



王玥,中国科学院上海营养与健康研究所生命科学信息中心研究馆员,上海地区优秀科技情报工作者。主要从事干细胞与再生医学、生殖与发育及生命健康领域的情报研究,参与国家、上海市、中国科学院多项政策规划制定、重大项目立项的战略研究工作。主持国家自然科学基金项目、上海市软科学项目及中国科学院项目10余项,发表论文30余篇,主编专著1部,参编专著20余部。参与工作获多项华东及上海市科技情报成果奖。

## 多功能抗体疗法的组合演进与突破——2025年双抗/ 三抗与抗体偶联药物发展态势

李 伟,刘樱霞,陈 贇,赵若春,王 玥\*

(中国科学院上海生命科学信息中心,中国科学院上海营养与健康研究所,上海 200031)

**摘要:**近年来,肿瘤治疗领域中抗体药物的研发进展迅速。在临床需求、基础研究和工程技术的共同推动下,抗体药物朝着机制创新、功能融合的方向演进,双特异性抗体(双抗)、三特异性抗体(三抗)和抗体药物偶联物(ADC)药物等新型多功能抗体疗法涌现。这些药物不再局限于单一靶点和抗体本身杀伤力,而是通过多靶点协同、精准递送细胞毒性药物等方式,提升肿瘤的精准强效杀伤效果。2025年,双抗/三抗与ADC药物相关技术平台持续优化,包括T细胞衔接器、新型连接子和新一代毒素分子等;临床在研靶点布局逐步差异化,适应证研发重点向实体瘤治疗与一线治疗拓展,并更多尝试联合用药;全球研发管线稳步扩张,中美两国成为主要创新中心。然而,药物疗效、耐药性和毒性控制仍是当前面临的主要挑战。本文梳理了2025年双抗/三抗与ADC药物在靶点选择、技术平台、临床进展、市场格局和产业生态等方面的关键进展,并展望了领域未来发展态势。

**关键词:** 双特异性抗体;三特异性抗体;抗体偶联药物;肿瘤

**中图分类号:** G350; Q816 **文献标识码:** A

## Combinatorial evolution and breakthroughs in multi-functional antibody therapies: development trends of bispecific/trispecific antibody and antibody-drug conjugate in 2025

LI Wei, LIU Ying-Xia, CHEN Yun, ZHAO Ruo-Chun, WANG Yue\*

(Shanghai Information Center for Life Sciences, Shanghai Institute of Nutrition and Health, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200031, China)

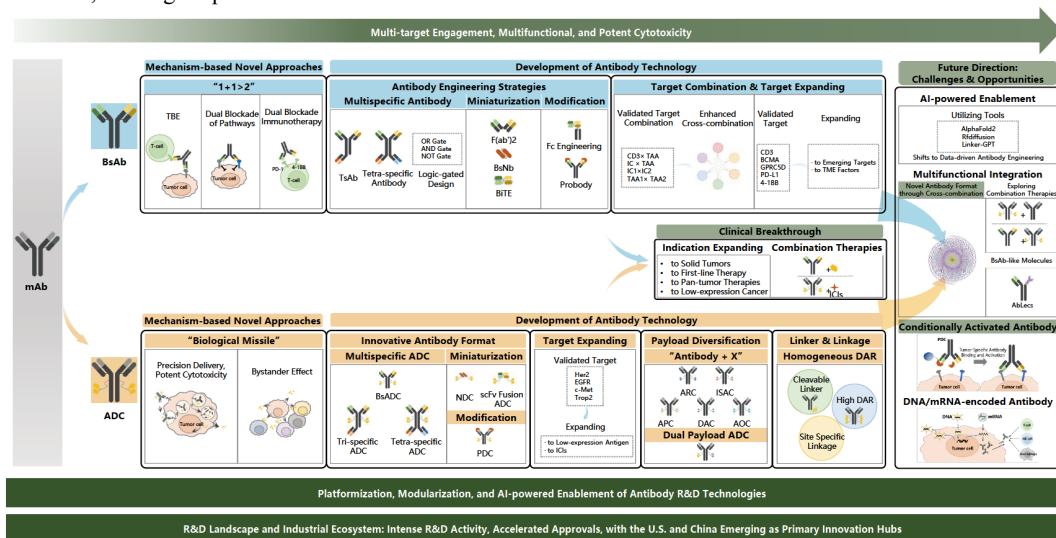
**Abstract:** The landscape of antibody-based drug development in oncology is undergoing rapid and transformative iteration, driven by unmet clinical needs, advancements in fundamental science, and sophisticated bioengineering. This evolution has given rise to a new generation of antibody therapeutics, exemplified by bispecific/trispecific antibody (BsAb/TsAb) and antibody-drug conjugate (ADC), which are characterized by novel mechanisms of action

收稿日期: 2026-01-09; 修回日期: 2026-02-02

基金项目: 国家科技重大专项“慢病防治科技情报与战略研究”(2023ZD0509601)

\*通信作者: E-mail: wangyue@sinh.ac.cn

and integrated functionalities. These innovations mark a pivotal shift from single-target engagement to multifunctional targeting, and from moderate immunomodulation to potent cytotoxic killing. In 2025, significant progress has been achieved with BsAb/TsAb and ADC in tumor therapy. BsAb/TsAb enhance anti-tumor activity through synergistic multi-target engagement, while ADC continuously expand their therapeutic boundaries via precise payload delivery and potent cytotoxicity. The development pipelines for both modalities are robust, fueled by the optimization of next-generation technology platforms, including bispecific T-cell engagers (BiTE), novel linker designs, and next-generation cytotoxic payloads. Concurrently, investigational targets are becoming increasingly differentiated, with clinical indications expanding from hematological malignancies to solid tumors, advancing from later-line to first-line therapy, and evolving from monotherapy to combination regimens. While global R&D pipelines continue to grow, with the U.S. and China emerging as primary innovation hubs, core challenges such as drug efficacy, drug resistance, and toxicity management persist. This review systematically summarizes the key advancements in 2025 concerning target combinations, technology platforms, clinical breakthroughs, market dynamics, and the industrial ecosystem of BsAb/TsAb and ADC, aiming to provide a reference for future research directions.



