抗体药物偶联物在卵巢癌治疗中的应用与挑战

赵奕凌[1,2]， 丁瑶瑶[3]， 李雨峰[1,2]， 张红玉[1,2]， 秦天生[1,2]

1 兰州大学 第二临床医学院，甘肃 兰州 730030；2 兰州大学第二医院 妇科，甘肃 兰州 730030；
3 甘肃卫生职业学院 临床医学院，甘肃 兰州 730207

摘要：近年来，抗体药物偶联物（ADC）凭借其靶向递送与免疫调节的双重优势，成为卵巢癌治疗的研究热点。本综述系统阐述ADC的作用机制，即通过抗体与抗原特异性结合实现细胞毒性载荷的精准递送，重点探讨其激活抗肿瘤免疫应答、克服免疫治疗耐药性的潜力，并讨论ADC与免疫检查点抑制剂等免疫治疗手段的协同应用策略，梳理针对卵巢癌特定靶点的ADC药物最新临床试验进展，同时展望未来研究方向，提出应致力于优化ADC分子设计、提升疗效与安全性，以及深入探索其与其他治疗手段联合应用的可行性。

关键词：抗体药物偶联物；卵巢癌；免疫激活；靶向治疗；联合策略

中图分类号：R737.31 **文献标识码：**A DOI：10.13885/j.issn.2097-681X.M20250896

Application and challenges of antibody-drug conjugate in the treatment of ovarian cancer

ZHAO Yiling[1,2], DING Yaoyao[3], LI Yufeng[1,2], ZHANG Hongyu[1,2], QIN Tiansheng[1,2]

1 The Second Clinical Medical School, Lanzhou University, Lanzhou 730030, China; 2 Department of Gynecology, The Second Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730030, China; 3 School of Clinical Medicine, Gansu Health Vocational College, Lanzhou 730207, China

Abstract: In recent years, antibody-drug conjugate (ADC) have emerged as a focus of research in ovarian cancer therapeutics, leveraging their dual capabilities in targeted payload delivery and immunomodulation. This review systematically elucidated the mechanistic basis of ADC, wherein cytotoxic payloads are precisely delivered through antibody-mediated antigen recognition. We further examined the immunostimulatory potential of ADC in eliciting anti-tumor immune responses and circumventing resistance mechanisms associated with conventional immunotherapy. Additionally, synergistic strategies integrating ADC with immune checkpoint inhibitors and other immunotherapeutic agents are discussed, alongside a comprehensive overview of recent clinical trial developments targeting ovarian cancer-specific antigens. Finally, we proposed future directions centered on rational optimization of ADC architectures, improvement of therapeutic indices, and rigorous evaluation of combination therapeutic modalities.

Keywords: antibody-drug conjugate; ovarian cancer; immune activation; targeted therapy; combined strategy

卵巢癌是女性中第八大常见癌症，每年约有超过30万新发病例[1]。由于缺乏特异性的早期症状及生物标志物，大多数卵巢癌患者在确诊时已处于晚期，导致治疗效果受限。目前，手术、化疗和抗血管生成药物是卵巢癌的一线治疗手段[1]，但晚期患者常面临复发和耐药性问题，尤其是对

收稿日期：2025-06-24 **修回日期：**2025-12-02 **接受日期：**2025-12-05

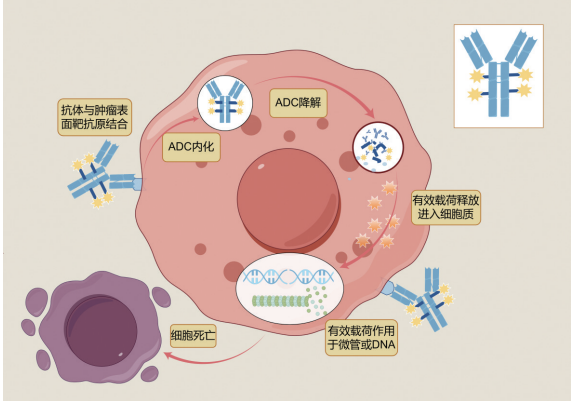
基金项目：甘肃省自然科学基金（23JRRA1301）；兰大二院引进人才计划项目（yjrckyqdj-2024-02）；甘肃省自然科学基金（24JRRA1103）；甘肃省联合科研基金（24JRRA931）；陇南市科技计划项目(2024CX12)；陇南市社会化出资项目（2021-SZ-19）

作者简介：秦天生，女，主任医师，副教授，博士研究生导师，博士，研究方向为妇科肿瘤的靶向治疗与免疫治疗，e-mail：ogqtsmile@yahoo.com，通信作者

于铂类药物耐药的患者，治疗效果不佳。近年来，免疫治疗在癌症治疗中取得了突破性进展，但由于卵巢癌的特殊肿瘤微环境（tumor microenvironment, TME）和免疫逃逸机制，免疫治疗的效果受限[2]。抗体药物偶联物（antibody-drug conjugates, ADC）作为一种新兴的治疗策略，展现出巨大的潜力。ADC 能够通过靶向特定肿瘤标志物精准输送细胞毒性药物，同时发挥免疫激活作用，有助于克服耐药性和增强治疗效果[3]。近年来，针对叶酸受体 α（folate receptor alpha, FR-α）的 ADC–米妥昔单抗索拉坦辛已被批准用于治疗 FR-α 阳性、铂耐药的卵巢癌患者[4]。本文将综述 ADC 在卵巢癌治疗中的临床进展，重点探讨其在靶向治疗和免疫激活方面的优势，展望未来 ADC 在卵巢癌治疗中的应用前景。

