]。通过这些 ADC 结构的改进方法,在保留了传统 ADC 作用特点的基础上,可进一步增强 ADC 药物稳定性,降低不良反应,达到增效减毒的目的^[11]。

ADC 药物除了具备 3 个基本结构外,对于各结构单元间的比例也有一定的要求,首先细胞毒性药物与单克隆抗体细胞毒性药物和抗体这两个部分之间的比例即药物抗体比 (drug-to-antibody ratio, DAR),是反映 ADC 药物疗效和安全性的指标^[12]。当 DAR 值偏小时,细胞毒性药物含量较低,使得杀伤肿瘤细胞的作用不足,而当 DAR 值较高时,单克隆抗体上连接的细胞毒类药物增多,会增加细胞毒药物的脱靶风险,增加药物的毒副作用,并且会增加空间位阻效应,影响抗体与肿瘤细胞表面抗原的结合及 ADC 药物在肿瘤细胞的内化过程。因此,在 ADC 药物结构设计中,要综合考虑 ADC 药物的活性、细胞毒性药物的毒力大小、肿瘤细胞的靶点情况,选择最适宜的 DAR 值,以获取最佳的治疗效果和安全性。

3 ADC 药物作用机制

随着研究的进展,临床对于 ADC 类药物作用机制也有了深入的认识,ADC 类药物进入机体后首先由单克隆抗体与肿瘤细胞表面特异性抗原结合,将细胞毒性药定向递送至肿瘤组织,基本过程为:ADC 药物经静脉通路给药后,ADC 进入血液循环,并与癌细胞表面的靶抗原进行特异性的结合,癌细胞的细胞膜将 ADC 药物与表面抗原组成的复合物内化,此过程由溶酶体酶的参与,继而将 ADC 药物中的连接子部分断开,将细胞毒性的有效载荷释放出来,而发挥杀伤肿瘤细胞的作用。

通过研究发现 ADC 药物对癌细胞的杀伤作用主要体现在 4 个方面:①细胞毒性有效载荷是杀灭癌细胞的最主要方面,有细胞毒性药物在肿瘤病灶局部产生杀伤作用,抑制肿瘤细胞增殖^[13]。

②单克隆抗体也具有一定的抑制肿瘤细胞增殖作用,如维迪西妥单抗中的抗 HER2 抗体有直接的抗肿瘤作用,其抗体能够通过补体依赖的细胞毒作用和抗体依赖的细胞毒作用对肿瘤细胞产生直接和间接的杀伤作用^[14]。③ ADC 药物还可对邻近抗原阴性的肿瘤细胞产生杀伤作用,临床称之为旁观者效应,ADC 药物可从抗原阳性的癌细胞中释放出来,转而被邻近抗原阴性癌细胞摄取产生杀伤作用^[15]。④ ADC 药物的单克隆抗体能够和机体的效应细胞包括 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞、巨噬细胞等进行特异性结合,诱导患者机体产生抗肿瘤免疫反应,增强 ADC 药物的抗肿瘤效果^[16]。

4 新型 ADC 药物

常规的 ADC 药物是通过单克隆抗体-表面抗原特异性结合、肿瘤细胞内化,细胞毒性药物释放,干扰肿瘤细胞 DNA 复制过程,以及微管蛋白的解聚。但在临床应用中显示,常规 ADC 药物也存在一定的不足之处,主要体现在单克隆抗体与肿瘤细胞的亲和力不足、连接子无足够的稳定性、细胞毒载荷药物对肿瘤细胞的杀伤作用有限等^[17]。随着研究的不断深入,通过对 ADC 药物的结构和功能的更新优化,由此使得更多新型的 ADC 药物的临床研究工作也在陆续开展中,并有相应的产品应用于临床治疗中,取得较好的治疗效果。目前,这些新型的 ADC 药物主要包括双特异性、位点特异性、双有效载荷、前药型等。

4.1 双特异性 ADC

在传统的 ADC 药物中当药物分子结构的受体构象和信号通路发生改变后,可导致 ADC 药物不能精准地靶向抗原,由此造成药物的脱靶,不能正常发挥药效^[18]。例如,临床研究发现部分乳腺癌患者在病情进展到晚期阶段后,出现 HER2 受体构象改变,使得以 HER2 为靶点的一些靶向治疗药物不能精准识别乳腺癌细胞,影响靶向治疗效果,增加晚期乳腺癌的治疗难度^[19]。为解决 ADC 类药物的这类问题,通过对 ADC 结构的改进,采取针对 2 种不同抗原或同一抗原不同表位的双特异性抗体作为 ADC 药物的有效载荷,设计出的双特异性 ADC,两种抗体的同时存在能够特异性的结合 2 种不同的抗原,进而提高 ADC 药物的靶向性和特异性^[20]。MEDI4276 是阿斯利康公司研发的一种双表位双特异性 ADC 药物,可以同

时作用于 HER2 的 39S 表位和 ECD4 表位, 临床前数据显示, MEDI4276 在对 T-DM1 获得性耐药的 HER2 阳性肿瘤模型和 HER2 表达较低的细胞系中具有抗肿瘤活性, 同时对于曲妥珠单抗和帕妥珠单抗耐药患者也均显示出了良好的效果^[21]。

除可同时靶向同种抗原的不同表位外, 双特异性 ADC 还可同时靶向 2 种不同的肿瘤抗原, de Goeij 等^[22]设计一种抗 HER2 和 CD63 的双特异性 ADC, 能够识别在细胞质内穿梭的 CD63, 相比于单一的抗 HER2 类药物, 经动物实验证实能够获得更好的抗肿瘤活性。上述研究表明双特异性 ADC 药物有良好的抗瘤效果, 但也存在一定的不足, 主要表现为细胞毒类有效载荷与抗体是以共价键相结合, 结合方式复杂, 一些结合复杂的偶联方式可能对其药代动力学参数产生影响, 导致有效载荷的抗瘤活性的减弱或丧失, 另外双特异性 ADC 药物因抗体的增加, 可能存在更强的免疫相关性不良反应, 这些不足也为双特异性 ADC 药物的改进优化提供了方向^[23]。

