

乳腺癌抗体药物偶联物的临床应用和前沿进展

张英豪¹, 刘健楠², 孙萍^{2*}, 林思祥^{3*}

¹山东中医药大学第二临床医学院, 山东 烟台

²烟台毓璜顶医院肿瘤内二科, 山东 烟台

³山东中医药大学烟台附属医院肿瘤科, 山东 烟台

收稿日期: 2026年5月23日; 录用日期: 2026年6月17日; 发布日期: 2026年6月24日

摘要

乳腺癌是全球女性恶性肿瘤发病率第一的肿瘤。以往针对乳腺癌的治疗策略包括化疗、内分泌治疗、靶向治疗和放疗等, 而抗体药物偶联物(antibody-drug conjugates, ADCs)的应用为乳腺癌的治疗带来了新的治疗曙光。本文全面介绍了目前ADCs在乳腺癌各分型中的临床应用, 包括靶向HER2的德曲妥珠单抗(T-DXd)、维迪妥西单抗(RC48-ADC)以及靶向TROP2的戈沙妥珠单抗(SG)和芦康沙妥珠单抗(Sacituzumab Tirumotecan)等药物的疗效和毒副反应。此外还概述了ADC药物在乳腺癌治疗中的前沿靶点、最新研发的ADCs技术以及人工智能(AI)起到的关键作用, 以期为乳腺癌患者提供更为精准高效的诊疗策略。

关键词

抗体药物偶联物, 乳腺癌, 新型靶点, 毒性管理, 药物设计

Clinical Application and Cutting-Edge Progress of Antibody-Drug Conjugates in Breast Cancer

Yinghao Zhang¹, Jiannan Liu², Ping Sun^{2*}, Sixiang Lin^{3*}

¹Second Clinical Medical College, Shandong Medical and Pharmaceutical University, Yantai Shandong

²Department II of Medical Oncology, Yantai Yuhuangding Hospital, Yantai Shandong

³Department of Oncology, Yantai Affiliated Hospital of Shandong Medical and Pharmaceutical University, Yantai Shandong

*通讯作者。

文章引用: 张英豪, 刘健楠, 孙萍, 林思祥. 乳腺癌抗体药物偶联物的临床应用和前沿进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(6): 1835-1846. DOI: 10.12677/acm.2026.1662402

Abstract

Breast cancer is the most common malignant tumor in women worldwide. Previous treatment strategies for breast cancer include chemotherapy, endocrine therapy, targeted therapy and radiotherapy, and the application of antibody-drug conjugates (ADCs) has brought new therapeutic dawn for the treatment of breast cancer. This article reviews the current clinical applications and combination regimens of ADCs across breast cancer subtypes, focusing on the efficacy of HER2-targeted ADCs (trastuzumab deruxtecan [T-DXd], RC48-ADC) and TROP2-targeted ADCs (sacituzumab govitecan [SG], sacituzumab tirumotecan), and discusses strategies for managing the associated toxicity and drug resistance. Furthermore, it provides an overview of emerging therapeutic targets in breast cancer, innovations in ADC design and development, and the transformative role of artificial intelligence (AI), all aimed at enabling more precise and efficient diagnostic and therapeutic approaches for breast cancer patients.

Keywords

ADCs, Breast Cancer, Emerging Targets, Toxicity Management, Drug Design

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

在全球女性恶性肿瘤范畴内乳腺癌的发病率第一，其治疗方案从以往的单一治疗转向分子分型治疗模式[1] [2]。从早期的根治性手术到化学治疗、内分泌疗法和抗人表皮生长因子受体 2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER2)靶向疗法的相继问世，每一次革新都显著改善了患者的生存结局。传统化疗所引发的显著毒副反应和肿瘤细胞耐药性是临床医学领域亟待攻克的重大难题，而兼具靶向识别特性与高效杀伤作用的抗体药物偶联物(antibody-drug conjugates, ADCs)应运而生[3]。在数十年的发展进程之中，ADCs 已经从最初的理论构想逐步转为成熟的治疗体系，过程大致可分为三个发展阶段。第一代 ADCs 以靶向 CD33 靶点的吉妥珠单抗和奥唑米星为例，其因连接子稳定性欠缺和载荷活性较弱致疗效不佳，这类药物虽初步验证了 ADCs 治疗理论但临床适用范围局限。在第二代 ADCs 中，恩美曲妥珠单抗(ado-trastuzumab emtansine, T-DM1)是最具代表性的存在。该药物优化了组成部分，靶向杀伤了 HER2 阳性乳腺癌。但是，二代 ADCs 的治疗效果仍被药物抗体偶联比偏低所限制。现在以德曲妥珠单抗(T-DXd)为代表的第三代 ADCs 已经取得了突破性进展，有着强大的旁观者效应，即细胞膜被有效载荷穿透，邻近的低抗原表达肿瘤细胞被载荷杀死。本综述系统阐述了 ADCs 在乳腺癌中的临床应用，药物安全性和耐药性的管理策略，分享了 ADC 药物在乳腺癌治疗中的前沿靶点、最新研发的 ADCs 技术以及人工智能(AI)的关键作用，以为乳腺癌病患的未来诊治提供参考意见。

2. ADC 药物在乳腺癌各亚型中的临床应用进展

2.1. HER2 阳性乳腺癌的 ADC 治疗突破

基于 EMILIA 研究，T-DM1 为 HER-2 阳性乳腺癌二线治疗的标准方案，直至 DESTINY-Breast03 研

究结果的发布, T-DXd 取代了 T-DM1 成为二线标准治疗策略。T-DXd 由抗 HER2 抗体、拓扑异构酶抑制剂 I Deruxtecan (DXd)、8:1 的药物-抗体比(DAR)以及可酶切的四肽连接子构成[4]。DESTINY-Breast03 试验表明, T-DXd 在接受过曲妥珠单抗和紫杉烷类治疗的 HER2 阳性晚期乳腺癌患者治疗中, 与 T-DM1 相比大幅改善了患者的无进展生存期(progression-free survival, PFS) (28.8 个月 vs 6.8 个月), 总生存率(overall survival, OS) (52.6 个月 vs 42.7 个月) [5]。2025 年 ASCO 公布的 DESTINY-Breast09 III 期研究提供了 T-DXd 在一线治疗中的循证医学证据[6]。数据显示, T-DXd 和帕妥珠单抗结合相比于曲妥珠单抗、帕妥珠单抗双靶联合多西他赛(THP)方案, 显著提高了中位 PFS (median PFS, mPFS) (26.9 个月 vs 40.7 个月), OS 也具有获益趋势[7]。

