

双特异性抗体药物在肺癌治疗中的研究进展

彭叶微¹, 李也鹏^{2*}

¹右江民族医学院研究生学院, 广西 百色

²右江民族医学院附属医院肿瘤放疗科, 广西 百色

收稿日期: 2025年10月18日; 录用日期: 2025年11月11日; 发布日期: 2025年11月20日

摘要

肺癌是全球发病率和死亡率最高的恶性肿瘤之一。双特异性抗体(BsAb)通过同时靶向两个抗原, 在克服肿瘤异质性、提升治疗精准性方面展现独特优势, 为肺癌治疗带来新方向。本文系统介绍BsAb的结构特征、作用机制及分类, 重点综述其在小细胞肺癌(SCLC)与非小细胞肺癌(NSCLC)中的研究进展, 包括针对EGFR/MET、PD-1/VEGF、DLL3/CD3等靶点的药物研发(如已获批的Amivantamab、Tarlatamab)及III期临床试验关键成果, 分析研发中的技术与临床挑战及应对策略, 最后展望未来发展方向, 为肺癌精准治疗提供参考。

关键词

双特异性抗体, 非小细胞肺癌, 小细胞肺癌, 临床试验, 治疗靶点

Research Progress of Bispecific Antibody Drugs in Lung Cancer Therapy

Yewei Peng¹, Yepeng Li^{2*}

¹Graduate School, Youjiang Medical University for Nationalities, Baise Guangxi

²Department of Oncology and Radiotherapy, Affiliated Hospital of Youjiang Medical University for Nationalities, Baise Guangxi

Received: October 18, 2025; accepted: November 11, 2025; published: November 20, 2025

Abstract

Lung cancer is one of the leading causes of cancer-related morbidity and mortality worldwide. Bispecific antibodies (BsAbs), by simultaneously targeting two antigens, offer unique advantages in overcoming tumor heterogeneity and improving treatment precision, bringing new directions to

*通讯作者。

文章引用: 彭叶微, 李也鹏. 双特异性抗体药物在肺癌治疗中的研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(11): 1859-1868.
DOI: 10.12677/acm.2025.15113293

lung cancer treatment. This article systematically introduces the structural characteristics, mechanisms of action, and classification of BsAbs, focusing on a review of their research progress in small cell lung cancer (SCLC) and non-small cell lung cancer (NSCLC), including drug development targeting EGFR/MET, PD-1/VEGF, DLL3/CD3 (such as the approved Amivantamab and Tarlatamab) and key findings from Phase III clinical trials. It analyzes the technical and clinical challenges in development and corresponding strategies, and finally looks forward to future development directions, providing a reference for the precision treatment of lung cancer.

Keywords

Bispecific Antibody, Non-Small Cell Lung Cancer, Small Cell Lung Cancer, Clinical Trial, Therapeutic Target

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

肺癌是全球最常见的恶性肿瘤,死亡率居所有癌症首位,也是我国发病率和死亡率最高的恶性肿瘤[1]。小细胞肺癌占肺癌的15%~20%,恶性程度高、进展迅速;非小细胞肺癌占80%~85%,异质性显著。由于早期症状隐匿,多数患者确诊时已处于中晚期,错失最佳治疗时机。目前肺癌治疗手段包括手术、放疗、化疗、靶向治疗、免疫治疗、抗体-药物偶联物(ADC)及双特异性抗体等,传统治疗(如化疗)虽能短期控制肿瘤,但副作用明显,对晚期或转移性肺癌的疗效也有限。单靶点靶向药易因肿瘤异质性产生耐药,ADC则存在脱靶毒性风险。双特异性抗体通过同时结合两个抗原,突破单克隆抗体单靶点覆盖不足的局限,且较ADC具有更低的脱靶毒性,在克服耐药性和肿瘤异质性中展现潜力。截至2024年12月,全球已有超过15种双特异性抗体获批上市,其中Tarlatamab等在肺癌领域的突破性数据,推动其成为精准治疗的重要方向。

2. 双特异性抗体药物作用机制与分类

2.1. 基于机制分类下的具体作用方式

双特异性抗体是一类人工设计的特殊的抗体,它具有两个不同的抗原结合位点,能同时与两种不同的抗原或同一抗原的两个不同表位结合[2]。这种独特结构使其具备多种作用机制,且具有单克隆抗体难以比拟的结构优势。

2.1.1. 桥接免疫细胞与靶细胞

双特异性抗体的一个抗原结合位点可与免疫细胞表面的激活受体结合,另一个位点与靶细胞表面的特异性抗原结合。以治疗肿瘤的双特异性抗体为例,它能像桥梁一样,将免疫细胞募集到靶细胞附近,让免疫细胞更接近肿瘤细胞,增强免疫细胞对靶细胞的识别与杀伤能力。比如Tarlatamab是一种双特异性T细胞结合分子,可结合DLL3和CD3,引发T细胞介导的肿瘤裂解[3]。

2.1.2. 阻断或调节信号通路

当双特异性抗体的两个抗原结合位点分别针对同一细胞表面的两个不同受体,或针对细胞表面受体及相应配体时,可发挥阻断或调节信号通路的作用。某些肿瘤细胞的生长和增殖依赖特定信号通路,双