4.2 位点特异性ADC

常规的 ADC 药物中由于部分抗体可能存在多个结合位点, 在应用过程中可能出现非特异性的偶联, 产生新的异质型产物, 影响 ADC 药物结构中的 DAR, 会引起较多的不良反应, 并导致 ADC 药物的抗肿瘤活性减弱^[24]。为了解决这一问题, 研究人员通过开发出位点特异性 ADC, 即通过与抗体上特定的氨基酸、多肽、糖基等结构偶联, 以提升 ADC 药物的 DAR 稳定性, 有助于对 ADC 药物结构的稳定性的控制, 以改善 ADC 药物的药代动力学特征^[25]。

Tripathy 等^[26]通过设计一种 PF-06804103 的位点特异性 ADC 药物, 该药在结构设计上是将抗体的 Kappa 轻链恒定区 K183 和 Fc 恒定区 K290 的赖氨酸残基替换为半胱氨酸残基, 以改善药物的药动学特征。并进行了药效的相关性评价研究, 与恩美曲妥珠单抗 (T-DM1) 相比较, PF-06804103 缩瘤效果更好, 并且有耐药性的优势。在安全性评估中, 该药具有更好的安全性, 引发骨髓毒性的发生率更低。既往有较多的关于位点特异性 ADC 类药物的临床试验研究^[27-28], 多项报道均表明了此类 ADC 类药物在提效减毒方面具备的良好优势, 但此类药物也存在着设计原理相对复杂, 在实际应用过程中药物的种类及药物载

荷量较低等因素的影响, 限制了此类药物在临床上的应用。

4.3 双有效载荷型ADC

在长期的治疗过程中癌症肿瘤细胞也会产生一定的耐药性, 导致单一的细胞毒类药物对于各型癌症疾病的疗效不断降低, 药物的敏感性下降。因此, 通过增加一种有效载荷, 对常规 ADC 类药物进行修饰后, 能够使 ADC 载体结合两种不同作用机制的细胞毒药物, 在进入机体后同时作用于癌细胞, 协同增效, 发挥对癌细胞的杀伤作用, 进而显著提高抑癌效果^[29]。

Levengood 等^[30]在研究中首次采用两种不同类型的微管蛋白聚合抑制剂 MMAE、MMAF 双载荷药物, 偶联的方式连接在半胱氨酸残基的短肽连接体上, 形成了一个新型的双载荷型 ADC。经动物实验研究表明 MMAE、MMAF 在药理作用上具有互补性, MMAE 具有细胞渗透性和旁观者效应, 但对 MDR 高表达细胞的活性降低; MMAF 对 MDR+ 细胞具有活性, 但细胞渗透性小。进一步的药效学试验证实^[31], 该双载荷 ADC 药物显示出强大的抗肿瘤活性, 同时可以通过添加互补载荷来克服肿瘤细胞耐药, 极大程度上增加了 ADC 药物对癌细胞的杀伤作用。目前, 有大量关于双有效载荷型 ADC 的实验研究正常进行中, 在研究中也证实双有效载荷 ADC 主要的优势在于克服了常规 ADC 应用过程中存在的耐药性问题, 但在实际研究中也发现了此类药物的一些难点问题, 如增加一种有效载荷后, 使得 ADC 药物分子结构更为复杂, 体内的药动学特性也相对复杂, 以及药物的稳定释放问题, 这对于两种有效载荷在体内的稳定性和持续性保持活性提出更高的要求^[32]。同时, 增加 1 种药物载荷后, 使得药物的不良反应发生风险增加, 因此双有效载荷类 ADC 药物的效果还需更深入的临床实验数据的佐证, 以便为临床患者提供安全有效的新型 ADC 药物。

4.4 前药型ADC

ADC 类药物进入体内后只有精准到达癌细胞靶区后才能发挥有效的治疗作用, 但在研究中发现常规的 ADC 药物在体内受到血液循环及自身稳定性的影响, 使得 ADC 在血液中或非靶区细胞部位释放药物, 加之单克隆抗体的药物负载能力有限, 使得最终仅有少部分 ADC 药物能够到达靶区

发挥抑癌作用。为了使得更多的 ADC 药物精准到达癌细胞靶区,减少药物有效载荷的提前释放,研究人员提出了前药的概念,是指药物分子在表现出其药理活性之前需经过生物转化过程,如氧化、还原、水解等步骤后,得到具有药理活性的药物^[33]。前药所具备的优点是能够较容易的穿过生物膜进入血液循环,确保药物浓集于目标靶区集中释放,减少药物对周围非靶区部位的损伤。

Lin 等^[34]将有效药物载荷多柔比星(doxorubicin, DOX)与反式环辛烯(trans-cyclooctene, TCO)相连得到前药分子 DOX-TCO,再将此前药分子与曲妥珠单抗通过缩醛基团连接子偶联形成前药型 ADC(DOX-TCO-Ab)。这种药物设计方案可增强有效载荷在细胞及组织中的渗透性,该药进入机体后可在肿瘤细胞酸性环境中释放并激活,由此提高药物在肿瘤靶区的浓度,减少药物的流失,降低对周围组织损伤,发挥提效减毒的作用。进一步通过体内实验结果表明,在 pH 6.5 环境条件下,TCO-DOX-Ab 的细胞摄取量增加 4.2 倍,而 DOX-Ab 仅增加 1.8 倍;TCO 相较于 DOX 具有约多 50 μm 的渗透深度,显示出显著增强的药物组织穿透能力,且安全性评估中未发现该药对于全身其他组织的损伤作用。通过多项研究证实,前药型 ADC 在提高药物稳定性、靶区药物浓度和减少对周围正常组织损伤方面具有明显的优势,但同时也存在一些问题亟待解决,前药型药物对载药基团、连接子有更高的要求,另外前药在体内的转化和代谢机制尚不明确^[35-36]。