另外, 乳腺癌肝转移是临床治疗难点。维迪西妥单抗(RC48-ADC)是我国新型 ADC 药物, 由抑制微管蛋白的甲基奥瑞他汀 E (MMAE)和 HER2 抗体组成。在全球首个针对 HER2 阳性肝转移乳腺癌的 RC48-C006 研究试验中获得显著成效, 相比于化疗组实现了 mPFS 翻倍(9.9 个月 vs 4.9 个月) [8], 目前国家药监局已经获批用于既往接受过紫杉类药物和曲妥珠单抗的 HER2 阳性伴肝转移患者。博度曲妥珠单抗(A166)也是我国研发 ADC 药物, 由 HER2 单克隆抗体和微管蛋白抑制剂偶联而成。基于 III 期 KL166-III-06 临床研究数据, A166 组的 mPFS 相较 T-DM1 组有显著延长(11.1 个月 vs 4.4 个月), ORR (76.9% vs 53.0%), 可作为 HER2 阳性晚期乳腺癌病患的治疗选择[9]。我国首次研发的以 DXd 作为载体的三代 HER2-ADC 药物瑞康曲妥珠单抗(SHR A1811)在 HORIZON-Breast01 研究中崭露头角, mPFS 显著优于吡咯替尼联合卡培他滨(30.6 个月 vs 8.3 个月)。有望成为中国 HER2 阳性晚期乳腺癌二线治疗的新选择[10]。ARX788 是通过非天然氨基酸达成位点特异性偶联的 ADC 药物。ACE-Breast-02 研究数据表明, 在 HER2 阳性乳腺癌病患二线治疗中, ARX788 对比拉帕替尼加卡培他滨有着显著临床获益, mPFS (11.3 个月 vs 8.2 个月) [11], 提示 ARX788 可应用于 HER2 阳性乳腺癌的二线治疗。

2.2. HER2 低表达乳腺癌的 ADC 治疗革命

HER2 分类由二分法演变为 HER2 阳性、低表达(IHC 为 1+或 2+/ISH 阴性)、超低表达(IHC 0+)和零表达(IHC 0)。

DESTINY-Breast04 III 期试验证实 T-DXd 在旁观者效应的支撑下[12], 相比化疗可极大改善 HER2 低表达转移性乳腺癌患者的 PFS (10.1 个月 vs 8.1 个月)和 OS (23.9 个月 vs 17.5 个月) [13]。另一项研究 DESTINY-Breast06 将 T-DXd 受众范围拓宽至 HER2 超低表达患者。本试验数据表示, 在既往内分泌治疗后进展、激素受体阳性(HR+)以及 HER2 低表达和超低表达的转移性乳腺癌患者中, T-DXd 组的 mPFS 显著优于化疗组(13.2 个月 vs 8.1 个月) [14]。HER2 低表达是 HR+HER2-乳腺癌中的一个重要亚类。靶向人类滋养细胞表面糖蛋白抗原 2 (TROP2)的 ADC 药物日益成为 HR+HER2-治疗的中坚力量。戈沙妥珠单抗(sacituzumab govitecan, SG)是首次取得突破的 TROP2 ADC 药物。根据 TROPICS-02 研究结果, HR+HER2-病患中 SG 组较化疗组展现出 PFS 和 OS 双重获益, PFS (5.5 个月 vs 4.0 个月)和 OS (14.4 个月 vs 11.2 个月)。据此 SG 可成为 HR+HER2-病患新的治疗选择[15]。芦康沙妥珠单抗(Sacituzumab Tirumotecan, sac-TMT)通过采用 TROP2 抗体和可裂解连接子进一步提高了疗效, 在 OptiTROP-Breast02 试验中表现优越, 较化疗组能够显著改善 mPFS (8.3 个月 vs 4.1 个月), 获批用于内分泌疗效不佳的病患[16]。德达博妥单抗(Datopotamab deruxtecan, Dato-DXd)与 T-DXd 有相同的载体以及连接子技术, 在 TROPION-Breast01 研究中 PFS (6.9 个月 vs 4.9 个月)和毒性优化上均优于化疗组[17], ≥ 3 级治疗相关不良事件 (TRAEs)发生率具有显著差异(20.8%~22.2% vs 44.7%~45.6%), 有效地突破了耐药瓶颈。

2.3. 三阴性乳腺癌的 ADC 治疗进展

TROP2 也在绝大多数三阴性乳腺癌细胞(TNBC)的表面高度表达[18]。SG 在临床试验 ASCENT03 取

得了显著的阳性结果, 较对照组极大改善了 mPFS (9.7 个月 vs 6.9 个月), 降低了疾病进展(progressive disease, PD)风险 38%, 奠定晚期 TNBC 一线治疗新格局的构建[19]。sac-TMT 在 TNBC 中也显示出强大的治疗效果。KL264-01 是 sac-TMT 首次在我国的人体临床试验, 展现出了其可控的安全管理和强效的抗癌活性[20]。随后的 Optitrop-breast01 III 期临床试验的数据结果示新单抗较化疗组可以显著延长患者 PFS (6.7 个月 vs 2.5 个月) [21]。目前该药物已被批准用于接受至少两种全身治疗的晚期 TNBC 患者。2025 年 ASCO 大会公布的 OptiTROP-Breast05 II 期研究结果显示, sac-TMT 用于晚期 TNBC 一线治疗, ORR 和 mPFS 分别为 70.7%和 13.4 个月, 并表现出良好的耐受性[22]。在 TROPION-Breast02 研究中, Dato-DXd 组较之化疗组将中位 OS (median OS, mOS)极大提升(23.7 个月 vs 18.7 个月), mPFS 实现翻倍(10.8 个月 vs 5.6 个月), 研究结果显示 Dato-DXd 有望作为不可免疫治疗或转移性 TNBC 病患的一线新标准治疗 [23]。

2.4. 新兴靶点

人表皮生长因子受体 3 (HER3)现已成为 HR+/HER2-乳腺癌治疗的热门靶点之一。HER3 本身酶活性不高, 依靠与 HER2 结合后产生耐药性。在一项 II 期试验中, 给予 HR+/HER2-乳腺癌的病患单药 HER3-DXd 治疗从而评估病患的 CeITIL (一种疗效预测替代生物标志物)评分。结果显示其中有良好疗效的 HER2 低表达病患较无疗效的病患 CeITIL 显著提升[24], 这提示 CeITIL 可作为 HER2 低表达乳腺癌经 HER3-DXd 诊治后的活性监测因子。

LIV-1 是一种与肿瘤的转移密切相关的锌转运蛋白[25], 在 TNBC 中大量表达。而 BRY-812 是中国第一个进入临床阶段的靶向 LIV-1 的 ADC 药物。在 2025 年 ASCO 公布的 I 期研究中, BRY-812 在晚期乳腺癌患者和 LIV-1 表达水平高的患者组(14 例)中, ORR 分别达到 23.5%和 43% [26], LIV-1 的表达水平可作为评估 BRY-812 的生物标志物[27]。

B7-H4 是一种在正常组织中表达量极低却在部分 TNBC 等实体瘤中呈高表达状态的免疫调节蛋白 [28]。Emilatug Ledadotin 是一种采用 auristatin 类载荷的靶向 B7-H4 的 ADC 药物, 有的 I 期临床试验中纳入了部分 TNBC 患者, 试验结果显示 Emilatug Ledadotin 中间剂量组中 B7-H4 高表达的 TNBC 患者确认 ORR 为 31%, 或可克服上一代 ADC 药物的耐药问题[29]。

