

浅述Nectin4作为肿瘤靶点在诊断与治疗中的应用与挑战

刘恒¹, 肖润^{2*}, 王雪强^{2*}

¹浙江工业大学药学院, 浙江 杭州

²中国科学院杭州医学研究所, 浙江 杭州

收稿日期: 2026年1月27日; 录用日期: 2026年2月22日; 发布日期: 2026年3月2日

摘要

Nectin4是一种在多种实体瘤中异常上调的免疫球蛋白样黏附分子, 在肿瘤细胞黏附、迁移、侵袭及免疫调节中发挥重要作用, 已成为肿瘤精准诊疗的重要潜在靶点。随着分子影像学和靶向治疗技术的快速发展, 新型小分子配体与核酸适体因其分子量小、特异性高、结构易修饰、免疫原性低等优势, 在肿瘤靶向诊断与药物递送领域呈现出显著潜力。本文系统梳理了Nectin4的结构特点、信号通路及其在肿瘤中的表达与预后关联, 综述目前围绕Nectin4的诊断研究, 包括抗体及抗体偶联物、核酸适体成像探针以及小分子靶向探针的发展现状。在治疗方向上, 总结了基于Nectin4的抗体药物、适体递药系统、小分子靶向策略的应用进展, 并分析核酸适体与小分子在多维度互补下构建新型精准诊疗体系的可行性。整体来看, 核酸适体与小分子为Nectin4靶向诊疗提供了更灵活、安全且具有成像与治疗双重潜力的分子工具, 为实现肿瘤的早期识别、精准治疗和诊疗一体化奠定了重要基础。

关键词

Nectin4, 核酸适体, 小分子配体, 肿瘤靶向, 精准诊疗

Applications and Challenges of Nectin4 as a Tumor Target in Cancer Diagnosis and Therapy

Heng Liu¹, Run Xiao^{2*}, Xueqiang Wang^{2*}

¹College of Pharmaceutical Sciences, Zhejiang University of Technology, Hangzhou Zhejiang

²Hangzhou Institute of Medicine, Chinese Academy of Sciences, Hangzhou Zhejiang

Received: January 27, 2026; accepted: February 22, 2026; published: March 2, 2026

*通讯作者。

文章引用: 刘恒, 肖润, 王雪强. 浅述 Nectin4 作为肿瘤靶点在诊断与治疗中的应用与挑战[J]. 临床医学进展, 2026, 16(3): 296-307. DOI: 10.12677/acm.2026.163792

Abstract

Nectin4 is an immunoglobulin-like cell adhesion molecule that is aberrantly upregulated in various solid tumors and plays important roles in tumor cell adhesion, migration, invasion, and immune regulation, making it a potential target for precision cancer diagnosis and therapy. With the rapid development of molecular imaging and targeted therapeutic strategies, small-molecule ligands and nucleic acid aptamers have attracted increasing attention due to their small molecular size, high specificity, structural flexibility, and low immunogenicity. This review summarizes the structural characteristics and signaling functions of Nectin4, as well as its expression patterns and prognostic relevance in different malignancies. Current diagnostic approaches targeting Nectin4 are discussed, including antibody-based probes and antibody-drug conjugates, while emerging strategies involving aptamer-based imaging agents and small-molecule targeting probes are critically evaluated. In the therapeutic context, recent advances in Nectin4-directed antibody therapies are reviewed, and the potential of aptamer-mediated drug delivery and small-molecule targeting strategies is discussed. Importantly, this article emphasizes that, despite their theoretical advantages, both nucleic acid aptamers and small-molecule ligands targeting Nectin4 remain at an early stage of development, with a lack of well-characterized lead compounds representing a major bottleneck in the field. In the therapeutic context, this work summarizes the application progress of Nectin4-based antibody drugs, aptamer-mediated drug delivery systems, and small-molecule targeting strategies, and analyzes the feasibility of constructing a novel precision diagnostic and therapeutic framework through the multidimensional complementarity of nucleic acid aptamers and small molecules. Overall, nucleic acid aptamers and small molecules provide more flexible and safer molecular tools with dual imaging and therapeutic potential for Nectin4-targeted diagnosis and therapy, laying an important foundation for the future realization of early tumor detection, precision treatment, and integrated theranostics.

Keywords

Nectin4, Nucleic Acid Aptamers, Small-Molecule Ligands, Tumor Targeting, Precision Medicine

Copyright © 2026 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. 引言

在近年来的肿瘤研究中，Nectin4 因其在多种恶性肿瘤中的特异高表达而受到广泛关注[1]。Nectin4 是一种免疫球蛋白样黏附分子，与正常的生理状态相比，该分子并不具有普遍性，在如乳腺癌、膀胱癌、肺腺癌和胰腺癌等多种肿瘤中，这种免疫球蛋白样黏附分子高表达，并被证明与肿瘤的进展以及患者的不良预后存在直接相关性。

肺癌按照病理诊断和临床诊疗可分为非小细胞肺癌(NSCLC)和小细胞肺癌(SCLC)。在实体瘤治疗不断探索新靶点和精准方案的趋势下，靶向治疗逐渐成为重要方向。近年来，以酪氨酸激酶抑制剂(TKI)为主的分子靶向药物为肺癌的治疗带来了新的动力，在临床上已得到广泛使用，由于其疗效好、不良反应少等特点，在 NSCLC 治疗中取得明显疗效。

当前，Nectin4 靶向治疗已成为全球肿瘤精准医疗中一个主要探索方向。美国、日本等国已经开展了乳腺癌、膀胱癌和肺腺癌等疾病的以 Nectin4 为目标的靶向检测、免疫疗法研究。特别是以 Nectin4 为靶

点的抗体偶联药物(如抗体-药物偶联物 ADC)已经纳入了多个临床试验项目,在尿路上皮癌等疾病中显示出良好疗效和安全性[2]。我国也在近些年对 Nectin4 相关的基础研究以及转化研究持续予以关注,并在此基础上取得了一定进展,特别是在受体表达图谱、作用机制、分子成像技术、免疫结合治疗等领域都获得了一批初见规模的研究成果,但是在小分子化合物和核酸适体方面还是起步阶段[3]。

