

抗体偶联药物靶抗原识别与疗效-毒性分离研究进展

谢经祥^{1,2}, 李博乐^{1,2*}, 马莹^{1,2*}

1. 天津医科大学肿瘤医院 药物成药性评价与系统转化全国重点实验室, 天津 300301

2. 天津医科大学肿瘤医院, 国家恶性肿瘤临床医学研究中心, 天津市恶性肿瘤临床医学研究中心, 天津市消化系统肿瘤重点实验室, 天津 300060

摘要: 抗体偶联药物 (ADC) 通过抗体识别肿瘤相关抗原并递送高效细胞毒载荷, 是肿瘤精准治疗的重要药物形式。然而, 靶向递送并不必然带来低毒性或宽治疗窗。ADC 疗效与毒性能否相对分离, 取决于肿瘤与正常组织靶抗原表达差异能否转化为有效暴露差异, 并受抗原空间分布、内吞转运、连接子稳定性、载荷扩散、抗原非依赖性摄取及患者筛选等因素影响。围绕疗效-毒性分离, 综述 ADC 靶抗原识别、空间异质性、微环境因素、靶点相关非肿瘤组织毒性及工程化和临床优化策略。ADC 优化不应单纯追求更强杀伤, 而应通过减少无效毒性暴露、控制载荷释放空间和优化剂量, 使肿瘤有效暴露达到治疗阈值, 同时使关键正常组织暴露低于不可耐受毒性阈值。建立“靶点表达-药物富集-载荷释放-毒性表型-人群剂量策略”的闭环证据链, 有助于 ADC 靶点筛选、治疗窗评价和临床开发。

关键词: 抗体偶联药物; 靶抗原; 疗效-毒性分离; 治疗窗; 靶点相关非肿瘤组织毒性; 旁观者效应; 空间异质性

中图分类号: R979.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2026)10-3402-13

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2026.10.004

Research progress on target antigen identification and efficacy-toxicity separation of antibody-drug conjugates

XIE Jingxiang^{1,2}, LI Bole^{1,2}, MA Ying^{1,2}

1. State Key Laboratory of Druggability Evaluation and Systematic Translational Medicine, Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital, Tianjin 300301, China

2. Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital, National Clinical Research Center for Cancer, Tianjin's Clinical Research Center for Cancer, Tianjin Key Laboratory of Digestive Cancer, Tianjin 300060, China

Abstract: Antibody-drug conjugates (ADC) have emerged as a transformative therapeutic modality in precision oncology by selectively delivering highly potent cytotoxic payloads to tumor cells through antibody-mediated recognition of tumor-associated antigens. However, targeted delivery does not automatically translate into a favorable therapeutic window. The extent to which antitumor efficacy can be separated from treatment-related toxicity depends not only on differential antigen expression between malignant and normal tissues, but also on a complex interplay of factors including antigen density and spatial distribution, internalization and intracellular trafficking kinetics, linker stability, payload permeability and bystander effects, target-independent uptake, and patient-specific biological characteristics. This review examined the concept of efficacy-toxicity separation as a central framework for ADC development. Current advances were summarized on target antigen discovery and validation, spatial and temporal heterogeneity of antigen expression, tumor microenvironmental determinants of ADC activity, mechanisms underlying on-target/off-tumor and off-target toxicities, and emerging engineering and clinical strategies aimed at improving therapeutic selectivity. Increasing evidence suggests that successful ADC development should not focus solely on maximizing cytotoxic potency, but rather on minimizing non-productive toxic exposure, controlling the spatiotemporal release of payloads, and optimizing patient selection and dosing

收稿日期: 2026-06-09

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (82272767); 天津市自然科学基金联合基金资助项目 (25JCLZJC00430, 25JCLMJC00440); 耀动神州-药学科研能力建设基金 (Z04J2023E095); 天津市医学重点学科建设资助项目 (TJYXZDXK-3-003A)

作者简介: 谢经祥, 硕士研究生, 研究方向为肿瘤药物评价。E-mail: 2540714519@qq.com

***通信作者:** 李博乐, 硕士, 副主任药师, 研究方向为肿瘤药物评价。E-mail: bole.li@tmu.edu.cn

马莹, 博士, 副研究员, 研究方向为肿瘤免疫药物评价。E-mail: yingma@tmu.edu.cn; yingma_maying@hotmail.com

strategies. The ultimate goal is to achieve sufficient intratumoral payload exposure to exceed efficacy thresholds while maintaining exposure in critical normal tissues below toxicity thresholds. We further propose that an integrated evidence framework linking target expression, tissue drug accumulation, payload release, toxicity phenotypes, biomarker-guided patient stratification, and dose optimization may provide a rational foundation for target prioritization, therapeutic-window assessment, and next-generation ADC development.

Key words: antibody-drug conjugate; target antigen; efficacy-toxicity separation; therapeutic window; on-target/off-tumor toxicity; bystander effect; spatial heterogeneity

抗体偶联药物(ADC)是近年来实体瘤和血液肿瘤治疗中发展较快的一类药物,它通过抗体识别肿瘤相关抗原,并将高度细胞毒性的载荷递送至抗原阳性细胞,从而起到杀伤肿瘤细胞的效果。ADC 的优势不是简单地来自抗体与细胞毒载荷的组合,主要是在于尝试把高效载荷的作用范围限制在更接近肿瘤组织或肿瘤细胞的空间内,从而提高治疗效果。然而,临床经验也表明,ADC 药物的靶向递送并不必然扩大最低有效暴露与最大耐受暴露之间的距离,也不必然带来低毒性^[1]。已有安全性综述指出,ADC 相关不良反应可来源于靶点相关非肿瘤组织毒性、抗原非依赖性摄取、连接子-载荷释放、细胞毒载荷本身的毒性以及尚未完全阐明的机制^[2]。

在 ADC 研发中更加关键的问题是药物识别肿瘤抗原后能否转化为足够的肿瘤选择性暴露。换言之,ADC 优化的核心在于尽量提高肿瘤有效暴露和正常组织毒性暴露之间的选择性,并在此基础上扩大可利用治疗窗。这个优化方案并非由单一因素决定,而是受到靶抗原表达水平、膜定位、靶细胞的内吞能力、肿瘤空间分布、连接子稳定性、载荷膜通透性、药物-抗体比(DAR)、给药方案以及患者基线状态、器官功能和合并用药等因素的影响。基于此,若使 ADC 药物达到可接受的疗效,需要将抗体、连接子、载荷、偶联方式和 DAR 作为一个整体进行优化,而不能孤立评价某一组成部分^[3]。

因此,本文围绕 ADC 药物的疗效与毒性能否相对分离展开讨论,而非简单寻找特异性高表达抗原。所谓疗效-毒性分离,不是使 ADC 完全没有毒性,而是让药物产生的毒性在可接受剂量范围内,使得肿瘤组织或肿瘤细胞能够获得足够的有效药物暴露,同时关键正常组织尚未达到不可耐受的损伤水平。判断这一点,需要回答 3 个问题:第一,靶抗原在目标肿瘤和关键正常组织之间的差异,是否足以形成有意义的组织暴露差异。已有关于 ADC 靶抗原可靶向性的综述强调,靶点评价不能只看肿

瘤阳性率,还应同时考虑正常组织表达、膜定位、内吞和肿瘤选择性^[4]。第二,ADC 靶点与药物设计不仅要考虑抗原表达水平,还需评估 ADC 在肿瘤组织内的渗透、分布和载荷局部扩散能力,以判断其是否能够在覆盖异质性肿瘤细胞的同时保持可接受的正常组织毒性风险。ADC 靶向人表皮生长因子受体 2(HER2)的肿瘤组织分布研究表明,血管周围分布、结合位点屏障和旁观者效应会共同影响 ADC 穿透和肿瘤覆盖^[5]。第三,临床剂量下疗效相关暴露和毒性相关暴露之间是否存在可利用的距离。ADC 临床药理和剂量合理性研究显示,暴露-疗效和暴露-安全性分析是判断剂量方案和治疗窗的重要依据^[6]。