**Key words:** bispecific antibody; trispecific antibody; antibody-drug conjugate; oncology

抗体药物是一类具有高度靶向性的生物制剂,能够通过特异性识别肿瘤细胞表面或肿瘤微环境中的抗原表位,实现对肿瘤的定向干预,显著区别于传统化疗的非选择性杀伤,在提升疗效的同时有效降低对正常组织的损伤。近年来,随着对抗肿瘤机制的深入理解及蛋白质工程技术的持续突破,传统单克隆抗体不断被改造升级,衍生出以双特异性抗体(双抗)、三特异性抗体(三抗)和抗体药物偶联物(antibody-drug conjugate, ADC)药物为代表的新型多功能抗体。这两类药物通过机制创新,显著拓展了抗体在难治性、复发性及实体瘤等复杂临床场景中的应用潜力。2025年,该领域延续高速发展态势,全球研发管线持续扩容,市场规模快速增长,技术迭代与产业化进程不断提速,深刻重塑肿瘤靶向治疗与免疫治疗格局;全球研发呈现中美双极引领态势,技术平台化竞争成为新焦点。本文将系统梳理多特异性抗体与ADC在肿瘤治疗中的技术演进、

临床进展及产业生态,为把握下一代抗体药物的发展趋势提供参考。

## 1 抗体药物机制持续创新升级

传统单克隆抗体只能靶向单一抗原或信号通路,在应对肿瘤异质性、免疫逃逸导致的耐药、杀伤力不足及治疗窗口窄等问题时效果有限。为突破这些瓶颈,研究人员尝试多种功能叠加、联合、嫁接的策略,例如将两个抗体或抗体与化疗药联合使用。该方式虽在一定程度上提升了疗效,但仍面临药代动力学不匹配、给药复杂、毒性叠加和成本高等挑战。为此,研究人员进一步在单个抗体分子中整合多种功能,催生了双抗/三抗与ADC等新型结构(图1)。双抗/三抗可同时结合两个或三个靶点,能招募免疫细胞直接杀伤肿瘤,或同时阻断多条促癌信号通路,通过协同作用增强抗肿瘤效应并减少耐药<sup>[1]</sup>。ADC药物则利用抗体作为载体将高

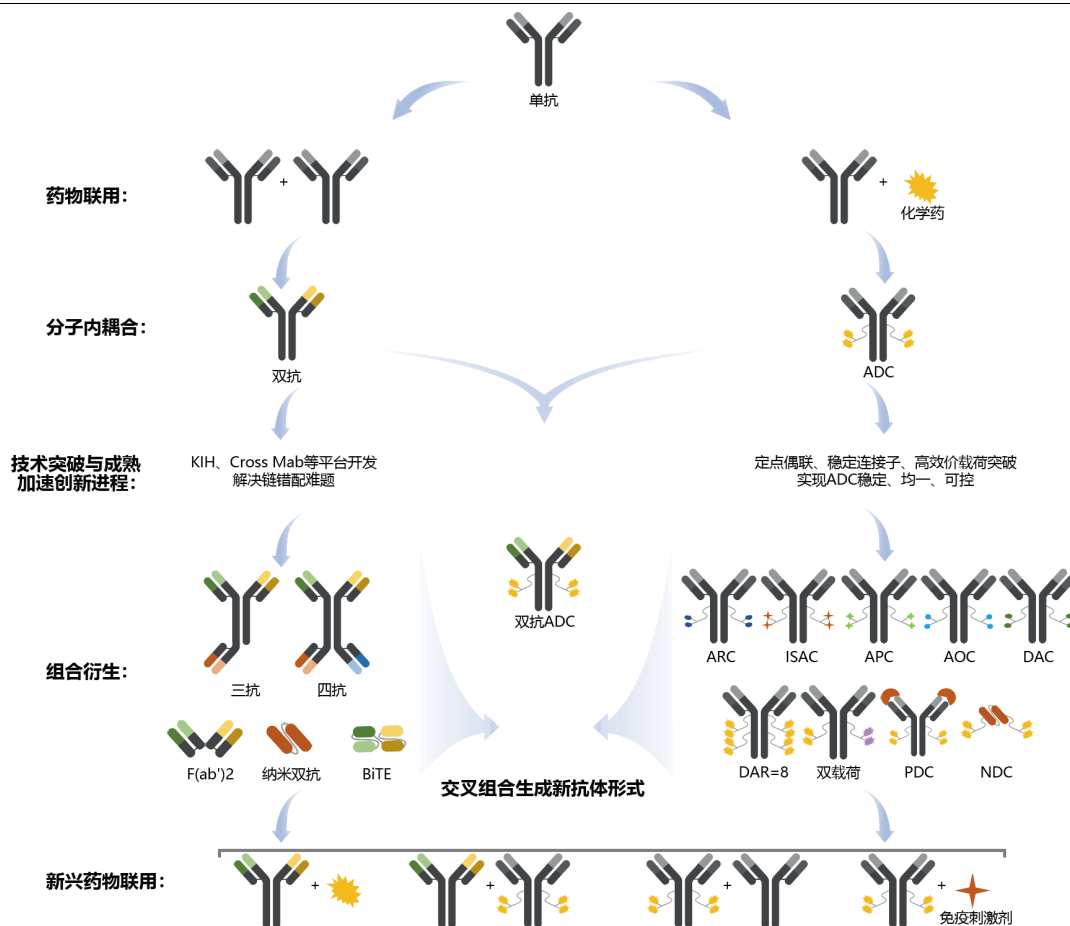


图1 组合抗体的发展与衍生

Figure 1 Development and derivation of combination antibody

毒性药物精准递送至肿瘤细胞,高效杀伤靶细胞并借助“旁观者效应”清除邻近的抗原低表达癌细胞,实现不依赖免疫细胞的肿瘤高效杀伤,有效应对肿瘤异质性引起的耐药,同时减少对正常组织的毒性<sup>[2]</sup>。

