

抗体药物偶联物在泛肿瘤领域的近 10 年发展态势与研究前沿

宋佳玉^{1,2}, 郑泽林⁵, 时冉冉^{1,2*}, 张清伟^{3,4*}

1. 漯河医学高等专科学校 医学技术学院, 河南 漯河 462000

2. 河南省食药同源与特殊食品工程技术研究中心, 河南 漯河 462000

3. 漯河市中心医院 妇产科, 河南 漯河 462000

4. 河南省生育力保护与优生重点实验室, 河南 漯河 462000

5. 山西医科大学 药学院, 山西 太原 030001

摘要: 目的 系统解析抗体药物偶联物 (ADCs) 在泛肿瘤治疗领域的研究态势、合作网络与热点, 为该领域的科研布局及发展提供参考。方法 基于 Web of Science 核心合集, 检索 2015 年 1 月 1 日—2025 年 8 月 20 日期间 ADCs 在泛肿瘤治疗方面的相关文献, 运用 VOSviewer 与 CiteSpace 工具, 从年度发文、作者、机构、国家、期刊、高被引文献及关键词等维度进行文献计量与可视化分析。结果 共纳入文献 3 192 篇, 本领域年度发文量呈指数级增长, 至 2024 年已达到 607 篇的峰值。合作网络分析显示已形成以 Curigliano Giuseppe 等学者为核心的国际性研究团队。在机构层面, 哈佛医学院以 34 篇的发文量位居首位, 同时呈现出学术界、顶尖医疗机构 (如哈佛大学、Dana-Farber 癌症研究所) 与制药企业 (如 Genentech) 深度融合的协作模式。国家分析表明, 美国与中国共同构成了该领域的双核心领导力量, 欧洲则作为重要的次研究中心。核心期刊分布覆盖肿瘤学、药物研发及基础研究等多个方向, 凸显出研究的交叉学科特征。关键词与高被引文献分析揭示, 该领域研究脉络经历了从基础探索、临床验证到创新拓展 3 大阶段。当前研究前沿主要集中于德曲妥珠单抗 (T-DXd)、戈沙妥珠单抗 (SG) 等新一代 ADCs 药物, 并进一步深入至克服耐药性、探索与免疫检查点抑制剂的联合疗法, 以及开发 TROP-2 等新型靶点的 ADCs 药物。结论 ADCs 在泛肿瘤领域正处于高速发展期, 呈现全球化、跨学科、产学研紧密结合的特征。研究焦点已成功从早期技术构建过渡至以关键药物和适应证为核心的临床转化阶段, 并正向克服耐药、优化设计及联合治疗等深层次科学问题迈进。

关键词: 抗体药物偶联物; 文献计量学; VOSviewer; CiteSpace; 泛肿瘤

中图分类号: R979.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2026)04-1349-14

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2026.04.023

Research trends and frontiers in antibody-drug conjugates in pan-tumor

SONG Jiayu^{1,2}, ZHENG Zelin⁵, SHI Ranran^{1,2}, ZHANG Qingwei^{3,4}

1. College of Medical Technology, Luohe Medical College, Luohe 462000, China

2. Henan Province Engineering & Technology Research Center of Food-Medicine Homology and Special Foods, Luohe 462000, China

3. Department of Obstetrics and Gynaecology, Luohe Central Hospital, Luohe 462000, China

4. Henan Key Laboratory of Fertility Protection and Aristogenesis, Luohe 462000, China

5. School of Pharmacy, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China

Abstract: Objective To systematically analyze the research trends, collaboration networks, and development hotspots of antibody-drug conjugates (ADCs) in the field of pan-tumor treatment, and to provide references for scientific research planning and future development in this field. **Methods** Based on the Web of Science Core Collection, relevant literature on ADCs in cancer treatment

收稿日期: 2025-10-30

基金项目: 漯河市科技创新团队项目; 河南省科技攻关项目 (252102310430, 252102310312); 河南省自然科学基金项目 (252300423172, 252300420627); 北京科技创新医疗发展基金会肿瘤研究基金 (KC2023-JX-0186-RQ065); 2022 年河南省中央引导地方科技发展资金项目 (Z20221343023); 漯河医学高等专科学校创新创业能力提升工程团队项目 (2021LYZTDXM012)

作者简介: 宋佳玉, 博士, 副教授, 研究方向为生物信息学挖掘。E-mail: 2007songjiayu@163.com

*通信作者: 张清伟, 硕士生导师, 副教授, 研究方向为文献挖掘与药性诠释。E-mail: zhangqingwei2007@163.com

时冉冉, 讲师, 从事中医药文献与临床应用研究。E-mail: ranranpeptide@163.com

from January 1, 2015 to August 20, 2025 was retrieved. Bibliometric and visual analyses were conducted using VOSviewer and CiteSpace tools, examining dimensions such as annual publication output, authors, institutions, countries, journals, highly cited literature, and keywords. **Results** A total of 3 192 articles were included and the annual number of publications on ADCs increased markedly, reaching a peak of 607 articles in 2024, with research activity continuing to grow steadily. In terms of collaboration, an international author team was established with Curigliano G. et al. at its core, while Harvard Medical School contributed the highest number of publications (34). The overall collaboration network demonstrates a strong integration among academic institutions, medical centers, and pharmaceutical companies—such as Harvard University, Dana-Farber Cancer Institute, and Genentech. At the country level, the United States and China formed a dual core, while European countries acted as a secondary hub. Core journals spanned the fields of oncology, drug development, and basic research, underscoring the highly interdisciplinary nature of ADC studies. Analysis of highly cited literature and keyword evolution indicated that the field progressed through three main phases: basic exploration, clinical validation, and innovation/expansion. Next-generation agents such as trastuzumab deruxtecan (T-DXd) and sacituzumab govitecan (SG) became research foci. Current hotspots include overcoming drug resistance, exploring combination therapies with immune checkpoint inhibitors, and developing novel targets such as TROP-2. **Conclusion** This study indicates that ADC research is experiencing a period of rapid advancement, marked by global collaboration, interdisciplinary integration, and strong ties between industry and academia. The research emphasis has shifted from early technology development to clinical application driven by key drugs and indications, and is now moving toward addressing more complex challenges including drug resistance, optimization of molecular design, and rational combination strategies.

Key words: antibody-drug conjugates; bibliometrics; VOSviewer; CiteSpace; pan-tumor

恶性肿瘤是全球主要死亡原因之一，对人类健康和社会发展构成持续而严峻的挑战^[1]。过去几十年间，恶性肿瘤治疗取得了显著进展，主要治疗手段有手术、放疗和化疗等^[2]。其中，化疗通过细胞毒性药物杀伤快速增殖的癌细胞，在多种癌症治疗中扮演关键角色^[3]。然而，传统化疗药物缺乏肿瘤特异性，在攻击癌细胞的同时也会损伤正常快速分裂的细胞，导致骨髓抑制、脱发、恶心等严重不良反应，极大限制了其临床应用^[4]。为提高治疗精准度，靶向治疗逐渐兴起，单克隆抗体作为其重要代表，能够特异性识别肿瘤抗原，但单药治疗效果仍较有限^[5]。为协同利用单克隆抗体的精准靶向能力与化疗药物的强大杀伤效应，抗体药物偶联物(ADCs)应运而生，被誉为“生物导弹”或“魔法子弹”^[6]，在肿瘤靶向治疗领域展现出广阔前景。

ADCs 是一类通过精巧设计以实现精准靶向治疗的生物制剂^[6]。其核心原理在于利用单克隆抗体的特异性，将高效细胞毒性药物选择性地递送至肿瘤细胞内部，从而在增强抗肿瘤效力的同时，显著降低对正常组织的全身毒性^[7]。一个完整的 ADCs 分子由 3 个关键元件构成：抗体、连接子和细胞毒性载荷^[8]。抗体充当“导航系统”，可识别并结合肿瘤细胞表面特异性抗原(如 HER2、TROP-2、TRBC1 等)，进而通过内吞作用使 ADC-抗原复合物被细胞内化^[9-12]。细胞毒性载荷作为“弹头”，通常是极活性的小分子药物(如微管蛋白抑制剂奥瑞他汀