1 ADC 靶抗原评价:从抗原阳性到可转化治疗窗

1.1 肿瘤与正常组织表达差异

ADC 的靶点多为肿瘤相关抗原,很难达到理想状态下的只存在于肿瘤组织的高特异性抗原。在进行靶点筛选时,除了关注肿瘤组织的表达外,还需要系统评估其在关键正常组织中生理状态下的表达和分布,用来判断潜在的靶点相关非肿瘤组织毒性及其他非靶组织暴露风险。公开正常组织蛋白谱和 ADC 靶点评价研究提示,部分候选靶点在正常组织中可存在低水平或局灶性表达^[4]。因此,正常组织“低表达”并不一定排除成药的可能性,真正需要判断的是这种表达能否在临床剂量、重复给药和特定器官易感的背景下转化为不可接受毒性。若 ADC 在正常组织中发生靶抗原结合、内吞和载荷释放,则可能形成靶点相关非肿瘤组织毒性,并成为限制剂量或影响长期用药的重要因素^[2,7]。

靶点验证应把公开数据库视为早期风险筛查工具,人类蛋白质图谱(HPA)、多器官正常组织谱、单细胞/空间组学、多病灶免疫组织化学(IHC)和免疫荧光(IF)可共同识别潜在风险,但转录水平、抗体克隆、组织处理和数据稀疏性均会造成结果不一致。近期 1 项基于 UPTIDER 转移性乳腺癌尸检的队列研究,对 30 例女性患者来源的 909 份样本,

包括 749 个转移灶、64 个未经治疗原发肿瘤样本和 96 个正常组织样本, 进行 bulk RNA 测序, 系统分析了 72 个临床研究中的 ADC 相关靶抗原表达。结果显示, 在 mRNA 层面, 滋养层细胞表面抗原 2 (TROP2)、含 V-set 结构域的 T 细胞激活抑制因子 1 (VTCN1)、连接蛋白细胞黏附分子 4 (NECTIN4)、HER2 和 HER3 等靶点在转移灶中的表达高于正常组织; 其中 TROP2、VTCN1、NECTIN4 和 HER2 等靶点的部分发现获得探索性 IHC 支持, 但 HER3 等靶点的蛋白水平结果提示仍需谨慎解释^[8]。该研究还显示, 部分靶点在转移灶中的表达低于未经治疗的原发灶, 并存在一定器官部位相关异质性。这一结果表明, ADC 靶点验证不宜依赖单一病灶或单次 IHC 结果, 应结合多病灶取样、正常组织对照和蛋白水平复核, 以提高靶点风险判断和患者筛选依据的可靠性。

1.2 抗原密度、膜定位与内吞递送

抗原阳性并不等同于 ADC 能够有效递送载荷。对于 ADC 靶点而言, 靶抗原不仅需要定位于肿瘤细胞表面, 还应具备足以支持抗体结合、内吞转运和细胞内载荷累积的表达特征^[9-10]。所谓“有效递送阈值”并不是单一的抗原密度标准, 而是由抗原表面丰度、抗体亲和力、抗原更新速度、内吞效率、溶酶体转运能力, 以及 DAR、连接子稳定性和载荷效力等因素共同决定^[11]。抗原密度较高通常有利于 ADC 与肿瘤细胞结合, 但并不必然意味着更高的内吞效率或更充分的细胞内载荷释放^[12-13]。同一靶点在不同肿瘤类型中, 或被不同抗体表位识别时, 也可能呈现不同的内吞和转运特征。因此, 抗原密度只能作为靶点评价的起点, 不能单独预测 ADC 疗效; 更合理的策略是将其与抗体结合后内吞、细胞内转运、溶酶体释放和载荷效应共同评估。

德曲妥珠单抗 (T-DXd) 在 HER2 低表达乳腺癌中的疗效, 以及在既往内分泌治疗进展、未接受过转移性疾病化疗的激素受体 (HR) 阳性、HER2 低表达或 HER2 超低表达 (IHC 评分 0, 但可见膜染色) 转移性乳腺癌中的研究结果提示: 强效 T-DXd 载荷、可裂解连接子及其相关旁观者效应可能降低部分患者对 HER2 高表达状态的依赖, 但 HER2 超低表达人群结果主要来自预设探索性分析, 需限定在该研究的检测方法、入组人群和治疗线数背景下解读, 不能简单外推为所有 HER2 极低表达肿瘤均可获益^[14-15]。这并不说明低抗原密度本身足以保证

疗效, 也不意味着低表达患者毒性更低。T-DXd 相关间质性肺病/肺炎、骨髓抑制和胃肠道不良反应提示: 毒性并不由 HER2 表达水平单独决定, 其肺毒性机制尚未完全明确, 可能与连接子-载荷组合、系统暴露、抗原非依赖性摄取、组织易感性及炎症反应等多种因素有关。抗原密度评价的重点不在于寻找固定的“阳性/阴性”分界, 而在于判断在特定 ADC 分子设计下, 抗原表达是否能够转化为有效药物递送。既往研究指出, ADC 靶点评价应同时考虑抗原丰度、膜定位、内吞能力和肿瘤选择性, 而不能只依赖 IHC 阳性率^[4]。在临床阶段, 还需要结合暴露-反应和暴露-安全性分析, 判断入组阈值和给药剂量是否能够形成可利用的治疗窗^[6,16]。

1.3 空间分布、旁观者效应与动态异质性

实体瘤中 ADC 递送受到血管灌注不均、间质压力升高、细胞外基质 (ECM) 沉积、肿瘤细胞密度、坏死/缺氧区域和克隆异质性等因素影响。由于抗体相对分子质量较大, ADC 在肿瘤组织内常呈现血管周围浓度较高、远离血管区域浓度较低的梯度分布。当血管周围区域存在高密度靶抗原, 或 ADC 与靶抗原结合过快、亲和力过高时, 药物可能在近血管区域被优先捕获, 形成“结合位点屏障”, 从而限制其向远离血管的肿瘤区域继续渗透。基于 ADC 靶向 HER2 的肿瘤组织分布和旁观者效应定量研究显示, ADC 在肿瘤内的空间分布可影响药物穿透深度和异质性肿瘤细胞覆盖能力^[5]。因此, 组织分布不应被视为疗效的附属变量, 而应作为评价肿瘤有效覆盖、旁观者效应范围及邻近正常组织风险的重要指标。

旁观者效应是指 ADC 进入抗原阳性细胞后, 释放的膜通透性载荷可扩散至邻近细胞, 从而杀伤抗原低表达或阴性肿瘤细胞的现象。该效应通常与可裂解连接子、载荷膜通透性、细胞内释放效率以及肿瘤细胞空间邻近关系有关, 因此既可能弥补抗原异质性导致的杀伤不足, 也可能在特定空间位置增加邻近正常组织暴露及潜在损伤风险^[5]。

ADC 靶抗原并非静态不变的组织标志物, 其表达水平和空间分布可受到肿瘤克隆演化、治疗压力、缺氧、炎症因子、上皮-间质转化以及微环境重塑等因素影响^[17]。治疗前肿瘤组织活检显示抗原阳性, 并不必然代表所有病灶、所有时间点和所有肿瘤细胞亚群均具有稳定可及性^[18]。随着病情进展或者抗癌药物的使用导致的抗原下调、抗原脱落、内

吞转运减弱,以及抗原阳性细胞亚群比例或空间分布改变,均可能导致 ADC 有效递送不足^[19]。因此,靶抗原精准识别不应仅停留在“是否表达”,还应结合膜定位、抗体可及性、内吞转运和病灶间异质性,判断该抗原是否能够作为 ADC 稳定、有效的递送入口。

由此可见,空间分布、旁观者效应和动态异质性共同影响“抗原阳性”能否转化为“有效递送”。ADC 靶点评价的关键不只是判断肿瘤中是否存在靶抗原,而是判断药物能否在肿瘤有效区域形成足够载荷释放,同时避免载荷扩散至关键正常组织。