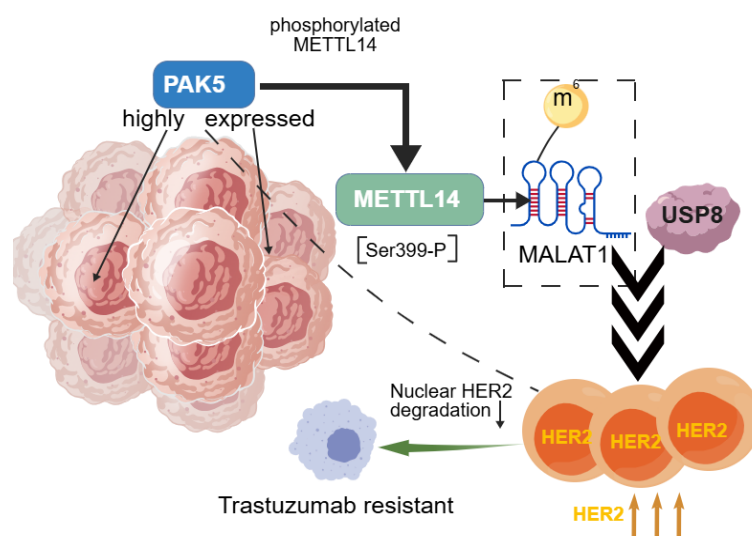


Figure 1. PAK5-MALAT1-HER2 pathway
图 1. PAK5-MALAT1-HER2 通路

CDCP1 同样是乳腺癌领域重要的新兴靶点，它在 HER2+乳腺癌、TNBC 以及转移性 HR+/HER2-乳腺癌中均呈普遍高表达状态，是一个独特的跨亚型靶点。靶向 CDCP1 的 ADC 药物 ch10D7-MMAE 在临床前实验中展现出瞩目疗效[30]，已经获批用于 TNBC。

中国医科大团队也探寻了 PAK5 这一新型靶点。研究中发现 PAK5 在体内外的高积累能够促进 N-HER2 蛋白表达，HER2 又能上调 PAK5 和 MALAT1 的表达来激活 HER2-MALAT1 正反馈环路，环路中 MALAT1 还可以抑制 N-HER2 降解来促进 N-HER2 的积累[31]。因此 PAK5 与 HER2 阳性乳腺癌细胞的耐药性密切相关，此后不仅可以继续聚焦于针对 HER2 的 ADCs 序贯治疗，还可以通过降低甚至阻断 PAK5 表达这一途径来治疗 HER2 阳性病患(见图 1)。

陈立天团队的研究成果表明 MMP1 是导致 HR+乳腺癌对 SG 产生耐药性的关键新靶点，它通过激活 NF- κ B 通路诱导上皮-间充质转变产生耐药性，所以可作为预测治疗成效和逆转耐药的潜在生物标志物[32]。还有复旦大学邵志敏团队发现 ADK 融合基因被纳入 HR+/HER2-乳腺癌的治疗新靶点，为该类型乳腺癌的精准治疗开拓了新的方向，见[33]。

未来 HER3、LIV-1 等位点的表达检测将成为精准应用对应 ADCs 的必要基础。

3. ADC 药物在乳腺癌中的联合治疗

3.1. 与免疫检查点抑制剂的联合

全球 III 期研究 ASCENT 04 改变了程序死亡配体 1 (PD-L1)阳性晚期 TNBC 的一线治疗格局，为 SG 联合帕博利珠单抗在 TNBC 一线治疗中的应用提供了循证依据。本研究比较了 SG 联合帕博利珠单抗与标准化疗联合帕博利珠的治疗效果。与化疗组相比，SG 组可显著降低 35%的疾病进展，并将 PFS 延长 (11.2 个月 vs 7.8 个月)。该联合方案在 ORR、反应深度和反应持久性方面也显示出显著优势[34]。

3.2. 与 PARP 抑制剂的联合

PARP 抑制剂在 ADC 损伤大量 DNA 后进一步抑制碱基切除修复通路的功能，然后阻止肿瘤细胞修复这些损伤，最终诱导肿瘤细胞发生诱导性合成致死[35]。临床前研究显示，HER3-DXd 在 BRCA1/2 突变且对 PARP 抑制剂耐药的乳腺癌患者来源移植瘤(PDX)模型中，依然能够表现出持续的活性，并抑制肿瘤生长[36]。这一研究发现提示基于 DXd 的 ADC 药物及其所造成的 DNA 损伤或许能够绕过 PARP 抑制剂耐药的部分作用机制。

3.3. 与放疗的联合

许多 ADC 的载荷本身也是有效的放射增敏剂，能够放大放疗的杀伤效果[37][38]。最后放疗和 ADC 都能诱导免疫原性细胞死亡，极大地杀伤肿瘤。针对局部晚期乳腺癌病例，可在新辅助 ADCs 治疗完成后对原发肿瘤区域和区域淋巴结实施巩固性放疗。北京大学刘志博团队已成功开发出一种新型放疗响应性连接子。该连接子应用于 ADC 构建时，这类 ADC 在体内循环过程中可保持稳定状态并仅在抵达肿瘤部位且接受放疗照射后连接子才会发生断裂释放出高浓度细胞毒性载荷[39]。放疗手段与 ADC 系统性治疗相结合可增强对乳腺癌的疗效。

4. 乳腺癌 ADC 治疗的安全性管理与优化

ADC 药物的毒性反应主要由自身引发，其中抗体部分对应的靶抗原在正常组织低水平表达就可能诱发靶向脱靶毒性，典型例证便是维恩妥尤单抗(Enfortumab Vedotin)所引发的皮疹症状与其靶点 Nectin-4 在皮肤组织中的表达存在关联[40]。连接子部分若稳定性不足则可能在血液循环过程中过早释放细胞毒

性载荷导致全身乏力。细胞毒性载荷则是多数 ≥ 3 级不良事件尤其是血液和胃肠道毒性发生的主要驱动因素。一项 meta 分析中表明 SG 的毒性主要源于载荷 SN-38, 对增殖的造血细胞起到破坏作用[41]。

4.1. 间质性肺病的监测与管理

间质性肺病(interstitial lung disease, ILD)是 T-DXd 最为严重的毒性反应, 其发生可能与 DXd 被肺泡上皮细胞非特异性摄取造成 DNA 损伤和细胞凋亡存在关联。相关风险因素涵盖高龄、合并肺部基础疾病、既往接受大量胸部放疗以及 T-DXd 的累积用药剂量[42]。DB-03 试验中, T-DXd 的 ILD 发生率为 10.5%, 在治疗基线阶段须开展高分辨率 CT 扫描。ILD 毒性的管理需遵循严格的分级处置, 其中 1/2 级情况需暂停或终止给药并考虑糖皮质激素治疗, 3/4 级情况需永久停用该药物并给予高剂量激素冲击治疗, 且 ≥ 2 级 ILD 患者禁止再使用 T-DXd [43]。