近年来,抗体工程技术陆续突破,促进以双抗/三抗与ADC药物为代表的多功能抗体药物研发不断升级迭代,如CrossMab等技术解决了双抗组装难题,定点偶联技术等提升了ADC的均一性和稳定性,进而推动抗体药物不断从单一功能分子向多靶点、多功能集成方向演进,从温和调控向强效杀伤转变,实现对肿瘤微环境更精细、多维协同的干预与高效清除,为难治性、复发性以及实体瘤等提供了全新的治疗思路。另外,抗体药物的形式也在持续革新,分子内更进一步机制融合(如多特异性抗体、泛偶联抗体、双特异性ADC)与分子间联合用药成为下一代创新的两大核心路径,已在临床前和早期临床研究中验证其协同增效潜力,尤其在克服免

疫抑制微环境、延缓耐药和扩大治疗窗口方面表现突出<sup>[3]</sup>。

### 1.1 多特异性抗体趋向小型化、高阶特异性、多功能协同

多特异性抗体创新策略主要基于结构形式创新与靶点组合探索。2025年,其在抗体结构设计、新兴靶点应用、靶点组合方式探索等方面均有突破,催生出多种新机制、新功能、疗效更强的新型多特异性抗体<sup>[4]</sup>。

#### 1.1.1 抗体结构形式向小型化方向发展

小型化与功能精细化是双抗药物研发的重要趋势。非免疫球蛋白(IgG)样的小型化双抗,凭借更小的分子量、更强的肿瘤组织渗透性以及更低的免疫原性等优势,受到日益广泛的关注,单链可变片段(single chain fragment variable, scFv)、纳米抗体(nanobody)等均属这类抗体<sup>[5]</sup>。基于scFv,研究人员构建了双特异性T细胞衔接器(bispecific T-cell engager, BiTE)类的双抗药物。这类药物通过同时

表1 基于scFv的细胞衔接器临床在研产品  
Table 1 Clinical pipeline of scFv-based cell engagers

接合器类型	抗体形式	代表性药物	临床阶段	研发机构	靶点	适应证	
T细胞接合器	BiTE	IgG样	Tarlatamab	上市	美国安进、百济神州	CD3×DLL3	小细胞肺癌
		scFv	Tebentafusp	上市	英国Immunocore等	CD3×gp100	葡萄膜黑色素瘤
	三特异性TCE	纳米抗体	IMC-C103C	I/II期	瑞士罗氏等	MAGEA4×CD3	实体瘤
			Ramantamig	III期	美国强生	BCMA×CD3 ×GPC5D	多发性骨髓瘤
四特异性TCE		GNC-035	I/II期	百利天恒	CD3×PD-L1 ×4-1BB×ROR1	慢性淋巴细胞白血病等	
NK细胞接合器	双特异性NCKE	CYT-303	I/II期	美国Cytovia Therapeutics等	GPC3×NKp46	肝细胞癌	
	三特异性NCKE	Bexatamig	II期	法国Innate Pharma	CD123×NKp46 ×CD16	急性髓系白血病等	
	四特异性NCKE	IPH6501	I/II期	法国赛诺菲等	CD16a×CD20×IL- 2Rβ×NKp46	B细胞淋巴瘤	

结合T细胞识别位点与肿瘤细胞特异性抗原,将免疫细胞直接桥接至肿瘤细胞上,精准激活抗肿瘤免疫反应,进而高效地杀伤肿瘤细胞<sup>[6]</sup>。其在血液系统恶性肿瘤以及部分实体肿瘤的治疗中展现出了显著的疗效,已成为当前的研发热点。而由此衍生的三特异性或四特异性T细胞接合器(T-cell engager, TCE)以及NK细胞衔接器(NK-cell engager, NCKE)也已进入临床试验阶段(表1),旨在衔接树突状细胞等其他免疫细胞的药物也正在研发中<sup>[7]</sup>。与此同时,基于纳米抗体构建的多特异性纳米抗体在肿瘤治疗领域展现出了卓越的应用价值与广阔的发展前景,双特异性纳米抗体Erfonilimab等多种相关治疗药物已进入临床III期验证阶段。

### 1.1.2 靶向策略创新拓展更复杂高效的肿瘤杀伤机制

多特异性抗体研发的核心在于靶点的选择与组合策略。通过精准筛选高价值靶点并系统性设计靶向组合,可有效整合多种抗肿瘤机制,开发出疗效更强、适应证更广的新型抗体药物,填补未满足的临床需求。

在单靶点选择上,双抗呈现核心靶点聚焦、多元靶点布局并重的特征(表2)。多数采用经单抗验证的成熟靶点,如T细胞表面抗原CD3、免疫检查点PD-1/PD-L1、共刺激分子4-1BB等最为热门;其次为肿瘤特异性抗原(如BCMA、CD19)及信号通路驱动因子(如EGFR、HER2)。同时,GPC5D、CLDN18.2等新兴肿瘤抗原和微环境因子也逐步纳入多特异性抗体设计,拓宽靶向谱系。

在双靶点组合方面,策略主要基于功能协同机制(图2)。一是T细胞重定向(如CD3×肿瘤抗原),

引导T细胞精准杀伤,是最为成熟的双靶点组合类型。二是双重信号通路抑制(如EGFR×c-MET),用于应对免疫逃逸,增强抑瘤效果。三是以PD-1/PD-L1为核心的免疫协同调控,也是目前研发重点,包括联合其他免疫检查点(如PD-1×LAG-3)、共刺激分子(如PD-1×4-1BB)、肿瘤抗原(如PD-1×EGFR)或抗血管生成因子(如PD-1×VEGF),分别实现免疫激活与抑制解除、信号阻断、微环境重塑的协同,显著提升治疗效力<sup>[8]</sup>。