1.4 肿瘤微环境对 ADC 递送与安全性的影响

除肿瘤细胞膜抗原外,肿瘤微环境既可影响 ADC 在实体瘤内的分布和靶点可及性,也可能作为某些 ADC 设计的递送参照或潜在靶向对象。以胰腺癌等富基质肿瘤为例,癌相关成纤维细胞(CAF)活化和 ECM 沉积可形成致密间质屏障,影响大分子药物向肿瘤实质内扩散^[20]。需要注意的是,CAF 并非单纯的物理屏障,其不同亚群可参与基质重塑、血管调控、免疫抑制或抗肿瘤反应。因此,CAF 和 ECM 沉积对 ADC 递送的影响应结合肿瘤类型、CAF 亚群、空间位置、血管结构和药物性质具体判断,富基质状态可能限制大分子进入肿瘤实质,也可能通过改变血管、间质滞留或细胞邻近关系影响局部暴露,因此不宜简单理解为“基质越丰富,ADC 递送越差”。空间多组学研究进一步显示,肿瘤细胞、CAF、免疫细胞和基质成分在组织内并非均匀分布,而是形成不同空间邻近关系和功能区域,这提示 ADC 靶点评价不能只看平均表达水平,还应关注靶点所在的空间位置及其与血管、基质和肿瘤细胞的邻近关系^[21]。对于 ADC 而言,已有 ADC 靶向 HER2 定量研究显示,血管周围分布、结合位点屏障和肿瘤穿透不足可影响药物覆盖范围。因此,在讨论 ADC 疗效-毒性分离时,肿瘤微环境更适合作为影响递送路径、组织穿透和空间风险的重要变量,而不宜被简单理解为一定能够提高疗效的靶向对象。

然而,微环境相关靶点通常不是肿瘤特异性标志物,类似细胞状态或基质成分也可出现在炎症、创伤修复、纤维化和正常组织重塑过程中。因此,靶向微环境可能将毒性风险从肿瘤细胞抗原相关的毒性损伤转移到正常基质、血管或组织修复区域的损伤。这要求微环境靶点评价不仅关注表达强

度,还要分析其组织背景、空间位置、疾病特异性和载荷扩散范围。只有当药物富集和载荷释放主要发生在肿瘤相关微环境,而非关键正常组织的修复或纤维化区域时,微环境靶点才更可能帮助扩大 ADC 治疗窗。

2 疗效-毒性分离受限的主要机制

2.1 靶点相关非肿瘤组织毒性

靶点相关非肿瘤组织毒性是 ADC 疗效与毒性难以完全分离的核心原因之一。多数 ADC 靶抗原并非肿瘤特异性抗原,而是肿瘤相关抗原,即在肿瘤中高表达、但在部分正常组织中仍存在低水平或局灶性表达。当 ADC 识别正常组织中的同一靶抗原并发生内吞和载荷释放后,可导致靶点相关非肿瘤组织损伤,即靶点相关非肿瘤组织毒性^[2]。其风险不只取决于抗原表达强弱,还与组织易感性、抗原所在细胞类型、局部药物暴露、内吞能力以及重复给药后的累积载荷释放有关。某些正常组织即使抗原表达水平较低,也可能因再生更新快、屏障功能特殊或处于炎症或组织修复状态而更容易出现损伤,例如皮肤、黏膜、胃肠道、眼表等^[2,4]。

这一机制提示,ADC 靶点选择必须把正常组织表达谱、抗原空间位置和器官毒性表型结合起来评价。如果某种毒性能够由正常组织中的靶抗原表达解释,则提高患者入组阈值主要有助于提高获益人群比例,排除高风险人群、优化剂量和加强器官监测则可能进一步改善获益-风险比和可用治疗窗;但若临床毒性与靶抗原分布不完全一致,则需要进一步考虑抗原非依赖性摄取、连接子稳定性、游离载荷暴露以及载荷类别相关毒性等机制。由此,靶点相关非肿瘤组织毒性只能解释 ADC 安全性的一部分;当毒性谱与靶抗原分布不匹配时,还需进一步分析抗原非依赖性摄取和载荷类别相关毒性。

2.2 抗原非依赖性摄取与 ADC 分子组成相关毒性

抗原非依赖性摄取是指 ADC 未通过与靶抗原结合,仍可进入非靶细胞并造成载荷暴露。可能途径包括 Fc 受体介导的受体、清道夫受体摄取、巨胞饮、聚集体摄取以及单核吞噬细胞系统清除等。ADC 一旦进入这些细胞,可在溶酶体内降解释放载荷;若连接子血浆稳定性不足,也可在循环或组织间隙中过早释放游离载荷。因此,部分毒性并不完全对应靶抗原在正常组织中的表达分布,而可能来自 ADC 本身的体内处理方式^[22]。

影响抗原非依赖性摄取和非靶组织暴露的因

素包括 DAR、疏水性、偶联均一性、聚集体比例、Fc 段相互作用、连接子稳定性、载荷膜通透性和清除路径等^[22-23]。载荷类别和 ADC 分子组成也可影响药动力学及安全性特征^[24]，例如单甲基溴瑞他汀 E (MMAE) 类 vedotin ADC、美登素衍生物 DM4 (DM4) 相关 ADC 和拓扑异构酶 I 抑制剂载荷 ADC 可呈现不同的毒性管理重点。需要注意的是，载荷不过早脱落并不意味着 ADC 无毒性，即使连接子在循环中较为稳定，ADC 仍可能经正常组织靶抗原结合、抗原非依赖性摄取或细胞内降解释放，使载荷在非预期细胞中发挥作用^[2,25]。

与正常组织靶抗原表达相比，抗原非依赖性摄取和 ADC 组成相关毒性通常具有更大的工程化干预空间。这类风险理论上可通过提高偶联均一性、优化 DAR、降低疏水性、改善连接子血浆稳定性、减少聚集体和调节 Fc 相关摄取等方式缓解。其中，vedotin 类 ADC 的非临床研究显示，载荷类别可显著影响药动力学和安全性特征^[24]；连接子与偶联位点协同影响 ADC 稳定性和生物活性^[26]；DAR 优化研究则显示，不同 DAR 水平下 ADC 的药动力学特征和药效表现可被系统比较^[27]。进入临床阶段后，还需要结合总抗体、偶联抗体、游离载荷和代谢物的药动力学数据，以及暴露-疗效/暴露-安全性分析，判断毒性主要来自靶抗原相关暴露，还是来自 ADC 分子组成和体内处理方式^[6,16]。如果后者占主导，则通过分子工程和制剂优化降低非靶组织暴露，可能在不明显削弱肿瘤内有效释放的前提下改善治疗窗。

2.3 连接子-载荷释放与旁观者扩散

连接子-载荷组合影响 ADC 在循环中的稳定性、进入细胞后的载荷释放效率，以及释放产物的扩散能力，因此是疗效-毒性分离的关键调控环节。对于可裂解连接子，理想状态下应在血液循环中保持稳定，并在 ADC 进入靶细胞后于溶酶体环境或特定酶促条件下裂解，使载荷主要在靶细胞内释放。可裂解连接子与不可裂解连接子在循环稳定性、细胞内释放方式和旁观者效应潜力方面存在差异，因此需要根据靶点内吞能力、抗原异质性和正常组织暴露风险进行选择^[28]。若连接子血浆稳定性不足导致游离载荷提前释放，ADC 的靶向优势会被削弱，骨髓抑制、胃肠道反应、肝毒性等系统性不良反应风险可能增加；相反，若 ADC 进入细胞后载荷释放或活性代谢物形成不足，则可能导致肿瘤细胞内有效药物浓度不够，从而影响疗效。在关于

下一代 ADC 设计的研究中也强调：连接子稳定性、载荷效力、DAR 和偶联方式应共同优化，不能单独追求更强载荷^[29]。

旁观者效应外溢被认为可能增加邻近正常组织暴露和损伤风险，但直接临床证据仍相对有限，现阶段更宜作为需要验证的空间风险来讨论。可裂解连接子若释放具有膜通透性的载荷则有助于杀伤邻近抗原低表达或表达阴性肿瘤细胞，尤其适用于抗原异质性明显的实体瘤。从机制上推测，若抗原阳性细胞主要位于肿瘤内部并与低表达或抗原阴性肿瘤细胞相邻，ADC 释放的膜通透性载荷可扩散至邻近肿瘤细胞，从而在一定程度上弥补抗原异质性造成的杀伤不足；若其主要分布于肿瘤边缘、血管周围或与正常上皮交界处，则同一扩散半径可能增加正常组织损伤风险。ADC 靶向 HER2 的肿瘤组织分布研究显示，旁观者效应可在一定程度上改善异质性肿瘤覆盖，但其作用仍受血管分布、结合位点屏障和肿瘤穿透限制^[5]。旁观者效应的相关研究进一步指出，载荷膜通透性、连接子裂解方式和肿瘤微环境共同决定旁观者效应的收益与风险^[30]，连接子-载荷优化的目标不是单纯增强释放或扩散，而是根据抗原空间位置和肿瘤异质性，选择合适的连接子稳定性、载荷膜通透性和 DAR 水平。