4.2. 血液学毒性

血液学毒性是 Trop-2 ADCs 最常发生的毒性, 包括中性粒细胞减少以及贫血等。ASCENT III 期研究中, SG 治疗转移性 TNBC 的 ≥ 3 级中性粒细胞减少发生率为 51%, ≥ 3 级贫血发生率为 8%, 且各实验组中性粒细胞减少的发生风险均显著增加。而在 OptiTROP-Breast01 试验中, sac-TMT 治疗晚期 TNBC 的 ≥ 3 级中性粒细胞减少发生率和 ≥ 3 级贫血发生率约为 45%和 40%。每周期治疗前须检查血常规。对于高风险病患, 可预防性使用粒细胞集落刺激因子[44], 并给予广谱抗生素以及促红细胞生成素, 但需注意潜在血栓风险。

4.3. 消化道毒性

消化道毒性是 ADC 治疗中最常见的不良反应之一, 包含恶心呕吐、口腔黏膜炎以及腹泻等。

T-DXd 具有明确的高致吐风险, NCCN 指南已将 T-DXd 致吐风险从中度归类为高度[45]。在 DESTINY 系列试验中, T-DXd 导致的恶心发生率超过 70%。推荐所有病患在接受 T-DXd 治疗前均采用三联方案(NK-1 受体拮抗剂 + 5-HT3 受体拮抗剂 + 地塞米松)进行预防。研究指出还可给予奥氮平进行预防呕吐[46]。口腔黏膜炎是 Dato-DXd 的特征性毒性, 多数为 1~2 级, 发生率约 50% [47]。SG 和 T-DXd 发生率相对较低, 可使用含类固醇漱口水预防, 病情严重时可使用利多卡因漱口液局部镇痛。基于真实世界事件, 腹泻在 SG 发生率最高(64%) [48], 若腹泻伴腹痛、发热以及血流动力学不稳定, 需警惕中性粒细胞减少性小肠结肠炎。

4.4. 其他毒性

眼部毒性最常表现为角膜微囊样改变, 由药物载荷在上皮细胞沉积引起。所有患者都应从第一周期起常规使用人工泪液预防[49]。一项基于 FDA 不良事件报告系统数据库的研究结果显示部分 ADCs (如吉妥珠单抗和维布妥昔单抗)与心脏器官疾病(如左心室功能障碍、心力衰竭)存在显著阳性信号[50], 临床实践中仍建议定期借助超声心动图或多门控采集扫描监测左心室射血分数(LVEF)。针对部分 ADCs (如维恩妥尤单抗)引发的皮肤不良反应加强护理措施(如使用保湿剂), 新一代 Nectin-4 ADC 药物 9MW2821 通过优化抗原表位降低了皮肤和眼部靶向毒性的发生风险[51]。而周围神经病变, 可给予加巴喷丁和普瑞巴林处理。

5. ADC 药物的突破与创新

ADC 药物在乳腺癌中的耐药性发生率显著上升, 基于种种机制进行了药物持续的突破和探索。

5.1. 抗体工程创新

双特异性 ADC 能够同时结合肿瘤细胞表面的两个不同抗原或是同一抗原的不同表位, 提升了靶向

识别的精准程度。BL-B01D1 (Iza-bren)作为全球首创的双抗 ADC 药物,可同时阻断 EGFR 和 HER3 两条信号通路[52],更全面地阻断肿瘤细胞的增殖信号。抗体片段和小型化蛋白支架的实践应用为 ADC 药物的设计研发开拓了全新方向,其中 Alubody 平台作为一种工程化的 scFv 片段融合了血清白蛋白结合域 (ABD),能够更高效地穿透实体瘤核心区域并显著延长自身在血液中的半衰期,这一特性成功克服了传统小片段蛋白代谢速度过快的问题[53]。肽体 (Peptibody) 技术为传统单克隆抗体难以靶向的复杂受体提供了全新解决思路,实例便是将 RSPO4 (一种 LGR4/5/6 受体的天然配体)的 furin 结构域与抗体的 Fc 片段进行融合构建出 RSPO4 肽体,该肽体能够同时靶向在结直肠癌中呈高表达状态的 LGR4、LGR5 和 LGR6 三种受体并成功解决了因单个受体丢失而引发的耐药难题[54]。

降低 ADC 药物的免疫原性水平和优化其药代动力学特性是决定其临床应用成败的关键所在,研究中可通过 CDR 移植等技术手段将鼠源抗体进行人源化改造,大幅降低人体产生免疫排斥反应的风险。

5.2. 连接子技术的关键进展

连接子从性质上可分为可裂解与不可裂解连接子两种。当前对连接子的技术革新进行了广泛探索。

5.2.1. 化学与稳定性优化

位点特异性偶联技术让载荷精准连接到抗体的特定位点[55],生产出 DAR 值高度均一的 ADC 药物,显著提升了药物的批次一致性和成药潜力。ProTide-ADC 联合平台主要用于解决磷酸化药物细胞膜穿透能力不足和易产生耐药性的问题,该技术通过在 ADC 连接子中整合 ProTide 的激活机制能将已单磷酸化的活性药物直接递送到肿瘤细胞内部,绕过细胞内磷酸化激活这一关键耐药机制来成功克服耐药难题[56]。

5.2.2. 亲水性修饰与 ADC 理化性质优化

诸多高效细胞毒素都具备高度疏水的特性,促使 ADC 分子在体内发生聚集现象,影响疗效并提升毒副作用的发生风险。针对这一问题在连接子中引入聚乙二醇(PEG)或多糖(如 β -葡糖苷酸) [57] [58]等亲水性片段,可以提升 ADC 药物水溶性和结构稳定性。

5.2.3. 肿瘤微环境响应型连接子的创新

研究员已设计出可响应肿瘤微环境(TME)特有信号的连接子,其中酶敏感型连接子是该领域的重要研究方向。组织蛋白酶敏感性连接子的典型代表为 Val-Cit (缬氨酸-瓜氨酸)二肽,它能够被在肿瘤细胞溶酶体中高表达的组织蛋白酶 B 有效切割。研究员正积极探索可响应其他在肿瘤微环境中过表达酶(如基质金属蛋白酶 MMP-11)的连接子[59],来拓展肿瘤特异性释放载荷的实现路径。pH 敏感型连接子与相关材料则借助肿瘤组织及细胞内体的弱酸性环境被广泛应用于药物递送系统[60] [61]。其他连接子如双重触发连接子需要同时感应两种不同的肿瘤特异性信号才会释放载荷,能够极大地降低脱靶毒性风险。

5.3. 载荷探索

双载荷 ADC 策略属于更为前沿的研发方向。IBI3020 和 KH815 等在研药物能够在同一抗体分子上偶联两种作用机制不同的细胞毒性药物。这种设计思路既可同时攻击肿瘤细胞的多个弱点,又能在抗原表达水平存在差异的肿瘤细胞亚群中均产生杀伤效果,从根源上削弱抗原异质性带来的不利影响。