### 1.1.3 多特异性靶向进一步增强机制协同

多特异性抗体正从双抗快速向三抗、四特异性抗体(四抗)等高阶形式拓展,追求更强的机制协同与功能整合<sup>[9]</sup>。三抗及更高阶抗体能同时识别多

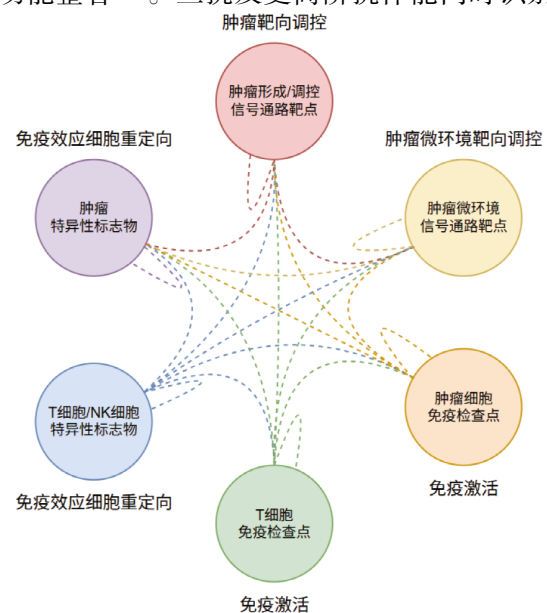


图2 双抗药物的作用机制及靶点组合  
Figure 2 Mechanisms of action and target combinations of bispecific antibody drugs

表2 双抗药物Top10单靶点、Top20靶点组合的临床在研情况

Table 2 Clinical R&amp;D status of Top 10 single targets and Top 20 target combinations for bispecific antibody drugs

Top10靶点	在研数量	Top20靶点组合	在研数量	代表性药物	临床阶段	研发机构	适应证
CD3	123	CD3×BCMA	12	Linvoseltamab	上市	美国再生元	多发性骨髓瘤
		CD3×CD19	12	Blinatumomab	上市	日本安斯泰来制药、百济神州、美国安进	急性淋巴细胞白血病
		CD3×CD20	12	Odronextamab	上市	美国再生元	弥漫性大B细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤
		CD3×EGFR	7	SMET-12	II期	时迈药业	三阴性乳腺癌、食管鳞状细胞癌
		CD3×CLDN18.2	6	QLS31905	III期	齐鲁制药	胰腺癌
		CD3×PSMA	6	GSK5458514	I/II期	英国葛兰素史克	去势抵抗前列腺癌
		CD3×GPRC5D	5	Talquetamab	上市	美国强生、丹麦Genmab	多发性骨髓瘤
		CD3×HER	24	AMX-818	I/II期	美国Vir Biotechnology、法国赛诺菲	实体瘤
PD-L1	61	PD-L1×4-1BB	12	Acasunlimab	III期	丹麦Genmab	非小细胞肺癌
		PD-L1×TGF-β	11	SHR-1701	上市	韩国Dong-A Pharma、恒瑞医药	胃癌、胃食管交界处癌
		PD-L1×CD47	7	6MW3211	II期	迈威生物	肺癌等
		PD-L1×VEGF	5	Pumitamig	III期	美国百时美施贵宝、普米斯	三阴性乳腺癌、小细胞肺癌
EGFR	48	EGFR×c-Met	18	Amivantamab	上市	美国强生、丹麦Genmab	非小细胞肺癌
		EGFR×HER3	7	BL-B01D1	申请上市	美国百时美施贵宝、百利天恒	鼻咽癌
PD-1	40	PD-1×VEGF	6	Ivonescimab	上市	康方生物、英国Summit Therapeutics	非小细胞肺癌
		PD-1×CTLA-4	5	Cadonilimab	上市	康方生物	宫颈癌等
4-1BB	39	PD-L1×4-1BB	12	Acasunlimab	III期	丹麦Genmab	非小细胞肺癌
		4-1BB×CLDN18.2	3	PM1032	I/II期	吉凯基因、普米斯	实体瘤
HER2	23	HER2双表位	8	Zanidatamab	上市	爱尔兰爵士制药、百济神州	胆道癌
CD47	22	PD-L1×CD47	7	6MW3211	II期	迈威生物	肺癌等
		CD47×CLDN18.2	4	Spevatamig	II期	美国凡恩世制药	实体瘤
TGF-β	21	PD-L1×TGF-β	11	SHR-1701	申请上市	韩国Dong-A Pharma、恒瑞医药	胃癌、胃食管交界处癌
		PD-1×TGF-β	4	TQB2868	III期	正大天晴	胰腺导管癌
c-Met	20	EGFR×c-Met	18	Amivantamab	上市	美国强生、丹麦Genmab	非小细胞肺癌
CD20	17	CD3×CD20	12	Mosunetuzumab	上市	瑞士罗氏、美国渤健	滤泡性淋巴瘤

个抗原表位,基于AND、OR及NOT等布尔逻辑,多特异性抗体在单一分子中精准集成多种抗体功能模块,如阻断肿瘤信号通路、桥接T细胞与肿瘤细胞、解除免疫抑制、激活共刺激信号或调控肿瘤微环境。这种设计使多特异性抗体能实现多信号通路的精确调控,展现出优异的协同效应。然而,随着特异性增加,多特异性抗体的分子结构更复杂,工程化难度呈指数级上升,面临结构稳定性、生产工艺及免疫原性等巨大挑战,需在功能增益与开发风险间取得平衡。

自2021年以来,三抗研发显著提速,已成为下一代抗体药物的重要方向。目前临床候选药物探索了多样化的机制组合路径,例如,BCMA×CD3×GPRC5D实现信号抑制与T细胞招募双重作用;CD3×DLL3×DLL3融合免疫检查点阻断与T细胞激活;PD-L1×TGF-β×VEGF则整合免疫调节、信号通路抑制及抗血管生成三大机制。其中,已有包括Ramantamig在内的两款三抗进入III期临床试验。在三抗初步探索的同时,四抗通过靶向四个抗原表位,进一步拓展了多维协同的治疗潜力,在靶向精度与疗效强度方