类、美登素衍生物，或 DNA 损伤剂卡奇霉素、PBD 类、拓扑异构酶 I 抑制剂等)，其毒性远超传统化疗药物^[13-14]。连接子则作为连接抗体与载荷的“桥梁”，其化学性质至关重要，直接影响 ADCs 的稳定性和药动学行为^[13-14]。理想条件下，连接子在血液循环中保持稳定，防止载荷提前释放；而进入肿瘤细胞后，则可在低 pH、高谷胱甘肽或特定酶条件下断裂，精准释放载荷，实现肿瘤细胞的特异性杀伤^[14]。

ADCs 技术历经持续演进与迭代：第 1 代 ADCs 因连接子稳定性不足等问题导致疗效有限^[5]；第 2 代 ADCs [以恩美曲妥珠单抗 (T-DM1) 为代表] 通过优化连接子化学与载荷设计实现了重要突破^[15]；第 3 代 ADCs [如德曲妥珠单抗 (T-DXd) 与戈沙妥珠单抗 (SG)] 进一步采用可裂解连接子及具有“旁观者效应”的高活性载荷，显著增强了对肿瘤异质性的抑制能力，深刻改变了多个癌种的临床治疗格局^[16-17]。目前，全球已有十余款 ADCs 药物获批用于血液肿瘤和实体瘤，并有大量候选药物处于临床研发阶段^[18]。然而，该领域仍面临诸多挑战，包括耐药机制、靶向毒性、生物标志物开发以及联合治疗策略优化等^[19]。随着相关研究文献的迅猛增长，传统综述方法难以系统把握该领域的整体动态。在此背景下，文献计量学与科学知识图谱工具(如 CiteSpace 和 VOSviewer) 为客观、系统地揭示领域发展趋势与研究热点提供了重要途径。

本研究基于 CiteSpace 和 VOSviewer 等文献计量工具，对 2015—2025 年 Web of Science 核心合集

中与 ADCs 在泛肿瘤治疗相关的研究文献进行系统梳理与可视化分析,旨在揭示该领域科研产出的时序趋势,识别核心作者、机构及国家间的合作网络及关键词共现关系,并深入挖掘演进中的研究热点与前沿方向,从而为领域内研究人员与政策制定者提供客观的参考和发展指引。

1 资料与方法

1.1 数据来源

本研究的数据来源于 Web of Science 核心合集数据库。采用高级检索功能,检索式为:TS = (“antibody-drug conjugates”)AND(tumor OR tumour OR cancer OR neoplasm)。检索时间跨度为 2015 年 1 月 1 日—2025 年 8 月 20 日。文献类型限定为“Article”和“Review”,语种限定为“English”。经去除重复文献后,最终获得有效英文文献 3 192 篇。

1.2 数据处理

将筛选的文献题录数据以纯文本格式导出,并分别导入可视化分析软件 CiteSpace 6.4.R1 与 VOSviewer 1.6.20。在 CiteSpace 6.4.R1 中,时间跨度设置为 2015 年 1 月—2025 年 8 月,时间切片间隔为 1 年;节点筛选标准选用 g-index, k 值设为 5;

网络修剪选项依次启用 pathfinder、pruning sliced networks 及 pruning the merged network。在 VOSviewer 1.6.19 中,分析类型选择合著关系与引文关系,计数方法采用全计数;可视化视图依次选用网络视图、时间叠加视图及密度视图。

2 结果与分析

2.1 文献发布趋势分析

通过对 ADCs 治疗肿瘤年度发文量的趋势分析发现,自 2015 年以来发文量呈现出持续增长态势。该领域从 2015—2017 年的缓慢积累和技术探索期起步,发文量基数较低(117 篇)。随着关键药物的成功获批和临床数据的突破,2018—2020 年呈现从稳步积累向快速增长过渡的态势,年发文量从 166 篇逐步攀升至 236 篇(图 1)。2021 年后,在明星 ADCs 卓越疗效的推动下,该领域研究迎来爆发式增长,2024 年年度发文量已达 607 篇(图 1),截至统计日期累计总发文量达 3 192 篇(图 1)。预计 2025 年,这一强劲势头仍将延续,年发文量有望超过 750 篇,表明 ADCs 不仅是当前抗肿瘤新药研发的最热门领域之一,其深厚的科学价值和临床潜力将继续推动全球科研产出迈向新的高峰。

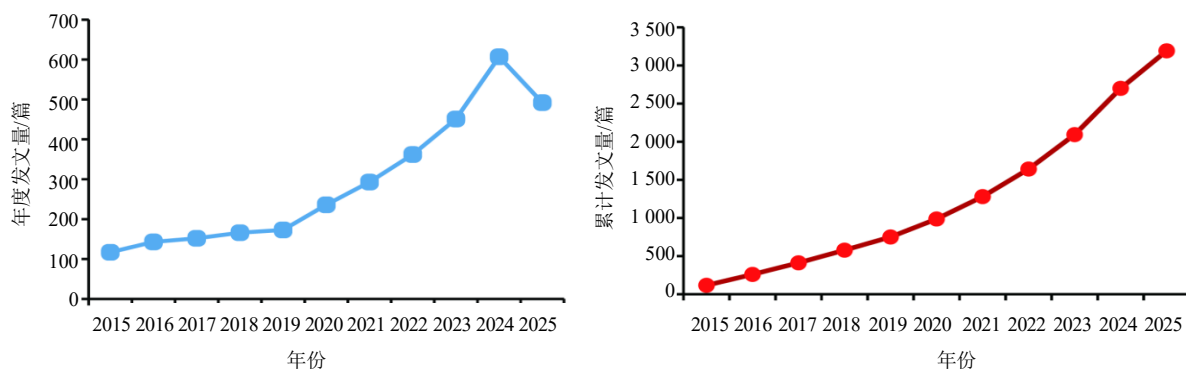


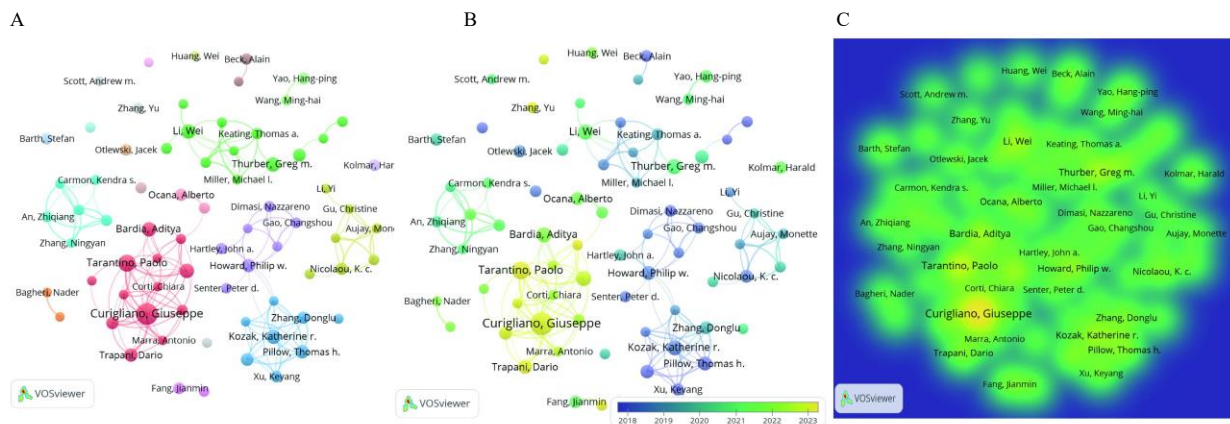
图 1 ADCs 在泛肿瘤领域的年度及累计发文量分布

Fig. 1 Annual and cumulative distribution of ADCs in field of pan tumor

2.2 发文作者、机构合作、发文期刊、发文国家分析

2.2.1 作者共现分析 运用 VOSviewer 对发文作者进行分析,3 192 篇文献共纳入 16 813 位作者,其中发文量 ≥ 9 篇的有 73 位。发文量最多的是 Curigliano Giuseppe,其次是 Tarantino Paolo、Bardia Aditya、Thurber Greg M,以上作者分别发表 44、27、20、20 篇相关文献。作者合作聚类、时间叠加及密度图谱的文献计量学分析结果显示(图 2),ADCs 在泛肿瘤治疗领域已形成若干规模较大、合