相较于传统的抗体,核酸适体具有简单合成、亲和力高、易于改造、免疫反应低等优点,能准确地定位到目标分子[4]。同时小分子配体凭借优异的组织穿透性、稳定性、代谢性等特点可对癌症进行定向治疗[5]。结合两类技术,希望能保留其特异性强、疗效高 2 个优点,使癌症诊断与药物运输的效率得以提高。因此,有必要系统梳理核酸适体和小分子靶向 Nectin4 的研究进展,以总结其在肿瘤诊断与治疗中的潜在价值。

2. Nectin4 的分子结构、信号通路与肿瘤生物学作用

2.1. Nectin4 的结构特点

Nectin4 是免疫球蛋白超家族成员,由胞外区、跨膜区与胞内尾段组成,其结构域之间形成协调作用,使该蛋白在细胞黏附调控、信号传递以及细胞极性维持中发挥重要作用。胞外区由一个 IgV 结构域和两个 IgC2 结构域组成,IgV 结构域是配体识别的关键区域,能够与 Nectin 家族其他成员形成选择性的相互作用,影响细胞间黏附与组织稳态[6]-[8]。IgC2 结构域提供稳定的折叠基础,使 Nectin4 在细胞表面的构象保持适宜的可及性,从而增强核酸适体、小分子配体和抗体类物质的结合可能性。跨膜区主要由疏水性氨基酸构成,为蛋白提供稳定的膜锚定作用,使其能够长期位于细胞表面。整体结构布局使 Nectin4 成为一种具有稳定暴露区域和明确功能结构域的跨膜受体,为其在肿瘤靶向诊疗中的应用奠定了分子基础[9],如下表 1 所示。

Table 1. Overview of the major domains and biological functions of Nectin4

表 1. Nectin4 的主要结构域及其生物学功能概述

结构域	组成特点	生物学作用
IgV 结构域	单一 IgV 折叠结构	负责编码结合特异性,调控细胞黏附
IgC2 结构域	两个 IgC2 折叠结构	稳定蛋白空间构象,提升配体可及性
跨膜区	疏水性氨基酸序列	确保蛋白稳固嵌入细胞膜
胞内区	短尾结构,可与 afadin 结合	影响细胞极性、骨架结构与信号传导

Nectin4 在肿瘤细胞中承担着调节多条关键信号通路的功能,其胞内尾段能够与 afadin 等细胞骨架调控蛋白结合,使信号在细胞膜与胞质之间形成稳定的传递路径。通过这种结构基础,Nectin4 能够影响细胞的生存、增殖和运动特性。在多类肿瘤中,Nectin4 的升高与 PI3K/AKT 通路的活跃密切相关,该通路在维持细胞生活力、增强抗凋亡能力方面具有重要作用,使肿瘤细胞在不利环境中也能保持持续生长[10]。MAPK/ERK 通路同样受到 Nectin4 的调控,这一通路 with 细胞迁移和侵袭能力直接相关,其活化可使肿瘤细胞获得更强的运动性和组织穿透能力[11]。

Nectin4 的高表达与上皮-间质转化过程存在稳定联系。上皮-间质转化可使得细胞间黏附降低,导致细胞向着间质形态转化而易于脱离原始部位,进入循环。Nectin4 对癌症免疫微环境的影响也越来越受到关注,可以调控的 Nectin4 表达改变可增加免疫细胞检测癌细胞的机会而减少被免疫细胞检测,增大癌细胞的免疫逃逸,让癌症控制在自己营造的环境之中[12]-[14]。总之 Nectin4 参与了众多的信号网络中,

其可以依托多种进程(如生长、转移、抗药性及免疫力调控)的综合作用来促进癌症向更恶性的程度发展,为基于 Nectin4 的靶向诊疗奠定了生物学基础。

2.3. Nectin4 在肿瘤中的表达趋势

Nectin4 的异常升高的趋势在许多癌症类型中均可观察到,但其在正常组织中的表达有限,导致 Nectin4 在肿瘤组织中的高表达变得尤为突出,这种表达模式的改变被认为是直接与肿瘤细胞黏附的状态、组织形态的重构以及恶性行为的增强有关[15]。特别是在乳腺癌、膀胱癌、肺腺癌、胰腺癌、胃癌等部分头颈部的肿瘤类型中, Nectin4 的增益有相同表现,并且其表达程度往往与其生长速率、侵袭深度、转移能力等密切相关。伴随肿瘤阶段的进展, Nectin4 表达数量不断增加,暗示其可能一直参与肿瘤进展过程中细胞间联系的改变、信号的失调及免疫微环境的建立[16]。

由于不同肿瘤起源位置、生物行为及其与免疫间的差异, Nectin4 的表达模式也呈现类型性的规律[17]。整理其在不同类型癌症中的表达和可能所具有的临床价值可以直观地展现这些信息,图 1 从两个角度简单描述了几种主要肿瘤,为理解后续靶向诊断与治疗研究提供更清晰的背景支持。

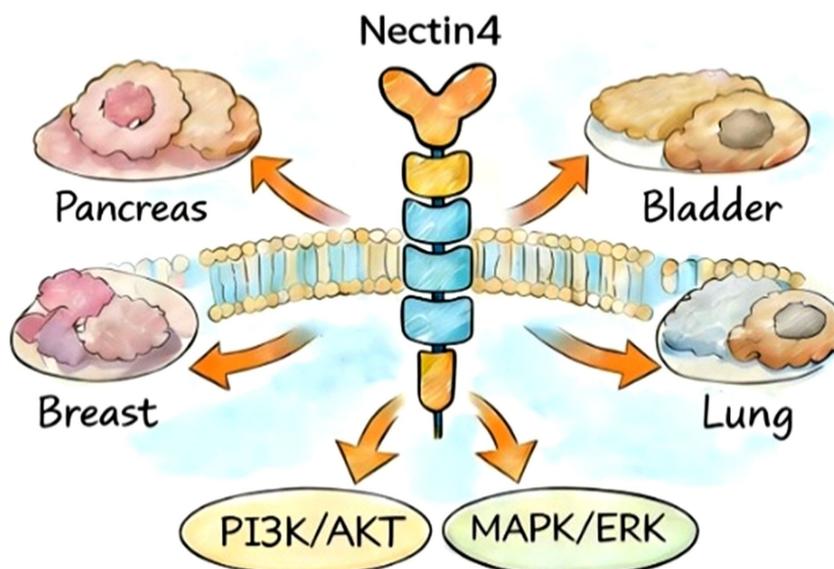


Figure 1. Downstream signaling pathways of Nectin4 and its expression characteristics in different tumors