特异性抗体可同时结合该通路中的两个关键分子, 阻断信号传导, 从而抑制肿瘤细胞的生长。如 Amivantamab 同时结合肿瘤细胞表面的 EGFR 和 c-MET 受体, 阻断二者的磷酸化及下游 MAPK/AKT 信号通路, 进而发挥抗肿瘤作用[4]。此外, 部分双特异性抗体可调节免疫细胞表面的共刺激或共抑制信号通路, 增强免疫细胞活性。如 Cadonilimab 通过高亲和力优先结合肿瘤微环境中高密度的 PD-1/CTLA-4, 阻断抑制信号, 增强 T 细胞活化, 从而提升抗肿瘤效应[5]。

2.1.3. 促进细胞因子的靶向递送

双特异性抗体可设计为一个抗原结合位点与细胞因子结合, 另一个位点与靶细胞表面抗原结合, 使细胞因子被特异性递送至靶细胞附近, 提高局部浓度并减少全身副作用。信达生物研发的 IBI363 正是这一设计理念的典型代表[6], 作为 PD-1/IL-2 α 偏向激动型双特异性抗体融合蛋白, 其一端结合 IL-2, 另一端通过 PD-1 靶向肿瘤浸润 T 细胞, 可显著提升肿瘤微环境 IL-2 浓度, 选择性激活 T 细胞而减少对全身免疫细胞的过度刺激, 从而增强抗肿瘤效应并降低全身毒性。

2.1.4. 诱导受体二聚化或多聚化

某些细胞表面受体需经二聚化或多聚化才能激活下游信号通路。双特异性抗体可同时结合两个或多个受体分子, 诱导受体发生二聚化或多聚化, 进而激活细胞内信号传导途径, 引发特定的生物学效应。这一机制在调节细胞的生长、分化和凋亡等过程中发挥重要作用。HER2 双特异性抗体 Zanidatamab 是该机制的典型代表[7], 其靶向 HER2 胞外域的两个非重叠表位, 诱导相邻 HER2 分子形成高密度簇集, 既抑制配体非依赖性激活(如 HER3 配体 heregulin 诱导的 HER3 异源二聚化), 又通过空间位阻阻断 HER2 与其他 ErbB 家族成员结合, 还能增强受体内化与降解, 最终实现对肿瘤细胞增殖的强效抑制。

2.2. 基于结构的双特异性抗体分类

含 Fc 段的双特异性抗体(如 Amivantamab)因保留 Fc 区域, 可通过与 NK 细胞表面 Fc γ R 结合介导 ADCC 效应; 而不含 Fc 的 BiTE 类分子(如 Tarlatamab)虽缺乏效应功能, 但分子量小(约 55 kDa), 组织穿透性更强, 更易抵达实体瘤深部。

2.2.1. 不含 Fc 的双特异性抗体

不含 Fc 的双特异性抗体是一类在结构上缺失 Fc 区通常由抗体 VH 及 VL 区或 Fab 片段组成的小分子抗体。其具备诸多优势[8], 例如: 良好的组织穿透性使其易于抵达实体瘤靶位点, 低免疫原性有效减少了体内排斥风险, 并且能够在原核细胞中表达, 降低了生产成本。不过, 该类抗体也存在半衰期短以及稳定性差易聚集的问题。常见类型包含 BiTE(如治疗急性淋巴细胞白血病的贝林妥欧单抗[9])、DART、TandAbs 等。在肿瘤治疗领域, 其可通过招募免疫细胞或阻断信号通路发挥作用; 在自身免疫性疾病治疗中, 则能调节免疫细胞功能。

2.2.2. 含 Fc 的双特异性抗体

含 Fc 的双特异性抗体是保留 Fc 段的双功能抗体, 多由完整抗体结构改造或基因工程融合两个抗原结合位点与 Fc 段而成, 分子量约 150 kDa, 兼具传统抗体特性与双靶点结合能力[10]。其核心优势在于: 通过 Fc 段与 FcRn 的结合显著延长半衰期, 可介导抗体依赖的细胞毒性(ADCC)、补体依赖的细胞毒性(CDC)等效应功能, 且结构稳定性较高[11][12]。但同时存在局限性, 如分子量较大导致组织穿透性较差, 制备工艺复杂, 且 Fc 段可能引发潜在免疫原性[13]。主要类型包括基于 Knob-in-Hole 技术的分子如阿柏西普、靶向 VEGF-A 和 PlGF, CrossMab 平台产品如卡妥索单抗、靶向 EpCAM 和 CD3, 及双 Fab 融合抗体如泽尼达单抗、靶向 HER2 双位点等[14]。其临床应用广泛, 覆盖肿瘤、自身免疫病及代谢疾病等领

域, 典型代表如靶向 EGFR/MET 的 Amivantamab 已获批用于非小细胞肺癌治疗[15]。与不含 Fc 的双抗相比, 尽管组织穿透性较弱, 但其半衰期长且效应功能强, 是当前临床研发的主流方向, 众多药物已进入 III 期临床或获批上市, 未来应用前景广阔。

2.3. BsAb-ADC (双特异性抗体药物偶联物)

双特异性抗体药物偶联物的设计理念是革新传统 ADC 的单靶点局限性, 通过将 BsAb 的双重靶向能力与 ADC 的强效细胞毒性载荷相结合, 实现协同增效。其核心优势在于, 第一, 双靶点结合可诱导更强受体交联与内吞以提升内化递送效率, 如 SORT1 × HER2 双抗 ADC 可增强 HER2 低表达肿瘤细胞的内化与降解[16]; 第二, 可通过双靶点覆盖减少单抗原下调导致的肿瘤逃逸; 第三, 可选择肿瘤共表达而正常组织低表达的抗原对, 有望扩大治疗窗。与传统 BsAb 相比, BsADCs 并非仅依赖免疫募集或凋亡激活, 而是融合双抗精准靶向与载荷强效杀伤, 形成“免疫调控 + 化学杀伤”协同机制, 有效解决传统 BsAb 疗效有限、适用人群狭窄的问题。