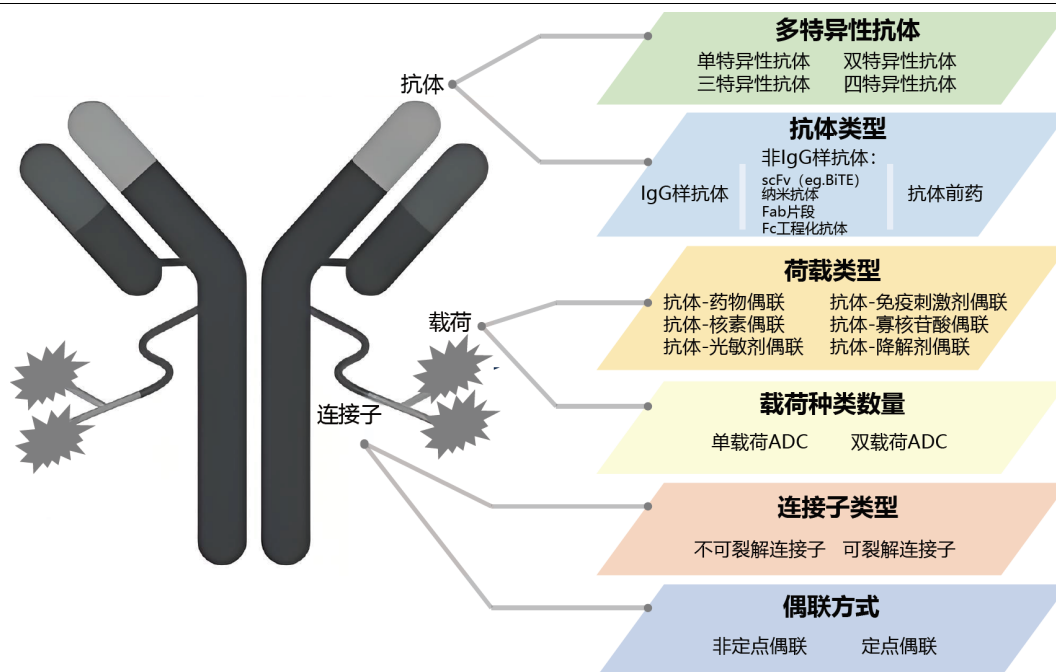


图3 抗体偶联药物各要素多元化偶联示意图

Figure 3 Schematic diagram of diversified conjugation of various elements in antibody-drug conjugates

面更具优势,美国Opko Health的MDX2003等部分四抗已进入早期临床验证阶段。

### 1.2 各组分迭代推动ADC药物干预机制更多元、可控

ADC药物主要由抗体载体、连接子和有效载荷三个核心组分构成。其中,抗体决定靶向范围,有效载荷决定杀伤强度与抗癌机制,二者共同构成ADC药物创新迭代的基础;而连接子设计与偶联方式则直接影响药物的稳定性及药代动力学特性。当前ADC研发的核心方向正是围绕这三大组分的系统性优化与创新(图3)。2025年,ADC药物在新型靶点抗体开发、抗体结构工程化改造、新型载荷探索、条件响应型连接子设计以及位点特异性偶联技术等方面均取得显著突破,整体正朝着更精准、更高效、更安全的方向加速演进,双载荷、多特异、条件激活等阶ADC药物是未来研发新趋势<sup>[10]</sup>。

#### 1.2.1 抗体载体趋向精准化与多功能化

抗体载体是ADC药物的核心组分,通常为单克

隆抗体或其工程化片段,负责特异性识别肿瘤表面抗原,实现细胞毒性载荷的精准递送。作为ADC药物创新的关键要素之一,抗体载体正通过靶点拓展与结构优化驱动药物迭代。一方面,靶点谱系从HER2、TROP2等经典肿瘤相关抗原延伸至PD-L1等免疫检查点,并突破仅能靶向高表达抗原的限制,向低表达肿瘤拓展。例如,ADC药物Enhertu凭借旁观者效应,在HER2低表达乳腺癌和胃癌中仍发挥显著疗效,开创了ADC药物治疗低抗原表达肿瘤的范式。另一方面,抗体结构持续革新,如通过Fc功能沉默减少非特异性免疫激活;采用scFv、纳米抗体等小型化设计提升实体瘤穿透力和对隐蔽表位的结合能力<sup>[11]</sup>;发展双/三特异性设计以增强肿瘤识别广度与特异性<sup>[12]</sup>(表3)。其中,双特异性ADC(bispecific ADC)备受关注,其通过融合双抗的多通路协同调控能力与ADC的高效细胞毒作用,相比传统单抗ADC药物展现出更强的靶向性和抗肿瘤效力,已成为多特异性抗体

表3 多元抗体形式的ADC药物临床在研情况

Table 3 Clinical R&amp;D status of ADCs with diversified antibody formats

抗体形式	数量	代表性药物	临床阶段	研发机构	靶点	适应证
双特异性ADC	48	BL-B01D1	申请上市	美国百时美施贵宝、百利天恒	EGFR×HER3	鼻咽癌
三特异性ADC	3	HMPL-A251	I/II期	和黄医药	HER2×PI3K×PIKK	实体瘤
纳米抗体ADC	1	MHB042C	I/II期	明慧医药	c-Met	实体瘤
双特异性纳米抗体ADC	3	JSKN-016	II期	康宁杰瑞	HER3×TROP2	非小细胞肺癌等

与ADC技术机制互补、功能融合的重要创新方向。

### 1.2.2 载荷多元化与泛偶联拓展开辟多元抗肿瘤机制

ADC药物的有效载荷多为强效细胞毒性小分子,经抗体递送至肿瘤细胞后释放并发挥杀伤作用。作为ADC创新的另一核心,有效载荷正从传统毒素向多元化、功能化方向演进。

当前创新主要体现在三方面。其一,开发及优化微管抑制剂和DNA损伤剂等经典毒素,通过结构修饰提升效力、改善药代动力学。其二,拓展至免疫调节剂等非细胞毒性载荷,催生“抗体+X”泛偶联新型偶联药物,包括抗体-免疫刺激剂偶联物、抗体-降解剂偶联物、抗体-寡核苷酸偶联物、抗体-光敏剂偶联物等多种新型偶联药物<sup>[13]</sup>(表4)。该策略突破了传统ADC药物对强效细胞毒素杀伤的依赖,通过免疫激活、靶蛋白降解、基因沉默等多元化机制发挥抗肿瘤作用,在降低系统性毒性的同时,有效突破“不可成药”靶点限制,显著拓宽可干预靶点范围与治疗路径。其中,抗体放射性核素偶联(antibody radionuclide conjugates, ARC)药物凭借诊疗一体化优势进展最为迅速,已成为ADC药物的重要补充。鉴于先前上市的该类产品疗效不达预期,目前鲜少在临床使用。近年来ADC药物的有效应用推动了新型ARC的研发(如基于<sup>89</sup>Zr、<sup>64</sup>Cu、<sup>177</sup>Lu等核素的候选药物),100余款候选药物处于临床阶段。其三,发展双载荷策略,即在同一抗体上偶联两种不同机制的毒素以协同增效、延缓耐药<sup>[14]</sup>,如信达生物的IBI3020和康弘药业的KH815已进入实体瘤适应证的I期临床试验;而结合双特异性与双载荷的新型ADC药物正处于临床前探索阶段,有望通过双载荷实现对肿瘤细