2.4 临床毒性谱对机制判断的提示

多个已上市或处于关键临床阶段的 ADC 显示，临床获益常常需要与特征性毒性管理同步考虑。戈沙妥珠单抗靶向 TROP2 并递送 7-乙基-10-羟基喜树碱 (SN-38)，在转移性三阴性乳腺癌中改善患者预后，但中性粒细胞减少和腹泻是其临床应用中需要重点管理的不良反应^[31]；维恩妥尤单抗靶向 Nectin-4 并携带 MMAE 载荷，在晚期尿路上皮癌中显示生存获益，同时可出现严重皮肤反应、周围神经病变和高血糖等毒性^[32]；索米妥昔单抗靶向叶酸受体 α (FR α) 并偶联 DM4 载荷，在 FR α 阳性铂耐药卵巢癌中显示疗效，但眼部不良反应需要预防和监测^[33]。T-DXd 在 HER2 低表达乳腺癌中显示明确临床获益，并在既往接受内分泌治疗后进展且未接受过转移性疾病化疗的 HR 阳性、HER2 低表达或 HER2 超低表达 (IHC 0 但可见膜染色) 转移性乳腺癌研究中提示了 HER2 靶向 ADC 适用人群进一步探索的可能性，但 HER2 超低表达人群结果仍需要按探索性证据解读；其相关间质性肺病/肺炎风险也提示，适用人群扩大必须伴随严格的毒性识别、分

级处理和风险管理^[15]。

上述临床证据提示,ADC 疗效-毒性分离受限并非单一机制所致,而是由靶点相关非肿瘤组织毒性、抗原非依赖性摄取、连接子-载荷相关毒性、旁观者效应外溢、空间递送不足和人群阈值不匹配等因素共同影响,主要机制、表现及风险控制思路见表 1。

表 1 ADC 疗效-毒性分离受限的主要机制、表现与风险控制

Table 1 Major mechanisms, manifestations and risk-control strategies for limited ADC efficacy-toxicity separation			
分离受限环节	典型机制	代表性表现	风险控制思路
靶点相关非肿瘤组织毒性	正常组织低水平表达同一靶抗原	皮肤、黏膜、眼表损伤等	完善正常组织表达谱;优化入组阈值;控制亲合力/DAR
抗原非依赖性摄取	FcγR、清道夫受体、巨胞饮或集体摄取可能参与的非靶细胞进入	肝脾单核吞噬细胞系统暴露、髓系细胞或内皮细胞摄取、与靶点分布不完全一致的器官毒性	降低疏水性和聚集;优化 Fc、连接子和制剂质量
连接子-载荷相关毒性	血浆中过早释放、载荷固有毒性、连接子/偶联位点不匹配	中性粒细胞减少、腹泻、神经病变、眼毒性等	提高血浆稳定性;建立游离载荷药动学、器官专项监测和机制分层评估
旁观者效应外溢	膜通透性载荷理论上可能从抗原阳性区扩散至邻近正常组织	肿瘤边缘、血管周围或上皮交界处潜在局部损伤风险	用空间病理评估肿瘤-正常组织边界风险;调节载荷扩散半径
空间递送不足	结合位点屏障、基质屏障或血管周围滞留	肿瘤中心低暴露、疗效不足、耐药克隆残留	在机制验证基础上探索联合未偶联抗体、血管或基质调节策略;优化剂量和给药顺序
人群阈值不匹配	检测阈值、病灶异质性与真实药物递送不一致	低获益人群承受相同毒性,治疗窗收窄	动态伴随诊断;多病灶/液体活检;模型引导剂量优化

从作用路径看,图 1 可按 5 个连续节点理解:第一,ADC 必须先在肿瘤细胞或肿瘤相关结构上识别可及靶抗原;第二,药物需要经过血管外渗、组织渗透和病灶内分布,形成足够的肿瘤覆盖;第三,抗原结合后需发生内吞、溶酶体转运、连接子裂解或 ADC 降解,使载荷在目标细胞或肿瘤局部释放;第四,释放后的载

荷既可产生肿瘤杀伤和旁观者效应,也可能因局部扩散或系统暴露累及邻近正常组织;第五,最终临床表现取决于肿瘤有效暴露是否超过产生疗效所需的暴露阈值,同时关键正常组织暴露是否低于不可耐受毒性阈值。因此,作用路径强调的不是单一靶点识别事件,而是识别、递送、释放和毒性表型之间的连续转化关系。

ADC从靶抗原识别到疗效与毒性发生的关键路径

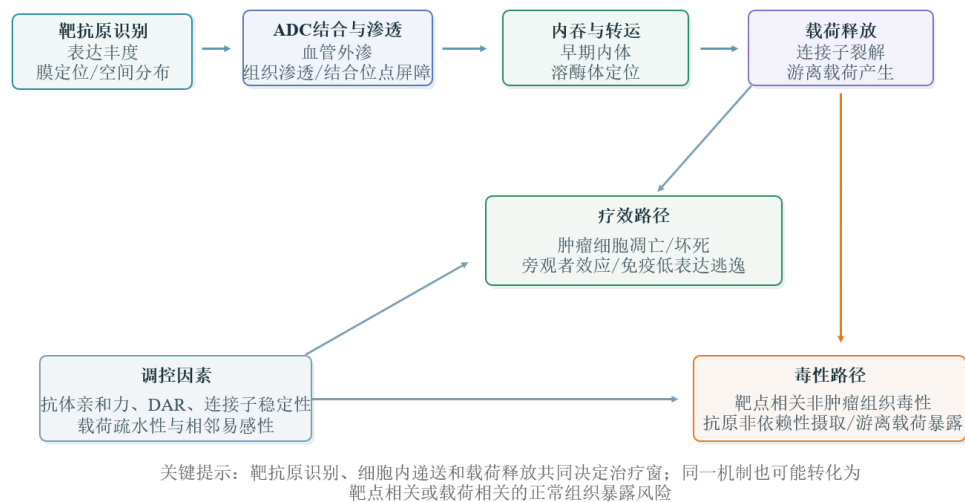


图 1 ADC 从靶抗原识别到疗效与毒性发生的关键路径

Fig. 1 Key pathway from ADC target antigen recognition to efficacy and toxicity

3 实现疗效-毒性相对分离的工程化与临床策略

3.1 提高疗效选择性而非单纯提高耐受剂量

从治疗窗角度看, 扩大 ADC 疗效-毒性距离的关键, 不只是提高最大耐受剂量, 还包括提高肿瘤识别、递送和载荷释放的选择性, 使更可能获益的人群在可耐受剂量下获得足够抗肿瘤效应。这种疗效相关选择性并非单纯由给药剂量决定, 而是由靶抗原表达水平、抗体结合和内存效率、连接子-载荷设计、旁观者效应以及患者入组阈值共同决定。换言之, 患者筛选的作用不是简单确认“靶点阳性”, 而是判断该患者的靶点表达水平、检测结果和疾病背景是否足以支持 ADC 在可耐受剂量下产生临床获益。

T-DXd 在 HER2 低表达乳腺癌中取得一定疗效的同时, 并不意味着低抗原表达本身带来更低毒性, T-DXd 相关间质性肺病/肺炎和骨髓抑制等风险仍需严密管理^[15]。索米妥昔单抗和维汀-特立妥珠单抗 (Teliso-V) 的研究则从另一角度提示, 部分 ADC 的获益人群界定依赖明确的靶点表达水平和检测方法: 前者用于 FR α 阳性卵巢癌^[33], 后者针对肝细胞生长因子受体 (c-Met) 蛋白过表达、表皮生长因子受体 (EGFR) 野生型、经治晚期非鳞非小细胞肺癌^[34]。这些结果支持: 扩大治疗窗不仅取决于 ADC 分子本身, 也取决于能否通过检测阈值和患者筛选识别更可能获益的人群。