图 1. Nectin4 的下游信号通路及其在不同肿瘤中的表达特征

2.4. Nectin4 的诊断与预后意义

由于 Nectin4 在恶性肿瘤组织中的高异质性,因此具有极佳的诊断潜力。稳定的细胞膜定位和结构特异性,使 Nectin4 是理想的成像探针、标志物和靶向检测设备的连接位点[18]。随着分子成像、精确分类和靶向显示技术的发展,越来越多的证据表明 Nectin4 在恶性肿瘤诊断中的重要性[19]。基于该靶点的成像试剂可实现恶性肿瘤内部更多位置的成像,便于寻找微病灶和隐蔽疾病。此外,由于 Nectin4 在各种皮肤源性肿瘤中表达高度一致,所以可用于辅助筛选指标以预测肿瘤发生可能性、提高传统影像学检测的灵敏度和特异性。

Nectin4 高表达的预测结果与其恶性性、转移率及预后有着直接关系, Nectin4 高表达往往意味着癌细胞运动的活跃以及较易恶变等,这也使得患者的疾病进展及生存率的风险升高。鉴于 Nectin4 在

PI3K/AKT、MAPK/ERK 以及 EMT 等多个重要途径中的作用, Nectin4 的高表达提示了细胞的极度活跃, 这进一步提示了抗性水平的提高[20]-[22]。因此, Nectin4 可以是一个很有潜在临床应用价值的预测因子, 可以帮助医生根据患者的危险度采取适宜的治疗措施、做出适宜决策, 从而实现精确诊断的目的。

3. 靶向 Nectin4 的诊断技术研究现状

3.1. 抗体和 ADC 技术

近些年, 关于 Nectin4 抗体的临床诊断方案越来越多, 主要因为 Nectin4 抗体具有高结构特异性, 而且高稳定性表达, 可以十分准确地对肿瘤内部 Nectin4 的表达进行定位。随着免疫显像技术的发展, 以抗体为中心的诊断方案不只局限在对组织的检测当中, 还逐渐扩展到了分子显像, 并且在其应用中如分子影像寿命显示、病变部位的显示、手术前评价等方面也展现了较好的应用价值[23]-[26]。

Dean 等人[27]基于 Nectin4 在多种肿瘤中高表达、而在正常成人组织中表达极低的特点, 构建了一种以 Nectin4 为靶点的免疫正电子发射断层扫描(immuno-PET)分子探针, 并开展了系统的临床前研究。该探针采用抗 Nectin4 单克隆抗体 AGS-22M6 标记放射性核素 ^{89}Zr , 用于荷瘤小鼠体内肿瘤的成像检测; 同时, 研究者还利用 ^{18}F 对该探针在食蟹猴体内的生物分布进行了评估。该研究首次实现了以 Nectin4 为靶点的分子影像探针开发, 为 Nectin4 靶向成像及相关诊疗研究提供了重要依据。这项研究中开发的新的免疫 PET 探针显示出对肝脏和骨骼病变的良好检测, 并可用于评估 Nectin4 的表达水平。

Wang 等人[28]基于 Nectin4 靶向抗体偶联药物(ADC)在临床应用中面临响应率不足与耐药挑战的现状, 系统阐释了自噬在 Nectin4-MMAE 治疗过程中的作用机制, 并提出了一种通过抑制自噬来增强其抗肿瘤效应的联合治疗新策略。该研究证实 Nectin4-MMAE 可有效内化并诱导膀胱癌细胞凋亡, 同时通过转录组学、超微结构观察及蛋白印记分析, 首次明确该药物能激活肿瘤细胞的自噬过程, 并证明此过程通过抑制 PI3K/AKT/mTOR 信号通路介导, 对癌细胞起保护作用。重要的是, 在体外细胞与体内荷瘤小鼠模型中, 联合使用自噬抑制剂(LY294002 或氯喹)均能显著增强 Nectin4-MMAE 诱导的细胞凋亡与肿瘤抑制效果, 其中联合治疗组甚至观察到肿瘤完全缓解的案例。该研究首次揭示了自噬在 Nectin4 ADC 治疗中的细胞保护性角色, 为通过联合自噬抑制剂以克服耐药、提升现有 Nectin4 靶向疗法疗效提供了关键的临床前实验依据。

Cabaud 等人[29]针对抗 Nectin4 抗体偶联药物(ADC)临床应用中出现的获得性耐药问题, 构建了一种新型的耐药临床前模型, 并揭示了一种由药物外排泵介导的耐药新机制及相应的逆转策略。该研究通过在乳腺癌荷瘤小鼠中长期施用 N41mab-vcMMAE (一种与 Enfortumab Vedotin 类似的 Nectin4 ADC), 首次成功诱导并建立了对 ADC 耐药的体内模型(ADCR)。分子机制研究表明, 耐药肿瘤及衍生细胞系中 ABCB1 基因(编码多药耐药蛋白 MDR-1/P-糖蛋白, P-gp)表达显著上调, 并伴有该基因的局部扩增, 而靶点 Nectin4 的表达与内化能力未受影响。重要的是, 在体外实验中, 使用第三代 P-gp 特异性抑制剂(如 tariquidar、elacridar 或 zosuquidar)可完全恢复耐药细胞对 N41mab-vcMMAE 的敏感性。关键的体内实验证明, N41mab-vcMMAE 与 tariquidar 的联合治疗方案不仅能有效逆转耐药、导致耐药肿瘤快速消退, 且相较于“传统化疗(多西他赛)+ tariquidar”的组合, 其全身毒性显著降低。该研究首次在体内证实, 通过联合使用 P-gp 抑制剂来克服由药物外排介导的 ADC 耐药是安全且有效的策略, 为拓展 Nectin4 靶向疗法及其他 ADC 的临床应用提供了重要的转化医学依据。

抗体偶联物(ADC)在治疗领域取得显著进展的同时, 也推动了基于 Nectin4 的诊断研究。这种新技术不仅可以被用作一种新的治疗手段, 而且可以用作其改进版本而应用于医学诊断中, 如检测肿瘤边缘、评价靶向细胞的吸收量以及追踪肿瘤治疗效果等[30]。尽管本质上 ADC 作为药物的设计是治疗驱动的,