6. 人工智能在 ADC 开发中的革命性作用

人工智能(Artificial Intelligence, AI)体系的多组学整合与图神经网络(GNN)能够找到具备高效内化能力的理想 ADC 靶点。多组学整合可让 AI 系统评估候选靶点的瘤体与正常组织表达差异、疾病关联及膜

定位[62], 来筛选出兼具肿瘤特异性和高内化效率的优质靶点。GNN 则能深入分析蛋白互作网络, 识别肿瘤信号通路核心枢纽蛋白[62]。AI 在抗体工程的应用已转向从头设计。深度学习模型可依赖抗体序列预测三维结构并模拟其与抗原的互作。MAGE 模型仅需输入目标抗原序列就能从头生成全新配对的轻重链可变区序列。研究证实其生成的抗体对 SARS-CoV-2 和 RSV 等靶点结合活性优异, 成功率最高达 45% [63]。Harbour BioMed 发布的全人源生成式 AI 双特异性抗体模型专攻全人源重链仅抗体(HCAb)设计, 该抗体分子小、结构简, 是开发双特异性 ADC 的理想平台。

ADC 药物的体内演变涵盖吸收、分布、代谢、排泄和毒性反应(即 ADMET)。MoIP-PC 等先进技术能够通过同时分析药物的多维结构[64], 来实现对关键药代参数(如半衰期)和毒性风险的精准预判。AI 还可构建出患者的数字模型用于模拟并预测其对特定 ADC 药物的治疗反应[65]。邵志敏教授团队就基于 AI 技术构建的相关模型已成功预测出新一代抗 HER2 ADC 药物的疗效, 还能准确识别出可从该药物中获益的优势患者群体, 见[66]。

7. 结论与展望

ADCs 在乳腺癌的治疗中起到显著作用。T-DXd 不仅在 HER2 阳性乳腺癌的治疗中从后线推进到一线, 还重新定义了 HER2 低表达乳腺癌的治疗疆界。新兴的 RC48、A166、SHR A1811 以及 ARX788 在 HER2 阳性乳腺癌的辅助治疗以及多线治疗起到重要作用。针对 HR+HER2-和 TNBC 病患, SG、Sacituzumab Tirumotecan 和 Dato-DXd 显著提高了疗效。除了 ADCs 单药应用以外, 还可以将其与靶向药物、放疗等方式联合治疗, 增强杀伤肿瘤作用。

在肯定 ADCs 的巨大疗效之余, 也不能忽视其带来的不良反应。除了严重的 ILD 和骨髓抑制, 皮肤、眼部以及心脏等所积累的毒性也不可小觑, 针对如上机制, 持续的技术创新和靶点探索必不可少。目前在双特异性 ADC 抗体、双载荷 ADC、亲水性和肿瘤微环境响应型连接子以及新型靶点探索(比如 CDCP1、ADK 融合基因)各板块持续开拓。最后, AI 技术也在 ADCs 临床应用中起到了关键的推动作用。未来务必紧抓这些优化策略, 不断改良 ADCs 的设计, 降低 ADCs 的毒性和耐药性, 增加对于肿瘤细胞的杀伤性, 拓宽获益人群的边界。

参考文献

- [1] Waks, A.G. and Winer, E.P. (2019) Breast Cancer Treatment: A Review. *JAMA*, **321**, 288-300. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.19323>
- [2] Perou, C.M., Sørlie, T., Eisen, M.B., van de Rijn, M., Jeffrey, S.S., Rees, C.A., *et al.* (2000) Molecular Portraits of Human Breast Tumours. *Nature*, **406**, 747-752. <https://doi.org/10.1038/35021093>
- [3] Chau, C.H., Steeg, P.S. and Figg, W.D. (2019) Antibody-Drug Conjugates for Cancer. *The Lancet*, **394**, 793-804. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(19\)31774-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(19)31774-x)
- [4] Tamura, K., Tsurutani, J., Takahashi, S., Iwata, H., Krop, I.E., Redfern, C., *et al.* (2019) Trastuzumab Deruxtecan (ds-8201a) in Patients with Advanced Her2-Positive Breast Cancer Previously Treated with Trastuzumab Emtansine: A Dose-Expansion, Phase 1 Study. *The Lancet Oncology*, **20**, 816-826. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(19\)30097-x](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(19)30097-x)
- [5] Hurvitz, S.A., Hegg, R., Chung, W., Im, S., Jacot, W., Ganju, V., *et al.* (2023) Trastuzumab Deruxtecan versus Trastuzumab Emtansine in Patients with Her2-Positive Metastatic Breast Cancer: Updated Results from Destiny-Breast03, a Randomised, Open-Label, Phase 3 Trial. *The Lancet*, **401**, 105-117. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(22\)02420-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(22)02420-5)
- [6] Tolaney, S.M., Jiang, Z., Zhang, Q., Barroso-Sousa, R., Park, Y.H., Rimawi, M.F., *et al.* (2025) Trastuzumab Deruxtecan (t-Dxd) + Pertuzumab (P) vs Taxane + Trastuzumab + Pertuzumab (THP) for First-Line (1L) Treatment of Patients (pts) with Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive (HER2+) Advanced/Metastatic Breast Cancer (a/mBC): Interim Results from Destiny-Breast09. *Journal of Clinical Oncology*, **43**, BA1008. https://doi.org/10.1200/jco.2025.43.17_suppl.lba1008
- [7] Andre, F., Park, Y.H., Kim, S.B., *et al.* (2025) Trastuzumab Deruxtecan plus Pertuzumab for HER2-Positive Metastatic