胞的双重打击,同时借助双特异性增强靶向精准性,如多禧生物开发的双抗双载荷ADC药物 DXC-018正在申报临床试验。

### 1.2.3 连接子与偶联技术创新提升ADC药物稳定性

ADC药物的连接子是偶联抗体载体与有效载荷的关键桥梁,连接子的化学结构及其与抗体载体、载荷的连接方式直接影响ADC药物在体内的稳定性、药代动力学、肿瘤内药物释放效率及整体治疗窗口。相较于近年来抗体和载荷的迅速创新,连接子及偶联策略发展相对滞后,面临类型有限、适配性不足等挑战。当前研究聚焦于开发更智能、更可控的连接系统:在连接子设计方面,可裂解型连接子因能在肿瘤微环境中特异性释放载荷而成为主流,占比超70%,进一步细分为pH敏感型、酶敏感型、还原敏感型等多种触发类型;在偶联技术方面,已从早期的随机偶联逐步转向定点偶联,显著提升药物-抗体比(DAR)的均一性与可控性。目前,糖工程偶联、非天然氨基酸插入、酶催化偶联等多种定点偶联平台已进入临床验证阶段,为下一代高均一性、高稳定性ADC药物的开发奠定技术基础<sup>[15]</sup>。

### 1.3 抗体新疗法开发应对疗效、安全与耐药挑战

双抗/三抗与ADC药物在临床应用中仍面临免疫毒性、脱靶效应和耐药性等核心挑战。当前有多款ADC药物因脱靶毒性(如Ifinatamab deruxtecan因间质性肺病暂停)及双抗因靶点选择不当(如KN046胰腺癌III期末达OS终点)而失败,因此,平衡疗效与安全性是后续抗体疗法研发的重要方向。近年来,新型抗体的构建已取得一系列突破,包括开发了条件激活型抗体等,并进行了跨界融合的尝试,通过DNA/mRNA体内原位合成抗体技术以基因疗法的

表4 “抗体+X”新型偶联抗体临床在研情况

Table 4 Clinical R&D status of novel “Antibody + X” conjugates

抗体偶联药物	作用机制	数量	代表性药物	临床阶段	靶点	适应证
抗体放射性核素偶联药物	核素辐射杀伤并成像	111	89Zr-TLX250	申请上市	CAIX	实体瘤
抗体光敏剂偶联(antibody-photosensitizer conjugate, APC)药物	光照激活可控杀伤	2	Cetuximab Saratolacan	上市	EGFR	头颈部癌
抗体免疫刺激剂偶联(immunostimulatory antibody conjugates, ISAC)药物	激活肿瘤免疫反应	7	BPT567	I/II期	PD-1×IL-18	实体瘤
抗体寡核苷酸偶联(antibody oligonucleotideconjugate, AOC)药物	沉默致癌基因	1	TAC-001	I/II期	TLR9×CD22	实体瘤
抗体降解剂偶联(degrader-antibody conjugate, DAC)药物	选择性降解靶点蛋白	1	BMS-986497	I期	CRBN×CD33× GSPT1	白血病等
前药抗体药物偶联(probody-drug conjugate, PDC)药物	条件性激活抗体药物	1	Praluzatamab Ravtansine	II期	CD166	三阴性乳腺癌等

形式实现体内抗体治疗,有望实现疗效、安全性与可及性的精准平衡。

### 1.3.1 条件性激活抗体实现空间精准释药

双抗/三抗易因过度激活免疫细胞引发细胞因子释放综合征或神经毒性<sup>[16]</sup>,而ADC药物常因载荷脱靶释放以及载荷弥散的旁观者效应导致骨髓抑制、肝毒性等系统性不良反应<sup>[17]</sup>。预防用药或剂量调整等现有管理手段难以根治毒性,且可能限制药物暴露水平、削弱疗效。更根本的解决路径在于实现抗体药物在肿瘤微环境中的特异性激活,使其仅

在病灶部位发挥作用,而在正常组织中保持沉默,从而增强抗体靶向的空间精准性,降低毒性副作用。当前策略一是开发前药抗体(Probody),利用肿瘤微环境中高表达的蛋白酶选择性切割掩蔽肽,局部暴露抗原结合位点,已有1款前药抗体偶联药物进入II期临床;二是构建基于微环境理化特征(如pH值、ATP浓度等)响应的抗体<sup>[18]</sup>,如日本中外制药的Switch Antibody平台基于ATP梯度调控CD137抗体活性实现了药物高靶向性,其候选药STA551已进入早期临床(图4)。