但因为其特异性高，所以在影像学诊断中也能发挥非常有效的作用，尤其是在指导针对单一患者的 Nectin4 靶向治疗方案的制定时，或许能产生积极的影响[31]。总而言之，抗体的利用和 ADC 技术的发展为靶向 Nectin4 进行了诊断，但诸如图像速率、组织穿透深度和分子尺寸等仍是存在问题的，这些不足促使学界开始关注更小、更具灵敏度的标记物的探索[32]。

3.2. 核酸适体在 Nectin4 成像诊断中的潜力

核酸适体作为一类人工筛选获得的寡核苷酸分子，凭借其分子量较小、结构可编程性强、修饰灵活以及免疫原性低等特点，在多种肿瘤靶点的分子成像研究中显示出潜在应用价值。然而，就 Nectin4 而言，需要明确指出的是，目前公开文献中尚缺乏经过系统筛选、充分表征并被广泛验证的成熟核酸适体分子，这一事实在一定程度上限制了该方向的进一步发展。

[33]由于核酸适体较稳定的空间构象和程度更高的程序化结构，可利用化学修饰实现多种类型的成像，如荧光成像、磁共振成像及放射性标记等，在多种医疗仪器和操作环境中进行检测。核酸适体的牢固连接位点，使其在复杂的肿瘤环境中仍表现出高效识别目标的能力，有可能用于小病灶发现、微型转移或病灶复发等疾病的检测[34]。现有关于 Nectin4 的靶向成像研究主要集中于单克隆抗体及其衍生物(如抗体片段和抗体偶联物)，而针对 Nectin4 的核酸适体研究仍处于起步甚至空白阶段。尽管从理论上讲，Nectin4 胞外结构域暴露于细胞表面，具备作为适体筛选靶点的结构基础，但其是否适合通过 SELEX 技术获得高亲和力、高特异性的核酸适体，仍有待实验验证。此外，目前尚未有研究系统报道针对 Nectin4 的适体序列、结合位点、亲和力常数(或体内成像性能等关键参数)。

因此，核酸适体在 Nectin4 靶向成像中的应用更应被视为一种具有潜在价值但尚未被充分探索的研究方向。未来研究亟需围绕以下关键问题展开：其一，Nectin4 的结构特征是否有利于适体的高效筛选与稳定结合；其二，所获得适体是否能够在复杂生物环境中保持构象稳定性与结合特异性；其三，适体介导的成像信号是否在灵敏度和特异性上能够与现有抗体类探针形成互补或优势。上述问题的解决，将为核酸适体在 Nectin4 靶向成像中的实际应用奠定基础。

3.3. 小分子探针在肿瘤成像中的应用前景

由于其亲和能力的生物探针小分子在肿瘤成像有着广阔的前景，相较于体积巨大的抗体移动速度缓慢，可以在非常短的时间内渗透入肿瘤内部并且实现高效而彻底的覆盖，进而对组织形成更为清晰的成像[35]。同时其代谢方式比较确定，这决定了其在体内容易被清除，避免背景杂音干扰，让获得的图像显得直白。因为小分子的结构便于优化，所以可以对功能单元以及侧支上加贴荧光剂、放射性同位素、磁共振增强剂等，这样的话这些探针将可以匹配各种成像模式，如 PET、SPECT、荧光显像、近红外成像等。小分子与 Nectin4 的接触面积通常比较窄小，因此通过优化分子结构，可以有望提升其亲和力和特异性，让小分子探针在肿瘤复杂的微环境还能保持目标识别能力的稳定[36]。

通过深入解析 Nectin4 的结构特性及重要结合位点后，越来越多的小分子靶向 Nectin4 表面特殊顺序的氨基酸序列或重要结合槽已经研发出来。经结构优化后可提供更高的靶向精度。这些小分子由于其组织穿透性快，可成为需要实时图像环境中一种有用的选择，如手术引导、肿瘤边界、手术后随访等应用中可能产生价值[37]。此外，由于其良好的化学稳定性和装载性能，也可以方便地与其他纳米材料或医疗运输工具整合在一起，构成一种具备检测和药剂递送双重能力的平台，从而为未来的临床研究提供基本框架。在合成技术、结构模拟以及受体表征分析技术的发展下，Nectin4 小分子探针必将作为下一代最核心的癌症精准诊断平台的重要组成部分，成为提升影像分辨率和减少误诊率的重要工具[38]。

在综合考虑分子结构、组织渗透效率、标记方式和成像速度等因素后，可以对三类 Nectin4 靶向诊断

配体进行特征总结,以便从总体上对比小分子探针在不同应用场景中的优势。下表 2 对三类主要配体的基本属性进行归纳,有助于明确小分子探针对 Nectin4 成像策略的价值定位。

Table 2. Comparison of key features of Nectin4-targeted diagnostic ligands
表 2. Nectin4 靶向诊断配体的主要特征比较

配体类型	分子大小与结构特点	组织渗透性	成像速度	标记方式可塑性	在 Nectin4 成像中的潜在价值
抗体/抗体衍生物	大分子, 空间结构稳定	较弱	成像窗口较长	中等	适用于明确病灶、特异性良好
核酸适体	小分子级别, 可折叠结构	较强	成像速度快	高	信噪比高, 适合多模态平台
小分子探针	结构紧凑, 可快速扩散	很强	成像最快	高	背景低、实时性强、适合临床快速评估

4. 靶向 Nectin4 的治疗研究进展

4.1. 抗体与 ADC 的治疗机制与局限性

针对 Nectin4 的抗体治疗以其高度特异性的结合能力为基础,通过精准识别肿瘤细胞表面的 Nectin4 蛋白发挥作用。抗体在结构上能够与 Nectin4 胞外结构域形成稳定结合,使受体介导的细胞黏附、迁移及相关信号受到干扰,并通过免疫调节机制产生细胞毒性作用[39]。在结合后,抗体可引发抗体依赖的细胞介导细胞毒作用和补体依赖的细胞毒作用,使肿瘤细胞受到免疫系统攻击而发生凋亡或坏死。此外,抗体阻断 Nectin4 表面受体功能后,能够抑制部分肿瘤细胞的增殖与迁移活动,为受体高表达的肿瘤类型提供相对精确的治疗基础[40]。这种结合、阻断与免疫效应的联合作用构成了抗体治疗的主要机制,使其在特定肿瘤类型中获得应用价值。