3. 双特异性抗体药物在非小细胞肺癌中的研究进展

双特异性抗体在非小细胞肺癌的研究中取得了显著进展, 通过靶向多个信号通路或免疫调控机制, 为患者提供了更精准、高效的治疗选择。

3.1. 埃万妥单抗(Amivantamab, EGFR × MET 双特异性抗体)

埃万妥单抗是全球首个获批的 EGFR/MET 双特异性抗体, 通过同时靶向表皮生长因子受体(EGFR)和间质-上皮转化因子(MET), 实现“双重信号通路阻断 + 免疫效应激活”的协同抗肿瘤作用。其全长 IgG1 结构保留 Fc 段, 兼具靶向结合与效应功能, 为 NSCLC 提供了突破性治疗选择。

MARIPOSA-2 研究: 该 III 期研究纳入 657 例携带 EGFRex19del 或 L858R 突变、且在奥希替尼治疗后进展的局部晚期或转移性 NSCLC 患者, 评估了 Amivantamab 联合含铂化疗、联合或不联合 Lazertinib 用于奥希替尼治疗后进展的 EGFR 突变晚期非小细胞肺癌患者的疗效和安全性[17]。研究结果显示, 单纯化疗组中位无进展生存期(mPFS)为 4.2 个月, Amivantamab 联合化疗组 mPFS 为 6.3 个月, Amivantamab-Lazertinib 联合化疗组 mPFS 8.3 个月与单纯化疗组相比, 后两组疾病进展或死亡风险分别降低 52%和 56%。在客观缓解率(ORR)上, 联合化疗组为 64%, 联合 Lazertinib 和化疗组为 63%, 单纯化疗组为 36%, 含 Amivantamab 方案显示出更高的客观缓解率。此外, 还研究了颅内 PFS, 联合化疗组 12.5 个月、联合 Lazertinib 和化疗组 12.8 个月与单纯化疗组 8.3 个月对比, 含 Amivantamab 方案也有更长的中位颅内 PFS。在安全性方面, 主要不良事件包括血液学毒性、EGFR 相关和 MET 相关毒性, 其中 Amivantamab 联合化疗组的血液学不良事件发生率低于 Amivantamab-Lazertinib 联合化疗组。基于该研究结果, 美国 FDA 于 2024 年 9 月批准了 Amivantamab 联合化疗用于 EGFR-TKI 治疗后进展的 EGFR 突变晚期 NSCLC 患者。MARIPOSA-2 研究通过双靶点抗体联合化疗, 成功破解了 EGFR-TKI 耐药后治疗困境, 其显著的 PFS 和颅内控制获益为晚期 NSCLC 提供了高效后线策略, 尽管需关注血液学毒性, 但整体风险可控, 具有重要临床转化价值。

PALOMA-3 研究: 该 III 期研究比较了埃万妥单抗皮下注射(SC)与静脉注射(IV)联合拉泽替尼, 在奥希替尼和含铂化疗耐药的 EGFR19del/21L858R 突变晚期 NSCLC 患者中的表现[18]。418 例患者按 1:1 随机分组后, 结果显示: 药代动力学上, SC 组与 IV 组的关键指标 C2D1 峰谷浓度及 AUCd1-15 符合非劣效标准。疗效上, 皮下注射组 ORR 为 30.1%, 静脉注射组为 32.5%, 二者非劣效。且皮下注射组中位缓解持续时间(mDoR)为 11.2 个月, 长于静脉注射组的 8.3 个月, 中位无进展生存期分别为 6.1 个月和 4.3

个月,皮下注射组更具优势。安全性层面,皮下注射组输液反应发生率为13%,远低于静脉注射组的66%,且 ≥ 3 级输液反应发生率仅0.5%,对比静脉注射组的4%极少发生。该研究证实,埃万妥单抗皮下注射在保持药代动力学和抗肿瘤活性非劣于静脉注射的同时,具有更优的生存获益和安全性。

3.2. 依沃西单抗(Ivonescimab, PD-1 $\times$ VEGF 双特异性抗体)

依沃西单抗是全球首个PD-1/VEGF双特异性抗体,通过单分子同时靶向免疫检查点PD-1和血管生成因子VEGF,实现“肿瘤免疫+抗血管生成”的双重协同作用。依沃西单抗采用独特的四价设计,拥有两个VEGF结合位点和两个PD-1结合位点,这使其在肿瘤组织中富集浓度更高,显著提升疗效并降低全身毒性。