作紧密且持续活跃的核心作者群体。这些团队以领域内权威学者(如 Curigliano Giuseppe 等)为核心节点,呈现出明显的国际合作特征(图 2-A),例如中美、美欧及跨机构合作频繁。从时间演化来看,自 2018 年起团队间合作联系显著增强,2020—2023 年合作密度进一步提高(图 2-B、C),说明研究复杂度的上升和资源整合程度的加深。整体上,ADCs 领域的研究合作网络正朝着规模化、结构化、国际化方向发展,推动该领域持续产生高水平、高影响力的科研成果。



A-聚类分析; B-时间叠加; C-密度映射。
A-cluster analysis; B-time superposition; C-density mapping.

图 2 作者共现图

Fig. 2 Co-occurrence of authors

2.2.2 机构共现分析 VOSviewer 对发文机构分析显示有 3 883 个机构参与了 ADCs 领域的相关研究, 发文量排名前 10 的机构见表 1, 文献发表数量均大于 5 篇, 其中哈佛医学院是发文量最多的发文机构 (34 篇)。机构合作网络图谱分析显示, 在 69 个机构之间共形成 489 条连线 (图 3-A), 说明各机构之间合作较为紧密, 同时 ADCs 研究呈现出高度协同化、国际化及产学研深度融合的特征。该领域由顶尖学术机构 (如哈佛大学、耶鲁大学、斯坦福大学、中南大学、浙江大学)、顶级癌症中心 (如 Dana-Farber 癌症研究所、麻省总医院) 与领先制药企业 (如 Immunogen、Genentech、AbbVie、Pfizer) 共同构成了核心合作网络 (图 3-A)。自 2020 年以来, 机构间合作强度显著提升, 至 2022—2023 年达到高峰, 形成了以“学术界-医疗中心-工业界”为轴的

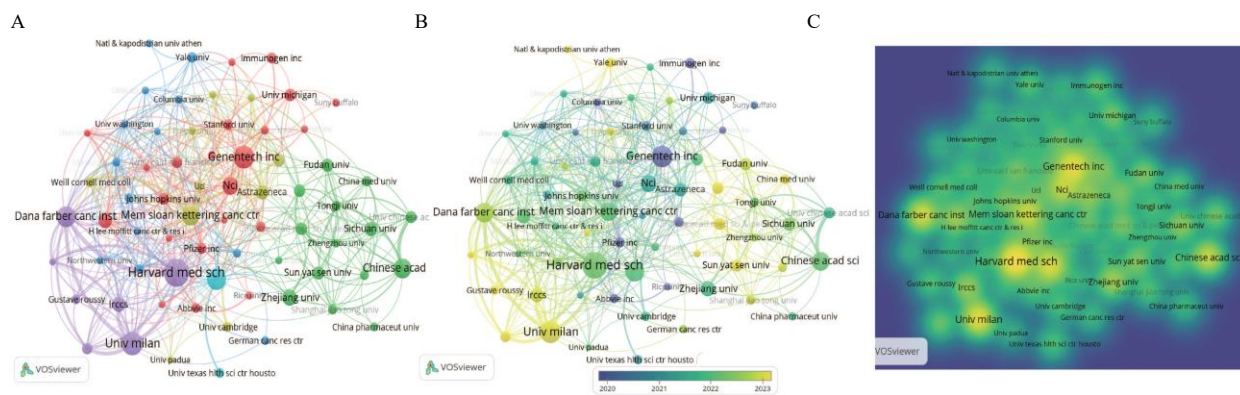
稳定三角合作模式 (图 3-B)。密度分布显示美国顶尖机构与药企的合作网络最为紧密 (图 3-C), 构成了最高合作密度的核心圈层, 尤为值得注意的是, 中美机构间合作 (如耶鲁大学与复旦大学、华中科技大学与密歇根大学) 已成为推动该领域发展的重要力量之一, 标志着 ADCs 研究是一个真正全球化、资源整合紧密的创新生态系统。

2.2.3 期刊发文量分析 ADCs 在泛肿瘤领域的相关研究发文量居前 10 的期刊见表 2。发文最多的期刊是 *Cancers* (138 篇), 其次是 *Molecular Cancer Therapeutics* (65 篇), 该领域的研究成果呈现出多学科交叉融合与从基础到临床的完整转化链条的鲜明特征。*Cancers* 以绝对优势位居榜首, 凸显了 ADCs 研究在肿瘤学领域的核心热度。高产期刊的分布清晰地勾勒出该领域的 3 大支柱: 其一为肿瘤

表 1 发文量排名前 10 的机构信息

Table 1 Information of top 10 institutions with number of articles published

序号	机构	发文量/篇	首次发表年份
1	Harvard Medical School	34	2022
2	University of Milan	23	2022
3	University of Texas MD Anderson Cancer Center	17	2018
4	Genentech Inc.	16	2022
5	Dana-Farber Cancer Institute	12	2022
6	Chinese Academy of Sciences	11	2022
7	Memorial Sloan Kettering Cancer Center	9	2022
8	National Cancer Institute	9	2021
9	Zhejiang University	7	2021
10	Mayo Clinic	6	2022



A-聚类分析; B-时间叠加; C-密度映射。

A-cluster analysis; B-time superposition; C-density mapping.

图 3 机构共线图

Fig. 3 Co-occurrence of institutions

表 2 发文量排名前 10 的期刊信息

Table 2 Information of top 10 journals with number of articles published

序号	期刊	发文量/ 篇
1	<i>Cancers</i>	138
2	<i>Molecular Cancer Therapeutics</i>	65
3	<i>International Journal of Molecular Sciences</i>	56
4	<i>Bioconjugate Chemistry</i>	48
5	<i>Frontiers in Oncology</i>	43
6	<i>Molecular Pharmaceutics</i>	28
7	<i>Pharmaceutics</i>	28
8	<i>Frontiers in Immunology</i>	24
9	<i>Clinical Cancer Research</i>	22
10	<i>Journal of Controlled Release</i>	22