抗体偶联药物(ADC)在抗体基础上进一步增强了肿瘤杀伤能力,其核心机制是利用抗体的靶向能力将化疗药物精准递送至肿瘤细胞内。ADC 由抗体、连接子和细胞毒药物组成,抗体部分负责引导药物识别并结合 Nectin4,连接子负责在细胞内条件下断裂,释放细胞毒药物[41]。结合后的 ADC 通过受体介导的内吞作用进入肿瘤细胞,在溶酶体环境中完成药物释放,使细胞毒剂直接与微管或 DNA 作用,从而引起细胞凋亡。由于药物释放发生在细胞内部,而非体外环境,ADC 能够在不增加系统毒性的情况下增强局部杀伤效果。此外,由于局部药物浓度较高,ADC 可在肿瘤组织表现出更强的有效性。

抗体和 ADC 通过特异性识别和精准递送形成针对 Nectin4 的治疗方案,其机制明确,靶向性突出。然而,组织渗透能力、表达水平差异及药物释放稳定性等因素共同构成了其应用中的局限,在一定程度上影响了治疗的一致性和整体效果。

4.2. 核酸适体用于药物递送的潜能

核酸适体作为结构可编程、亲和力高且免疫反应弱的功能分子,在药物递送领域展现出明显潜能。适体能够通过折叠形成稳定的三维构象,使其能够以高度特异的方式识别目标受体。在靶向 Nectin4 的应用中,适体能够通过其结合结构域实现精准识别,并借助受体介导的内吞过程进入肿瘤细胞内部。由于适体具有良好的稳定性和较高的组织渗透能力,其在药物递送中的优势十分突出。适体的分子量远小于抗体,使其在复杂组织环境中具有更灵活的移动性和更高效的细胞膜穿透能力。此外,适体可通过核酸修饰、化学尾部延伸或结构折叠强化等方式进一步提升稳定性,使其在体内循环时间和结合效率方面维

持良好表现。

在递送模式方面，核酸适体能够作为药物装载平台，通过化学偶联、链尾连接或结构嵌合的方式携带化疗药物、小分子抑制剂或新型治疗化合物。药物可以与适体直接结合，也可以利用多功能连接结构实现可控释放，在进入肿瘤细胞后完成逐步释放。由于适体能够精确定位至 Nectin4 高表达的肿瘤细胞，其所携带的治疗分子得以在局部区域累积，减少对正常组织的暴露[42]。相比传统药物递送方式，适体载药系统在减少全身毒性、提高有效剂量和控制释放时程方面具有更多优势。此外，适体的结合和内吞行为可通过化学修饰进一步增强，使其进入细胞的效率得到提高，从而使药物在目标组织内获得更集中的作用区域。

核酸适体在药物递送中的潜能主要来源于其分子结构灵活性、特异性高、修饰容易及内吞途径稳定等特点。适体与化疗药物、小分子抑制剂以及多种药物载体材料兼容，使其能够构建多类型的靶向递送体系。由于适体具备良好的生物相容性及较低免疫刺激风险，在长期治疗过程中能够减少耐受问题，并在肿瘤类型多样化的背景下维持较高的适配性。基于这些特性，核酸适体正逐步成为新型靶向治疗平台的重要组成部分，在以 Nectin4 为靶点的精准治疗研究中展现出较高的应用潜力。

4.3. 小分子靶向治疗策略

小分子靶向治疗在 Nectin4 相关研究中逐渐受到重视，其结构紧凑、组织渗透性强以及化学可调控性高的特点，使其能够在肿瘤组织中实现较为充分的分布和较快的作用速度。与抗体类药物相比，小分子具有更高的组织扩散效率和更短的体内滞留时间，在治疗过程中能够快速接触并结合肿瘤细胞表面的受体，减少因分布不均带来的治疗盲区。由于小分子可以通过精细的结构改造实现对受体关键位点的识别，其在抑制 Nectin4 参与的信号通路、干扰受体活性以及降低肿瘤细胞黏附能力等方面具有潜力。在结构优化过程中，可根据 Nectin4 的胞外域构象调整芳环结构、杂环基团或疏水性片段，使其更贴合受体结合凹槽，从而提升亲和力和选择性，并减少非特异性结合造成的毒性[43]。

为了更系统地展示小分子靶向治疗策略的构成，可以根据其结构特点、作用方式以及潜在应用方向进行归纳。下表 3 从小分子结构设计、结合模式及治疗定位等方面进行整理，以便明确不同策略在 Nectin4 靶向治疗中的适用场景。

Table 3. Small-molecule therapeutic strategies targeting Nectin4 and their characteristics

表 3. 靶向 Nectin4 的小分子治疗策略及其特点

小分子策略类型	结构特点	主要作用方式	潜在治疗定位
受体结合抑制类	芳香环或杂环结构，具有明确结合界面	竞争性阻断 Nectin4 表面结合位点	用于抑制肿瘤细胞黏附与迁移
信号干扰类小分子	结构可弯曲、与胞内通路蛋白相互作用	干扰受体的下游信号传导	用于调控肿瘤生长与侵袭通路
多功能小分子载体	可连接载药基团或金属螯合结构	靶向结合 + 药物递送	用于提高局部药物浓度与杀伤效率
脂溶性渗透加强型	高疏水性、快速穿透细胞膜	促进快速进入肿瘤组织	用于提升组织扩散速度与深度

4.4. 核酸适体 + 小分子配体的协同优势

核酸适体与小分子配体在靶向 Nectin4 的研究中分别展现出不同的分子特性与应用优势，其联合应用被认为具有潜在的互补价值。然而，需要指出的是，目前关于二者是否能够在 Nectin4 靶向体系中形成

真正意义上的“协同作用”，仍缺乏直接的结构生物学与机制性证据支持。因此，对该策略的讨论更应建立在理性推测与关键科学问题的梳理基础之上，而非将其视为已被证实的既定优势。适体能够作为高选择性的靶向模块，携带或引导小分子药物，使治疗物质在 Nectin4 高表达区域实现富集；而小分子自身具有良好的膜渗透性，可以在适体介导的细胞内化过程中更快地进入细胞内部，使递送路径更加顺畅。两者结合形成的复合结构既保持了适体识别的特异性，又利用小分子的扩散性能弥补适体进入肿瘤深部组织时的局限。通过这种复合模式，治疗分子在肿瘤组织中的分布可以更加均衡，局部药物浓度也更易提升，使整体治疗过程更具针对性与连续性。