1　抗体偶联药物

ADC 由结合肿瘤相关抗原的抗体、细胞毒性载荷和连接抗体与细胞毒性有效载荷的连接体组成，其临床特征取决于这 3 种成份[5]。ADC 的作用机制包括抗体与肿瘤细胞表面的抗原结合，随后内化并释放细胞毒性载荷，进而导致细胞死亡[6]，图 1 展示了 ADC 的作用机制：ADC 通过抗体部分与肿瘤细胞表面靶抗原特异性结合，随后被肿瘤细胞内化；进入胞内的 ADC 发生降解并释放有效载荷，有效载荷进入细胞质后作用于微管或 DNA 等靶点，最终诱导肿瘤细胞死亡。因此，ADC 的每个部分在设计过程中都很重要，包括抗原的选择、抗体的特性、连接子和不同作用机制的有效载荷（表 1）。同时药物/抗体比也会影响治疗效果，应最大限度提高疗效并降低毒性。



ADC　抗体药物偶联物。

图 1　抗体药物偶联物的作用机制（本图由 Figdraw 绘制）

尽管 ADC 在癌症治疗中有强大潜力，但在治疗难治性肿瘤患者中往往受到各种因素的限制，如耐药性的出现，其具体机制目前仍不明确，但可能和肿瘤细胞表面抗原的表达下降，有效载荷释放不充分或主动外排相关[7]，且大多数 ADC 仍存在与细胞毒性载荷相关的脱靶毒性以及靶向毒性，尤其与其他治疗方案联用时可能会有更多不良反应出现。为应对这些挑战，多种新型 ADC 组成[8]和设计[9]（表 2~4）正在研究开发中，随着新型 ADC 的组成设计和新型有效载荷和运输的出现，ADC 在卵巢癌治疗中的潜力会进一步增加，

表 1　常用有效载荷的分类及作用机制

分类	作用机制	举例
微管抑制剂	干扰微管蛋白聚合动力学，破坏有丝分裂纺锤体形成导致有丝分裂阻滞	单甲基奥瑞他汀 E、美登素 1、美登素 4、单甲基奥瑞他汀 F、单甲基奥瑞他汀 E、艾日布林等
拓扑异构酶 1 抑制剂	抑制拓扑异构酶修复机制，导致 DNA 损伤引起细胞凋亡	ADC 用依喜替康衍生物、SN-28、喜树碱等
DNA 损伤剂	化学修饰 DNA，阻止细胞复制	吡咯并苯并二氮杂䓬、多卡霉素等

ADC　抗体药物偶联物。

表 2　新型 ADC 设计

ADC 类型	特点	试验中药物
双特异性 ADC	同时靶向两个不同的抗原或表位	ZW49、BL-B01D1 等
条件激活 ADC	在肿瘤微环境中被激活	雷普罗妥单抗、CX-2029 等
蛋白降解 ADC	携带蛋白降解靶向嵌合体，靶向降解特定蛋白	GNE-987、ORM-5029 等
双药物 ADC	携带两种不同的毒性载荷	多种海兔毒素组合等

ADC　抗体药物偶联物。

表3列举了以非细胞毒性分子为有效载荷的ADC类型，通过基因调控、免疫激活等多样化机制拓展治疗策略；表4总结了非免疫球蛋白G骨架的ADC变体，通过优化分子结构改善组织穿透性、免疫原性等特性，探讨ADC药物在结构创新与性能提升上的重要发展方向。

表3 非细胞毒性有效载荷的ADC

药物名称	可替代的有效载荷
抗体–寡核苷酸偶联物	抗体与小干扰RNA/反义寡核苷酸
抗体–抗生素结合物	抗体与新型抗生素
免疫刺激抗体偶联物	抗体与免疫刺激分子或干扰素基因刺激因子
抗体–β–葡聚糖结合物	抗体与β–葡聚糖

ADC 抗体药物偶联物；RNA 核糖核酸。

表4 非免疫球蛋白G组成的抗体药物偶联物

名称	特点
替代支架蛋白–药物偶联物	具有更小的分子量、更好的组织穿透性以及可能更低的免疫原性
小分子药物偶联物	有治疗活性的小分子药物，具有更好的组织穿透性和更快的清除率
适配体–药物联物	三级结构核酸，具有高亲和力和特异性
C'Dot–药物偶联物	超小C'dot，具有短循环半衰期和更好的肿瘤穿透性

C'Dot 碳量子点。

2 ADC的靶向治疗作用

针对卵巢癌的ADC治疗正在快速发展，尤其是通过靶向癌细胞特定表面标志物，能够提高治疗的精准性。除了常见靶点如钠依赖性磷酸转运蛋白2b、人表皮生长因子受体2、FR-α、糖类抗原125等[10]，还有一些在其他癌种中具有研究价值且正在被探索用于卵巢癌的靶点，以及一些卵巢癌中潜在的和目前最新兴的靶点。