5 ADC药物在胃癌患者中的应用

胃癌是消化系统最常见的恶性肿瘤疾病,在临床上有较高的发病率,根据 2022 年统计数据,胃癌在全球发病率居恶性肿瘤第 5 位,约占全部癌症发病的 11%,且有较高的死亡率,约占全球癌症死亡总数的 6.8%。由于胃癌缺乏早期的典型症状,确诊时已处于中晚期阶段,患者的中位生存期仅为 9 个月,在此阶段患者无手术治疗指征、常规化疗耐药、预后差。随着对肿瘤微环境的深入研究,促进了靶向治疗、免疫治疗等新型治疗手段在胃癌患者中的应用,延长患者生存周期方面具有一定的优势^[37]。ADC 药物作为一种抗体偶联的新型靶向药物,近年来也陆续有多种 ADC 药

物应用于胃癌患者的治疗,成为胃癌治疗研究领域的一个热点方向。

5.1 以HER2为靶点的ADC药物

根据对胃癌患者的基因分型研究^[38]显示,HER2 在胃癌患者中有较高的阳性表达率,相关研究结果显示约有 22%~53% 胃癌患者呈现 HER2 阳性,这也为胃癌患者的靶向治疗提供了新的靶点。目前的研究中基于 HER2 为靶点设计了多个 ADC 药物,常见的有维迪西妥单抗、德曲妥珠单抗和曲妥珠单抗美坦新衍生物(T-DM1)。

维迪西妥单抗是荣昌生物自主研发的新型 ADC 药物,是以 HER2 为作用靶点,以赫妥珠单抗和甲基溴瑞他汀 E 通过可裂解头偶联构成,能够精准识别 HER2 蛋白并杀伤肿瘤细胞,目前被批准用于至少接受过 2 种系统化疗的 HER2 过表达局部晚期或转移性胃癌(包括胃食管结合部腺癌)患者的治疗^[39]。在临床试验中,维迪西妥单抗显示出了良好的抗癌效果,Xu 等^[40]对于 HER2 阳性胃癌患者在常规化疗基础上给予维迪西妥单抗治疗,患者的疾病控制率提升约 21%。在一项 II 期临床试验中^[41],对于晚期胃癌患者给予维迪西妥单抗治疗,患者的总生存期达到 10.9 个月,体现了维迪西妥单抗对于胃癌患者的良好治疗效果。德曲妥珠单抗也是一种基于 HER2 为靶点的 ADC 药物,该药是由细胞毒拓扑异构酶抑制剂 Exatecan 衍生物和四肽接头组成,最初适应症是用于不可切除或转移性 HER2 阳性成人乳腺癌的治疗^[42]。随着临床应用的增多,多项研究证实德曲妥珠单抗对于 HER2 阳性胃癌患者也有良好的抗癌作用,美国食品药品监督管理局也于 2021 年批准该药用于既往接受过曲妥珠单抗治疗的局部晚期或转移性 HER2 阳性胃癌患者的治疗。

5.2 以HER3为靶点的ADC药物

HER3 是 HER 酪氨酸激酶家族的成员,具有促进肿瘤细胞增殖的作用,研究证实 HER3 下游信号通路的激活,可调节靶向不同肿瘤的治疗敏感性中起关键作用^[43]。因此,可将 HER3 作为一个潜在的作用靶点,用于各种癌症肿瘤疾病的治疗。根据这一观点,相关研究人员以 HER3 作为靶点,设计一种 EV20 单克隆抗体与细胞毒性药物卡霉素衍生物组成并经过噻吩吡啶 NMS-P528 作为连接子得到的一种 ADC 药物,该药通过体外细胞实验研究表

明对于胰腺癌、胃癌、卵巢癌以及黑色素瘤等有明显的靶向细胞毒作用，在大鼠动物实验研究^[44]中表明，大鼠通过种植胃癌肿瘤模型，并以该 ADC 药物进行抗癌活性检验，结果证实该药物对荷瘤大鼠的瘤体有显著的抑制作用。此外经药动学研究证实该药物具有良好的稳定性和半衰期，且无明显的不良反应，是一种具有良药应用前景的基于 HER3 靶点的 ADC 药物。

5.3 以人滋养细胞表面抗原2为靶点的ADC药物

人滋养细胞表面抗原 2 (Trop-2) 是机体内的跨膜糖蛋白，既往在研究中证实 Trop-2 具有在多种肿瘤细胞中过表达，并且相比于正常细胞中，Trop-2 呈现高表达现象，在胃癌患者中也呈现高表达^[45]。为此，以 Trop-2 为靶点设计靶向药物用于肿瘤患者的治疗也是目前临床研究的一个热点方向。戈沙妥珠单抗是一种由人源化抗 Trop-2 单克隆抗体与伊立替康活性代谢产物 SN-38 经 2-甲基磺酰基嘧啶连接子组成的新型 ADC 药物，其获批适应症是用于不可切除局部晚期或转移性三阴性乳腺癌的治疗^[46]。一些临床 I 期、II 期试验^[47]表明，该药对于胃癌及胰腺癌患者具有良好的靶向性和抗癌活性，且患者的耐受性良好，也为该药在胃癌患者中治疗提供了理论依据。

5.4 以鸟苷酸环化酶C为靶点ADC药物

鸟苷酸环化酶 C (guanylyl cyclase C, GCC) 为是一种体内存在的裂解酶，通常是 G 蛋白信号级联的一部分，在机体的肠上皮细胞上有表达，近年来的研究证实，GCC 在消化道肿瘤患者中呈现过表达。研究也表明在胃癌患者中 GCC mRNA 的表达水平与癌症病情的进展转移密切相关。因此，可将 GCC 作为癌症靶向治疗的靶点，开发相应的靶向治疗药物，基于此推断研究人员设计得到一种新型的 ADC 药物，由 IgG1 mAb 抗体和有效载荷 MMAE 以肽马来酰亚胺-己酰基-缬氨酸-瓜氨酸蛋作为连接子组成，并通过动物实验研究证实该药在胃恶性肿瘤模型型中有潜在的抗癌活性，且具有抗癌作用的可控性和稳定性的特征^[48]。