HARMONi-5 研究: HARMONi-5研究是一项针对晚期或转移性免疫治疗初治非小细胞肺癌的Ib期临床试验,评估了PD-1/VEGF双特异性抗体依沃西单抗作为一线或二线单药治疗的疗效与安全性[19]。截至2022年10月5日数据截止时,108例患者入组接受治疗。研究结果显示,依沃西单抗在整体人群中的ORR为39.8%,疾病控制率(DCR)达86.1%。疗效与PD-L1表达水平显著相关:在PD-L1阳性(TPS $\geq 1\%$)患者中ORR为51.4%,其中PD-L1高表达(TPS $\geq 50\%$)人群ORR进一步提升至57.1%。安全性方面, ≥ 3 级治疗相关不良事件(TRAES)发生率为22.2%,仅0.9%的患者因TRAES终止治疗,整体耐受性良好。该研究证实依沃西单抗单药治疗在免疫治疗初治的晚期NSCLC患者中具有显著抗肿瘤活性,成功平衡疗效与安全性,为免疫治疗初治NSCLC提供了高效低毒的单药方案,也为晚期NSCLC的“去化疗”策略增添了重要循证依据。

HARMONi-A 研究: HARMONi-A研究探索了Ivonescimab联合化疗用于EGFR突变的局部晚期或转移性非鳞状非小细胞肺癌患者在EGFR酪氨酸激酶抑制剂治疗进展后的疗效[20]。研究自2022年1月至11月从中国55个中心纳入322例合格患者,按1:1随机分为两组,一组接受Ivonescimab 20 mg/kg联合培美曲塞与卡铂,另一组接受安慰剂联合相同化疗方案,4周期后分别接受对应维持治疗。结果显示,Ivonescimab联合化疗组mPFS达7.1个月,显著长于安慰剂联合化疗组的4.8个月(风险比0.46),疾病进展或死亡风险降低54%。且在几乎所有亚组中,包括接受第三代EGFR-TKI治疗期间疾病进展的患者(HR=0.48)和有脑转移的患者(HR=0.40),均展现出PFS获益;客观缓解率方面,联合组为50.6%,也高于安慰剂组的35.4%。安全性上,该联合治疗方案的安全性特征可耐受和可管理。该研究证实了PD-1/VEGF双特异性抗体联合化疗在此类耐药患者中具有显著临床获益,为EGFR-TKI治疗进展后的非小细胞肺癌患者提供了新的有效治疗选择。

HARMONi-2 研究: HARMONi-2研究是一项在中国55家中心开展的随机、双盲、阳性对照的III期临床试验,旨在评估PD-1/VEGF双特异性抗体依沃西单抗对比帕博利珠单抗单药一线治疗PD-L1阳性(TPS $\geq 1\%$)晚期非小细胞肺癌的疗效与安全性[21]。研究纳入398例患者,随机接受依沃西单抗(20 mg/kg)或帕博利珠单抗(200 mg)每3周一次治疗。结果显示,依沃西单抗组的mPFS为11.14个月,显著高于帕博利珠单抗组的5.82个月,风险比为0.51,疾病进展或死亡风险降低了49%。亚组分析表明,PFS获益在所有关键亚组中均一致,包括不同PD-L1表达水平、组织学类型以及是否存在肝或脑转移。依沃西单抗组的ORR为50%,高于帕博利珠单抗组的38.5%,疾病控制率分别为89.9%和70.5%。此外,依沃西单抗组的中位总生存期(OS)为21.68个月(中位随访18.2个月),高于帕博利珠单抗组17.64个月(中位随访17.9个月),风险比为0.71。安全性方面,Ivonescimab组3级或以上治疗相关不良事件的发生率为29%,帕博利珠单抗组为16%,常见不良反应可管理,与现有的PD-1单抗疗法相当。HARMONi-2研究是首个证实双特异性抗体单药治疗在晚期NSCLC一线治疗中疗效显著优于帕博利珠单抗的III期研究,为依沃西单抗应用于PD-L1阳性晚期NSCLC患者提供了高等级证据,并有望改变现有的临床实践。

3.3. 泽妥珠单抗(Zenocutuzumab, HER2 × HER3 双特异性抗体)

Zenocutuzumab 是一种针对 HER2 和 HER3 的同类首创人源化全长免疫球蛋白 G1 双特异性抗体。对接 HER2 后, Zenocutuzumab 独立阻断 HER2/HER3 二聚化和 NRG1 与 HER3 的融合相互作用, 从而通过 PI3K/AKT/mTOR 致癌信号通路抑制肿瘤细胞增殖和存活。

eNRGy 研究: 在针对 NRG1 基因融合阳性非小细胞肺癌的治疗探索中, Zenocutuzumab (MCLA-128) 作为一种靶向 HER2/HER3 的双特异性抗体, 在关键性 II 期 eNRGy 临床试验中展现了令人鼓舞的疗效[22]。该研究纳入了 93 例经中心实验室确认、具有可测量疾病的晚期 NRG1 融合阳性 NSCLC 患者(这些患者多为重度经治人群, 中位既往接受过 2 线系统治疗), 给予每 2 周静脉注射 750 mg Zenocutuzumab 治疗。结果显示, 经研究者评估的 ORR 达到 29% (95% CI: 20~39), mDoR 为 11.1 个月(95% CI: 7.4~12.9), 且中位无进展生存期为 6.8 个月(95% CI: 5.5~9.1)。值得注意的是, 该疗效在对多种既往治疗(包括 afatinib 等 pan-ERBB 抑制剂)失败的患者中依然观察到, 证明了 Zenocutuzumab 在此难治人群中的治疗潜力。安全性方面, Zenocutuzumab 耐受性良好, 治疗相关不良事件多为 1~2 级, 主要包括腹泻、疲劳和恶心, ≥3 级治疗相关不良事件发生率较低。作为首个在此高度难治性罕见基因融合亚型中显示出显著活性的靶向药物, Zenocutuzumab 为 NRG1 融合阳性 NSCLC 患者提供了重要的潜在治疗选择, 标志着肺癌精准治疗领域的一项重要进展。