2.1 在恶性肿瘤中的治疗靶点

2.1.1 肿瘤相关钙膜蛋白2（tumor-associated calcium signal transducer 2, Trop-2）靶点及相关药物

Trop-2是一种跨膜蛋白，主要通过与细胞内的钙调节蛋白相互作用，参与细胞增殖、迁移和细胞周期调控。Trop-2在多种癌症中常过度表达，尤其在乳腺癌、非小细胞肺癌、胃癌及卵巢癌中[11]。通过靶向Trop-2的ADC，如戈沙妥珠单抗[12]，可以将细胞毒性药物直接输送到肿瘤细胞，增强抗肿瘤作用。

2.1.2 Nectin-4

Nectin-4是一种细胞黏附分子，主要参与细胞黏附、增殖和迁移过程。该分子在肿瘤细胞中常过度表达，尤其在不同分化程度的上皮性卵巢癌中。抗Nectin-4的ADC（如恩诺单抗）已获批用于尿路上皮癌治疗，且在卵巢癌临床试验中展现出一定疗效[13]。

2.1.3 间皮素（Mesothelin, Meso）

Meso是一种细胞表面糖蛋白，主要在卵巢癌、胰腺癌、胸膜间皮瘤等上皮源性肿瘤中表达[14]，在卵巢癌中表达普遍升高，尤其在浆液性卵巢癌中更为突出。阿奈妥珠单抗拉维坦辛[15]是一种由人源化IgG1抗间皮素单克隆抗体与美登素衍生物4通过可还原的二硫键连接的ADC，不仅可以靶向表达Meso的肿瘤细胞，释放到TME中的美登素衍生物4还能杀伤邻近的分裂细胞，实现旁观者效应。Meso与其他卵巢肿瘤一线药物在铂耐药卵巢癌患者中的联合应用已展开相关实验，但其有效性仍有待进一步验证[16]。

2.2 靶向卵巢肿瘤干细胞（ovarian cancer stem cell, OCSC）相关分子

OCSC被认为在肿瘤的初始化、进展、复发以及对化疗药物的耐药性中扮演着核心角色[17]。这些细胞通过自我更新和多向分化能力，促进了肿瘤的异质性和持续生长，使得传统的化疗和靶向治疗策略面临挑战。卵巢肿瘤干细胞受特定表面标记物、基因、转录因子和表观遗传调节因子的调节，这些标记物、基因、转录因子和表观遗传调节因子有助于肿瘤进展、转移和化疗耐药性[18]，如δ样配体、癌胚抗原、CD133、上皮细胞黏附分子、肾母细胞瘤蛋白1、乙醛脱氢酶1等[19]，以下重点阐述近年来针对OCSC相关靶点开发的ADC研究进展。

2.2.1 CUB结构域蛋白1（CUB-domain containing protein-1, CDCP1）

CDCP1是一种跨膜糖蛋白，通常在正常组织中表达较少，但在卵巢癌中表达水平显著升高。CDCP1在细胞黏附、迁移、侵袭等过程中发挥重

要作用，通过与表皮生长因子受体、上皮生长因子受体2等受体协同放大促肿瘤信号，在卵巢癌中发挥重要作用。针对CDCP1的ADC，如10D7和41-2[20]，能够与CDCP1的细胞外结构域结合进而导致CDCP1的降解，为清除OCSC提供潜在手段。

2.2.2　蛋白酪氨酸激酶7（protein tyrosine kinase 7, PTK7）

PTK7是OCSCs的另一关键标志物且与肿瘤的侵袭性、转移性及不良预后相关，PTK7成为靶向治疗的重要候选靶点[21]。研究[22]显示，PTK7高表达常与卵巢癌不良预后及高复发率相关。PTK7并不直接表现出传统的酪氨酸激酶活性，但它能够通过与其他信号分子相互作用，调节多条重要的细胞信号通路，如Wnt/β-catenin信号通路[23]、Hippo/YAP信号通路等。科菲图珠单抗佩利多汀是一种靶向PTK7的ADC，在首项针对耐药型卵巢癌患者的人体研究中展现出良好治疗活性[24]。

2.2.3　紧密连接蛋白6（Claudin-6, CLDN-6）

CLDN-6与肿瘤屏障功能破坏及信号转导紊乱相关，其在OCSC及上皮性卵巢癌、肺癌、胃癌等多种癌症中的高表达，使其成为极具前景的治疗靶点[25]。靶向CLDN6的ADC是一种新型的靶向治疗策略。一种正在进行临床研究的靶向CLDN6的ADC：CLDN6-23-ADC，由人源化抗CLDN6单克隆抗体与MMAE通过可裂解连接子偶联，在体外和体内模型中均对CLDN6阳性卵巢癌展现出强效抗肿瘤活性，为该类患者提供了新的治疗方向[26]。

2.3　新兴靶点：TME相关靶点

近年来，TME及免疫检查点的研究备受关注，特别是在卵巢癌的免疫治疗中，TME由肿瘤细胞、免疫细胞、血管以及肿瘤相关成纤维细胞（cancer-associated fibroblasts, CAF）等组成。ADC作为一种新型靶向治疗策略，不仅可以直接靶向卵巢肿瘤细胞，还能够通过影响TME，调节免疫检查点进一步增强治疗效果。