5.5 以CLDN18.2为靶点ADC药物

CLDN18.2 (Claudin 18.2) 是一种细胞表面蛋白，主要由 CLDN18 基因编码。其在正常胃黏膜中表达，但在多种肿瘤（如胃癌、胰腺癌、食管癌和肺癌）中会异常高表达^[49]。这种高表

达特性使得 CLDN18.2 成为一种理想的肿瘤治疗靶点。佐妥昔单抗是全球首款针对 CLDN18.2 靶点的 IgG1 单克隆抗体，也是目前唯一获批的 CLDN18.2 靶向治疗药物。该药物通过与肿瘤细胞表面的 CLDN18.2 特异性结合，激活抗体依赖性细胞毒性和补体依赖性细胞毒性，诱导肿瘤细胞死亡。联合含氟尿嘧啶类和铂类药物化疗，用于 CLDN18.2 阳性、HER2 阴性的局部晚期不可切除或转移性胃或胃食管交界处腺癌患者的一线治疗^[50]。相关研究^[51]表明，佐妥昔单抗联合 mFOLFOX6（奥沙利铂、亚叶酸钙和氟尿嘧啶）治疗组的中位无进展生存期为 10.61 个月，中位总生存期为 18.23 个月，显著优于安慰剂组。

5.6 以SLC44A4靶点的ADC药物

溶质载体家族 44 成员 4 (SLC44A4) 是一种跨膜蛋白，参与非神经元乙酰胆碱的合成，主要在各种上皮细胞中表达^[52]。研究^[53]表明，SLC44A4 在多种肿瘤中表达上调，包括 85% 的前列腺癌，并且在分化较差的肿瘤中表达更高。此外，SLC44A4 也在胰腺癌和胃癌中高表达。因此，可以根据 SLC44A4 这一表达特性，设计开发基于 SLC44A4 靶点的 ADC 药物用于胃癌患者的治疗。目前，针对 SLC44A4 靶点的主要 ADC 药物是 ASG-5ME。在一项 I 期临床试验评估了 ASG-5ME 在晚期胰腺癌和胃癌患者中的安全性和初步抗肿瘤活性的研究中^[54]，其中有 15 名胃癌患者接受了该药的治疗，患者的疾病控制率为 47%，并且 ASG-5ME 在治疗过程中表现出良好的耐受性，常见的不良反应轻微。

5.7 ADC药物在胃癌患者中的挑战及策略

目前，ADC 药物在胃癌患者治疗中也存在一定的挑战，主要表现在：①肿瘤细胞摄取不足，ADC 药物依赖于靶抗原在癌细胞表面的高表达来实现有效的内吞作用，但胃癌细胞中 HER2 等靶抗原的表达水平存在异质性，部分 HER2 低表达胃癌患者对现有 ADC 药物的反应较差。胃癌细胞的内化和溶酶体降解功能可能受损，导致 ADC 药物无法有效释放细胞毒性载荷。②非靶向毒性：ADC 药物的非靶向毒性是临床试验失败的主要原因之一，其与抗体、细胞毒性载荷、连接子、靶抗原以及癌细胞对 ADC 的内化作用等多种因素相关。连接子过早水解、抗体与 Fc 受体的非特异性结合以及过强的抗体依赖性细胞毒性作用引起

的“旁观者”效应，都可能导致正常细胞受损。

③耐药性：胃癌细胞可能通过多种机制对 ADC 药物产生耐药性，包括靶抗原表达水平降低、药物外排泵上调、溶酶体降解异常等。④肿瘤异质性：胃癌的 HER2 表达水平存在显著异质性，这使得 ADC 药物在不同患者中的疗效差异较大。另外，肿瘤微环境的复杂性也影响 ADC 药物的疗效，包括肿瘤血管异常、免疫抑制微环境等。

根据 ADC 药物在胃癌应用中存在的一些挑战，今后的临床研究也可针对性的制定相应的对策：①优化抗体设计：开发双特异性抗体（BsAb）或双表位抗体，能够同时结合两种不同的抗原或表位，增强 ADC 药物的细胞摄取和内化效率。

②改进连接子和载荷：研发更稳定的连接子，减少药物提前释放，同时优化细胞毒性载荷的效力和选择性。③联合治疗策略：ADC 药物与免疫检查点抑制剂联合使用，可增强抗肿瘤免疫反应，提高治疗效果。④靶向肿瘤微环境：开发能够调节肿瘤微环境的 ADC 药物，例如通过靶向肿瘤血管生成因子或免疫抑制细胞，改善药物的肿瘤渗透和疗效。⑤新型 ADC 技术：探索新型抗体格式（如纳米抗体）和创新的药物递送系统，以提高 ADC 药物的稳定性和靶向性。

6 结语

在肿瘤药物治疗迅速发展的背景下，ADC 作为一种新兴的靶向治疗策略，已在多种类型癌症的治疗中展现出重要价值，成为当前临床研究的热点领域。目前，对于 ADC 药物研究设计方面也取得了显著的进展，多种新型的 ADC 药物如双特异性、位点特异性、双有效载荷、前药型 ADC 在增强疗效、靶向性、安全性、稳定性方面具有显著优势，并且均有成熟的产品应用于临床，为癌症患者的治疗带来了新的曙光。然而，目前 ADC 药物的应用也存在诸多的挑战，突出表现为抗体的特异性不高，耐药性问题、毒副反应和生产效率低的问题。因此，ADC 药物未来的研究应以上述问题为主攻方向，继续开发出肿瘤特异性表达高和精准识别的抗原、稳定释放的连接头以及更具高效的细胞毒载荷的研究探索。同时，还应继续加大对 ADC 药物体内过程的研究，优化药物体内的生物学分布和药动学参数。再者，肿瘤治疗往往不是单一手段所能解决的，如何提高 ADC