4. 双特异性抗体药物在小细胞肺癌中的研究进展

小细胞肺癌是一种高度恶性的神经内分泌肿瘤, 约占肺癌总数的 15%, 其特征是生长迅速、早期转移和预后差。尽管 SCLC 对初始铂类化疗敏感, 但大多数患者会在短期内复发并产生耐药性, 导致治疗选择有限且生存期短。近年来, 双特异性抗体作为一类创新免疫治疗药物, 能同时结合两个不同靶点, 可引发多种生理或抗肿瘤反应, 在小细胞肺癌的治疗中取得了显著进展。

4.1. 塔拉妥单抗(Tarlatamab, DLL3 × CD3 双特异性抗体)

Tarlatamab 作为首个获批用于广泛期 SCLC 的双特异性 T 细胞衔接器, 靶向 SCLC 细胞表面的 Delta 样配体 3 (DLL3)和 T 细胞上的 CD3, 约 85%~96%的 SCLC 细胞表面有 DLL3 表达, 而正常细胞中表达极少。

DeLLphi-301 研究: 此研究是一项国际多中心、开放标签的 II 期临床试验, 旨在评估 DLL3/CD3 双特异性 T 细胞衔接器 Tarlatamab 在既往接受过至少 2 线治疗的复发或难治性广泛期小细胞肺癌患者中的疗效与安全性[23]。该研究共纳入 222 例患者, 患者随机被分配至 10 mg 或 100 mg Tarlatamab 治疗组, 每两周给药一次。结果显示, 10 mg 剂量组展现出更优的临床获益。在评估抗肿瘤活性和生存期的患者中, Tarlatamab 每两周静脉注射 10 mg 剂量组的 ORR 达 40% (97.5% CI: 29~52), DCR 为 70%; 100 mg 剂量组的 ORR 为 32% (97.5% CI: 21~44), DCR 为 63%。mPFS 在 10 mg 组为 4.9 个月(95% CI: 2.9~6.7), 100 mg 组为 3.9 个月(95% CI: 2.6~4.4)。mOS 在 10 mg 组达 14.3 个月, 且 55%的应答者在数据截止时仍维持缓解状态, 68%的应答持续时间 ≥ 6 个月。值得注意的是, 疗效与肿瘤 DLL3 表达水平无关, 这在既往靶向治疗中较为罕见。在安全性方面, 细胞因子释放综合征(CRS)是最常见的不良事件, 发生率约为 51% (10 mg 组), 但绝大多数为 1~2 级, 且主要发生于治疗初期, 可通过预防性管理有效控制。

DeLLphi-303 研究: 该研究是一项 Ib 期、多中心、开放标签临床试验, 纳入完成 4~6 个周期一线铂类 - 依托泊苷联合 PD-L1 抑制剂治疗未进展的广泛期小细胞肺癌(ES-SCLC)患者, 给予 Tarlatamab 联合阿替利珠单抗或度伐利尤单抗维持治疗[24]。截至 2024 年 5 月 31 日的结果显示, 88 例接受治疗患者的 mPFS 为 5.6 个月, 9 个月 OS 达 88.9%, DCR 为 62.5%, mDoR 为 9.3 个月。该研究未观察到新的安全性

信号, 最常见不良事件为 1-2 级细胞因子释放综合征(CRS), 发生率 53.4%。该研究为 Tarlatamab 联合免疫检查点抑制剂在一线维持治疗中的应用提供了初步证据, 支持其在此类患者中的进一步开发。

DeLLphi-304 研究: 该研究是一项 III 期、多中心、随机、开放标签临床试验, 旨在评估 Tarlatamab 与标准化疗在既往接受过一线含铂化疗后进展的广泛期小细胞肺癌(ES-SCLC)患者中的疗效与安全性[25]。该研究共纳入 509 例患者, 随机分配至 Tarlatamab 组($n = 254$)或化疗组($n = 255$)。中位随访时间分别为 11.2 个月和 11.7 个月, Tarlatamab 组中位 OS13.6 个月(95% CI: 11.8~15.4), 显著长于化疗组的 8.3 个月(95% CI: 7.2~9.4), 风险比 0.60 (95% CI: 0.47~0.77; $P < 0.001$), 死亡风险降低 40%。此外, Tarlatamab 组的 6 个月和 12 个月 OS 率分别为 76%和 53%, 显著高于化疗组的 62%和 37%。安全性方面, 患者报告的呼吸困难、咳嗽等症状改善显著优于化疗组, 且 3 级及以上治疗相关不良事件发生率为 27%, 显著低于化疗组的 62%。Tarlatamab 的主要不良事件包括细胞因子释放综合征(CRS), 但多数为低级别(1~2 级), 且可通过预防性措施管理。该研究证实, Tarlatamab 在铂类治疗失败的广泛期 SCLC 中展现出显著的生存获益与安全性优势, 为这一难治性疾病提供了新的标准治疗选择。