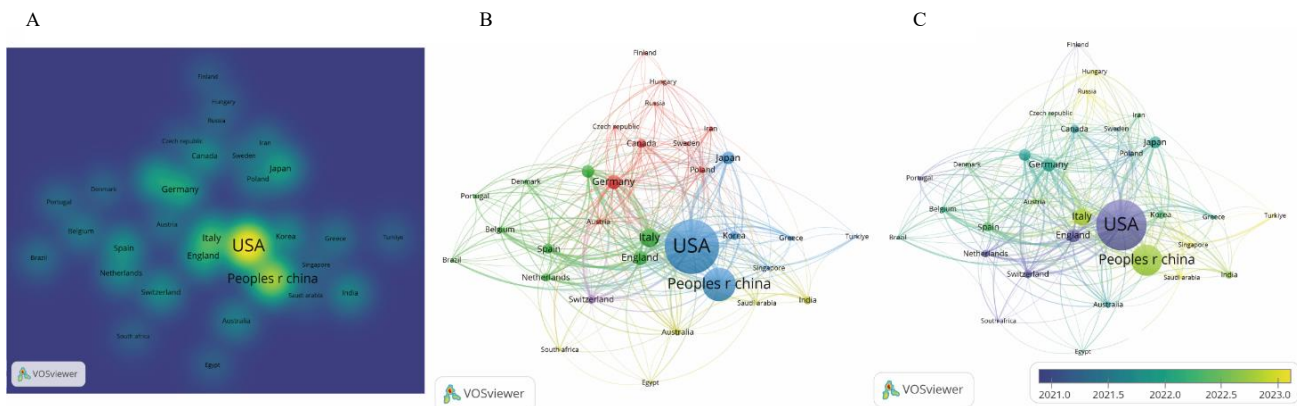
治疗与临床研究(如 *Molecular Cancer Therapeutics*、*Clinical Cancer Research*)，其二为药物开发与递送技术(如 *Bioconjugate Chemistry*、*Journal of Controlled Release*、*Molecular Pharmaceutics*)，其三为基础机制与免疫研究(如 *Frontiers in Immunology*、*International Journal of Molecular Sciences*)。这种分布印证了 ADCs 领域是一个紧密结合了分子生物学、化学合成、药理学及临床肿瘤学的创新前沿，其研究成果正通过多元化的高水平学术平台加速传播与转化。

2.2.4 研究国家及合作特性

VOSviewer 对发文国家进行分析，结果显示有 82 个国家参与了 ADCs 领域的相关研究，其中发文量超过 30 篇的有 20 个国家，发文量最多的国家是美国(1429 篇)、其次是中国(683 篇)、意大利(289

篇)、德国(190 篇)。国家合作聚类、时间叠加及密度图谱的文献计量学分析结果显示，该研究具有显著的全球性特征，但由少数核心国家主导。美国和中国构成了最高密度和最强影响力的核心双极，在全球合作网络中处于绝对领导地位(图 4-A、B)。欧洲国家(如德国、意大利、瑞士、荷兰)形成了另一个高活跃度的合作集群，展现出强大的协同研发实力(图 4-A、B)。从时间演化来看，自 2021 年起，国际合作联系变得愈发紧密，中国的活跃度与影响力在 2022—2023 年间呈现尤为显著的提升(图 4-C)。此外，传统制药强国(如日本、瑞士)以及新兴科研力量(如印度、澳大利亚、韩国)也广泛参与其中(图 4-C)，共同形成了一个多层次、紧密互联的全球创新生态系统。

2.2.5 高被引文献分析 高被引文献是衡量领域研究影响力与核心成果的关键指标。如表 3 所示，被引频次前 10 的文献均发表于高水平期刊(如 *Nature Reviews Drug Discovery*、*Nature Reviews Clinical Oncology*)，且多为综述性文章，这表明 ADCs 领域正处于一个快速发展和知识整合的阶段。其中，2017 年发表的综述“Strategies and challenges for the next generation of antibody-drug conjugates”以 1618 次的被引频次成为最具影响力的基石文献，为该领域发展提供了核心框架。此外，2020—2021 年间有多篇高被引文献集中出现，主要聚焦于三阴性乳腺癌、膀胱癌的治疗格局以及 ADCs 的潜力挖掘，这与前述发文量在此时段快速增长的趋势相互印证，反映了该时期临床转化的重大突破推动了学术影响力的爆发。



A-密度映射; B-聚类分析; C-时间叠加。
A-density mapping; B-cluster analysis; C-time superposition.

图 4 国家共线图

Fig. 4 Co-occurrence of country

表 3 被引频次前 10 位与 ADCs 领域相关的文献信息

Table 3 Top 10 cited literatures related to ADCs

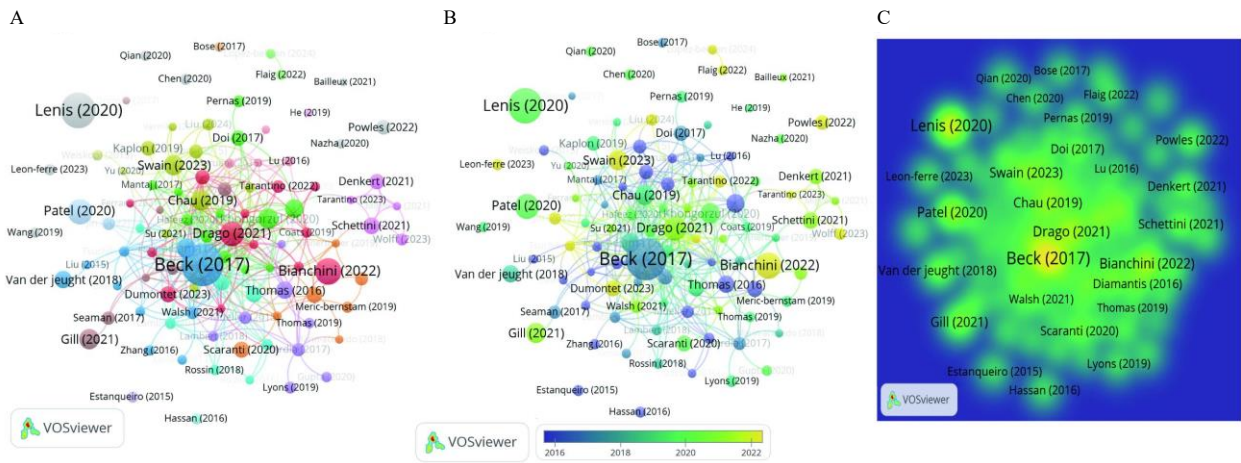
序号	篇名	来源期刊	发表年份	总被引频次
1	Strategies and challenges for the next generation of antibody-drug conjugates	<i>Nature Reviews Drug Discovery</i>	2017	1 618
2	Bladder cancer: A review	<i>Journal of the American Medical Association</i>	2020	1 264
3	Treatment landscape of triple-negative breast cancer-expanded options, evolving needs	<i>Nature Reviews Clinical Oncology</i>	2022	824
4	Treatment of muscle-invasive and advanced bladder cancer in 2020	<i>CA: A Cancer Journal for Clinicians</i>	2020	753
5	Unlocking the potential of antibody-drug conjugates for cancer therapy	<i>Nature Reviews Clinical Oncology</i>	2021	734
6	Targeting HER2-positive breast cancer: advances and future directions	<i>Nature Reviews Drug Discovery</i>	2023	570
7	Advancing herapy for osteosarcoma	<i>Nature Reviews Clinical Oncology</i>	2021	564
8	Antibody-drug conjugates for cancer	<i>Molecules</i>	2019	561
9	Antibody-drug conjugates: A comprehensive review	<i>Molecular Cancer Research</i>	2020	550
10	Antibody-drug conjugates: recent advances in conjugation and linker chemistries	<i>Protein & Cell</i>	2018	544

高被引文献聚类分析识别出研究社群分别聚焦临床肿瘤应用(如乳腺癌、膀胱癌)、药物化学与工程技术创新以及耐药机制与前沿挑战(图 5-A); 时间演进和密度视图则揭示出完整的研究范式转移: 即从 2015—2018 年的技术驱动期(解决连接子、偶联技术等基础问题), 到 2019—2022 年的临床爆发期(疗效验证与适应证拓展文献密集涌现), 再到 2023 年后的前沿探索期(致力于克服耐药性、开发双特异性 ADCs 及联合疗法), 见图 5-B、C。这清晰展现了该领域从技术构建到临床转化, 再向

深度优化发展的成熟演进路径。

2.3 关键词分析

2.3.1 关键词共现网络及时区演化分析 采用 Citespace 软件对 ADCs 在泛肿瘤领域相关文献进行网络可视化分析, 排名前 30 高频关键词见表 4, 其关键词贡献度与时区演化分析表明(图 6), ADCs 在泛肿瘤治疗中的研究呈现出清晰的阶段性演进特征。2015—2016 年是领域的概念确立与基础探索期, 高频关键词如 monoclonal antibodies、expression、in vitro、stability 和 pharmacokinetics 反映出该阶段研究重点在



A-聚类分析; B-时间叠加; C-密度映射。

A-cluster analysis; B-time superposition; C-density mapping.