药物与其他肿瘤治疗方法如化疗、放疗、免疫治疗的联合治疗效果，也应成为未来 ADC 药物研究的一个重要方向。最后，ADC 药物的耐药性和不良反应的长期管理也是在临床实践过程中需要持续关注方面。在胃癌患者的治疗中，ADC 药物也表现出了显著的疗效优势，可提升患者的疾病控制率和生存期，可应用于临床的药物有维迪西妥单抗、德曲妥珠单抗、戈沙妥珠单抗等，更多的药物仍然在临床实验研究中，也存在着可用的药物种类和选择的靶点较少的问题。应继续探索胃癌治疗新的靶点，以便开发出更多的 ADC 药物用于胃癌患者的治疗。

总之，ADC 药物在包括胃癌在内的多种恶性肿瘤中的应用前景广阔。未来应进一步加强对其作用机制的深入解析，推动实验室研究成果向临床可用药物的高效转化，规范其在临床治疗中的管理与使用策略。随着相关基础与临床研究的持续推进，ADC 药物有望在肿瘤精准治疗领域发挥更为关键的作用，为肿瘤患者的生存获益提供新的治疗手段与方向。

参考文献

- 1 Shi D, Yang Z, Cai Y, et al. Research advances in the molecular classification of gastric cancer[J]. Cell Oncol (Dordr), 2024, 47(5): 1523–1536. DOI: [10.1007/s13402-024-00951-9](https://doi.org/10.1007/s13402-024-00951-9).
- 2 Luo Q, Liu N, Pu S, et al. A review on the research progress on non-pharmacological therapy of Helicobacter pylori[J]. Front Microbiol, 2023, 14(1): 2771–2776. DOI: [10.3389/fmicb.2023.1134254](https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1134254).
- 3 Sun QW, Hong HS. Research progress on gene synthesis and anticancer and lipid-lowering mechanism of monacolin K[J]. Anticancer Agents Med Chem, 2023, 29(1): 281–287. DOI: [10.2174/1871520623666230207122157](https://doi.org/10.2174/1871520623666230207122157).
- 4 Bellott E. ADCs—the magic bullet[J]. Sci Am, 2024, 28(6): 52–53. DOI: [10.1038/scientificamerican0296-92](https://doi.org/10.1038/scientificamerican0296-92).
- 5 杨慧欣, 钱莹莹, 黄旭, 等. 抗 HER2 乳腺癌 ADC 药物研究进展[J]. 中国老年学杂志, 2023, 43(2): 500–506. [Yang HX, Qian YY, Huang X, et al. Research progress of anti HER2 breast cancer ADC drugs[J]. Chinese Journal of Gerontology, 2023, 43(2): 500–506.] DOI: [10.3969/j.issn.1005-9202.2022.02.064](https://doi.org/10.3969/j.issn.1005-9202.2022.02.064).
- 6 Gu DE, Kwon WS, Lee CK, et al. Exploration of different immunogenomic TMEs in gastric cancer based on HER2 and PD-L1 expression[J]. J Clin Oncol, 2024, 42(1): 1607–1613. DOI: [10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.e16073](https://doi.org/10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.e16073).
- 7 中国抗癌协会肿瘤药物临床研究专业委员会, 国家抗肿瘤药物临床应用监测专家委员会, 国家肿瘤质控中心乳腺癌专家委员会, 等. 抗体药物偶联物治疗恶性肿瘤临床应用专家共