因此, 入组阈值不应只由 IHC 阳性率决定, 而应服务于一个更具体的问题: 经该阈值筛选出的患者, 是否能够在给定 ADC 设计和给药方案下, 在较低或可耐受暴露水平下获得足够疗效。进入临床阶段后, 还需要结合暴露-疗效和暴露-安全性分析, 判断患者筛选阈值、给药剂量和毒性风险之间是否形成可利用的治疗窗^[6,16]。进一步而言, IHC 主要反映靶抗原表达水平, 难以充分说明靶点所在空间位置和药物递送路径。对于实体瘤 ADC, 病灶活检中的靶点空间分布、肿瘤细胞与血管/基质的邻近关系、CAF/ECM 状态及病灶间异质性, 均可能影响有效递送和毒性风险。不过, 这些空间病理或空间组学特征目前更多属于转化研究层面的风险分层依据, 尚不能替代经验证的伴随诊断阈值。

3.2 减少非靶组织暴露: 偶联方式、DAR 和连接子-载荷优化

当 ADC 毒性主要来自抗原非依赖性摄取、在血浆中过早释放或载荷类别本身的毒性时, 单纯调

整靶点往往不够。此时更需要从分子结构和制剂质量入手, 即通过偶联方式、DAR、连接子稳定性、亲水性和制剂质量控制, 以求减少 ADC 在低靶抗原组织或非靶组织的暴露。

位点特异性偶联和可控 DAR 减少 DAR 组分带来的疏水性增加和异常清除风险; 亲水性连接子和聚集体控制有助于降低非特异性摄取; 连接子稳定性优化则可减少循环中过早释放游离载荷。与单纯降低剂量相比, 这类工程化策略更接近机制性优化: 它们试图减少正常组织中的无效或有害暴露, 同时尽量保留肿瘤细胞内的载荷释放。vedotin 类 ADC 的非临床研究提示载荷类别和 ADC 分子组成可影响药动学和安全性特征^[24]。连接子结构、偶联位点和 DAR 之间也存在相互影响, 同一载荷在不同偶联方式下可能呈现不同稳定性、生物活性和药动学特征。

因此, 工程化优化的评价标准不应只是体外杀伤是否增强, 而应看其是否真正降低非靶组织暴露。临床前和临床阶段均应同时观察完整 ADC、偶联抗体或带载荷抗体、游离载荷、代谢物和抗药抗体等指标, 并结合毒性谱判断: 分子改动究竟是在扩大治疗窗, 还是只是改变了某一个药动学参数^[6,35]。

3.3 调节旁观者效应: 从越强越好转向空间可控

旁观者效应的优化目标不是简单增强载荷扩散, 而是根据抗原空间分布调节扩散强度。对于抗原表达不均、抗原阳性与低表达或阴性的肿瘤细胞相互邻近, 且远离关键正常组织边界的病灶, 可裂解连接子和膜通透性载荷理论上可以扩大肿瘤杀伤覆盖范围。相反, 如果抗原阳性细胞主要位于血管周围、肿瘤边缘或正常上皮交界处, 载荷释放和扩散可能增加邻近正常组织暴露, 从而使疗效和毒性更难分离。这一判断目前多依赖机制推断、空间分布研究和毒性谱对应关系, 仍需更多直接证据支持。

因此, 旁观者效应应作为可调参数, 而不是固定优势。较强旁观者效应更适合抗原异质性明显且肿瘤内空间邻近关系支持载荷局部扩散的场景; 弱旁观者效应或非旁观者型 ADC 则可能更适合抗原表达相对均一或靶点阳性区域靠近关键正常组织的场景。已有 ADC 靶向 HER2 的肿瘤组织分布研究提示, 血管周围分布、结合位点屏障和肿瘤及肿瘤基质穿透不足会影响 ADC 在实体瘤内的空间覆盖范围。调整给药策略或联合未偶联抗 HER2 抗体可能改变 ADC 分布, 但这一结果仍需结合具体药

物和肿瘤类型理解^[5,36]。

这一策略的验证重点不应被简单评价为“越强越好”，而应结合抗原阳性细胞与阴性克隆、血管、基质和正常组织边界的空间分布，以及载荷释放后毒性是否主要局限在肿瘤组织内共同判断。若缺乏空间证据，仅凭“旁观者效应”不能证明治疗窗的扩大。

3.4 条件激活与双靶点逻辑：识别条件从单一抗原变为局部环境

条件激活 ADC 则试图利用肿瘤局部特征增强靶向特异性。其代表思路是利用肿瘤相关蛋白酶、酸性微环境或其他局部生化条件，解除抗体结合位点遮蔽或促进载荷释放，使 ADC 在肿瘤组织中更充分发挥作用，而在正常组织中保持相对低活性。条件激活 ADC 的设计理念是抗体结合位点在循环和正常组织中被遮蔽肽部分遮挡，进入富含特定蛋白酶活性的肿瘤微环境后，遮蔽结构被切除，抗原结合能力恢复^[37]。其设计目标是降低循环和正常组织中的抗原结合活性，并在肿瘤局部恢复结合能力，以期改善肿瘤与正常组织暴露比。这种药理学上有助于缓解靶点在正常组织低水平表达带来的风险。问题在于，肿瘤相关蛋白酶并非肿瘤特异，在炎症、创伤修复或纤维化组织中也可能存在活性。同时，不同肿瘤和不同病灶之间蛋白酶活性并不一致。且现有临床证据主要支持其早期安全性和初步抗肿瘤活性，尚不足以证明其激活主要发生在肿瘤局部，或已经稳定扩大治疗窗。因此，评价条件激活 ADC 时，关键不在于证明其“能被激活”，而在于确认激活是否主要发生在肿瘤局部，并且是否提高肿瘤/正常组织暴露比。

双特异性 ADC (BsADC) 则试图通过识别 2 个抗原或 2 个表位来提高肿瘤抗原特异性结合。若肿瘤细胞同时表达 2 个靶点，而关键正常组织只低表达其中一个或都不表达，此时双特异性 ADC 理论上可提高肿瘤识别特异性，双靶点识别也可能扩大对异质性肿瘤细胞群的覆盖范围，并可能影响受体聚集、内吞和溶酶体转运，但这种递送优势是否稳定存在仍需在不同靶点组合和肿瘤类型中验证。EGFR/HER3 双特异性 ADC BL-B01D1 的早期临床研究表明，该策略在实体瘤中具有一定可行性^[38-39]。但其潜在风险也需要同步评估：如果 2 个靶点在关键正常组织中存在低水平共表达，或双靶点结合增加正常组织摄取风险，则可能放大靶点相关非肿瘤组

织毒性。因此，双特异性 ADC 不能仅以“双靶点”作为安全性优势，而需要结合正常组织共表达谱、病灶内异质性、药动学/药效动力学 (PK/PD) 和剂量限制毒性综合判断。

因此，条件激活和双靶点识别不能被预设为安全性优势。较稳健的临床判断至少需要 3 类证据相互支持：一是肿瘤组织内确有局部激活，或双靶点共表达明显高于关键正常组织，而关键正常组织中相应激活条件或共表达水平不足；二是成像、组织活检或 PK/PD 数据提示肿瘤/正常组织暴露比提高，而非仅仅来自载荷效力增强或给药暴露增加；三是在推荐剂量下，暴露-疗效与暴露-安全性曲线之间存在可利用距离，且剂量限制性毒性没有抵消识别逻辑带来的选择性收益。若缺乏上述证据，这些策略更适合被表述为“有望扩大治疗窗的设计假说和早期临床方向”，而不是已经被临床证实的治疗窗解决方案。

3.5 模型引导剂量优化与早期毒性监测

在临床阶段，疗效-毒性分离更多体现为剂量和给药节律的优化。ADC 的暴露评价不能只依据给药剂量或总抗体浓度，还应同时关注完整 ADC、偶联抗体、游离载荷、代谢物和抗药抗体等指标。因此，剂量优化不能只依据最大耐受剂量，还应结合暴露-疗效和暴露-安全性关系，判断是否存在既能保留疗效又能降低严重毒性的给药区间^[6]。低剂量分次给药的吉妥珠单抗奥唑米星研究显示，在初治急性髓系白血病背景下，通过调整给药方式可在保留疗效的同时改善部分过度毒性风险，这为 ADC 剂量节律优化提供了历史例证^[40]。需要说明的是，该研究疾病背景不同，不能直接证明实体瘤 ADC 可获得同样获益。更一般地，ADC 剂量优化仍需结合暴露-疗效和暴露-安全性分析进行论证^[16]。