2.3.1　靶向CAF

CAF的组成在肿瘤发生、发展及免疫逃逸中起着关键作用，近年来，靶向CAF并通过ADC递送细胞毒性药物成为一个重要的研究方向。

富含15个亮氨酸的重复序列（leucine rich repeat containing 15, LRRC15）[27]是一种在CAF中高表达的蛋白，在卵巢癌中，其高表达与肿瘤的进展和转移密切相关。靶向LRRC15的ADC（如ABBV-085）[28]已在多个肿瘤模型中表现出显著的抗肿瘤效果，能够有效抑制肿瘤的转移和侵袭，并改善TME，调节免疫细胞的浸润。因此，靶向LRRC15能够破坏CAF功能，从而恢复肿瘤免疫反应，作为ADC靶点在卵巢癌治疗中具有强大潜力。

成纤维细胞激活蛋白（fibroblast activation protein, FAP）是CAF中的一种标志性分子，已被证明通过促进免疫逃逸及抑制T细胞反应参与肿瘤进展。针对FAP的ADC（如OMTX705[29]）能够有效增强免疫细胞的肿瘤浸润，尤其是$CD8^+$ T细胞的浸润。此类ADC药物不仅可直接杀伤卵巢肿瘤细胞，还能通过增强免疫反应延缓肿瘤复发。此外，FAP靶向ADC还可克服化疗和免疫检查点抑制剂（如帕博利珠单抗）耐药性，为耐药性卵巢癌患者提供新的治疗选择。

血小板源性生长因子通路在CAF中的活化，可通过调节细胞间的相互作用、促进免疫逃逸及肿瘤进展起到重要作用。研究[30]表明，通过靶向CAF中血小板源性生长因子信号通路的ADC不仅能够增强卵巢癌对化疗药物的敏感性，还能促进T细胞在TME中的浸润，改善抗肿瘤免疫反应，为卵巢癌的免疫治疗提供新的潜在策略。

2.3.2　靶向免疫检查点

免疫检查点，如细胞程序性死亡受体配体1（programmed death-ligand 1, PD-L1）、细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4和B7同源物3（B7 homolog 3, B7-H3）等，通常在卵巢癌的TME中高表达，通过抑制T细胞的活性，促使肿瘤逃逸免疫监视。靶向免疫检查点的ADC（immune checkpoint-targeting ADC, IDC）是一类新型的ADC，不仅携带细胞毒性药物，还携带靶向免疫检查点的分子，使得IDCs在杀伤肿瘤细胞的同时，能够在TME中直接阻断免疫抑制信号，增强局部免疫反应。

目前已有多种IDC处于研发阶段。如已构建的PD-L1/TLR7和PD-L1/B7-H3这种双靶向的纳米体–药物偶联物，通过激活免疫反应和阻断免疫检查点分子来发挥抗肿瘤作用[31]。有研究[32]发现，B7-H3的表达与PD-L1在卵巢癌中的表达呈现

非共表达模式，提示联合针对B7-H3和PD-L1的治疗可能会产生协同效应。更有研究[33]表明靶向B7同源物4的ADC药物在聚ADP核糖聚合酶抑制剂和铂耐药的卵巢癌治疗中表现出对B7同源物4阳性肿瘤的抑制效果，体现了B7家族靶向ADC在治疗耐药性卵巢癌方面的潜力。

以上这些分子虽然被认为是卵巢癌免疫治疗有潜力的靶点，但它们在肿瘤发展中的具体作用机制仍需进一步研究。针对这些靶点的治疗策略也正在进行临床试验评估（表5），这些研究结果将为卵巢癌的靶向治疗提供重大支持并可能改变卵巢癌的治疗策略。

表5 临床试验进行中的ADC

靶点	药物名称	有效载荷	试验编号
FR-α	STRO-002	海兔毒素	NCT03748186 NCT05200364
	MoRAb-202	艾日布林	NCT03386942
人表皮生长因子受体2	曲妥珠单抗德鲁替康	Dxd	NCT04482309
	曲妥珠单抗多卡马嗪	多卡霉素	NCT03262935
组织因子	替索妥单抗维汀	MMAE	NCT03657043
钙黏蛋白6	HKT288	Dxd	NCT02947152
B7同源物4	AZD8250	拓扑异构酶1抑制剂	NCT05123482
钠磷转运体2b	利法妥珠单抗维汀	MMAE	NCT01911598
糖类抗原125	索非妥珠单抗维汀	MMAE	NCT01335958

ADC 抗体药物偶联物；FR-α 叶酸受体α；MMAE 单甲基奥瑞他汀E；Dxd 德鲁替康衍生物。

3 ADC在卵巢癌中的免疫激活能力

与其他肿瘤相比，卵巢癌的靶向治疗面临的挑战之一是其复杂且具有免疫逃逸特性的TME，根据T细胞的浸润情况可以将肿瘤分为“热”肿瘤和“冷”肿瘤[34-35]，耐药性卵巢癌的TME中肿瘤相关浸润细胞的减少使其表现为“冷肿瘤”的特点[36]，使得单一治疗效果不理想。除上述特殊的靶向TME靶点的ADC，其他ADC还能够通过旁观者效应影响TME中的非靶细胞，增强免疫反应并重塑TME，如引起免疫程序性死亡，促进树突状细胞成熟，依赖抗体Fc段的免疫作用来提高免疫治疗效果，为卵巢癌治疗带来新策略。