- 识 (2020 版) [J]. 中华肿瘤杂志, 2021, 43(1): 1214–1227. [The Clinical Research Committee of Cancer Drugs of the Chinese Anti Cancer Association, the National Expert Committee on Clinical Application Monitoring of Anti tumor Drugs, the breast cancer Expert Committee of the National Cancer Quality Control Center, etc Expert Consensus on the Clinical Application of Antibody Drug Conjugates in the Treatment of Malignant Tumors (2020 Edition)[J]. Chinese Journal of Oncology, 2021, 43(1): 1214–1227 DOI: [10.3760/cma.j.cn112152-20201112-00981](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112152-20201112-00981).
- 8 Chen X, Liu Y, Ren L, et al. Extraction, purification, structural characteristics and biological properties of the polysaccharides from *Armillaria mellea* (Vahl) P. Kumm.: A review[J]. Int J Biol Macromol, 2024, 259(12): 1811–1817. DOI: [10.1016/j.ijbiomac.2023.129175](https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2023.129175).
 - 9 曾弘烨, 宁文静, 罗文新. ADC 药物的抗体组成及其作用靶点研究进展 [J]. 中国生物工程杂志, 2022, 42(5): 69–80. [Zeng HY, Ning WJ, Luo WX. Research progress on antibody composition and target of ADC drugs[J]. China Biotechnology, 2022, 42(5): 69–80.] DOI: [10.13220/j.cnki.jipr.2014.01.006](https://doi.org/10.13220/j.cnki.jipr.2014.01.006).
 - 10 Moreira ASP, Gaspar D, Ferreira SS, et al. Water-soluble saccharina latissima polysaccharides and relation of their structural characteristics with in vitro immunostimulatory and hypocholesterolemic activities[J]. Mar Drugs, 2023, 21(3): 183. DOI: [10.1016/j.carbpol.2019.115381](https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2019.115381).
 - 11 Kuru H, Kkar H, Alper M. Effect of deposition potential and saccharin addition on structural, magnetic and magnetoresistance characteristics of NiCoFeCu films[J]. Z Naturforsch C Biosci, 2023, 28(2): 773–779. DOI: [10.1515/zna-2023-0137](https://doi.org/10.1515/zna-2023-0137).
 - 12 Garcia-Illescas D, Mazzeo R, Garcia-Duran C, et al. The evolving landscape of antibody–drug conjugates in ovarian cancer: new drugs for a new era[J]. Curr Opin Obstet Gynecol, 2024, 36(2): 104–111. DOI: [10.1097/GCO.0000000000000934](https://doi.org/10.1097/GCO.0000000000000934).
 - 13 Xu W, Bano N, Guzman-Valdes O, et al. Development and validation of a cell-based binding neutralizing antibody assay for an antibody–drug conjugate[J]. AAPS J, 2024, 26(3): 37. DOI: [10.1208/s12248-024-00909-7](https://doi.org/10.1208/s12248-024-00909-7).
 - 14 曾天星, 田婵婵, 赵明栋, 等. 抗体偶联药物在非小细胞肺癌中的研究进展 [J]. 临床肺科杂志, 2024, 29(5): 785–791. [Zeng TX, Tian CC, Zhao MD, et al. Research progress of antibody conjugated drugs in non-small cell lung cancer[J]. Journal of Clinical Pulmonary Medicine, 2024, 29(5): 785–791.] DOI: [10.3969/j.issn.1009-6663.2024.05.026](https://doi.org/10.3969/j.issn.1009-6663.2024.05.026).
 - 15 Eke AC, Gebreyohannes RD, Pillai FVC. Physiologic changes during pregnancy and impact on small-molecule drugs, biologic (Monoclonal Antibody) disposition, and response[J]. J Clin Pharmacol, 2023, 63(1): 34–50. DOI: [10.1002/jcph.2227](https://doi.org/10.1002/jcph.2227).
 - 16 Nakajima T, Nagano K, Fukuda Y, et al. Subvisible particles derived by dropping stress enhance anti-peg antibody production and clearance of PEGylated proteins in mice[J]. J Pharm Sci, 2022, 111(5): 1363–1369. DOI: [10.1016/j.xphs.2022.01.023](https://doi.org/10.1016/j.xphs.2022.01.023).
 - 17 李雨凝, 苏佳琳, 谭树华, 等. 癌症治疗中新型抗体偶联药物的研究进展 [J]. 中南大学学报 (医学版), 2024, 49(2): 296–304. [Li YN, Su JL, Tan SH, et al. Research progress on novel antibody conjugated drugs in cancer treatment[J]. Journal of Central South University (Medical Science), 2024, 49(2): 296–304. DOI: [10.11817/j.issn.1672-7347.2024.230418](https://doi.org/10.11817/j.issn.1672-7347.2024.230418).
 - 18 翟怡心, 许子宜, 谢同济, 等. 抗体偶联药物在实体瘤治疗中的研究进展 [J]. 中国肿瘤临床与康复, 2023, 30(2): 92–98. [Zhai YX, Xu ZY, Xie TJ, et al. Research progress of antibody conjugated drugs in the treatment of solid tumors[J]. Chinese Journal of Clinical Oncology and Rehabilitation, 2023, 30(2): 92–98.] DOI: [10.13455/j.cnki.cjcor.113494-20221222-0012](https://doi.org/10.13455/j.cnki.cjcor.113494-20221222-0012).
 - 19 Tarantino P, Viale G, Press MF, et al. ESMO expert consensus statements (ECS) on the definition, diagnosis, and management of HER2-low breast cancer[J]. Ann Oncol, 2023, 34(8): 645–659. DOI: [10.1016/j.annonc.2023.05.008](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.05.008).
 - 20 Peng Z, Liu J, Dai W, et al. Abstract 5312: BSI-082, a fully human anti-SIRPα antibody with both high specificity and broad coverage of SIRPα variant populations[J]. Cancer Res, 2022, 28(1): 1538–1545. DOI: [10.1158/1538-7445.AM2022-5312](https://doi.org/10.1158/1538-7445.AM2022-5312).
 - 21 Pegram MD, Hamilton EP, Tan AR, et al. First-in-Human, Phase 1 Dose-Escalation Study of Biparatopic Anti-HER2 Antibody–Drug Conjugate MEDI4276 in Patients with HER2-positive Advanced Breast or Gastric Cancer[J]. Mol Cancer Ther, 2021, 37(8): 1442–1453. DOI: [10.1158/1535-7163.MCT-20-0014](https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-20-0014).
 - 22 de Goeii BECG, Vink T, Ten Napel H, et al. Efficient payload delivery by a bispecific antibody–drug conjugate targeting HER2 and CD63[J]. Mol Cancer Ther, 2016, 15(11): 2688–2697. DOI: [10.1158/1535-7163.MCT-16-0364](https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-16-0364).
 - 23 Khandare J, Bharde AA, Jayant S, et al. Abstract 6684: Detection of PD-L1, HER2 and EGFR on circulating tumor cells in carcinoma patients[J]. Cancer Res, 2023, 28(11): 1158–1164. DOI: [10.1158/1538-7445.AM2023-6684](https://doi.org/10.1158/1538-7445.AM2023-6684).
 - 24 Leslie AT, Saleh M, Soni N, et al. Importance of establishing antibody specificity in multisystem inflammatory syndrome in newborn during the COVID-19 pandemic[J]. Acta Paediatr, 2023, 112(2): 303–304. DOI: [10.1111/apa.16345](https://doi.org/10.1111/apa.16345).
 - 25 Makowski EK, Kinnunen PC, Huang J, et al. Co-optimization of therapeutic antibody affinity and specificity using machine learning models that generalize to novel mutational space[J]. Nat Commun, 2022, 13(6): 2730–2738. DOI: [10.1038/s41467-022-31457-3](https://doi.org/10.1038/s41467-022-31457-3).
 - 26 Tripathy D, Ali K, Agrawal L, et al. ACE-BREAST-03: A phase 2 trial evaluating ARX788, an anti-HER2 antibody drug conjugate (ADC), for the treatment of HER2+ metastatic breast cancer (mBC) in patients who have been previously treated with trastuzumab deruxtecan (T-DXd).[J]. J Clin Oncol, 2024, 42(16): 1123–1127. DOI: [10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.TPS1123](https://doi.org/10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.TPS1123).
 - 27 Li Q, Cheng Y, Tong Z, et al. HER2-targeting antibody drug conjugate FS-1502 in HER2-expressing metastatic breast cancer: a phase 1a/1b trial[J]. Nat Commun, 2024, 15(1): 281–289. DOI: [10.1038/s41467-024-48798-w](https://doi.org/10.1038/s41467-024-48798-w).
 - 28 Natarajan SK, Danansezhian JC, Thummar VMP. Favorable outcome and safety of neoadjuvant trastuzumab emtansine (T-DM1) in a HER2-Positive early breast cancer patient with