图 5 高被引文献共线图

Fig. 5 Co-occurrence of highly cited literatures

表 4 ADCs 在癌症治疗领域排名前 30 的高频关键词

Table 4 Top 30 high frequency keywords of ADCs in field of cancer treatment

序号	关键词	频次	中介中心性	年份
1	antibody-drug conjugates	586	0.06	2015
2	open label	554	1.17	2016
3	breast cancer	499	0.22	2015
4	monoclonal antibody	411	0.12	2015
5	expression	401	0.16	2015
6	antibody-drug conjugate	357	0.34	2015
7	cancer	349	0	2015
8	trastuzumab emtansine	338	0.80	2015
9	antibody drug conjugate	294	0	2015
10	efficacy	290	0.04	2015
11	chemotherapy	281	0.02	2015
12	therapy	277	0.04	2015
13	antitumor activity	276	0.02	2015
14	sacituzumab govitecan	254	0.20	2021
15	targeted therapy	251	0.02	2017
16	phase II	212	0.09	2015
17	brentuximab vedotin	207	0.13	2015
18	phase I	182	0.10	2015
19	trastuzumab emtansine TDM1	180	1.08	2015
20	multicenter	171	0.30	2021
21	gemtuzumab ozogamicin	167	0.77	2015
22	resistance	164	0.08	2017
23	cancer therapy	148	0.04	2015
24	stability	141	0.36	2015
25	double blind	141	0.24	2019
26	trastuzumab	138	0.25	2015
27	antibody	136	0.04	2016
28	single arm	132	0.28	2020
29	trastuzumab deruxtecan	130	0.06	2022
30	metastatic breast cancer	123	0.98	2015

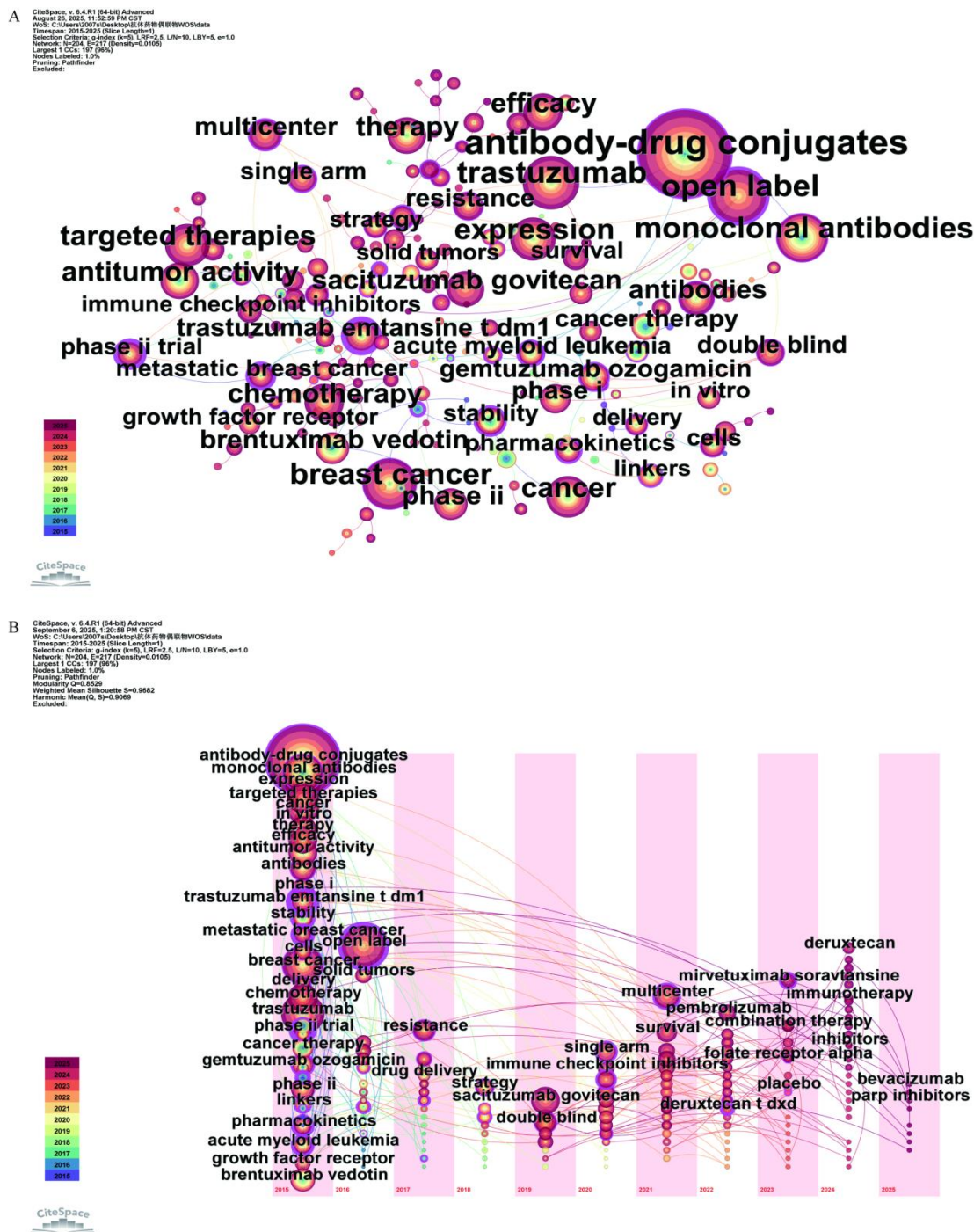


图 6 关键词共现网络 (A) 及时区分布 (B)

Fig. 6 Keyword co-occurrence network (A) and time zone distribution (B)

于抗体设计、体外药效评估、药物稳定性及药理学等基础机制。2017年后，研究迅速向临床转化推进，关键 ADCs 如 T-DM1、brentuximab vedotin 和 gemtuzumab ozogamicin 成为研究热点，其应用集中于 breast cancer 和 acute myeloid leukemia，临床试验设计关键词如 open label、phase II trial、single arm 频次显著上升，证实了 ADCs 的 antitumor activity 和临床 efficacy。

2020 年以来，研究进入创新拓展期，一方面新型 ADCs 不断涌现，如 T-DXd、SG 和 mirvetuximab soravtansine，靶点范围扩展至 TROP-2、folate receptor α 等；另一方面，研究主题向纵深发展，包括克服 resistance 机制、探索与 immune checkpoint inhibitors 和 PARP inhibitors 等的 combination therapy，以及优化 linker 技术以提升靶向 delivery 效率，标志着 ADCs 研究正向更精准、联合化

和解决耐药问题的方向系统推进。

2.3.2 关键词聚类及时间线图、峰峦图分析 关键词聚类分析有助于揭示特定领域的研究热点与结构分布,其中聚类编号越小,反映该类别中所包含的文献数量越多,研究规模越大,热度也越高^[20]。关键词聚类及时间线图谱的分析可知,ADCs 在泛肿瘤治疗领域的研究可划分为 14 个结构鲜明、时序清晰的核心聚类。模块值 ($Q=0.8529$) 与轮廓值 ($S=0.9682$) 表明聚类结果可信度高(图 7-A)。图 7-B、C 表明其研究演进可分为 3 个主要阶段:2015—2016 年为基础与机制探索期,核心聚类如#5 pharmacokinetics、#6 cells 聚焦于药物稳定性、连接子技术、体外递送效率及抗体作用机制;2017—2020 年进入临床验证与拓展期,聚类如#2 acute myeloid leukemia、#12 breast cancer 体现了吉妥珠单抗奥佐米星(GO)、T-DM1 等药物在血液肿瘤和实体瘤中的广泛应用,同时#3 targeted therapy、#7 cancer therapy 凸显了 ADCs 的靶向抗肿瘤活性核心地位;2021 年以来进入创新与联合应用阶段,聚类#0 immunotherapy、#1 urothelial carcinoma 反映了 ADCs 与免疫检查点抑制剂的联合策略崛起,#10 non-small cell lung cancer、#13 sacituzumab govitecan 则标志着靶向 TROP-2 等新靶点药物在拓宽瘤种范围中的重要进展,而#11 next generation(新一代 ADC)及持续出现的耐药研究,凸显出领域正向应对耐药挑战、开发智能递送系统及个体化组合疗法的新方向持续深化。