综上所述，核酸适体与小分子配体在靶向 Nectin4 的联合应用中，理论上具备形成互补的可能性，但其是否能够实现真正的协同效应，取决于明确的结构基础与机制支撑。在现阶段，该策略更应被视为一个尚待解决的重要科学问题，而非已被证实的固有优势。这一问题的澄清不仅有助于指导后续靶向分子设计，也将为构建更合理、更高效的 Nectin4 靶向诊疗体系奠定基础。

5. Nectin4 靶向诊疗体系的整合价值与发展逻辑

Nectin4 在肿瘤研究领域的重要性不仅源自其在多种肿瘤中的高差异性表达，更源自其在诊断技术、治疗策略和靶向递送体系之间形成的高度一致性逻辑，使其能够在同一靶点框架下联结不同技术路径。这种跨平台的整合能力构成了 Nectin4 靶向诊疗体系的核心价值。Nectin4 作为膜蛋白受体，其胞外结构域暴露充分、结合界面明确，而在正常组织中表达水平较低，使其具备显著的识别差异。这种靶点分布的特殊性，使诊断探针、成像分子以及治疗药物可以在同一靶点体系下获得稳定、明确的结合位置，从而使“识别 - 定位 - 干预”的过程形成清晰的连续链条。这种链条不是简单的诊断或治疗路径，而是一种从靶点特性本身延伸出的体系化逻辑：由于靶点具有结构性可接近性与表达性稳定差异，识别阶段与干预阶段具有方向一致性，使 Nectin4 成为天然适合构建一体化靶向框架的受体。换言之，Nectin4 靶点的结构与分布特点决定了诊断与治疗不会在生物学层面出现分离，而是能够建立在同一受体基础上的连续过程，这为多平台间的协同创造了先天条件。

在这一逻辑基础上，Nectin4 能够支撑多种不同性质的靶向技术共同围绕形成一个具有组织性的诊疗体系。抗体、核酸适体和小分子配体虽然在分子量、化学性质和组织渗透能力方面存在显著差异，但它们在锁定 Nectin4 时却能够共享同一受体界面，使得不同技术并行发展而不造成靶点分散。不同技术的差异性在 Nectin4 的框架内反而表现出互补效应：抗体具有较强的结合稳定性和免疫效应基础，适用于高特异性的定位与结合；核酸适体具有结构可塑性和良好的折叠能力，其结合精度与修饰灵活性使其适合承担高选择性的识别任务；小分子配体具有更快的扩散速度和更深的组织渗透性，使其适用于细胞内部或组织深部的药物作用路径。三类技术之间并非竞争关系，而是在 Nectin4 的受体基础上形成“识别精度 - 渗透速度 - 作用方式”的互补结构，使同一靶点能支撑不同层次、不同深度的诊疗活动。这种互补并非来自技术本身，而是由 Nectin4 的受体构象、膜定位、表达模式和内吞特性共同决定，使其能够承载多类型靶向工具形成一个由外到内、由浅至深的立体诊疗网络。在这一过程中，技术间的差异性反而成为体系的优势，使诊断工具能够扩展识别范围，使治疗工具能够扩展作用层次，从而共同构建出一个更加完整的靶向诊疗结构。

在诊疗体系构建层面，Nectin4 的价值更体现在其“贯通式平台”特征。由于 Nectin4 能够在影像探针、定位技术、递送平台与治疗分子之间形成高度一致的靶点基础，诊疗过程能够在同一靶点坐标系下完成从识别到干预的闭环。诊断层面，基于核酸适体、小分子或抗体的成像工具能够在较早阶段实现 Nectin4 阳性肿瘤的认识，并对肿瘤负荷、边缘特征和受体分布进行评估；治疗层面，抗体、ADC、适体递药体系和小分子治疗分子能够基于相同的靶点定位机制进行药物释放，使药物在与成像探针相同的路

径中进入肿瘤区域；而在递送体系层面，Nectin4 的内吞行为能够进一步强化这种坐标一致性，使诊断路径与治疗路径在细胞层面保持连续性。正是这种跨层级的统一，使 Nectin4 在诊疗体系中不仅是一个受体，更是贯通多技术平台的中心节点，其本身构成了一种“结构 - 识别 - 递送 - 干预”连续链条的核心。这一链条构成了 Nectin4 靶向诊疗体系的理论基础，使其具备成为整合式靶点的潜质。

6. 结论

Nectin4 的结构特征、表达规律和生物学功能共同构成了其在肿瘤诊断与治疗中的核心价值，使其具备成为贯通识别、定位与干预全过程的关键靶点的潜力。从靶点本身的可接近性与跨肿瘤稳定表达出发，到多类靶向分子的适配性与协同机制，再到诊断与治疗路径在受体层面的连续性，Nectin4 已逐渐形成一个能够支撑多平台整合的靶向体系架构。围绕该靶点构建的抗体、核酸适体和小分子策略，使不同递送方式与作用模式在同一受体框架内得以协调，为精准化与层级化的肿瘤管理提供了方向一致且结构清晰的理论基础。

随着诊疗一体化理念的不断推进，Nectin4 作为核心靶点的临床转化潜力愈加突出。在诊断领域，基于其高选择性表达特征，可进一步用于探索更高分辨率的分子成像探针，包括与核素显像剂结合的定位策略。在治疗领域，Nectin4 的受体内吞行为为药物递送提供了天然路径，使其具备与核药治疗体系、金属螯合药物、选择性放射性配体等策略相结合的可能。未来围绕 Nectin4 的治疗形式有望从传统小分子或抗体扩展到更具能量优势的核素靶向治疗，使“识别 + 成像 + 精准杀伤”的一体化流程实现更高的生物学效能。基于核酸适体与小分子配体的协同机制，也为复合型载体、可控释放系统和深层组织递送路径的设计创造了发展空间。