3.1 免疫程序性死亡（immunogenic cell death, ICD）

ICD是调节性细胞死亡的一种形式，其特点是死亡肿瘤细胞释放损伤相关分子模式，如钙网蛋白、热休克蛋白、高迁移率族蛋白B1等，进而激活特异性的抗肿瘤免疫反应。ICD诱导剂的共同特征是可以诱导内质网应激，不同类型ADC的有效载荷在ICD诱导能力上存在差异，其中MMAE通过破坏微管网络引发内质网应激[37]。其他有效载荷如其他微管抑制剂或DNA损伤剂在引起ICD的方式和效率方面都不相同，还需要进一步的研究来确定哪些有效载荷最可能增强抗肿瘤免疫反应。焦亡是ICD的一种形式，能够激活并促进免疫系统对损伤或感染细胞的反应，能靶向卵巢肿瘤中相关抗原并诱导特异性焦亡的ADC药物也在研究中[38]。

3.2 促进树突状细胞（dendritic cells, DC）成熟

成熟的DC可以上调MHCⅡ类分子、共刺激分子和抗原摄取分子的表达。能促进DC成熟的有效载荷也不同，其中微管抑制剂的衍生物如多拉司丁促进DC表型成熟，功能成熟，同时促进某些细胞因子的释放，在卵巢癌的免疫反应中起重要作用[39]。有研究[40]表明化疗药物拓扑异构酶1抑制剂作为ADC的有效载荷能促进DC的成熟，展现出强大的免疫潜力。DC的激活与ICD相关，肿瘤细胞经历ICD后释放的损伤相关分子模式与模式识别受体如Toll样受体（Toll-like receptors, TLR）结合，促进DC成熟，通过呈递肿瘤抗原

给T细胞，激活$CD8^+$ T细胞和$CD4^+$ T细胞，激活自然杀伤细胞，提高T细胞的浸润，促进T细胞对肿瘤细胞的识别和杀伤。并通过减少免疫抑制细胞，如调节性T细胞和髓源性抑制细胞的数量或功能，降低TME的免疫抑制作用[41]。

3.3 Fc介导的免疫作用

ADC的另一部分免疫激活作用来源于单克隆抗体，主要通过抗体依赖性细胞介导的细胞毒性（antibody-dependent cellular cytotoxicity, ADCC）、抗体依赖性细胞吞噬（antibody-dependent cellular phagocytosis, ADCP）和补体依赖性细胞毒性（complement-dependent cytotoxicity, CDC）激活先天性免疫防御。Fc受体是在先天性免疫细胞上表达并结合抗体免疫球蛋白Fc段的部分，是体内抗体功能的重要介质。ADCC中，自然杀伤细胞通过其Fcγ受体结合肿瘤结合抗体的Fc区域从而形成免疫突触，触发穿孔素和颗粒酶的分泌，诱导肿瘤细胞死亡。在ADCP中，抗体的Fc部分结合并激活肿瘤相关巨噬细胞上的Fcγ受体，诱导吞噬降解靶细胞。肿瘤细胞经过ADCC和ADCP后释放的抗原和同时形成的抗体–肿瘤抗原免疫复合物被抗原呈递细胞摄取，启动适应性免疫反应，如T细胞的记忆反应和长期抗肿瘤疫苗效应[42]。在CDC中则主要靠激活补体系统来杀死目标细胞：抗体的Fc片段与补体系统结合触发补体级联生成膜攻击复合物，通过一系列反应导致细胞死亡[43]。虽然这些免疫效应在ADC疗效中的具体机制尚不完全明确，但已有临床前研究[44]表明ADC在体外可以介导ADCC和ADCP，而ADC和CDC相关性还需要进一步研究。

3.4 ADC与免疫治疗联用

结合ADC的精准递送特性与免疫疗法的长期免疫记忆优势，共同克服肿瘤复杂的免疫逃逸机制，是目前的重要研究方向。初步的临床研究[45]已经显示出这种联合疗法的潜力，为提高治疗效果和患者生存率带来了新的希望。

联合应用ADC与免疫检查点阻断疗法（immune checkpoint blockade, ICB）能够实现两种治疗策略的优势互补。ADC通过触发ICD来促进T细胞对TME的浸润和重塑，而ICB消除T细胞的抑制信号，从而增强机体的抗肿瘤免疫应答。针对FR-α的ADC如米妥昔单抗索拉坦辛，与PD-L1抑制剂联合使用，在卵巢癌治疗中已展示出已展现出初步疗效[46]。结合ADC和过继性细胞疗法，不仅可以增强T细胞对肿瘤细胞的识别与杀伤能力，还能进一步增强对肿瘤细胞的杀伤效果[47]。目前关于纳米疫苗、免疫调节剂、免疫代谢调节剂及基因编辑技术也都在卵巢癌的免疫治疗中展现出强大临床效益，尽管这些治疗方案及联合应用的选择仍处于早期研究阶段，但通过改进药物设计及试验流程，有望提高免疫治疗在卵巢癌治疗中的疗效。

ADC通过精准靶向卵巢肿瘤细胞重塑卵巢癌的TME并触发免疫激活，增强机体的抗肿瘤免疫反应，为耐药性卵巢癌患者提供了新的治疗选择和希望。

4 免疫刺激抗体偶联物（immunostimulatory antibody conjugate, ISAC）：靶向治疗与免疫激活的双重潜力

ISAC是一种由靶向目标肿瘤的单克隆抗体，不可切割的连接体和免疫激动剂组成的新型ADC，结合了传统ADC的靶向治疗和免疫激活的特点。目前开发中的免疫激动剂主要是TLR激动剂与干扰素基因刺激因子（stimulator of interferon gene, STING）[48]刺激剂两种，随着免疫反应复杂性的进一步揭示，ISAC可能会成为卵巢癌患者可能的治疗选择。