2.3.3 关键词突现分析 基于 CiteSpace 的关键词突现(图 8)分析表明,该领域的研究焦点呈现出从基础构建到临床转化,再到创新突破的明显阶段性演进特征。早期(2015—2016 年)的爆发性关键词强烈指向 ADCs 的基础理论与原理验证,如“monoclonal antibody”(强度 42.87)、“in vivo”(强度:30.62)、“site specific conjugation”(强度:27.2)和“stability”(强度 24.44)。这表明该阶段的研发核心集中于抗体选择、偶联技术、体内外药效评估及药物稳定性等底层技术平台的建设。随后(2017—2020 年),研究进入以特定药物为代表的临床验证与优化阶段。首批成功上市的 ADCs 药物引发了持续关注,如“brentuximab vedotin”(强度 33.35)和“gemtuzumab ozogamicin”(强度 13.2)。同时,“linker”(强度 2.74)和“design”(强度 15.26)成为新的爆发性点,标志着研究重点从“有无”转向

“优劣”,致力于通过优化连接子设计和载荷递送效率来提升治疗指数、解决技术瓶颈。近年来(2018 年至今),爆发关键词反映出领域步入成熟与深化阶段。“challenges”(强度 12.49)和“next generation”(强度 11.98)的突现,表明学界在总结当前 ADCs 的局限性(如耐药性、毒性)的同时,已着力开发新一代技术。最新的爆发词“trastuzumab deruxtecan”(强度 9.8, 2023—2025 年)和“inhibitor”(强度 9.26, 2023—2025 年)极具指向性,揭示了当前最前沿的热点:以 trastuzumab deruxtecan 为代表的新一代 ADCs 药物因其卓越疗效引发广泛研究,并且探索 ADCs 与其他药物(如抑制剂)的联合治疗策略已成为最重要的未来方向。

3 讨论

本研究运用文献计量学方法,结合 CiteSpace 和 VOSviewer 可视化工具,系统、全面地描绘了 ADCs 在癌症治疗领域近 10 年(2015—2025 年)的全球研究图景、演化路径与前沿热点。分析结果揭示,ADCs 领域正经历一场由技术革新驱动、临床突破引领的“范式革命”,其特征表现为科研产出的指数级增长、高度协同的全球化合作网络,以及从基础构建到精准化、联合化治疗的清晰研究轨迹。

3.1 ADCs 研究近期爆发式增长:从技术积累到临床价值的全面兑现

自 2015 年以来,ADCs 领域的研究论文年发表量呈现稳步增长,尤其在 2021 年后进入爆发期。这一发展趋势与 ADCs 作为革命性治疗模式在临床应用中取得的重大成功密切相关。ADCs 通过单克隆抗体特异性地靶向肿瘤细胞,并递送高效细胞毒性药物,实现了“魔法子弹”的治疗理念,显著拓宽了传统化疗的治疗窗口。早期获批的药物,例如 T-DM1 和维布妥昔单抗(BV),不仅验证了 ADCs 技术平台的可行性,也推动了该领域的第一波研究热潮^[21]。近年来,以 T-DXd 和 SG 为代表的新一代 ADCs 药物,在乳腺癌、三阴性乳腺癌和其他多种实体瘤中展现出前所未有的获益前景^[22-23],甚至重新定义了 HER2 低表达等患者群体的治疗标准,这直接点燃了全球范围内的研发热情。与此同时,在血液肿瘤领域,ADCs 亦取得重要突破:以 BV、GO 等为代表的药物在淋巴瘤、急性髓系白血病等疾病中确立了关键治疗地位,相关临床研究及联合方案探索进一步推动了该领域的深入发展^[24]。

Top 20 Keywords with the Strongest Citation Bursts

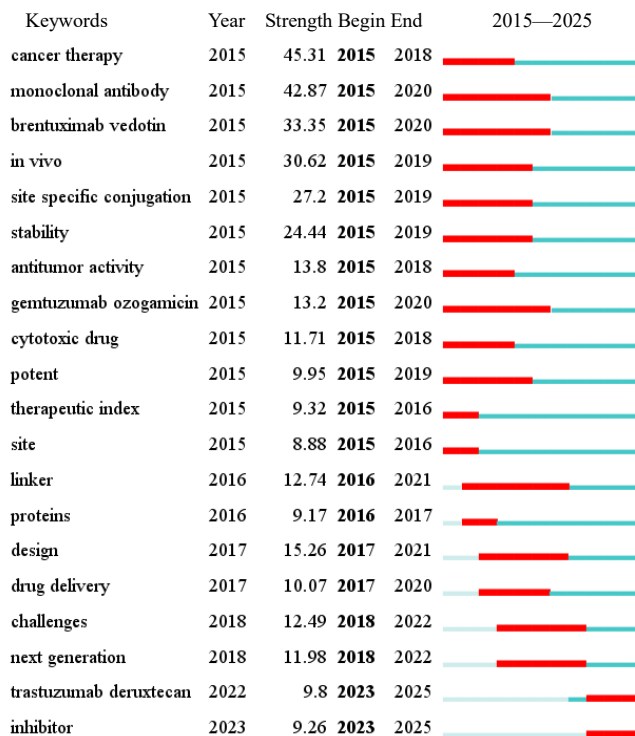


图 8 关键词突现图谱 (前 20)

Fig. 8 Keyword emergence map (top 20)

除了学术论文的快速增长外,来自临床药物数据库(如 Trialrove database)的统计显示,近年来 ADCs 相关临床试验数量呈现指数级上升,涵盖从早期探索到 III 期、IV 期的多项研究,尤以实体瘤与血液瘤并行为特点^[25]。与此同时,全球专利数据库的分析也表明,ADCs 相关技术专利自 2011 年起进入快速增长期,并于 2022 年达到峰值,技术内容涵盖新型连接子、高效载荷、定点偶联工艺及新兴靶点抗体等核心环节^[26],反映了产业界对该技术平台的高度投入与持续迭代。

临床的巨大成功吸引了大量资本投入,推动了更多创新 ADCs 的开发,形成了“临床突破-科研投入-产业布局-产出激增”的正向循环,这与本研究观察到的近期文献量增长曲线完全吻合。

3.2 协同创新生态系统:应对 ADCs 复杂性的必然选择

本研究的合作网络分析揭示了 ADCs 领域一个显著的特征:由顶尖学术机构、癌症中心和领先生物制药公司构成的“产学研医”紧密结合的全球合作网络。这一现象源于 ADCs 内在的极端复杂性。一个成功的 ADC 需要对多个关键要素进行精细优

化,包括靶点抗原的选择、抗体工程、高活性载荷的筛选、连接子的设计与稳定性,以及偶联化学技术。这必然要求免疫学、蛋白质工程、有机化学、药理学和临床肿瘤学等多个学科的深度交叉融合。

学术机构在新型靶点发现与作用机制探索方面扮演着源头创新的关键角色^[27],而生物技术与制药公司则具备将上述科学发现转化为候选药物,并实现大规模生产与商业化的强大能力与资源基础^[28]。顶尖癌症中心作为衔接基础研究与临床应用的核心枢纽,承担着执行复杂临床试验的任务,为 ADCs 的疗效与安全性提供关键证据。与 Fang 等^[29]研究结果一致,本研究亦识别出以美国和中国为核心的双极结构,以及欧美国家间形成的紧密合作集群,反映出全球创新资源正加速向这一高潜力领域汇聚。此类跨部门、跨国界的协同创新模式,显著缩短了 ADCs 从实验室到临床的转化路径,已成为推动该领域发展的核心动力。