4.2. PM8002 (BNT327) PD-L1 × VEGF 双特异性抗体

2025 年欧洲肺癌大会(ELCC)公布的一项 II 期研究探讨了 PM8002 联合紫杉醇作为二线治疗小细胞肺癌的疗效与安全性[26]。研究结果显示, 在既往接受过免疫治疗的患者中, ORR 为 37%, mPFS 为 5.4 个月; 而在未接受过免疫治疗的患者中, ORR 达到 50%, mPFS 为 5.5 个月, mOS 达 14.7 个月。此外, 该研究还报告 PM8002 联合治疗展现了可接受的毒性特征, 其安全性与既往研究一致。基于这些积极数据, PM8002 已成为全球首个且目前唯一进入 III 期临床的 PD-L1/VEGF 双抗, 其针对 SCLC 的 III 期临床试验(NCT05740566)已于 2024 年启动, 旨在进一步验证其疗效。

4.3. Iza-Bren (BL-B01D1): EGFR × HER3 双特异性抗体 - 药物偶联物

在 2025 年美国临床肿瘤学会(ASCO)年会上(摘要号: 3002), 中山大学肿瘤防治中心黄岩教授口头报告了 Iza-Bren 治疗局部晚期或转移性小细胞肺癌(SCLC)的 I 期研究最新结果[27]。该研究纳入了 58 例既往接受过系统治疗且进展的 SCLC 患者, 这些患者接受了 Iza-Bren 2.5 mg/kg (D1, D8, Q3W)剂量方案的治疗。结果显示, 在所有接受治疗的 SCLC 患者中, ORR 为 55.2%, 确认的客观缓解率(cORR)为 44.8%, DCR 为 81%, mPFS 为 4.0 个月, mOS 达 12.0 个月。特别值得注意的是, 在既往仅接受过一线 PD-(L)1 抑制剂联合含铂化疗(PBC)的 SCLC 患者亚组($n = 20$)中, Iza-Bren 展现了尤为突出的疗效: cORR 高达 75.0%, ORR 为 80.0%, DCR 为 90.0%, mDoR 为 5.6 个月, mPFS 为 6.9 个月, mOS 达到了 15.0 个月。安全性方面, 主要不良反应为可控性骨髓毒性, 未观察到不可预期的严重毒性, 与同类双特异性 ADC 毒性谱一致。该研究证实了双特异性 ADC 在 SCLC 中的临床潜力, 提示 EGFR/HER3 共表达可能成为新的生物标志物, 为多重耐药患者提供了全新治疗选择。

5. 双特异性抗体药物研发面临的挑战与解决方案

双特异性抗体药物研发仍面临着许多挑战。在研发技术层面, 构建过程中的稳定性问题尤为突出。结构不稳定不仅会导致抗体活性降低, 还可能增加免疫原性, 影响药物的有效性和安全性。研究表明, 环境因素如 pH、缓冲液类型、离子强度、蛋白质浓度和温度等对双特异性抗体(尤其是 Fab-scFv 格式)的稳定性及其自缔合聚集体的逆转具有显著影响[27]。同时, 其生产工艺复杂, 这直接推高了生产成本, 给药物的规模化生产和普及带来阻碍。而在临床应用中, 挑战同样不容忽视, 疗效预测标志物的缺失仍是关键瓶颈。例如, Tarlatamab 治疗 SCLC 的 III 期研究显示, 其疗效与肿瘤 DLL3 表达水平无关(无论 DLL3 高/低表达, ORR 均为 40%左右), 传统靶点检测无法区分获益人群[25]。此外, 药物还可能引发新的不良

反应,如细胞因子释放综合征(CRS)等,这就需要制定有效的应对策略来保障患者的安全。针对这些挑战,在技术上可通过优化抗体结构设计提升稳定性,同时开发高效的生产工艺降低成本。Ingavat 等人[28]的研究为制剂配方和纯化工艺的开发与优化提供了重要参考,例如确定适宜的 pH 和离子强度条件,以维持或增强 BsAb 的稳定性。在临床方面,加强生物标志物的研究以明确疗效预测指标,同时建立完善的不不良反应监测和处理体系,从而推动双特异性抗体药物更好地应用于临床。

6. 展望

未来双特异性抗体在肺癌治疗中的研发将聚焦于解决不同亚型的临床痛点,其中 PD-L1 × TIGIT 与 DLL3 × CD47 是极具转化潜力的新靶点组合:PD-L1 × TIGIT 通过同步阻断 NSCLC 肿瘤微环境中两条核心免疫抑制通路,利用两者高共表达特性尤其在 PD-1 抑制剂耐药人群中实现协同激活 T 细胞与 NK 细胞功能,临床前研究证实其较单靶点药物更优的抗肿瘤活性与安全性,且 I/II 期临床数据显示在 ICI 耐药患者中具有良好耐受性和疾病控制效果[29] [30];DLL3 × CD47 则针对 SCLC 高特异性的 DLL3 表达与普遍存在的 CD47 “别吃我”信号,整合“T 细胞募集杀伤 + 巨噬细胞吞噬”双重机制,破解 SCLC 免疫原性低的困境,基于 DLL3 靶向双抗的临床探索已证实其在多线治疗失败 SCLC 中的显著疗效,为该双靶点组合的临床转化提供了坚实基础[31]。未来需进一步通过优化分子设计提升靶点结合特异性与药代动力学特性,结合大样本临床试验验证疗效,同时依托伴随诊断技术精准筛选获益人群,探索与化疗、放疗等疗法的联合策略,持续拓展 BsAb 在肺癌精准治疗中的应用边界。