STING是一种DNA传感器，可以上调具有多种免疫刺激功能的Ⅰ型干扰素[49]，促进DC、T细胞、自然杀伤细胞等多种免疫细胞的成熟、活化，增加免疫细胞在TME中的浸润。STING激活剂还可能通过重新编程髓源性细胞来重塑TME。相比于单独给予STING激动剂，以STING激动剂为有效载荷的ADC可以诱导Ⅲ型干扰素，通过上调Ⅰ型干扰素和其他关键细胞因子因而具有更强的抗肿瘤活性[50]，并且依赖于抗体Fc段内化至细胞体内具有更高的靶向性。TLR是一类在多种免疫细胞上表达的天然免疫受体，能识别病原体相关分子模式和损伤相关分子模式，引发系列免疫反应。有临床前试验[51]研究了以TLR7激

动剂为有效载荷的ADC的安全性和耐受性，因此将TLR激动剂靶向递送到肿瘤具有激活强大抗肿瘤免疫反应的潜力，同时可以最小化副作用。

5 小结及未来研究方向

卵巢癌作为女性生殖系统中最常见的恶性肿瘤之一，靶向治疗和免疫治疗为其提供了新的治疗策略，但由于其特殊的TME，这些治疗方法的有效性和适用性仍受到一定限制。因此，ADC在卵巢癌的治疗中展现强大的治疗潜力，随着目前ISAC和靶向免疫检查点的ADC的出现，使用免疫激活剂作为有效载荷的ADC在精准靶向和免疫激活方面的优势大大增加。尽管ADC在治疗卵巢癌中展现出巨大的潜力，但也面临着巨大的挑战。如ADC的治疗成本和药物联用策略的复杂性，卵巢癌中靶点表达的异质性导致治疗效果差异较大，以及ADC独特的旁观者效应可能带来的非特异性毒性。因此在药物开发的过程中注意剂量优化策略和药物基因组学的使用，限制药物的最大使用剂量和使用适当的生物标志物筛选适合ADC治疗的患者人群。

综上所述，尽管ADC在卵巢癌治疗具有强大潜力，但需要克服诸多限制才能实现其在临床上的广泛应用。未来的研究需要进一步优化ADC的设计，提高其疗效和安全性，优化药物设计，确定最佳给药方案，管理潜在的副作用以及提高治疗的个体化水平。同时探索与其他治疗手段如免疫检查点抑制剂、PARP抑制剂等的联合应用，随着研究的深入和技术的进步，ADC有望在未来的卵巢癌治疗中发挥更加重要的作用。

利益冲突声明 所有作者声明不存在利益冲突。

作者贡献声明 赵奕凌：设计基本框架、文献调研与整理、撰写论文、绘制表格、最终版本修订；丁瑶瑶、李雨峰、张红玉：修改论文基本框架、修订论文、绘制表格；秦天生：提出研究方向、提出论文基本框架、最终版本修订。

参考文献

[1] MARCHETTI C, MUZII L, ROMITO A, et al. First-line treatment of women with advanced ovarian cancer: focus on bevacizumab[J]. OncoTargets and therapy, 2019, 12: 1095-1103.

[2] LE SAUX O, RAY-COQUARD I, LABIDI-GALY S I. Challenges for immunotherapy for the treatment of platinum resistant ovarian cancer[J]. Seminars in cancer biology, 2021, 77: 127-143.

[3] TARANTINO P, CARMAGNANI PESTANA R, CORTI C, et al. Antibody-drug conjugates: smart chemotherapy delivery across tumor histologies[J]. Ca: a cancer journal for clinicians, 2022, 72(2): 165-182.

[4] HEO Y A. Mirvetuximab soravtansine: first approval[J]. Drugs, 2023, 83(3): 265-273.

[5] DRAGO J Z, MODI S N, CHANDARLAPATY S. Unlocking the potential of antibody-drug conjugates for cancer therapy[J]. Nature reviews clinical oncology, 2021, 18(6): 327-344.

[6] FU Z W, LI S J, HAN S F, et al. Antibody drug conjugate: the "biological missile" for targeted cancer therapy[J]. Signal transduction and targeted therapy, 2022, 7(1): 93.

[7] ABELMAN R O, WU B G, SPRING L M, et al. Mechanisms of resistance to antibody-drug conjugates[J]. Cancers, 2023, 15(4): 1278.

[8] TSUCHIKAMA K, ANAMI Y, HA S Y Y, et al. Exploring the next generation of antibody-drug conjugates[J]. Nature reviews clinical oncology, 2024, 21(3): 203-223.

[9] CONILH L, SADILKOVA L, VIRICEL W, et al. Payload diversification: a key step in the development of antibody-drug conjugates[J]. Journal of hematology & oncology, 2023, 16(1): 3.

[10] EL BAIRI K, AL JARROUDI O, AFQIR S. Revisiting antibody-drug conjugates and their predictive biomarkers in platinum-resistant ovarian cancer[J]. Seminars in cancer biology, 2021, 77: 42-55.