3.3 研究热点的演进轨迹:从技术优化到精准联合治疗的深化

关键词共现、聚类和突现分析清晰地勾勒出 ADCs 研究领域从奠基到成熟、再到创新的三阶段

演化路径。

第 1 阶段（2015—2016 年）是 ADCs 技术的基础构建与迭代阶段。该时期的研究重点集中于 ADCs 的核心组分优化。高频关键词如 monoclonal antibody、stability、linker 和 site-specific conjugation 表明，研究者致力于克服第 1 代 ADCs（例如 GO）的局限性，包括脱靶毒性、连接体不稳定导致 payload 过早释放以及系统不良反应等问题^[30]。通过发展更稳定的连接体及应用定点偶联策略以提升 ADCs 分子均一性^[31-32]，该阶段的研究为后续第 2 代和第 3 代 ADCs 的成功开发奠定了坚实的技术基础。

第 2 阶段（2017—2020 年）以临床验证与适应证拓展为主要特征。随着 ADCs 技术的日益成熟，研究重心迅速转向临床转化与应用。关键词如 breast cancer、urothelial carcinoma 等疾病类型，以及 trastuzumab emtansine、sacituzumab govitecan 等药物名称频繁涌现，标志着 ADCs 在多种肿瘤治疗中取得显著临床突破。该时期的高被引文献多为发表于权威临床期刊的综述，体现出临床医生和研究者亟需对 ADCs 领域快速积累的证据进行系统梳理与整合。由此，ADCs 从早期的新兴治疗概念逐步发展成为肿瘤治疗领域的核心组成部分。

第 3 阶段（2021 年至今）标志着 ADCs 研究进入了创新深化与挑战应对的新时期。当前的研究呈现出更深入和多元的发展态势，关键词如 next generation、combination therapy、resistance 和 inhibitor 的突现，揭示了该领域的 3 大重点方向。首先，新 1 代 ADCs 的开发持续推进，涵盖新靶点的探索、新型有效载荷（如蛋白降解剂）的应用^[33-34]以及创新 ADCs 形式的出现（例如双特异性 ADCs 和免疫刺激 ADCs）^[35-37]，其背后机制涉及通过高效载荷诱导肿瘤细胞凋亡、利用双特异性抗体同时靶向多个抗原以增强肿瘤选择性，以及通过免疫刺激型载荷激活肿瘤微环境中的免疫细胞等，旨在进一步提升疗效并改善安全性。其次，联合治疗策略日益受到重视，尤其是 ADCs 与免疫检查点抑制剂^[38-39]、PARP 抑制剂等的联合应用^[39-40]，其协同机制主要包括 ADCs 诱导的免疫原性细胞死亡增强肿瘤抗原暴露、免疫检查点抑制剂解除 T 细胞抑制，以及 PARP 抑制剂干扰 DNA 修复通路从而与 ADCs 的 DNA 损伤作用产生合成致死效应等，通过多机制协同以克服耐药并增强抗肿瘤效果，这已成为当前临

床试验的主要趋势。最后，针对耐药机制的系统研究及相应应对策略的开发，成为保障 ADCs 长期临床获益的关键^[14, 41-42]。该方向聚焦于深入解析多种分子机制，包括 ADCs 内吞效率下降、载荷外排泵过度表达、靶点抗原下调或突变、溶酶体功能异常以及 DNA 损伤修复通路激活等。相关研究正推动该领域向更精准的耐药干预与个体化治疗方向迈进。

3.4 研究局限性

尽管本研究为理解 ADCs 领域的整体发展态势提供了宏观视角，但仍存在若干局限性。首先，数据来源仅限于 Web of Science 核心合集，可能导致部分相关文献未被涵盖，从而影响分析结果的全面性。其次，文献计量方法主要依赖文献的外部特征（如标题、摘要、关键词和引文信息），难以对每项研究的内部质量与实质科学贡献进行深入评估。此外，关键词分析受制于作者所用术语的规范性和一致性，同义词、缩写及概念用法的演变可能对聚类结果和趋势解读带来偏差。最后，引文分析虽可在一定程度上反映学术影响力，但高被引并不直接代表高质量或高原创新性，例如综述类文章通常更易获得较多引用。此外，本研究聚焦于泛肿瘤治疗领域，未纳入 ADCs 技术在自身免疫、抗感染等非肿瘤疾病中的新兴应用研究，这在一定程度上反映了当前文献计量分析的范畴局限。