总体来看，Nectin4 不仅在肿瘤诊断与治疗方面具备多维度的理论支撑，也展现出向临床转化延伸的可实现路径。其高度一致的靶点属性和结构化的技术适配能力，为未来更加精准、安全和可持续的肿瘤诊疗模式提供了坚实的基础。围绕 Nectin4 构建的靶向体系具备进一步发展的条件，有望成为推动肿瘤精准医学向更深层次演进的重要支点。

致 谢

感谢导师及课题组成员在文献梳理、研究思路和论文写作过程中提供的指导与建议。

参考文献

- [1] 陈颖, 郑蓉蓉, 李仕颖. 多肽-药物键合物用于肿瘤靶向诊疗[J]. 药学学报, 2023, 58(8): 2341-2352.
- [2] 韩永琪, 韩达, 閻谦, 等. 核酸适体药物偶联物——肿瘤精准治疗新风向[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2022, 42(9): 1176-1181.
- [3] 李鹏飞, 张帅帅, 刘明珠, 等. 核酸适体的筛选及其在养殖动物病原检测中的应用进展[J]. 水产学报, 2024, 48(8): 16-30.
- [4] 庞丽莹, 黄小龙, 朱玲玲, 等. 偶联 CD133 核酸适体的载紫杉醇 PLGA-PEG 纳米载体靶向清除 CD133 阳性肺癌干细胞[J]. 南方医科大学学报, 2022, 42(1): 26-35.
- [5] 赵卓, 王雪强. 核酸适体偶联药物的生物偶联构建技术与应用[J]. 高等学校化学学报, 2021, 42(11): 3367-3378.
- [6] 李欣, 靳莹, 江迎. 面向活体分析的核酸适体电化学生物传感研究[J]. 中国科学: 化学, 2022, 52(6): 826-836.
- [7] 罗琼, 张素云, 李娟, 等. 核酸适体在肿瘤诊治中的应用进展[J]. 现代肿瘤医学, 2021, 29(16): 2908-2912.
- [8] 朱香荣, 常珍, 祝江业, 等. 核酸适体偶联药物的合成及活性研究[J]. 中国医药生物技术, 2024, 19(2): 125-134.
- [9] 刘志伟, 童朝阳, 杜斌, 等. 四面体 DNA 核酸适体生物传感器构建方法及应用[J]. 材料导报, 2022, 36(24): 244-249.
- [10] 刘学娇, 杨帆, 刘爽, 等. 核酸适体靶向的膜蛋白识别与功能调控研究进展[J]. 高等学校化学学报, 2021, 42(11):

- 3277-3283.
- [11] 黄玲, 庄梓健, 李翔, 等. 基于核酸适体的外泌体分子识别研究进展[J]. 高等学校化学学报, 2021, 42(11): 3493-3508.
- [12] Jemal, A., Bray, F., Center, M.M., Ferlay, J., Ward, E. and Forman, D. (2011) Global Cancer Statistics. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **61**, 69-90. <https://doi.org/10.3322/caac.20107>
- [13] Phillips, J.A., Lopez-Colon, D., Zhu, Z., Xu, Y. and Tan, W. (2008) Applications of Aptamers in Cancer Cell Biology. *Analytica Chimica Acta*, **621**, 101-108. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2008.05.031>
- [14] Wu, C.W., Badreddine, J., Chang, J., Huang, Y.M., Kim, F.J., Wild, T., *et al.* (2023) Population Genetics Analysis of SLC3A1 and SLC7A9 Revealed the Etiology of Cystine Stone May Be More than What Our Current Genetic Knowledge Can Explain. *Urolithiasis*, **51**, Article No. 101. <https://doi.org/10.1007/s00240-023-01473-z>
- [15] Qi, S., Duan, N., Khan, I.M., Dong, X., Zhang, Y., Wu, S., *et al.* (2022) Strategies to Manipulate the Performance of Aptamers in SELEX, Post-SELEX and Microenvironment. *Biotechnology Advances*, **55**, Article ID: 107902. <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2021.107902>
- [16] Mayer, G. (2009) The Chemical Biology of Aptamers. *Angewandte Chemie International Edition*, **48**, 2672-2689. <https://doi.org/10.1002/anie.200804643>
- [17] Gold, L., Polisky, B., Uhlenbeck, O. and Yarus, M. (1995) Diversity of Oligonucleotide Functions. *Annual Review of Biochemistry*, **64**, 763-797. <https://doi.org/10.1146/annurev.bi.64.070195.003555>
- [18] Hermann, T. and Patel, D.J. (2000) Adaptive Recognition by Nucleic Acid Aptamers. *Science*, **287**, 820-825. <https://doi.org/10.1126/science.287.5454.820>
- [19] Patel, D. (1997) Structural Analysis of Nucleic Acid Aptamers. *Current Opinion in Chemical Biology*, **1**, 32-46. [https://doi.org/10.1016/s1367-5931\(97\)80106-8](https://doi.org/10.1016/s1367-5931(97)80106-8)
- [20] Bruno, J. (2013) A Review of Therapeutic Aptamer Conjugates with Emphasis on New Approaches. *Pharmaceuticals*, **6**, 340-357. <https://doi.org/10.3390/ph6030340>
- [21] Meng, L., Yang, L., Zhao, X., Zhang, L., Zhu, H., Liu, C., *et al.* (2012) Targeted Delivery of Chemotherapy Agents Using a Liver Cancer-Specific Aptamer. *PLOS ONE*, **7**, e33434. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0033434>
- [22] Patel, D.J. and Suri, A.K. (2000) Structure, Recognition and Discrimination in RNA Aptamer Complexes with Cofactors, Amino Acids, Drugs and Aminoglycoside Antibiotics. *Reviews in Molecular Biotechnology*, **74**, 39-60. [https://doi.org/10.1016/s1389-0352\(99\)00003-3](https://doi.org/10.1016/s1389-0352(99)00003-3)
- [23] Fang, X. and Tan, W. (2009) Aptamers Generated from Cell-SELEX for Molecular Medicine: A Chemical Biology Approach. *Accounts of Chemical Research*, **43**, 48-57. <https://doi.org/10.1021/ar900101s>
- [24] Hedden, L., O'Reilly, S., Lohrisch, C., Chia, S., Speers, C., Kovacic, L., *et al.* (2012) Assessing the Real-World Cost-Effectiveness of Adjuvant Trastuzumab in Her-2/Neu Positive Breast Cancer. *The Oncologist*, **17**, 164-171. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2011-0379>
- [25] Jayasena, S.D. (1999) Aptamers: An Emerging Class of Molecules That Rival Antibodies in Diagnostics. *Clinical Chemistry*, **45**, 1628-1650. <https://doi.org/10.1093/clinchem/45.9.1628>
- [26] Jeyakumar, A. and Younis, T. (2012) Trastuzumab for HER2-Positive Metastatic Breast Cancer: Clinical and Economic Considerations. *Clinical Medicine Insights: Oncology*, **6**, 179-187. <https://doi.org/10.4137/cmo.s6460>
- [27] Campbell, D.O., Noda, A., Verlinsky, A., Snyder, J., Fujita, Y., Murakami, Y., *et al.* (2016) Preclinical Evaluation of an Anti-Nectin4 ImmunoPET Reagent in Tumor-Bearing Mice and Biodistribution Studies in Cynomolgus Monkeys. *Molecular Imaging and Biology*, **18**, 768-775. <https://doi.org/10.1007/s11307-016-0953-x>
- [28] Wang, Y., Nan, Y., Ma, C., Lu, X., Wang, Q., Huang, X., *et al.* (2024) A Potential Strategy for Bladder Cancer Treatment: Inhibiting Autophagy to Enhance Antitumor Effects of Nectin4-MMAE. *Cell Death & Disease*, **15**, Article No. 293. <https://doi.org/10.1038/s41419-024-06665-y>
- [29] Cabaud, O., Berger, L., Crompot, E., Adélaïde, J., Finetti, P., Garnier, S., *et al.* (2022) Overcoming Resistance to Anti-Nectin4 Antibody-Drug Conjugate. *Molecular Cancer Therapeutics*, **21**, 1227-1235. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.mct-22-0013>
- [30] Harding, F.A., Stickler, M.M., Razo, J. and DuBridg, R. (2010) The Immunogenicity of Humanized and Fully Human Antibodies: Residual Immunogenicity Resides in the CDR Regions. *mAbs*, **2**, 256-265. <https://doi.org/10.4161/mabs.2.3.11641>
- [31] White, R.R., Sullenger, B.A. and Rusconi, C.P. (2000) Developing Aptamers into Therapeutics. *Journal of Clinical Investigation*, **106**, 929-934. <https://doi.org/10.1172/jci11325>
- [32] Hong, H., Goel, S., Zhang, Y. and Cai, W. (2011) Molecular Imaging with Nucleic Acid Aptamers. *Current Medicinal Chemistry*, **18**, 4195-4205. <https://doi.org/10.2174/092986711797189691>