[11] LIU X L, MA L N, LI J, et al. Trop2-targeted therapies in solid tumors: advances and future directions[J]. Theranostics, 2024, 14(9): 3674-3692.

[12] BARDIA A, HURVITZ S A, TOLANEY S M, et al. Sacituzumab govitecan in metastatic triple-negative breast cancer[J]. New England journal of medicine, 2021, 384(16): 1529-1541.

[13] WU Y, ZHU M, SUN B H, et al. A humanized trivalent nectin-4-targeting nanobody drug conjugate displays potent antitumor activity in gastric cancer[J]. Journal of nanobiotechnology, 2024, 22(1): 256.

[14] QIAN J, LESAVAGE B L, HUBKA K M, et al. Cancer-associated mesothelial cells promote ovarian cancer chemoresistance through paracrine osteopontin signaling[J]. Journal of clinical investigation, 2021, 131(16): e146186.

[15] HASSAN R, BLUMENSCHEIN G R Jr, MOORE K N, et al. First-in-human, multicenter, phase Ⅰ dose-escalation and expansion study of anti-mesothelin antibody-drug conjugate anetumab ravtansine in advanced or metastatic solid tumors[J]. Journal of clinical oncology, 2020, 38(16): 1824-1835.

[16] ALQAISI H A, COHN D E, CHERN J Y, et al. Randomized phase Ⅱ study of bevacizumab with weekly anetumab ravtansine or weekly paclitaxel in platinum-resistant/refractory high-grade ovarian cancer (NCI trial)[J]. Clinical cancer research, 2025, 31(6): 993-1001.

[17] MAI Y S, SU J Y, YANG C, et al. The strategies to cure cancer patients by eradicating cancer stem-like cells[J]. Molecular cancer, 2023, 22(1): 171.

[18] ALIZADEH H, AKBARABADI P, DADFAR A, et al. A comprehensive overview of ovarian cancer stem cells: correlation with high recurrence rate, underlying mechanisms, and therapeutic opportunities[J]. Molecular cancer, 2025, 24(1): 135.

[19] PAZ-ARES L, CHAMPIAT S, LAI W V, et al. Tarlatamab, a first-in-class dll3-targeted bispecific t-cell engager, in recurrent small-cell lung cancer: an open-label, phase i study[J]. Journal of clinical oncology, 2023, 41(16): 2893-2903.

[20] HARRINGTON B S, HE Y W, KHAN T, et al. Anti-CDCP1 immuno-conjugates for detection and inhibition of ovarian cancer[J]. Theranostics, 2020, 10(5): 2095-2114.

[21] LEE J Y, JONUS H C, SADANAND A, et al. Identification and targeting of protein tyrosine kinase 7 (PTK7) as an immunotherapy candidate for neuroblastoma[J]. Cell reports medicine, 2023, 4(6): 101091.

[22] LACEY K, GREENER M R, MARAK T R, et al. Protein tyrosine kinase 7 (PTK7) in breast cancer: a retrospective analysis of tumour expression and association with clinical outcome[J]. Cancers 2024, 16(18): 3206.

[23] JI J, QIAN Q L, CHENG W H, et al. FOXP4-mediated induction of PTK7 activates the Wnt/β-catenin pathway and promotes ovarian cancer development[J]. Cell death & disease, 2024, 15(5): 332.

[24] MAITLAND M L, SACHDEV J C, SHARMA M R, et al. First-in-human study of pf-06647020 (cofetuzumab pelidotin), an antibody-drug conjugate targeting protein tyrosine kinase 7, in advanced solid tumors[J]. Clinical cancer research, 2021, 27(16): 4511-4520.

[25] KONG F E, LI G M, TANG Y Q, et al. Targeting tumor lineage plasticity in hepatocellular carcinoma using an anti-CLDN6 antibody-drug conjugate[J]. Science translational medicine, 2021, 13(579): eabb6282.

[26] MCDERMOTT M S J, O'BRIEN N A, HOFFSTROM B, et al. Preclinical efficacy of the antibody-drug conjugate CLDN6-23-ADC for the treatment of CLDN6-positive solid tumors[J]. Clinical cancer research, 2023, 29(11): 2131-2143.

[27] RAY U, PATHOULAS C L, THIRUSANGU P, et al. Exploiting LRRC15 as a novel therapeutic target in cancer[J]. Cancer research, 2022, 82(9): 1675-1681.

[28] RAY U, JUNG D-B, JIN L, et al. Targeting LRRC15 inhibits metastatic dissemination of ovarian cancer[J]. Cancer research, 2022, 82(6): 1038-1054.

[29] FABRE M, FERRER C, DOMÍNGUEZ-HORMAETXE S, et al. OMTX705, a novel FAP-targeting ADC demonstrates activity in chemotherapy and pembrolizumab-resistant solid tumor models[J]. Clinical cancer research, 2020, 26(13): 3420-3430.

[30] MORI Y, OKIMOTO Y, SAKAI H, et al. Targeting PDGF signaling of cancer-associated fibroblasts blocks feedback activation of HIF-1α and tumor progression of clear cell ovarian cancer[J]. Cell reports medicine, 2024, 5(5): 101532.