群体药动学模型可进一步整合群体药动学、疗效终点和不良反应数据，用于比较不同剂量、给药间隔和减量方案对治疗窗的影响^[41]。这类模型的价值不在于替代临床判断，而在于帮助识别哪些患者可能在较低暴露下获益，哪些患者更容易发生暴露相关毒性。对于实体瘤 ADC，这一点尤其重要，因为肿瘤负荷、靶点表达、既往治疗、肝肾功能和抗药抗体均可能影响药物毒性表现。

早期毒性监测则是维持实际治疗窗的另一环节。T-DXd 相关间质性肺病/肺炎是 ADC 毒性管理中的代表性问题，需要注意的是，T-DXd 相关间质

性肺病/肺炎机制尚未完全明确,可能涉及肺部细胞摄取、Fc 相关摄取、DXd 释放、炎症反应和宿主易感性等多种因素,这些机制多属于假说或间接证据支持,尚待进一步验证,因此不宜将其简单归因于单一载荷扩散机制。循环细胞游离 DNA (cfDNA) 研究提示,器官损伤标志物可能帮助更早识别肺损伤风险^[42]。对于眼部毒性,眼科基线评估和治疗期间随访可减少因不良反应导致的治疗中断^[43]。这些策略不能消除 ADC 毒性,但可通过早期发现、暂停给药、减量或延迟给药,避免毒性进展到不可耐受水平。

因此,模型引导剂量优化与早期毒性监测可把疗效-毒性分离从分子设计延伸到临床用药过程。随着临床应用经验积累,ADC 开发还需要结合预测性生物标志物、PK/PD 和剂量策略来解释疗效与毒性之间的关系^[44],即使 ADC 存在不可完全避免的不

良反应,也可能通过及时干预维持可接受的治疗强度和获益-风险平衡。

ADC 靶抗原验证不应停留在单次表达检测,而应形成从候选靶点发现、正常组织风险评估、空间异质性验证、内吞/释放/旁观者效应验证,到 PK、毒性表型、人群阈值和给药策略优化的闭环流程。图 2 中的“闭环”含义是:任一环节出现与预期不一致的结果时,都应回到相关环节重新解释其原因。例如,若肿瘤 IHC 阳性但临床疗效不足,应复核靶点空间可及性、抗原密度、内吞能力和载荷释放;若疗效存在但剂量限制性毒性过早出现,应复核正常组织表达、抗原非依赖性摄取、游离载荷暴露和给药方案。这样,靶点筛选、分子设计和临床剂量不再是彼此分离的步骤,而是共同服务于同一个问题:肿瘤有效暴露与关键正常组织毒性暴露之间是否形成可利用的治疗窗。

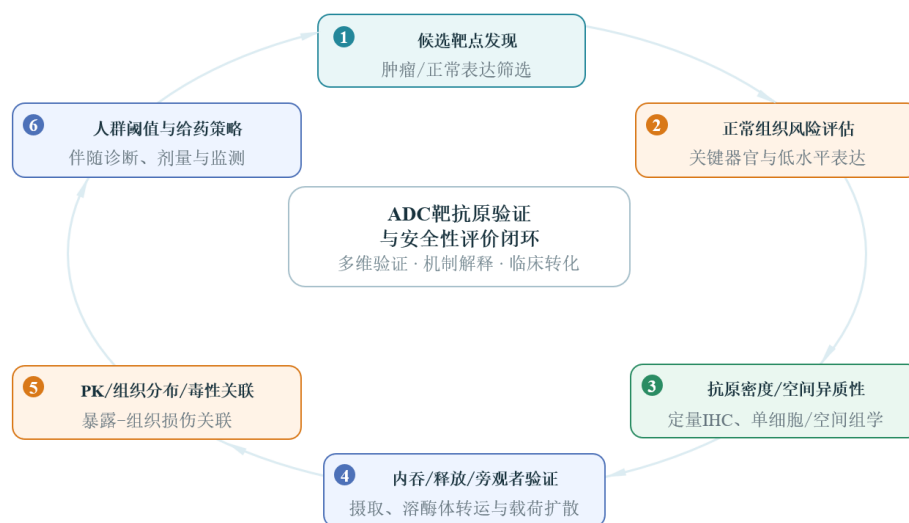


图 2 ADC 疗效-毒性分离导向的靶抗原验证与安全性评价闭环

Fig. 2 Closed-loop framework for ADC target validation and safety evaluation focused on efficacy-toxicity separation

4 疗效-毒性分离的验证路径与展望

疗效-毒性分离不能由单一检测结果证明,而应通过连续证据链验证:抗原识别、组织分布、细胞摄取、连接子裂解或 ADC 降解、载荷释放及活性代谢物形成等连续环节。上述环节既决定肿瘤细胞内载荷累积,也可能导致正常组织暴露和损伤。许多分子设计因素在提高抗肿瘤活性的同时,也可能同步增加毒性风险。因此,所谓疗效-毒性分离更应理解为治疗窗的相对扩大,即在给定剂量和人群中,肿瘤的有效暴露能够达到临床获益的范围,而

关键正常组织暴露仍处于毒性可耐受范围内^[1-2]。

判断疗效与毒性是否具有可分离性,首先要看毒性来源是否与抗肿瘤机制高度重叠。若毒性主要来自正常组织中同一靶抗原的表达,例如靶抗原在皮肤、肺、眼表、胃肠道等器官或组织中存在低水平表达,则疗效与毒性往往较难完全分离,获益-风险比的改善更多依赖于优化入组阈值、优化剂量、加强器官监测或排除高风险人群^[2,4]。相反,若毒性主要与抗原非依赖性摄取、循环中过早释放、疏水性增加、DAR 过高或聚集体形成有关,则更有可能

通过分子工程或制剂优化降低正常组织暴露。既往研究指出, ADC 可能通过 Fc 受体、清道夫受体、巨噬细胞或聚集体摄取等抗原非依赖性途径进入非靶组织^[22,25]; vedotin 类 ADC 的非临床研究显示, 载荷类别和 ADC 分子组成可影响药动学和安全性特征^[24]; 连接子与偶联位点协同影响 ADC 稳定性和生物活性, DAR 优化也可改变 ADC 的药动学和药效表现^[26-27]。因此, 对于这类毒性来源, 通过连接子-载荷工程、位点特异性偶联、DAR 优化、Fc 工程化和制剂质量控制, 可能在不明显牺牲肿瘤内有效释放的情况下降低非靶组织暴露及相关毒性风险。

在明确毒性来源后, 还需判断某一设计改动是选择性提高肿瘤有效暴露, 还是同步增加正常组织暴露和毒性风险。例如, 提高 DAR 可以增加每个抗体携带的载荷数量, 理论上增强肿瘤杀伤。但 DAR 过高也可能增加 ADC 疏水性、聚集和抗原非依赖性摄取, 从而增加正常组织毒性^[45-46]。类似地, 增强载荷膜通透性或扩大旁观者效应, 有助于杀伤抗原低表达或阴性肿瘤细胞, 但也可能使载荷扩散至邻近正常组织^[47]。若同一设计因素同时推动疗效与毒性增加, 提示二者偶合较强, 治疗窗扩大空间有限。在这种情况下, 单纯增强 ADC 分子杀伤力并不一定扩大治疗窗, 并可能同步增加正常组织毒性。因此, 需要进一步通过空间病理判断载荷扩散是否主要发生在肿瘤内部^[48], 通过患者筛选提高获益人群比例, 并通过剂量和给药间隔调整减少正常组织损伤^[49]。

进入临床阶段后, 是否存在可利用的治疗窗需要通过暴露-反应关系进一步判断。ADC 的暴露指标并不只包括总抗体浓度, 还应结合完整 ADC、游离载荷、代谢物以及抗药抗体等参数进行分析^[6]。如果疗效随暴露增加而改善, 而严重毒性在更高暴露水平才明显上升, 说明剂量、给药间隔或患者筛选仍可能进一步优化; 如果疗效获益和严重毒性出现在相近暴露范围内, 或在接近有效暴露时即出现剂量限制性毒性, 则说明该 ADC 的治疗窗较窄。美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准 ADC 的剂量论证研究也表明暴露-疗效和暴露-安全性分析已成为评价 ADC 给药方案合理性的重要依据^[16]。在这种情况下, 后续开发不宜单纯依赖增加剂量或扩大适应证, 而应重新评估 ADC 结构、连接子-载荷设计、给药方案以及更可能获益的人群。药物计量学模型可进一步用于整合药动学、疗效与毒性数