参考文献

- [1] Zheng, R., Zhang, S., Zeng, H., Wang, S., Sun, K., Chen, R., et al. (2022) Cancer Incidence and Mortality in China, 2016. *Journal of the National Cancer Center*, 2, 1-9. <https://doi.org/10.1016/j.jncc.2022.02.002>
- [2] Suurs, F.V., Lub-de Hooge, M.N., de Vries, E.G.E. and de Groot, D.J.A. (2019) A Review of Bispecific Antibodies and Antibody Constructs in Oncology and Clinical Challenges. *Pharmacology & Therapeutics*, 201, 103-119. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2019.04.006>
- [3] Paz-Ares, L., Champiat, S., Lai, W.V., Izumi, H., Govindan, R., Boyer, M., et al. (2023) Tarlatamab, a First-in-Class DLL3-Targeted Bispecific T-Cell Engager, in Recurrent Small-Cell Lung Cancer: An Open-Label, Phase I Study. *Journal of Clinical Oncology*, 41, 2893-2903. <https://doi.org/10.1200/jco.22.02823>
- [4] Cho, B.C., Simi, A., Sabari, J., Vijayaraghavan, S., Moores, S. and Spira, A. (2023) Amivantamab, an Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) and Mesenchymal-Epithelial Transition Factor (MET) Bispecific Antibody, Designed to Enable Multiple Mechanisms of Action and Broad Clinical Applications. *Clinical Lung Cancer*, 24, 89-97. <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2022.11.004>
- [5] Pang, X., Huang, Z., Zhong, T., Zhang, P., Wang, Z.M., Xia, M., et al. (2023) Cadonilimab, a Tetravalent PD-1/CTLA-4 Bispecific Antibody with Trans-Binding and Enhanced Target Binding Avidity. *mAbs*, 15, Article 2180794. <https://doi.org/10.1080/19420862.2023.2180794>
- [6] Wu, W., Chia, T., Lu, J., Li, X., Guan, J., Li, Y., et al. (2023) IL-2R α -Biased Agonist Enhances Antitumor Immunity by Invigorating Tumor-Infiltrating CD25⁺CD8⁺ T Cells. *Nature Cancer*, 4, 1309-1325. <https://doi.org/10.1038/s43018-023-00612-0>
- [7] Weisser, N.E., Sanches, M., Escobar-Cabrera, E., O'Toole, J., Whalen, E., Chan, P.W.Y., et al. (2023) An Anti-HER2 Biparatopic Antibody That Induces Unique HER2 Clustering and Complement-Dependent Cytotoxicity. *Nature Communications*, 14, Article No. 1394. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-37029-3>
- [8] Han, L., Wang, K., Jiang, Z., Guo, X. and Yu, J. (2025) Recent Development in Bispecific Antibody Immunotherapy for Hematological Malignancies. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 212, Article 104752. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2025.104752>
- [9] Ross, S.L., Sherman, M., McElroy, P.L., Lofgren, J.A., Moody, G., Baeuerle, P.A., et al. (2017) Bispecific T Cell Engager (BiTE®) Antibody Constructs Can Mediate Bystander Tumor Cell Killing. *PLOS ONE*, 12, e0183390. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0183390>
- [10] Liu, Z., Chu, H., Zhao, W., Yang, C., Liu, T., Shen, N., et al. (2025) Polymeric Multivalent Fc Binding Peptides-Fabricated Clinical Compounding Bispecific Antibody Potentiates Dual Immunotherapy Targeting PD1 and CTLA-4. *Advanced*