[31] YU X L, LONG Y R, CHEN B F, et al. PD-L1/TLR7 dual-targeting nanobody-drug conjugate mediates potent tumor regression via elevating tumor immunogenicity in a host-expressed PD-l1 bias-dependent way[J]. Journal for immunotherapy of cancer, 2022, 10(10): e004590.

[32] MACGREGOR H L, SAYAD A, ELIA A, et al. High expression of B7-H3 on stromal cells defines tumor and stromal compartments in epithelial ovarian cancer and is associated with limited immune activation[J]. Journal for ImmunoTherapy of cancer, 2019, 7(1): 357.

[33] GITTO S B, WHICKER M, DAVIES G, et al. A B7-H4-targeting antibody-drug conjugate shows antitumor activity in PARPi and platinum-resistant cancers with B7-H4 expression[J]. Clinical cancer research, 2024,

30(8):1567-1581.

[34] KANDALAFT L E, DANGAJ LANITI D, COUKOS G. Immunobiology of high-grade serous ovarian cancer: lessons for clinical translation[J]. Nature reviews cancer, 2022, 22(11): 640-656.

[35] ZHANG J H, HUANG D, SAW P E, et al. Turning cold tumors hot: from molecular mechanisms to clinical applications[J]. Trends in immunology, 2022, 43(7): 523-545.

[36] 王雪娇,孙程亮,杨鹏. 促进冷肿瘤向热肿瘤转变的机制及药物研究进展[J]. 兰州大学学报(医学版), 2025, 51(9): 1-7.

[37] HEISER R A, CAO A T, ZENG W P, et al. Brentuximab vedotin-driven microtubule disruption results in endoplasmic reticulum stress leading to immunogenic cell death and antitumor immunity[J]. Molecular cancer therapeutics, 2024, 23(1): 68-83.

[38] WITTWER N L, STAUDACHER A H, LIAPIS V, et al. An anti-mesothelin targeting antibody drug conjugate induces pyroptosis and ignites antitumor immunity in mouse models of cancer[J]. Journal for ImmunoTherapy of cancer, 2023, 11(3): e006274.

[39] MÜLLER P, MARTIN K, THEURICH S, et al. Microtubule-depolymerizing agents used in antibody-drug conjugates induce antitumor immunity by stimulation of dendritic cells[J]. Cancer immunology research, 2014, 2(8): 741-755.

[40] LEE J M, SHIN K S, KOH C H, et al. Inhibition of topoisomerase I shapes antitumor immunity through the induction of monocyte-derived dendritic cells[J]. Cancer letters, 2021, 520: 38-47.

[41] AHMED A, TAIT S W G. Targeting immunogenic cell death in cancer[J]. Molecular oncology, 2020, 14(12): 2994-3006.

[42] MUSOLINO A, GRADISHAR W J, RUGO H S, et al. Role of Fcγ receptors in HER2-targeted breast cancer therapy[J]. Journal for ImmunoTherapy of cancer, 2022, 10(1): e003171.

[43] CHEN W Z, YUAN Y, JIANG X Q. Antibody and antibody fragments for cancer immunotherapy[J]. Journal of controlled release, 2020, 328: 395-406.

[44] ANDERSON S, HANSEN N N, LAWRENCE R, et al. Abstract 1766: SGN-ALPV a novel, investigational vedotin adc demonstrates highly effective targeting of oncofetal phos-phatases ALPP and ALPPL2 in preclinical models[J]. Cancer research, 2022, 82(12_Supplement): 1766-1766.

[45] BUKHALID R A, DUVALL J R, LANCASTER K, et al. XMT-2056, a HER2-directed agonist antibody-drug conjugate, induces innate antitumor immune responses by acting on cancer cells and tumor-resident immune cells[J]. Clinical cancer research, 2025, 31(9): 1766-1782.

[46] MATULONIS U A, MOORE K N, MARTIN L P, et al. Mirvetuximab soravtansine, a folate receptor alpha (FRα)-targeting antibody-drug conjugate (ADC), with pembrolizumab in platinum-resistant ovarian cancer (PROC): initial results of an expansion cohort from FORWARD Ⅱ, a phase Ib study[J]. Annals of oncology, 2018, 29: 339-340.

[47] FUENTES-ANTRÀS J, GENTA S, VIJENTHIRA A, et al. Antibody-drug conjugates: in search of partners of choice[J]. Trends in cancer, 2023, 9(4): 339-354.

[48] 褚婷婷,黄楚君. cGAS-STING信号通路的调控机制及其在肿瘤发生发展中的作用[J]. 兰州大学学报(医学版), 2023, 49(1): 1-5.

[49] LI A P, YI M, QIN S, et al. Activating cGAS-STING pathway for the optimal effect of cancer immunotherapy[J]. Journal of hematology & oncology, 2019, 12(1): 35.

[50] MALLI CETINBAS N, MONNELL T, SOOMER-JAMES J, et al. Tumor cell-directed STING agonist antibody-drug conjugates induce type Ⅲ interferons and anti-tumor innate immune responses[J]. Nature communications, 2024, 15(1): 5842.

[51] JANKU F, HAN S-W, DOI T, et al. Preclinical characterization and phase Ⅰ study of an anti-HER2-TLR7 immune-stimulator antibody conjugate in patients with HER2+ malignancies[J]. Cancer immunology research, 2022, 10(12): 1441-1461.

(责任编辑:金 红)