据, 辅助剂量优化和风险分层^[41]。

因此, ADC 疗效与毒性的相对分离程度, 可从 4 个层面综合判断: 第一, 靶抗原在肿瘤和正常组织之间是否存在足够大的表达差异; 第二, 靶抗原、ADC 及载荷在肿瘤内的空间分布是否有利于覆盖关键肿瘤细胞群, 且细胞毒载荷扩散是否可能累及血管周围、肿瘤边缘或邻近正常组织; 第三, 毒性是否主要由可工程化调节的抗原非依赖性摄取、连接子稳定性或载荷类别因素驱动; 第四, 临床暴露-疗效曲线和暴露-毒性曲线之间是否存在可利用的距离。若肿瘤选择性较高、空间扩散风险相对可控、主要毒性机制具有可调节性, 且疗效相关暴露与毒性相关暴露之间存在一定距离, 则 ADC 疗效与毒性更可能实现相对分离; 反之, 若靶点在关键正常组织中表达明显、旁观者效应可能外溢且缺乏空间控制、载荷相关系统毒性突出, 或有效暴露与毒性暴露高度重叠, 则治疗窗扩大难度较大。

ADC 靶抗原研究的重点正在从“寻找高表达靶点”转向“判断靶点能否形成可利用的治疗窗”。对于 ADC 而言, 靶抗原阳性只是起点, 更关键的是该靶点能否支持药物在肿瘤组织中有效递送、内吞和载荷释放, 同时避免关键正常组织暴露超过可耐受范围。未来靶点评价应更加重视抗原密度、空间位置、病灶间异质性、正常组织低水平表达和治疗过程中的动态变化, 而不应单纯依赖单次 IHC 阳性结果。

从疗效-毒性分离角度看, ADC 优化应围绕 3 个方向推进。第一, 建立更精细的靶点和人群筛选体系, 将 IHC、定量蛋白检测、空间病理学和临床暴露-反应分析结合起来, 明确哪些患者更可能在可耐受剂量下获益。第二, 优化连接子-载荷组合、DAR 和偶联方式, 尽量减少游离载荷暴露、抗原非依赖性摄取和载荷类别相关毒性。第三, 发展可控旁观者效应、条件激活 ADC 和双靶点/多靶点 ADC 等策略, 但这些新设计的价值最终仍应通过治疗窗是否扩大来判断, 而不能仅看分子形式是否更新。

总体而言, ADC 疗效与毒性很难天然、完全地分开, 但可以通过靶点选择、空间分布评价、分子工程和临床剂量策略实现相对分离。因此, ADC 靶抗原精准识别不应被理解为单一检测指标, 而应是一套以治疗窗优化为目标的综合评价流程: 前端判断靶点是否具有足够肿瘤选择性, 中端验证药物是否能够有效递送和释放载荷, 后端结合 PK/PD、毒

性表型和患者筛选确认临床可用性。围绕上述框架，ADC 靶抗原识别与疗效-毒性分离可从肿瘤/正常组织差异、抗原密度与内吞、空间位置、连接子-载荷、抗原非依赖性摄取、条件激活/多靶点以及人群阈值与剂量等维度进行综合评价。

在实际应用中，不宜为所有 ADC 设定固定通用权重，因为靶点、连接子-载荷、肿瘤类型和剂量策略不同，决定治疗窗的主导因素也会变化。更可操作的做法是采用分层整合：肿瘤/正常组织差异和关键正常组织风险属于门槛项；抗原密度、内吞和空间位置属于有效递送与风险放大项；连接子-载荷和抗原非依赖性摄取属于可工程化调节项；条件激

活/多靶点属于需要额外证明的策略项；人群阈值、剂量和暴露-反应关系则是最终临床确认项。

据此可形成实用判断规则：若门槛项显示关键正常组织存在高风险表达，或早期即出现不可管理毒性，通常提示治疗窗可能较窄，需要重新评估靶点、适应证或分子设计；若疗效相关暴露与毒性相关暴露高度重叠，即使体外杀伤强，也不能仅凭靶点阳性或载荷效力判定为宽治疗窗；只有在肿瘤选择性、空间递送、载荷释放、非靶组织暴露和临床暴露-反应数据至少形成方向一致的证据链时，才可将某一 ADC 或靶点评价为具有较可利用的疗效-毒性分离潜力。具体评价维度见表 2。

表 2 ADC 靶抗原识别与疗效-毒性分离的分层评价维度

Table 2 Stratified evaluation dimensions for ADC target antigen identification and efficacy-toxicity separation

评价维度	核心判断问题	推荐证据	对疗效-毒性分离的意义
肿瘤/正常组织差异	肿瘤组织暴露/摄取是否高于关键正常组织，而不是单纯“肿瘤阳性”	多器官正常组织谱、多病灶 IHC/IF、HPA、转录-蛋白复核	决定靶点是否具备 ADC 开发门槛
抗原密度与内吞	抗原密度、膜定位和内吞效率是否足以支持细胞内载荷累积	抗原拷贝数、内吞/溶酶体转运、细胞内载荷测定、暴露-反应模型	确定入组阈值、亲和力和 DAR 范围和给药策略
空间位置	抗原阳性细胞是否覆盖异质性肿瘤区域，且是否邻近血管、基质或正常组织边界	多重 IF/IHC、空间组学、药物/载荷分布成像、血管/基质距离分析	提示连接子类型、载荷膜通透性和给药顺序选择 ^[5]
连接子-载荷	有效释放是否主要发生于肿瘤细胞或肿瘤局部	血浆稳定性、游离载荷药动学、DAR 变化、偶联位点、组织毒性谱	优化连接子、载荷类别、偶联位点和给药间隔
抗原非依赖性摄取	肝脾、髓系细胞和内皮暴露是否成为剂量限制因素	聚集体、疏水性、Fc 受体/清道夫受体摄取、巨胞饮、肝脾单核吞噬细胞系统暴露评估	控制疏水性、偶联位点、Fc 和制剂质量
条件激活/多靶点	识别事件能否由单一表达量转向肿瘤环境或双抗原逻辑	条件激活 ADC、双特异性 ADC、肿瘤蛋白酶激活、共表达谱	可能用于正常组织低水平表达靶点的风险缓释
人群阈值与剂量	获益人群的暴露-反应曲线与毒性曲线是否可分开	伴随诊断、群体 PK、暴露-安全性、剂量调整和早期毒性监测	确定适应证、人群筛选和风险管理方案

未来研究需要在同一评价框架中整合靶点表达、空间分布、药物暴露和毒性表型，以提前判断哪些靶点、药物设计和患者人群更可能在可接受风险范围内达到预期疗效。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Colombo R, Rich J R. The therapeutic window of antibody drug conjugates: A dogma in need of revision [J]. Cancer Cell, 2022, 40(11): 1255-1263.
[2] Tarantino P, Ricciuti B, Pradhan S M, et al. Optimizing the safety of antibody-drug conjugates for patients with solid tumours [J]. Nat Rev Clin Oncol, 2023, 20(8): 558-576.