- Breast Cancer. *The New England Journal of Medicine*, **392**, 36-47.
- [8] Wang, J., Ouyang, Q., Xie, W., Niu, Z., Zhang, Q., Yan, X., *et al.* (2025) Abstract PS8-06: A Randomized, Open-Label Phase III Study Comparing Disitamab Vedotin (an Anti-HER2 Monoclonal Antibody-MMAE Conjugate) with Lapatinib Plus Capecitabine in Patients with HER2-Positive, Advanced Breast Cancer with Liver Metastasis. *Clinical Cancer Research*, **31**, PS8-06. <https://doi.org/10.1158/1557-3265.sabcs24-ps8-06>
- [9] Hu, X., Zhang, J., Ouyang, Q., Zhang, Q., Li, H., Wang, X., *et al.* (2025) LBA24 Trastuzumab Botidotin vs Trastuzumab Emtansine (T-DM1) in HER2-Positive Unresectable or Metastatic Breast Cancer: Results from a Randomized Phase III Study. *Annals of Oncology*, **36**, S1569. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2025.09.034>
- [10] Song, E., Yao, H., Li, H., Yin, Y., Zhang, Q., Wang, S., *et al.* (2025) LBA19 SHR-A1811 versus Pyrotinib Plus Capecitabine in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive (HER2+) Advanced/Metastatic Breast Cancer (BC): A Multicenter, Open-Label, Randomized, Phase III Study (HORIZON-Breast01). *Annals of Oncology*, **36**, S1564-S1565. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2025.09.029>
- [11] Hu, X., Zhang, Q., Wang, L., Zhang, J., Ouyang, Q., Wang, X., *et al.* (2025) Ace-Breast-02: A Randomized Phase III Trial of ARX788 versus Lapatinib Plus Capecitabine for HER2-Positive Advanced Breast Cancer. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **10**, Article No. 56. <https://doi.org/10.1038/s41392-025-02149-3>
- [12] Tsuchikama, K., Anami, Y., Ha, S.Y.Y., *et al.* (2022) Stepping Forward in Antibody-Drug Conjugate Development. *Pharmacology & Therapeutics*, **229**, Article 107917. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2021.107917>
- [13] Modi, S., Jacot, W., Iwata, H., Park, Y.H., Vidal Losada, M., Li, W., *et al.* (2025) Trastuzumab Deruxtecan in HER2-Low Metastatic Breast Cancer: Long-Term Survival Analysis of the Randomized, Phase 3 DESTINY-Breast04 Trial. *Nature Medicine*, **31**, 4205-4213. <https://doi.org/10.1038/s41591-025-03981-4>
- [14] Bardia, A., Hu, X., Dent, R., Yonemori, K., Barrios, C.H., O'Shaughnessy, J.A., *et al.* (2024) Trastuzumab Deruxtecan after Endocrine Therapy in Metastatic Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, **391**, 2110-2122. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2407086>
- [15] Rugo, H.S., Bardia, A., Marmé, F., Cortés, J., Schmid, P., Loirat, D., *et al.* (2023) Overall Survival with Sacituzumab Govitecan in Hormone Receptor-Positive and Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Metastatic Breast Cancer (TROPICS-02): A Randomised, Open-Label, Multicentre, Phase 3 Trial. *The Lancet*, **402**, 1423-1433. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(23\)01245-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(23)01245-x)
- [16] Fan, Y., Li, H., Wang, H., Wang, S., Yu, H., Tong, Z., *et al.* (2025) LBA23 Sacituzumab Tirumotecan (Sac-TMT) vs Investigator's Choice of Chemotherapy (ICC) in Previously Treated Locally Advanced or Metastatic Hormone Receptor-Positive, HER2-Negative (HR+/HER2-) Breast Cancer (BC): Results from the Randomized, Multi-Center Phase III OptiTROP-Breast02 Study. *Annals of Oncology*, **36**, S1568-S1569. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2025.09.033>
- [17] Bardia, A., Jhaveri, K., Im, S.A., *et al.* (2025) Datopotamab Deruxtecan Versus Chemotherapy in Previously Treated Inoperable/Metastatic Hormone Receptor-Positive Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Breast Cancer: Primary Results From TROPION-Breast01. *Journal of Clinical Oncology*, **43**, 285-296.
- [18] Trerotola, M., Cantanelli, P., Guerra, E., Tripaldi, R., Aloisi, A.L., Bonasera, V., *et al.* (2013) Upregulation of Trop-2 Quantitatively Stimulates Human Cancer Growth. *Oncogene*, **32**, 222-233. <https://doi.org/10.1038/onc.2012.36>
- [19] Cortés, J., Punie, K., Barrios, C., Hurvitz, S.A., Schneeweiss, A., Sohn, J., *et al.* (2025) Sacituzumab Govitecan in Untreated, Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, **393**, 1912-1925. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2511734>
- [20] Ouyang, Q., Rodon, J., Liang, Y., Wu, X., Li, Q., Song, L., *et al.* (2025) Results of a Phase 1/2 Study of Sacituzumab Tirumotecan in Patients with Unresectable Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors Refractory to Standard Therapies. *Journal of Hematology & Oncology*, **18**, Article No. 61. <https://doi.org/10.1186/s13045-025-01705-2>
- [21] Yin, Y., Fan, Y., Ouyang, Q., Song, L., Wang, X., Li, W., *et al.* (2025) Sacituzumab Tirumotecan in Previously Treated Metastatic Triple-Negative Breast Cancer: A Randomized Phase 3 Trial. *Nature Medicine*, **31**, 1969-1975. <https://doi.org/10.1038/s41591-025-03630-w>
- [22] Yin, Y., Ouyang, Q., Yan, M., Zhang, J., Song, L., Li, W., *et al.* (2025) Sacituzumab Tirumotecan (sac-TMT) as First-Line Treatment for Unresectable Locally Advanced/Metastatic Triple-Negative Breast Cancer (a/mTNBC): Initial Results from the Phase II Optitrop-Breast05 Study. *Journal of Clinical Oncology*, **43**, Article 1019. https://doi.org/10.1200/jco.2025.43.16_suppl.1019
- [23] Dent, R.A., Shao, Z., Schmid, P., Cortés, J.C., Cescon, D.W., Saji, S., *et al.* (2025) LBA21 First-Line (1L) Datopotamab Deruxtecan (Dato-Dxd) vs Chemotherapy in Patients with Locally Recurrent Inoperable or Metastatic Triple-Negative Breast Cancer (mtNBC) for Whom Immunotherapy Was Not an Option: Primary Results from the Randomised, Phase III Tropion-Breast02 Trial. *Annals of Oncology*, **36**, S1566-S1567. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2025.09.031>
- [24] Pistilli, B., Mosele, F., Corcos, N., Pierotti, L., Pradat, Y., Le Bescond, L., *et al.* (2025) Patritumab Deruxtecan in HR+HER2- Advanced Breast Cancer: A Phase 2 Trial. *Nature Medicine*, **31**, 3492-3503.