- severe renal disease on hemodialysis ineligible for conventional chemotherapy: a case report[J]. Reports, 2023, 6(1): 1382–1394. DOI: [10.1158/0008-5472.SABCS13-P2-15-03](https://doi.org/10.1158/0008-5472.SABCS13-P2-15-03).
- 29 王子源, 何晓波. 靶向 EGFR 的抗体药物偶联物治疗肿瘤的研究进展 [J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2023, 30(9): 842–847. [Wang ZY, He XB. Research progress on antibody drug conjugates targeting EGFR for the treatment of tumors[J]. Chinese Journal of Cancer Biotherapy, 2023, 30(9): 842–847. DOI: [10.12019/j.issn.1671-5144.202502018](https://doi.org/10.12019/j.issn.1671-5144.202502018).
- 30 Levensgood MR, Zhang XQ, Emmerton KK, et al. Abstract development982: of homogeneous dual-drug ADCs: application to the co-delivery of auristatin payloads with complementary antitumor activities[J]. Cancer Res, 2017, 77(13 Supplement): 982. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.am2017-982>.
- 31 Levensgood MR, Zhang XQ, Emmerton KK, et al. Abstract982: development of homogeneous dual-drug ADCs: application to the co-delivery of auristatin payloads with complementary antitumor activities[J]. Cancer Res, 2022, 77(13): 982–989. DOI: [10.1158/1538-7445.AM2017-982](https://doi.org/10.1158/1538-7445.AM2017-982).
- 32 田爱军, 李佳霖, 汪春娅, 等. 抗体偶联药物非临床安全性评价毒性病理学检查关注点 [J]. 药物评价研究, 2024, 47(8): 1678–1686. [Tian AJ, Li JL, Wang CY, et al. Non clinical safety evaluation of antibody conjugated drugs and focus on toxicity pathology examination[J]. Drug Evaluation Research, 2024, 47(8): 1678–1686.] DOI: [10.7501/j.issn.1674-6376.2024.08.002](https://doi.org/10.7501/j.issn.1674-6376.2024.08.002).
- 33 陈家宁, 张世纪, 苏春霞. 抗体偶联药物在非小细胞肺癌临床研究疗效与安全性的研究现状与进展 [J]. 中华转移性肿瘤杂志, 2024, 7(3): 264–270. [Chen JN, Zhang SJ, Su CX. The current status and progress of clinical research on the efficacy and safety of antibody conjugated drugs in non-small cell lung cancer[J]. Chinese Journal of Metastatic Cancer, 2024, 7(3): 264–270. DOI: [10.3760/cma.jcn101548-20240130-00021](https://doi.org/10.3760/cma.jcn101548-20240130-00021).
- 34 Lin F, Chen L, Zhang H, et al. Bioorthogonal prodrug-antibody conjugates for on-target and on-demand chemotherapy[J]. CCS Chem, 2019, 1(2): 226–236. <http://qikan.cqvip.com/Qikan/Article/Detail?id=7108057677>.
- 35 陈俞伽, 游子怡, 熊婵鹁, 等. 抗体偶联药物合成过程中定点偶联技术的前沿进展 [J]. 中国现代应用药学, 2024, 41(2): 261–276. [Chen YJ, You ZY, Xiong CU, et al. Frontier progress of site-specific coupling technology in the synthesis process of antibody conjugated drugs[J]. Chinese Journal of Modern Applied Pharmacy, 2024, 41(2): 261–276.] DOI: [10.16438/j.0513-4870.2020-1225](https://doi.org/10.16438/j.0513-4870.2020-1225).
- 36 Tian H, Yu L, Zhang M, et al. Dextran-doxorubicin prodrug nanoparticles conjugated with CD147 monoclonal antibody for targeted drug delivery in hepatoma therapy[J]. Colloids Surf B Biointerfaces, 2023, 228: 113400. DOI: [10.1016/j.colsurfb.2023.113400](https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2023.113400).
- 37 白婉婷, 扈金萍. 抗体偶联药物的药代动力学特征及其在消化道系统癌症治疗中的研究进展 [J]. 药学报, 2023, 58(9): 2632–2639. [Bai WT, Hu JP. Pharmacokinetic characteristics of antibody conjugated drugs and their research progress in the treatment of digestive system cancers[J]. Acta Pharmaceutica Sinica, 2023, 58(9): 2632–2639.] DOI: [10.16438/j.0513-4870.2023-0019](https://doi.org/10.16438/j.0513-4870.2023-0019).
- 38 Khatri A, Cobbina E, Cheng S, et al. Population pharmacokinetics of trastuzumab deruxtecan (T-DXd) in subjects with HER2-mutant and HER2-overexpressing non-small cell lung cancer (NSCLC).[J]. J Clin Oncol, 2024, 42(16): 2053–2057. DOI: [10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.e20537](https://doi.org/10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.e20537).
- 39 李森林, 李心远, 陈勇, 等. 维迪西妥单抗联合替雷利珠单抗在膀胱癌新辅助治疗中的疗效和安全性分析 [J]. 中华泌尿外科杂志, 2023, 44(11): 812–817. [Li SL, Li XY, Chen Y, et al. Efficacy and safety analysis of vidicizumab combined with tirilizumab in neoadjuvant treatment of bladder cancer[J]. Chinese Journal of Urology, 2023, 44(11): 812–817. DOI: [10.3760/cma.j.cn112330-20230616-00217](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112330-20230616-00217).
- 40 Xu Y, Wang Y, Gong J, et al. Phase I study of the recombinant humanized anti-HER2 monoclonal antibody-MMAE conjugate RC48-ADC in patients with HER2-positive advanced solid tumors[J]. Gastric Cancer, 2021, 24(4): 913–925. DOI: [10.1007/s10120-021-01168-7](https://doi.org/10.1007/s10120-021-01168-7).
- 41 Peng Z, Liu T, Wei J, et al. Efficacy and safety of a novel anti-HER2 therapeutic antibody RC48 in patients with HER2-overexpressing, locally advanced or metastatic gastric or gastroesophageal junction cancer: a single-arm phase II study[J]. Cancer Commun (Lond), 2021, 41(11): 1173–1182. DOI: [10.1002/cac2.12214](https://doi.org/10.1002/cac2.12214).
- 42 武亚楠, 吴方, 侯艳红. 德曲妥珠单抗对比恩美曲妥珠单抗二线治疗 HER2 阳性转移性乳腺癌的成本-效用分析 [J]. 中国药房, 2024, 35(2): 204–209. [Wu YN, Wu F, Hou YH. Cost effectiveness analysis of the second-line treatment of HER2 positive metastatic breast cancer with dextrastuzumab versus emmetrastuzumab[J]. China Pharmacy, 2024, 35(2): 204–209. DOI: [10.6039/j.issn.1001-0408.2024.02.14](https://doi.org/10.6039/j.issn.1001-0408.2024.02.14).
- 43 Esfahani SA, Ferreira CDA, Rotile NJ, et al. HER3 PET imaging predicts response to pan receptor tyrosine kinase inhibition therapy in gastric cancer[J]. Mol Imaging Biol, 2022, 25(2): 353–362. DOI: [10.1007/s11307-022-01763-9](https://doi.org/10.1007/s11307-022-01763-9).
- 44 Capone E, Lattanzio R, Gasparri F, et al. EV20/NMS-P945, a novel thienindole based antibody-drug conjugate targeting HER-3 for solid tumors[J]. Pharmaceutics, 2021, 13(4): 483. DOI: [10.3390/pharmaceutics13040483](https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13040483).
- 45 Prasad H, Mathew JKK, Visweswariah SS. Receptor guanylyl cyclase C and cyclic GMP in health and disease: perspectives and therapeutic opportunities[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2022, 13(5): 911–919. DOI: [10.3389/fendo.2022.911459](https://doi.org/10.3389/fendo.2022.911459).
- 46 张娣, 黎立喜, 马飞. 戈沙妥珠单抗在乳腺癌及其他实体瘤中临床应用的研究进展 [J]. 癌症, 2022, 41(6): 253–258. [Zhang D, Li LX, Ma F. Research progress of clinical application of gosartuzumab in breast cancer and other solid tumors[J]. Chinese Journal of Cancer, 2022, 41(6): 253–258. DOI: [10.12354/j.issn.1000-8179.2022.20220959](https://doi.org/10.12354/j.issn.1000-8179.2022.20220959).
- 47 Cheng Y, Yuan X, Tian Q, et al. Preclinical profiles of SKB264, a novel anti-TROP2 antibody conjugated to topoisomerase inhibitor, demonstrated promising antitumor efficacy compared to IMMU-132[J]. Front Oncol, 2022, 12(4): 951–959. DOI: [10.3389/fonc.2022.817959](https://doi.org/10.3389/fonc.2022.817959).