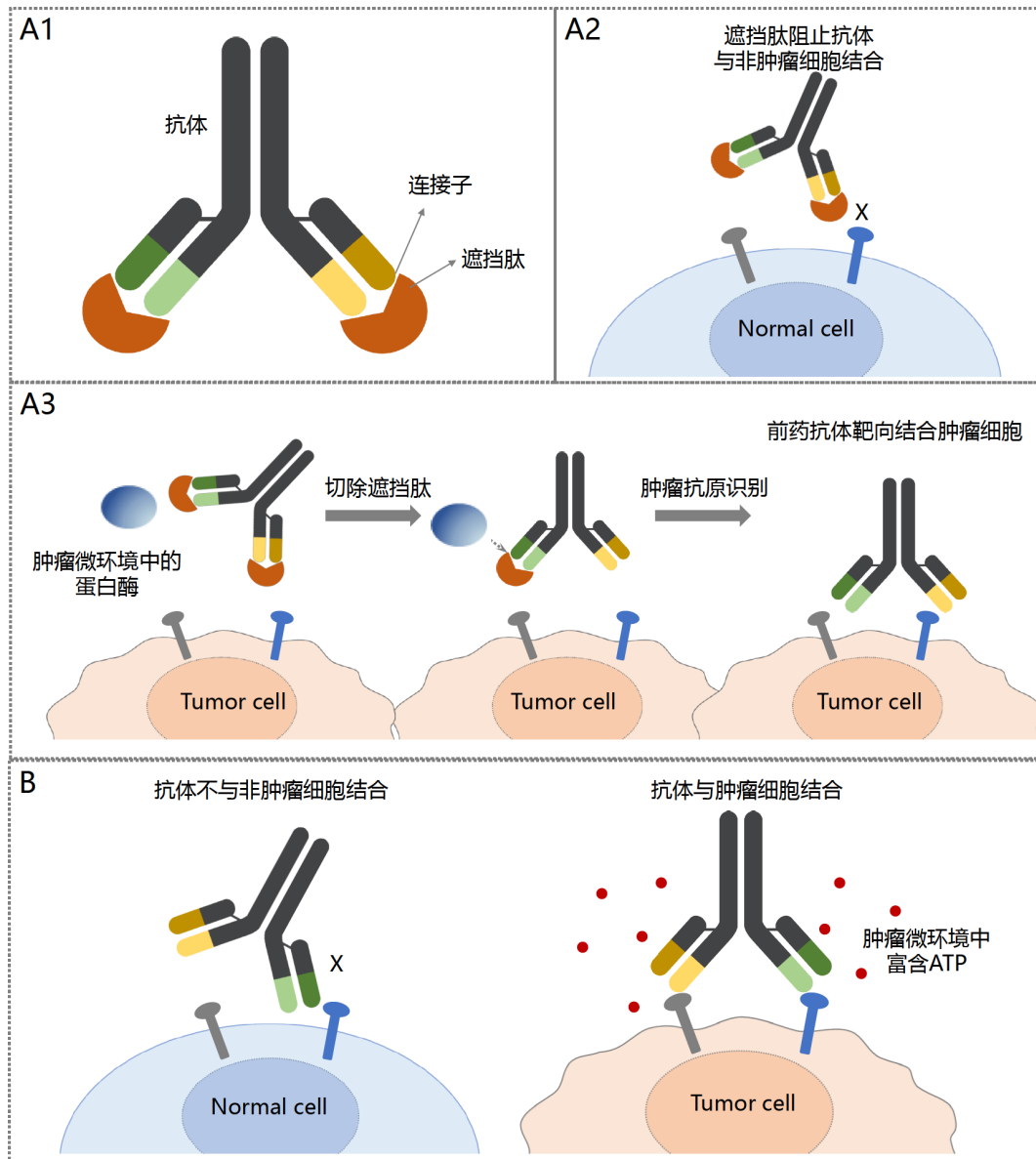


图4 新型抗体的作用机制

A1: 前药抗体的结构示意图; A2、A3: 前药抗体的作用机制; B: ATP浓度响应型抗体的作用机制。

### Figure 4 Mechanisms of action of novel antibody

A1: Schematic structure of prodrug antibody; A2 & A3: Mechanism of action of prodrug antibody; B: Mechanism of action of ATP concentration-responsive antibody.

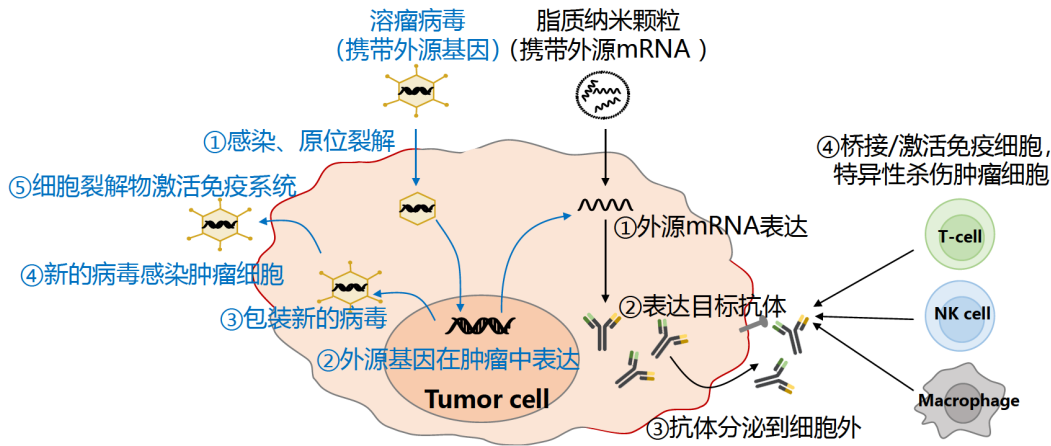


图5 基因疗法体内合成抗体治疗肿瘤

Figure 5 *In vivo* synthesis of antibody via gene therapy for tumor treatment

### 1.3.2 抗体体内合成模式提升安全性与肿瘤可及性

传统抗体药物作为外源性蛋白,存在免疫原性、实体瘤穿透差及生产工艺复杂等问题。为突破瓶颈,研究聚焦两大方向:一是开发天然全人源抗体,通过直接克隆人体B细胞抗体基因,最大限度保留天然序列,显著降低免疫原性,兼具高亲和力与特异性;二是发展DNA/mRNA编码的体内合成抗体技术,通过递送核酸载体在患者体内原位表达双抗,规避大规模生产难题,减少非人源修饰,有望降低免疫原性,并通过持续表达改善肿瘤内分布与靶向可及性(图5)。目前全球已有3款DNA编码和6款mRNA编码双抗进入临床,初步验证了该策略的可行性,成为抗肿瘤治疗中备受关注的抗体替代路径。

## 2 临床适应证拓展与治疗模式革新

双抗和ADC药物的临床应用突破正重构多个癌种的治疗格局:适应证从血液瘤拓展至实体瘤不同瘤种,治疗窗口拓宽;治疗线迅速从后线治疗向更前线推进,提升治愈可能性;联合治疗构建协同新范式,破解耐药难题。