- <https://doi.org/10.1038/s41591-025-03885-3>
- [25] Chen, P., Wang, B., Mo, Q., Wu, P., Fang, Y., Tian, Y., *et al.* (2019) The LIV-1-GRPEL1 Axis Adjusts Cell Fate during Anti-Mitotic Agent-Damaged Mitosis. *eBioMedicine*, **49**, 26-39. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.09.054>
- [26] Yao, H.R., *et al.* (2025) The Safety, Tolerability, and Efficacy of BRY812 in Patients with Advanced Solid Tumors: Preliminary Results from the Phase I Clinical Study. *Journal of Clinical Oncology*, **43**, 3021-3021. https://doi.org/10.1200/JCO.2025.43.16_suppl.3021
- [27] Song, E.W., Zheng, H.X., Zhang, H., Lu, J., Yan, M., Wu, J., *et al.* (2025) Association of LIV-1 Expression with Clinical Efficacy in Patients with Advanced Breast Cancers Treated with Bry812. *Journal of Clinical Oncology*, **43**, e15005. https://doi.org/10.1200/jco.2025.43.16_suppl.e15005
- [28] Song, X., Shao, Y., Gu, W., Xu, C., Mao, H., Pei, H., *et al.* (2016) Prognostic Role of High B7-H4 Expression in Patients with Solid Tumors: A Meta-Analysis. *Oncotarget*, **7**, 76523-76533. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.8598>
- [29] Hamilton, E.P., Han, H.S., Kalinsky, K., Abuhadra, N., McAndrew, N.P., Spira, A.I., *et al.* (2025) Initial Phase 1 Dose Escalation Data for Emiltatug Ledadotin (Emi-Le), a Novel B7-H4-Directed Dolasynthen Antibody-Drug Conjugate. *Journal of Clinical Oncology*, **43**, 3009-3009. https://doi.org/10.1200/jco.2025.43.16_suppl.3009
- [30] Gough, M., Kwah, K.K.X., Khan, T., Ghosh, S., Sun, B., Lee, C.Y.J., *et al.* (2025) Receptor CDCP1 Is a Potential Target for Personalized Imaging and Treatment of Poor Outcome HER2+, Triple-Negative, and Metastatic ER+/HER2- Breast Cancers. *Clinical Cancer Research*, **31**, 1504-1519. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-24-2865>
- [31] Zhao, X., Li, Y., Zhang, H., Cai, Y., Wang, X., Liu, Y., *et al.* (2025) PAK5 Promotes the Trastuzumab Resistance by Increasing HER2 Nuclear Accumulation in Her2-Positive Breast Cancer. *Cell Death & Disease*, **16**, Article No. 323. <https://doi.org/10.1038/s41419-025-07657-2>
- [32] Chen, L., Cen, Y., Qian, K., Yang, W., Zhou, W. and Yang, Y. (2025) Mmp1-Induced NF- κ B Activation Promotes Epithelial-Mesenchymal Transition and Sacituzumab Govitecan Resistance in Hormone Receptor-Positive Breast Cancer. *Cell Death & Disease*, **16**, Article No. 346. <https://doi.org/10.1038/s41419-025-07615-y>
- [33] Ou-Yang, Y., Ma, D., Lin, C., Yang, Y., Liu, C., Hou, J., *et al.* (2025) Landscape of Gene Fusions in Hormone Receptor-Positive Breast Cancer Reveals ADK Fusions as Drivers of Progression and Potential Therapeutic Targets. *Cell Discovery*, **11**, Article No. 89. <https://doi.org/10.1038/s41421-025-00830-z>
- [34] Tolaney, S.M., de Azambuja, E., Kalinsky, K., Loi, S., Kim, S., Yam, C., *et al.* (2025) Sacituzumab Govitecan (SG) + Pembrolizumab (Pembro) vs Chemotherapy (Chemo) + Pembro in Previously Untreated Pd-L1-Positive Advanced Triple-Negative Breast Cancer (TNBC): Primary Results from the Randomized Phase 3 ASCENT-04/KEYNOTE-D19 Study. *Journal of Clinical Oncology*, **43**, LBA109. https://doi.org/10.1200/jco.2025.43.17_suppl.lba109
- [35] Li, S., Wang, L., Wang, Y., Zhang, C., Hong, Z. and Han, Z. (2022) The Synthetic Lethality of Targeting Cell Cycle Checkpoints and PARPs in Cancer Treatment. *Journal of Hematology & Oncology*, **15**, Article No. 147. <https://doi.org/10.1186/s13045-022-01360-x>
- [36] Òdena, A., Monserrat, L., Brasó-Maristany, F., García-Galea, E., Casals, E., Molina, C., *et al.* (2025) Determinants of Long-Term Response to Patritumab Deruxtecan in Breast Cancer Patient-Derived Xenografts. *npj Precision Oncology*, **9**, Article No. 393. <https://doi.org/10.1038/s41698-025-01172-5>
- [37] Natangelo, S., Trapani, D., Koukoutzeli, C., Boscolo Bielo, L., Marvaso, G., Jereczek-Fossa, B.A., *et al.* (2024) Radiation Therapy, Tissue Radiosensitization, and Potential Synergism in the Era of Novel Antibody-Drug Conjugates. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, **195**, Article 104270. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2024.104270>
- [38] Jalali, P., Saeed, A., Taher, S. and Saeed, A. (2026) Trastuzumab Deruxtecan: Redefining Precision Oncology across HER2-Driven Cancers. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, **217**, Article 105019. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2025.105019>
- [39] Fu, Q., Gu, Z., Shen, S., Bai, Y., Wang, X., Xu, M., *et al.* (2024) Radiotherapy Activates Picolinium Prodrugs in Tumours. *Nature Chemistry*, **16**, 1348-1356. <https://doi.org/10.1038/s41557-024-01501-4>
- [40] Ballestín, P., López de Sá, A., Díaz-Tejeiro, C., Paniagua-Herranz, L., Sanvicente, A., López-Cade, I., *et al.* (2025) Understanding the Toxicity Profile of Approved ADCs. *Pharmaceutics*, **17**, Article 258. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics17020258>
- [41] Dacoregio, M.I., Michelon, I., Ernesto do Rego Castro, C., Cezar Aquino de Moraes, F., Rossato de Almeida, G., Ravani, L.V., *et al.* (2025) Safety Profile of Sacituzumab Govitecan in Patients with Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *The Breast*, **79**, Article 103853. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2024.103853>
- [42] Wekking, D., Porcu, M., Pellegrino, B., Lai, E., Mura, G., Denaro, N., *et al.* (2023) Multidisciplinary Clinical Guidelines in Proactive Monitoring, Early Diagnosis, and Effective Management of Trastuzumab Deruxtecan (T-Dxd)-Induced Interstitial Lung Disease (ILD) in Breast Cancer Patients. *ESMO Open*, **8**, Article 102043. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2023.102043>
- [43] Tarantino, P., Modi, S., Tolaney, S.M., Cortés, J., Hamilton, E.P., Kim, S., *et al.* (2021) Interstitial Lung Disease Induced