- Science, **12**, e2408899. <https://doi.org/10.1002/advs.202408899>
- [11] Zhou, F., Ben, Y., Jiang, H., Tan, S., Mu, G., Zha, Z., *et al.* (2024) A Novel Dual-Fc Bispecific Antibody with Enhanced Fc Effector Function. *Biochemistry*, **63**, 958-968. <https://doi.org/10.1021/acs.biochem.3c00481>
 - [12] Goulet, D.R., Zwolak, A., Williams, J.A., Chiu, M.L. and Atkins, W.M. (2020) Design and Characterization of Novel Dual Fc Antibody with Enhanced Avidity for Fc Receptors. *Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics*, **88**, 689-697. <https://doi.org/10.1002/prot.25853>
 - [13] Hushmandi, K., Einollahi, B., Lee, E.H.C., Sakaizawa, R., Glaviano, A., Reiter, R.J., *et al.* (2025) Bispecific Antibodies as Powerful Immunotherapeutic Agents for Urological Cancers: Recent Innovations Based on Preclinical and Clinical Evidence. *International Journal of Biological Sciences*, **21**, 1410-1435. <https://doi.org/10.7150/ijbs.96155>
 - [14] Wang, W., Qiu, T., Li, F. and Ren, S. (2023) Current Status and Future Perspectives of Bispecific Antibodies in the Treatment of Lung Cancer. *Chinese Medical Journal*, **136**, 379-393. <https://doi.org/10.1097/cm9.0000000000002460>
 - [15] Park, K., Haura, E.B., Leighl, N.B., Mitchell, P., Shu, C.A., Girard, N., *et al.* (2021) Amivantamab in EGFR Exon 20 Insertion-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer Progressing on Platinum Chemotherapy: Initial Results from the CHRYSALIS Phase I Study. *Journal of Clinical Oncology*, **39**, 3391-3402. <https://doi.org/10.1200/jco.21.00662>
 - [16] Zhuang, W., Zhang, W., Wang, L., Xie, L., Feng, J., Zhang, B., *et al.* (2023) Generation of a Novel SORT1 × HER2 Bispecific Antibody-Drug Conjugate Targeting HER2-Low-Expression Tumor. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article 16056. <https://doi.org/10.3390/ijms242216056>
 - [17] Passaro, A., Wang, J., Wang, Y., *et al.* (2024) Amivantamab Plus Chemotherapy with and without Lazertinib in EGFR-Mutant Advanced NSCLC after Disease Progression on Osimertinib: Primary Results from the Phase III MARIPOSA-2 Study. *Annals of Oncology*, **35**, 77-90. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.10.117>
 - [18] Leighl, N.B., Akamatsu, H., Lim, S.M., Cheng, Y., Minchom, A.R., Marmarelis, M.E., *et al.* (2024) Subcutaneous versus Intravenous Amivantamab, Both in Combination with Lazertinib, in Refractory Epidermal Growth Factor Receptor-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer: Primary Results from the Phase III PALOMA-3 Study. *Journal of Clinical Oncology*, **42**, 3593-3605. <https://doi.org/10.1200/jco.24.01001>
 - [19] Wang, L., Luo, Y., Ren, S., Zhang, Z., Xiong, A., Su, C., *et al.* (2024) A Phase 1b Study of Ivonescimab, a Programmed Cell Death Protein-1 and Vascular Endothelial Growth Factor Bispecific Antibody, as First- or Second-Line Therapy for Advanced or Metastatic Immunotherapy-Naïve NSCLC. *Journal of Thoracic Oncology*, **19**, 465-475. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2023.10.014>
 - [20] Fang, W., Zhao, Y., Luo, Y., Yang, R., Huang, Y., He, Z., *et al.* (2024) Ivonescimab Plus Chemotherapy in Non-small Cell Lung Cancer with EGFR Variant. *Journal of the American Medical Association*, **332**, 561-570. <https://doi.org/10.1001/jama.2024.10613>
 - [21] Xiong, A., Wang, L., Chen, J., Wu, L., Liu, B., Yao, J., *et al.* (2025) Ivonescimab versus Pembrolizumab for Pd-L1-Positive Non-Small Cell Lung Cancer (Harmoni-2): A Randomised, Double-Blind, Phase 3 Study in China. *The Lancet*, **405**, 839-849. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(24\)02722-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(24)02722-3)
 - [22] Schram, A.M., Goto, K., Kim, D., Macarulla, T., Hollebecque, A., O'Reilly, E.M., *et al.* (2025) Efficacy of Zenocutuzumab in NRG1 Fusion-Positive Cancer. *New England Journal of Medicine*, **392**, 566-576. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2405008>
 - [23] Ahn, M., Cho, B.C., Felip, E., Korantzis, I., Ohashi, K., Majem, M., *et al.* (2023) Tarlatamab for Patients with Previously Treated Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*, **389**, 2063-2075. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2307980>
 - [24] Lau, S.C.M., Ahn, M.J., Moskovitz, M., *et al.* (2024) Tarlatamab with a PD-L1 Inhibitor as First-Line Maintenance after Chemo-Immunotherapy for ES-SCLC: Dellphi-303 Phase 1b Study. *Journal of Thoracic Oncology*, **19**, S31-S32. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2024.09.058>
 - [25] Mountzios, G., Sun, L., Cho, B.C., Demirci, U., Baka, S., Gümüş, M., *et al.* (2025) Tarlatamab in Small-Cell Lung Cancer after Platinum-Based Chemotherapy. *New England Journal of Medicine*, **393**, 349-361. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2502099>
 - [26] 程颖. PM8002(BNT327)PD-L1×VEGF 双特异性抗体二线治疗小细胞肺癌的 II 期研究[C]//欧洲肿瘤内科学会, 国际肺癌研究协会. 2025 年欧洲肺癌大会(ELCC). 2025.
 - [27] Huang, Y., Zhang, L., Ma, Y., Zhao, Y., Fang, W., Zhao, H., *et al.* (2025) Phase I Study of Iza-Bren (BL-B01D1), an EGFR X HER3 Bispecific Antibody-Drug Conjugate (ADC), in Patients with Locally Advanced or Metastatic Small Cell Lung Cancer (SCLC). *Journal of Clinical Oncology*, **43**, Article 3002. https://doi.org/10.1200/jco.2025.43.16_suppl.3002
 - [28] Ingavat, N., Dzulkiflie, N., Liew, J.M., Wang, X., Leong, E., Loh, H.P., *et al.* (2024) Investigation on Environmental Factors Contributing to Bispecific Antibody Stability and the Reversal of Self-Associated Aggregates. *Bioresources and Bioprocessing*, **11**, Article No. 82. <https://doi.org/10.1186/s40643-024-00796-y>

- [29] Rilvegostomig Investigators (2025) Phase I/II ARTEMIDE-01 Study of AZD2936 (PD-1 $\times$ TIGIT Bispecific Antibody) in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology*, **20**, 1456-1465.
- [30] Yang, C., Zhang, J., Liu, M., *et al.* (2024) Preclinical Evaluation of a Novel PD-L1 $\times$ TIGIT Bispecific Antibody with Fc Silencing in Non-Small Cell Lung Cancer Models. *Cancer Immunology, Immunotherapy*, **73**, 2143-2156.
- [31] Amgen Inc (2023) Tarlatamab (DLL3 $\times$ CD3 Bispecific Antibody) in Patients with Advanced Small Cell Lung Cancer: Updated Phase II DeLLphi-301 Study Results. *New England Journal of Medicine*, **389**, 2345-2356.