4 结语与展望

综上所述，本研究通过文献计量与可视化分析，系统描绘了 ADCs 在泛肿瘤领域的全球发展前沿与演进脉络：从早期技术平台的构建与优化，逐步推进至关键药物的临床转化，并进一步拓展至克服耐药及开发新型联合策略等深层挑战。未来研究将在以下方向深化：一是持续推进技术创新，开发更具靶向性、杀伤效力及安全性的“智能”ADCs，如前药激活型、双特异性和微环境调控型 ADCs 等^[43]；二是优化联合治疗策略，探索 ADCs 与免疫、靶向、化疗及放疗的协同方案与给药优化^[44]；三是加强精准医疗与生物标志物研究，如识别可预测疗效和毒性的标志物，如靶点表达、耐药机制与 DNA 修复状态等^[45]；四是拓展 ADCs 应用场景，从晚期肿瘤延伸至早期及辅助治疗，并探索其在罕见肿瘤中的潜力，以全面实现其临床价值^[46-47]。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Liu R, Li X Z, Hua Z Y, et al. Taurine and cancer: Biological properties and multifaceted roles in cancer progression [J]. *Biochim Biophys Acta BBA Rev Cancer*, 2025, 1880(5): 189403.
- [2] Kaur R, Bhardwaj A, Gupta S. Cancer treatment therapies: Traditional to modern approaches to combat cancers [J]. *Mol Biol Rep*, 2023, 50(11): 9663-9676.
- [3] Guo X C, Shao Y H. Role of the oral-gut microbiota axis in pancreatic cancer: A new perspective on tumor pathophysiology, diagnosis, and treatment [J]. *Mol Med*, 2025, 31(1): 103.
- [4] Hossain M B, Haldar Neer A H. Chemotherapy [J]. *Cancer Treat and Res*, 2023, 185: 49-58.
- [5] Diamantis N, Banerji U. Antibody-drug conjugates: An emerging class of cancer treatment [J]. *Br J Cancer*, 2016, 114(4): 362-367.
- [6] Lambert J M. Antibody-drug conjugates (ADCs): Magic bullets at last! [J]. *Mol Pharm*, 2015, 12(6): 1701-1702.
- [7] Hafeez U, Parakh S, Gan H K, et al. Antibody-drug conjugates for cancer therapy [J]. *Molecules*, 2020, 25(20): 4764.
- [8] Drago J Z, Modi S, Chandarlapaty S. Unlocking the potential of antibody-drug conjugates for cancer therapy [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2021, 18(6): 327-344.
- [9] Zouein J, Karam E, Strickler J H, et al. Trastuzumab-deruxtecan: Redefining HER2 as a tumor agnostic biomarker [J]. *Target Oncol*, 2024, 19(5): 705-710.
- [10] Bardia A, Messersmith W A, Kio E A, et al. Sacituzumab govitecan, a Trop-2-directed antibody-drug conjugate, for patients with epithelial cancer: Final safety and efficacy results from the phase I/II IMMU-132-01 basket trial [J]. *Ann Oncol*, 2021, 32(6): 746-756.
- [11] de Almeida V M, Soares M B P, Santos-Filho O A. Exploring experimental and in silico approaches for antibody-drug conjugates in oncology therapies [J]. *Pharmaceuticals*, 2025, 18(8): 1198.
- [12] Khoury R, Saleh K, Khalife N, et al. Mechanisms of resistance to antibody-drug conjugates [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(11): 9674.
- [13] Pahl A, Lutz C, Hechler T. Amanitins and their development as a payload for antibody-drug conjugates [J]. *Drug Discov Today Technol*, 2018, 30: 85-89.
- [14] Tsuchikama K, Anami Y, Ha S Y Y, et al. Exploring the next generation of antibody-drug conjugates [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2024, 21(3): 203-223.
- [15] Zhou Y, Chen T, Pan Y W, et al. Exploring the mechanism of fibronectin extra domain B in the tumor microenvironment and implications for targeted immunotherapy and diagnostics (Review) [J]. *Mol Med Rep*, 2025, doi: 10.3892/mmr.2025.13525.
- [16] Nakada T, Sugihara K, Jikoh T, et al. The latest research and development into the antibody-drug conjugate, [fam-] trastuzumab deruxtecan (DS-8201a), for HER2 cancer therapy [J]. *Chem Pharm Bull*, 2019, 67(3): 173-185.
- [17] Ceci C, Lacal P M, Graziani G. Antibody-drug conjugates: Resurgent anticancer agents with multi-targeted therapeutic potential [J]. *Pharmacol Ther*, 2022, 236: 108106.
- [18] Colombo R, Tarantino P, Rich J R, et al. The journey of antibody-drug conjugates: Lessons learned from 40 years of development [J]. *Cancer Discov*, 2024, 14(11): 2089-2108.
- [19] Kondrashov A, Sapkota S, Sharma A, et al. Antibody-drug conjugates in solid tumor oncology: An effectiveness payday with a targeted payload [J]. *Pharmaceutics*, 2023, 15(8): 2160.
- [20] Wei Z H, Li A X, Su L, et al. Bibliometric and visual analysis of chronic stress in cancer research from 2014 to 2024 [J]. *Discov Oncol*, 2025, 16(1): 79.
- [21] Burris H A 3rd, Rugo H S, Vukelja S J, et al. Phase II study of the antibody drug conjugate trastuzumab-DM1 for the treatment of human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive breast cancer after prior HER2-directed therapy [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(4): 398-405.
- [22] Najjar M K, Manore S G, Regua A T, et al. Antibody-drug conjugates for the treatment of HER2-positive breast cancer [J]. *Genes*, 2022, 13(11): 2065.
- [23] Bardia A, Hurvitz S A, Tolaney S M, et al. Sacituzumab govitecan in metastatic triple-negative breast cancer [J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(16): 1529-1541.
- [24] Jen W Y, Marvin-Peek J, Kantarjian H M, et al. Long-term follow-up of a phase 2 study of all-trans retinoic acid, arsenic trioxide, and gemtuzumab ozogamicin in acute promyelocytic leukemia [J]. *Cancer*, 2025, 131(1): e35662.
- [25] Zhou W J, Xu Z Y, Liu S, et al. Landscape of clinical drug development of ADCs used for the pharmacotherapy of cancers: An overview of clinical trial registry data from 2002 to 2022 [J]. *BMC Cancer*, 2024, 24(1): 898.
- [26] 冯晓亮, 武雪梅. 基于专利数据的抗体药物偶联物发展态势研究 [J]. *中国发明与专利*, 2025, 22(S1): 136-143.
- Feng X L, Wu X M. Study on the development trend of antibody drug conjugates based on patent data [J]. *China Invent Pat*, 2025, 22(S1): 136-143.

- [27] Nichakawade T D, Ge J X, Mog B J, et al. TRBC1-targeting antibody-drug conjugates for the treatment of T cell cancers [J]. *Nature*, 2024, 628(8007): 416-423.
- [28] Girish S, Gupta M, Wang B, et al. Clinical pharmacology of trastuzumab emtansine (T-DM1): An antibody-drug conjugate in development for the treatment of HER2-positive cancer [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2012, 69(5): 1229-1240.
- [29] Fang W J, Ma X Q, Liu B. Global research progress in antibody-drug conjugates for solid tumors: Bibliometrics and visualized analysis [J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2025, 21(1): 2472493.
- [30] Probst P, Attinger-Toller I, Bertrand R, et al. Broadening the therapeutic window of ADCs using site-specific bioconjugation showcased by an MMAE-containing peptide linker in a CD79b-targeting ADC [J]. *Mol Cancer Ther*, 2025, 24(6): 803-815.
- [31] Zhou Q. Site-specific antibody conjugation for ADC and beyond [J]. *Biomedicines*, 2017, 5(4): 64.
- [32] Ducry L, Stump B. Antibody-drug conjugates: Linking cytotoxic payloads to monoclonal antibodies [J]. *Bioconjug Chem*, 2010, 21(1): 5-13.
- [33] Kogai H, Tsukamoto S, Koga M, et al. Broad-spectrum efficacy of CEACAM6-targeted antibody-drug conjugate with BET protein degrader in colorectal, lung, and breast cancer mouse models [J]. *Mol Cancer Ther*, 2025, 24(3): 392-405.
- [34] Nakazawa Y, Miyano M, Tsukamoto S, et al. Delivery of a BET protein degrader via a CEACAM6-targeted antibody-drug conjugate inhibits tumour growth in pancreatic cancer models [J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 2192.
- [35] 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.
- [36] Fu C, Tong W W, Yu L F, et al. When will the immune-stimulating antibody conjugates (ISACs) be transferred from bench to bedside? [J]. *Pharmacol Res*, 2024, 203: 107160.
- [37] Jin S J, Sun Y P, Liang X, et al. Emerging new therapeutic antibody derivatives for cancer treatment [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 39.
- [38] Lopez-Beltran A, Cookson M S, Guercio B J, et al. Advances in diagnosis and treatment of bladder cancer [J]. *BMJ*, 2024, 384: e076743.
- [39] Wei Q, Li P J, Yang T, et al. The promise and challenges of combination therapies with antibody-drug conjugates in solid tumors [J]. *J Hematol Oncol*, 2024, 17(1): 1.
- [40] Bardia A, Sun S, Thimmiah N, et al. Antibody-drug conjugate sacituzumab govitecan enables a sequential TOP1/PARP inhibitor therapy strategy in patients with breast cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2024, 30(14): 2917-2924.
- [41] He J, Zeng X H, Wang C M, et al. Antibody-drug conjugates in cancer therapy: Mechanisms and clinical studies [J]. *MedComm*, 2024, 5(8): e671.
- [42] Yamazaki C M, Yamaguchi A, Anami Y, et al. Antibody-drug conjugates with dual payloads for combating breast tumor heterogeneity and drug resistance [J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 3528.
- [43] Birrer M J, Moore K N, Betella I, et al. Antibody-drug conjugate-based therapeutics: State of the science [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2019, 111(6): 538-549.
- [44] Jie H, Ma W H, Huang C. Diagnosis, prognosis, and treatment of triple-negative breast cancer: A review [J]. *Breast Cancer*, 2025, 17: 265-274.
- [45] Ferraro E, Drago J Z, Modi S. Implementing antibody-drug conjugates (ADCs) in HER2-positive breast cancer: State of the art and future directions [J]. *Breast Cancer Res*, 2021, 23(1): 84.
- [46] Filippini D M, Pagani R, Tober N, et al. HER2-targeted therapies for salivary gland cancers [J]. *Oral Oncol*, 2024, 148: 106612.
- [47] Bardia A, Puztai L, Albain K, et al. TROPION-Breast03: A randomized phase III global trial of datopotamab deruxtecan ± durvalumab in patients with triple-negative breast cancer and residual invasive disease at surgical resection after neoadjuvant therapy [J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2024, 16: 17588359241248336.

[责任编辑 刘东博]