- by Anti-ERBB2 Antibody-Drug Conjugates: A Review. *JAMA Oncology*, **7**, 1873-1881. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.3595>
- [44] Bardia, A., Sun, S., Thimmiah, N., Coates, J.T., Wu, B., Abelman, R.O., *et al.* (2024) Antibody-Drug Conjugate Sacituzumab Govitecan Enables a Sequential TOP1/PARP Inhibitor Therapy Strategy in Patients with Breast Cancer. *Clinical Cancer Research*, **30**, 2917-2924. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-24-0428>
- [45] National Comprehensive Cancer Network (2024) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Antiemesis. Version 2.2024. National Comprehensive Cancer Network. <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=3&id=1415>
- [46] Sakai, H., Tsurutani, J., Ozaki, Y., Ishiguro, H., Nozawa, K., Yamanaka, T., *et al.* (2025) A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase II Study of Olanzapine-Based Prophylactic Antiemetic Therapy for Delayed and Persistent Nausea and Vomiting in Patients with HER2-Positive or HER2-Low Breast Cancer Treated with Trastuzumab Deruxtecan: ERICA Study (WJOG14320B). *Annals of Oncology*, **36**, 31-42. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2024.09.001>
- [47] Meric-Bernstam, F., Bardia, A., Bossi, P., *et al.* (2025) Prophylaxis, Clinical Management, and Monitoring of Datopotamab Deruxtecan-Associated Oral Mucositis/Stomatitis. *The Oncologist*, **30**, oyaf031.
- [48] Tolaney, S.M., Sonpavde, G.P., Tarantino, P., Lustberg, M.B. and Rugo, H.S. (2025) Clinical Perspective on Management of Key Adverse Events with Sacituzumab Govitecan. *The Oncologist*, **30**, oyaf311. <https://doi.org/10.1093/oncolo/oyaf311>
- [49] Heist, R.S., Sands, J., Bardia, A., Shimizu, T., Lisberg, A., Krop, I., *et al.* (2024) Clinical Management, Monitoring, and Prophylaxis of Adverse Events of Special Interest Associated with Datopotamab Deruxtecan. *Cancer Treatment Reviews*, **125**, Article 102720. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2024.102720>
- [50] Zheng, X., Song, Y., Cao, Y., Zhang, X., Ge, K., Zhang, Q., *et al.* (2025) Systematic Analysis and Mechanistic Investigation of Cardiac Adverse Events Associated with Antibody-Drug Conjugates Using FAERS Database. *International Journal of Surgery*, **112**, 1436-1447. <https://doi.org/10.1097/js9.0000000000003314>
- [51] Fang, P., You, M., Wen, H., Cao, Y., Zhou, W., Zhu, X., *et al.* (2025) Structural Basis of Nectin-4 Recognition by the Antibody-Drug Conjugate 9mw2821. *Journal of Biological Chemistry*, **301**, Article 110816. <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2025.110816>
- [52] Yang, Y., Zhou, H., Tang, L., Qiu, S., Han, Y., Ji, D., *et al.* (2025) Izalontamab Brengitecan, an EGFR and HER3 Bispecific Antibody-Drug Conjugate, versus Chemotherapy in Heavily Pretreated Recurrent or Metastatic Nasopharyngeal Carcinoma: A Multicentre, Randomised, Open-Label, Phase 3 Study in China. *The Lancet*, **406**, 2235-2243. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(25\)01954-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(25)01954-3)
- [53] Kwon, N.H., Lee, J.H., Kim, Y., Hahn, Y.S. and Kwon, I. (2025) Alubody: An Engineered ScFv Variant Platform for Site-Specific Drug Conjugation and Enhanced Tumor Efficacy. *Journal of Controlled Release*, **386**, Article 114165. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2025.114165>
- [54] Toh, Y., Wu, L., Tu, J., Liang, Z., Aldana, A.M., Wen, J.J., *et al.* (2025) Anti-Tumor Activity of Camptothecin Analog Conjugate of an Rspo4-Based Peptibody Targeting LGR4/5/6 in Preclinical Models of Colorectal Cancer. *British Journal of Cancer*, **133**, 1218-1228. <https://doi.org/10.1038/s41416-025-03121-2>
- [55] Hamilton, J.Z., Pires, T.A., Mitchell, J.A., Cochran, J.H., Emmerton, K.K., Zaval, M., *et al.* (2021) Improving Antibody-tubulysin Conjugates through Linker Chemistry and Site-specific Conjugation. *ChemMedChem*, **16**, 1077-1081. <https://doi.org/10.1002/cmdc.202000889>
- [56] Siciliano, S., Bernardi, C., Finetti, F., Guerrini, A., Monti, M.C., Morretta, E., *et al.* (2025) Protide-Enabled Antibody-Drug Conjugates: A Novel Platform for the Targeted Delivery of Phosphorylated Drugs. *Bioorganic Chemistry*, **167**, Article 109260. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2025.109260>
- [57] Long, J., Shao, T., Wang, Y., Chen, T., Chen, Y., Chen, Y., *et al.* (2025) Pegylation of Dipeptide Linker Improves Therapeutic Index and Pharmacokinetics of Antibody-Drug Conjugates. *Bioconjugate Chemistry*, **36**, 179-189. <https://doi.org/10.1021/acs.bioconjchem.4c00392>
- [58] Xiong, T., Jin, J., Liu, D. and Jin, C. (2025) Design, Synthesis, and Evaluation of Camptothecin-Based Antibody-Drug Conjugates with High Hydrophilicity and Structural Stability. *Molecules*, **30**, Article 1398. <https://doi.org/10.3390/molecules30071398>
- [59] Kim, B., Byun, K.T., Cho, J., Lee, I., Park, D., Kang, T., *et al.* (2025) Development of Recombinant Mesozumab-CPT in That Dual-Targets Mesothelin and CP2c for Anticancer Therapy. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **193**, Article 118799. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2025.118799>
- [60] Qin, Y., Lin, Y., Tian, C., Qi, Y., Wang, S., Chen, X., *et al.* (2025) Ph-Responsive Nanocomplex for Active Transport of aPD-1 and PTX to Enhance Cancer Chemoimmunotherapy. *Nano Today*, **62**, Article 102710. <https://doi.org/10.1016/j.nantod.2025.102710>
- [61] Zhang, C., Pu, X., Teng, G., Li, F., Bai, H., Lin, K., *et al.* (2025) Ph-Sensitive Metal-Organic Frameworks for the

-
- Improved Inhibition of HepG2 Cell via Folate Receptor-Mediated Targeting and Cascaded CDT Effect. *Advanced Healthcare Materials*, **15**, e04093. <https://doi.org/10.1002/adhm.202504093>
- [62] Lu, Y., Huang, W., Li, Y., Xu, Y., Wei, Q., Sha, C., *et al.* (2025) Leveraging Artificial Intelligence in Antibody-Drug Conjugate Development: From Target Identification to Clinical Translation in Oncology. *NPJ Precision Oncology*, **9**, Article No. 374. <https://doi.org/10.1038/s41698-025-01159-2>
- [63] Wasdin, P.T., Johnson, N.V., Janke, A.K., *et al.* (2025) Generation of Antigen-Specific Paired-Chain Antibodies Using Large Language Models. *Cell*, **188**, 7206-7221.e16.
- [64] Li, S., Fan, J., He, H., Zhou, R. and Liao, J. (2025) MolP-PC: A Multi-View Fusion and Multi-Task Learning Framework for Drug ADMET Property Prediction. *Chinese Journal of Natural Medicines*, **23**, 1293-1300. [https://doi.org/10.1016/s1875-5364\(25\)60945-9](https://doi.org/10.1016/s1875-5364(25)60945-9)
- [65] Salvati, A., Melone, V., Giordano, A., Lamberti, J., Palumbo, D., Palo, L., *et al.* (2025) Multi-Omics Based and Ai-Driven Drug Repositioning for Epigenetic Therapy in Female Malignancies. *Journal of Translational Medicine*, **23**, Article No. 837. <https://doi.org/10.1186/s12967-025-06856-x>
- [66] Ma, D., Dai, L., Wu, X., Liu, C., Zhao, S., Zhang, H., *et al.* (2025) Spatial Determinants of Antibody-Drug Conjugate SHR-A1811 Efficacy in Neoadjuvant Treatment for HER2-Positive Breast Cancer. *Cancer Cell*, **43**, 1061-1075.E7. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2025.03.017>