- [33] Dougherty, C., Cai, W. and Hong, H. (2015) Applications of Aptamers in Targeted Imaging: State of the Art. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, **15**, 1138-1152. <https://doi.org/10.2174/1568026615666150413153400>
- [34] Xiang, D., Shigdar, S., Qiao, G., Wang, T., Kouzani, A.Z., Zhou, S., *et al.* (2015) Nucleic Acid Aptamer-Guided Cancer Therapeutics and Diagnostics: The Next Generation of Cancer Medicine. *Theranostics*, **5**, 23-42. <https://doi.org/10.7150/thno.10202>
- [35] Ning, Y., Hu, J. and Lu, F. (2020) Aptamers Used for Biosensors and Targeted Therapy. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **132**, Article ID: 110902. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110902>
- [36] Javaherian, S., Musheev, M.U., Kanoatov, M., Berezovski, M.V. and Krylov, S.N. (2009) Selection of Aptamers for a Protein Target in Cell Lysate and Their Application to Protein Purification. *Nucleic Acids Research*, **37**, e62. <https://doi.org/10.1093/nar/gkp176>
- [37] Bayat, P., Nosrati, R., Aliboland, M., Rafatpanah, H., Abnous, K., Khedri, M., *et al.* (2018) SELEX Methods on the Road to Protein Targeting with Nucleic Acid Aptamers. *Biochimie*, **154**, 132-155. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2018.09.001>
- [38] Wolfrum, C., Shi, S., Jayaprakash, K.N., Jayaraman, M., Wang, G., Pandey, R.K., *et al.* (2007) Mechanisms and Optimization of *in Vivo* Delivery of Lipophilic siRNAs. *Nature Biotechnology*, **25**, 1149-1157. <https://doi.org/10.1038/nbt1339>
- [39] Khan, A., Aljarbou, A.N., Aldebasi, Y.H., Allemeilam, K.S., Alsahly, M.A., Khan, S., *et al.* (2020) Fatty Acid Synthase (FASN) siRNA-Encapsulated-Her-2 Targeted Fab'-Immunoliposomes for Gene Silencing in Breast Cancer Cells. *International Journal of Nanomedicine*, **15**, 5575-5589. <https://doi.org/10.2147/ijn.s256022>
- [40] Sharma, M., El-Sayed, N.S., Do, H., Parang, K., Tiwari, R.K. and Aliabadi, H.M. (2017) Tumor-Targeted Delivery of siRNA Using Fatty acyl-CGKRK Peptide Conjugates. *Scientific Reports*, **7**, Article No. 6093. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-06381-y>
- [41] Shah, S.S., Cultrara, C.N., Kozuch, S.D., Patel, M.R., Ramos, J.A., Samuni, U., *et al.* (2018) Direct Transfection of Fatty Acid Conjugated siRNAs and Knockdown of the Glucose-Regulated Chaperones in Prostate Cancer Cells. *Bioconjugate Chemistry*, **29**, 3638-3648. <https://doi.org/10.1021/acs.bioconjchem.8b00580>
- [42] Callmann, C.E., LeGuyader, C.L.M., Burton, S.T., Thompson, M.P., Hennis, R., Barback, C., *et al.* (2019) Antitumor Activity of 1,18-Octadecanedioic Acid-Paclitaxel Complexed with Human Serum Albumin. *Journal of the American Chemical Society*, **141**, 11765-11769. <https://doi.org/10.1021/jacs.9b04272>
- [43] Plum, A., Jensen, L.B. and Kristensen, J.B. (2013) *In Vitro* Protein Binding of Liraglutide in Human Plasma Determined by Reiterated Stepwise Equilibrium Dialysis. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, **102**, 2882-2888. <https://doi.org/10.1002/jps.23648>