[3] 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.
[4] Ascione L, Crimini E, Trapani D, et al. Predicting response to antibody drug conjugates: A focus on antigens targetability [J]. Oncologist, 2023, 28(11): 944-960.
[5] Wei Q, Yang T, Zhu J, et al. Spatiotemporal quantification of HER2-targeting antibody-drug conjugate bystander activity and enhancement of solid tumor penetration [J]. Clin Cancer Res, 2024, 30(5): 984-997.
[6] Géraud A, Gougis P, de Nonneville A, et al. Pharmacology and pharmacokinetics of antibody-drug conjugates, where do we stand? [J]. Cancer Treat Rev, 2025, 135: 102922.
[7] Uhlén M, Fagerberg L, Hallström B M, et al. Tissue-based

- map of the human proteome [J]. *Science*, 2015, 347(6220): 1260419.
- [8] Borremans K, Pabba A, Zels G, et al. Expression of antibody-drug conjugate targets in post-mortem samples of breast cancer metastases and normal tissue [J]. *Nat Commun*, 2026, 17: 1080.
- [9] Sadekar S, Figueroa I, Tabrizi M. Antibody drug conjugates: Application of quantitative pharmacology in modality design and target selection [J]. *AAPS J*, 2015, 17(4): 828-836.
- [10] Bornstein G G. Antibody drug conjugates: Preclinical considerations [J]. *AAPS J*, 2015, 17(3): 525-534.
- [11] Hammood M, Craig A W, Leyton J V. Impact of endocytosis mechanisms for the receptors targeted by the currently approved antibody-drug conjugates (ADCs)-a necessity for future ADC research and development [J]. *Pharmaceuticals*, 2021, 14(7): 674.
- [12] Buongervino S, Lane M V, Garrigan E, et al. Antibody-drug conjugate efficacy in neuroblastoma: Role of payload, resistance mechanisms, target density, and antibody internalization [J]. *Mol Cancer Ther*, 2021, 20(11): 2228-2239.
- [13] Bussing D, Sharma S, Li Z, et al. Quantitative evaluation of the effect of antigen expression level on antibody-drug conjugate exposure in solid tumor [J]. *AAPS J*, 2021, 23(3): 56.
- [14] Modi S, Jacot W, Yamashita T, et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-low advanced breast cancer [J]. *N Engl J Med*, 2022, 387(1): 9-20.
- [15] Bardia A, Hu X C, Dent R, et al. Trastuzumab deruxtecan after endocrine therapy in metastatic breast cancer [J]. *N Engl J Med*, 2024, 391(22): 2110-2122.
- [16] Hu Q Q, Wang L J, Yang Y Q, et al. Review of dose justifications for antibody-drug conjugate approvals from clinical pharmacology perspective: A focus on exposure-response analyses [J]. *J Pharm Sci*, 2024, 113(12): 3434-3446.
- [17] 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.
- [18] Filho O M, Viale G, Stein S, et al. Impact of HER2 heterogeneity on treatment response of early-stage HER2-positive breast cancer: Phase II neoadjuvant clinical trial of T-DM1 combined with pertuzumab [J]. *Cancer Discov*, 2021, 11(10): 2474-2487.
- [19] Li B T, Michelini F, Misale S, et al. HER2-mediated internalization of cytotoxic agents in ERBB2 amplified or mutant lung cancers [J]. *Cancer Discov*, 2020, 10(5): 674-687.
- [20] Hosein A N, Brekken R A, Maitra A. Pancreatic cancer stroma: An update on therapeutic targeting strategies [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2020, 17(8): 487-505.
- [21] Yousuf S, Qiu M J, Voith von Voithenberg L, et al. Spatially resolved multi-omics single-cell analyses inform mechanisms of immune dysfunction in pancreatic cancer [J]. *Gastroenterology*, 2023, 165(4): 891-908.e14.
- [22] Nguyen T D, Bordeau B M, Balthasar J P. Mechanisms of ADC toxicity and strategies to increase ADC tolerability [J]. *Cancers*, 2023, 15(3): 713.
- [23] Tan H N, Morcillo M A, Lopez J, et al. Treatment-related adverse events of antibody drug-conjugates in clinical trials [J]. *J Hematol Oncol*, 2025, 18(1): 71.
- [24] Neff-LaFord H D, Carratt S A, Carosino C, et al. The vedotin antibody-drug conjugate payload drives platform-based nonclinical safety and pharmacokinetic profiles [J]. *Mol Cancer Ther*, 2024, 23(10): 1483-1493.
- [25] Mahalingaiah P K, Ciurlionis R, Durbin K R, et al. Potential mechanisms of target-independent uptake and toxicity of antibody-drug conjugates [J]. *Pharmacol Ther*, 2019, 200: 110-125.
- [26] Aoyama M, Tada M, Yokoo H, et al. Linker and conjugation site synergy in antibody-drug conjugates: Impacts on biological activity [J]. *Bioconjugate Chem*, 2024, 35(10): 1568-1576.
- [27] Clardy S M, Uttard A, Du B F, et al. Site-specific dolasynthen antibody-drug conjugates exhibit consistent pharmacokinetic profiles across a wide range of drug-to-antibody ratios [J]. *Mol Cancer Ther*, 2024, 23(1): 84-91.
- [28] 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.
- [29] Beck A, Goetsch L, Dumontet C, et al. Strategies and challenges for the next generation of antibody-drug conjugates [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2017, 16(5): 315-337.
- [30] Wang Y M, Cheng X, Li X, et al. Bystander effect in antibody-drug conjugates: Navigating the fine line in tumor heterogeneity [J]. *Crit Rev Oncol*, 2025, 216: 104979.
- [31] 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.
- [32] Powles T, Rosenberg J E, Sonpavde G P, et al. Enfortumab vedotin in previously treated advanced urothelial carcinoma [J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(12): 1125-1135.
- [33] Moore K N, Angelergues A, Konecny G E, et al.

- Mirvetuximab soravtansine in FR α -positive, platinum-resistant ovarian cancer [J]. *N Engl J Med*, 2023, 389(23): 2162-2174.
- [34] Camidge D R, Bar J, Horinouchi H, et al. Telisotuzumab vedotin monotherapy in patients with previously treated c-met protein-overexpressing advanced nonsquamous EGFR-wildtype non-small cell lung cancer in the phase II LUMINOSITY trial [J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42(25): 3000-3011.
- [35] Cheng M L, Li X J, Li Y, et al. Clinical pharmacokinetics and immunogenicity evaluation of a trophoblast cell surface antigen 2-targeted antibody-drug conjugate, FDA018, in patients with epithelial malignant solid tumors [J]. *Drug Metab Dispos*, 2025, 53(11): 100165.
- [36] 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.
- [37] Boni V, Fidler M J, Arkenau H T, et al. Praluzatamab ravtansine, a CD166-targeting antibody-drug conjugate, in patients with advanced solid tumors: An open-label phase I/II trial [J]. *Clin Cancer Res*, 2022, 28(10): 2020-2029.
- [38] 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.
- [39] Ma Y X, Huang Y, Zhao Y Y, et al. BL-B01D1, a first-in-class EGFR-HER3 bispecific antibody-drug conjugate, in patients with locally advanced or metastatic solid tumours: A first-in-human, open-label, multicentre, phase 1 study [J]. *Lancet Oncol*, 2024, 25(7): 901-911.
- [40] Castaigne S, Pautas C, Terré C, et al. Effect of gemtuzumab ozogamicin on survival of adult patients with de-novo acute myeloid leukaemia (ALFA-0701): A randomised, open-label, phase 3 study [J]. *Lancet*, 2012, 379(9825): 1508-1516.
- [41] Cheng X L, Ji S M, Lee Y, et al. Applications of pharmacometrics in antibody-drug conjugate development [J]. *Pharmaceutics*, 2026, 18(3): 354.
- [42] Grinshpun A, Zick A, Perri T, et al. Detection of antibody-drug conjugate-induced interstitial lung disease using circulating cell-free DNA [J]. *ESMO Open*, 2024, 9(10): 103715.
- [43] Domínguez-Llamas S, Caro-Magdaleno M, Mataix-Albert B, et al. Adverse events of antibody-drug conjugates on the ocular surface in cancer therapy [J]. *Clin Transl Oncol*, 2023, 25(11): 3086-3100.
- [44] 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.
- [45] Hamblett K J, Senter P D, Chace D F, et al. Effects of drug loading on the antitumor activity of a monoclonal antibody drug conjugate [J]. *Clin Cancer Res*, 2004, 10(20): 7063-7070.
- [46] Lyon R P, Bovee T D, Doronina S O, et al. Reducing hydrophobicity of homogeneous antibody-drug conjugates improves pharmacokinetics and therapeutic index [J]. *Nat Biotechnol*, 2015, 33(7): 733-735.
- [47] Ogitani Y, Aida T, Hagihara K, et al. DS-8201a, a novel HER2-targeting ADC with a novel DNA topoisomerase I inhibitor, demonstrates a promising antitumor efficacy with differentiation from T-DM1 [J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(20): 5097-5108.
- [48] Khera E, Dong S J, Huang H L, et al. Cellular-resolution imaging of bystander payload tissue penetration from antibody-drug conjugates [J]. *Mol Cancer Ther*, 2022, 21(2): 310-321.
- [49] Coats S, Williams M, Kebble B, et al. Antibody-drug conjugates: Future directions in clinical and translational strategies to improve the therapeutic index [J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(18): 5441-5448.

[责任编辑 刘东博]