- [fonc.2023.1334938](#).
- 48 Almhanna K, Kalebic T, Cruz C, et al. Phase I study of the investigational anti-guanylyl cyclase antibody-drug conjugate TAK-264 (MLN0264) in adult patients with advanced gastrointestinal malignancies[J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(20): 5049–5057. DOI: [10.1158/1078-0432.CCR-15-2474](#).
- 49 Nakayama I, Qi C, Chen Y, et al. Claudin 18.2 as a novel therapeutic target[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2024, 21(5): 354–369. DOI: [10.1158/1078-0432.CCR-08-1547](#).
- 50 Shitara K, Lordick F, Bang YJ, et al. Zolbetuximab plus mFOLFOX6 in patients with CLDN18.2-positive, HER2-negative, untreated, locally advanced unresectable or metastatic gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (SPOTLIGHT): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2023, 401(9): 1655–1668. DOI: [10.1016/S0140-6736\(23\)00620-7](#).
- 51 Sahin U, Türeci Ö, Manikhas G, et al. FAST: a randomised phase II study of zolbetuximab (IMAB362) plus EOX versus EOX alone for first-line treatment of advanced CLDN18.2-positive gastric and gastro-oesophageal adenocarcinoma[J]. *Ann Oncol*, 2021, 32(5): 609–619. DOI: [10.1016/j.annonc.2021.02.005](#).
- 52 Sabui S, Anthonymuthu S, Ramamoorthy K, et al. Effect of knocking out mouse Slc44a4 on colonic uptake of the microbiota-generated thiamine pyrophosphate and colon physiology[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2024, 327(1): 36–46. DOI: [10.1152/ajpgi.00065.2024](#).
- 53 Chu M, Huang J, Wang Q, et al. A Circadian Rhythm-related Signature to Predict Prognosis, Immune Infiltration, and Drug Response in Breast Cancer[J]. *Curr Med Chem*, 2025, 32(3): 608–626. DOI: [10.2174/0109298673320179240803071001](#).
- 54 Coveler AL, Ko AH, Catenacci DV, et al. A phase 1 clinical trial of ASG-5ME, a novel drug-antibody conjugate targeting SLC44A4, in patients with advanced pancreatic and gastric cancers[J]. *Invest New Drugs*, 2016, 34(3): 319–328. DOI: [10.1007/s10637-016-0343-x](#).
- 收稿日期: 2025 年 04 月 01 日 修回日期: 2025 年 05 月 07 日
本文编辑: 桂裕亮 李 阳