### 2.1 适应证向实体瘤与前线治疗快速拓展

双抗和ADC药物的临床应用重心已经从血液肿瘤逐步延伸并加速迈入实体瘤治疗,非小细胞肺癌、胃癌、乳腺癌、尿路上皮癌等成为研发热点,相关候选药物在临床管线中占比持续攀升(图6)。由于ADC药物展现出强大的泛瘤种治疗潜力,适应证已从HER2阳性乳腺癌扩展至HER2低表达乳腺癌、胃癌、胰腺癌、非小细胞肺癌等多种实体瘤,甚至向“不限瘤种”的泛肿瘤化疗法迈进。伴随疗效验证,双抗

和ADC药物正从三线、二线治疗加速前移至一线、新辅助乃至辅助治疗阶段,逐步从姑息走向潜在治愈。

### 2.2 联合治疗构建多维协同新模式发挥效能

为克服单药耐药及实体瘤免疫抑制微环境等瓶颈,联合治疗已成为抗体药物临床开发的核心策略之一。其核心在于通过机制互补实现协同增效,推动抗体药物发挥更持久、更深度的抗肿瘤效应。其中,ADC药物与免疫检查点抑制剂联用是一个重要的探索方向。例如,ADC药物联合免疫检查点抑制剂(如PD-1/PD-L1抗体)可利用ADC药物诱导的免疫原性细胞死亡,增强肿瘤免疫原性,从而增敏免疫治疗;2023年,PD-1和ADC药物联合疗法(Padcev+Keytruda)在尿路上皮癌一线治疗中显著改善生存获益,推动该方案成为标准疗法,标志着ADC药物迈入联合治疗时代。此外,双抗/三抗与化疗联用可增强肿瘤血管通透性,促进药物浸润,在实体瘤一线治疗的临床试验中取得积极数据<sup>[19]</sup>;ADC药物与靶向药、溶瘤病毒等联合亦在积极探索中。这些多维度组合旨在同步攻击肿瘤细胞、重塑微环境、逆转免疫耗竭,系统性破解实体瘤治疗中的渗透障碍与免疫逃逸难题。

## 3 多功能抗体机制创新转化为应用价值

双抗/三抗与ADC药物已实现从前沿探索性技术向成熟产业平台的质的飞跃,其不仅凭借明确的临床价值革新了疾病治疗实践,更以强劲的市场驱动力成为生物医药领域的核心增长动力。在全球范围内,超430项多特异性抗体及近500项ADC药物的临床管线呈现规模化布局,且已有数十款相关药物

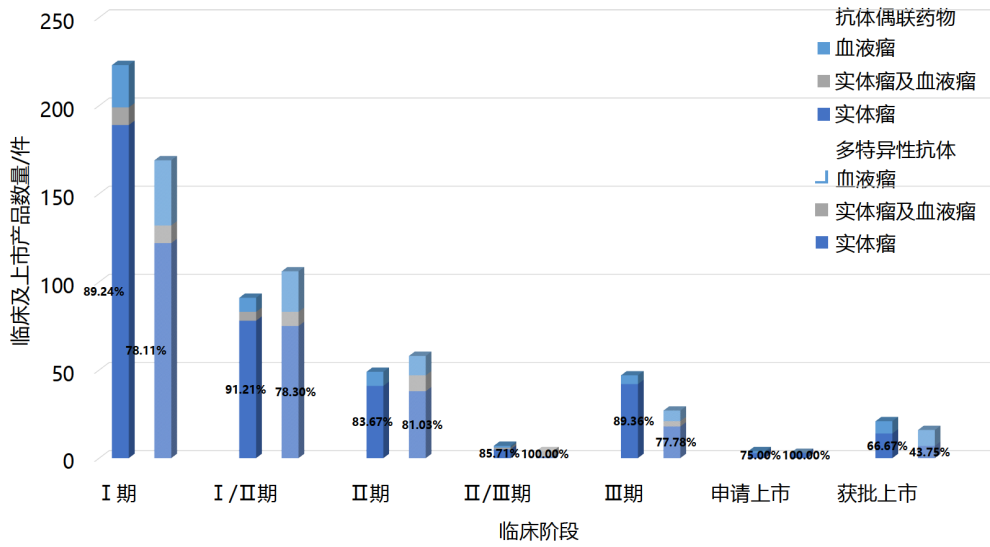


图6 多特异性抗体、抗体偶联药物临床及上市产品肿瘤适应证布局  
根据医药魔方NextPharma、NMPA、FDA、EMA、Antibody Society数据整理。

Figure 6 Tumor indication landscape of clinical and marketed multispecific antibody and antibody-drug conjugates  
Compiled based on data from Pharmcube NextPharma, NMPA, FDA, EMA, and Antibody Society.

成功获批上市,这充分证实了其临床有效性与应用可行性。以Enhertu年销售额达37.5亿美元为典型的商业显著成果,更凸显了此类创新疗法在满足未被满足临床需求的同时,具备创造巨大商业回报的核心潜力。技术成熟度的提高以及临床价值与商业价值的双重实现,促使双抗/三抗与ADC药物的研发活动迈向系统化产业布局。

### 3.1 多功能抗体管线占比持续上升

多特异性抗体与抗体偶联药物已成为全球抗肿瘤创新药研发的热点,抗体多功能融合的优势日益凸显。据医药魔方NextPharma以及各国家/地区药监机构、临床登记平台、新闻资讯等数据(统计日期为2025年12月8日),截至2025年12月,多特异性抗体和抗体偶联药物分别占全球活跃抗肿瘤抗体新药管线的26.45%和30.21%,且占比持续上升(图7)。从细分类型看,多特异性抗体以双抗为主导,并加速向三抗、四抗等高阶形式拓展;ADC药物仍是抗体偶联药物主流,同时正延伸至抗体-免疫调节剂偶联物等新型偶联类型。从地域分布看,中美两国合计贡献超70%的在研项目,是全球研发的核心力量;其中,中国在双抗与ADC药物领域的临床管线数量均居全球首位,多功能抗体疗法已成为驱动本土创新药发展的关键引擎。

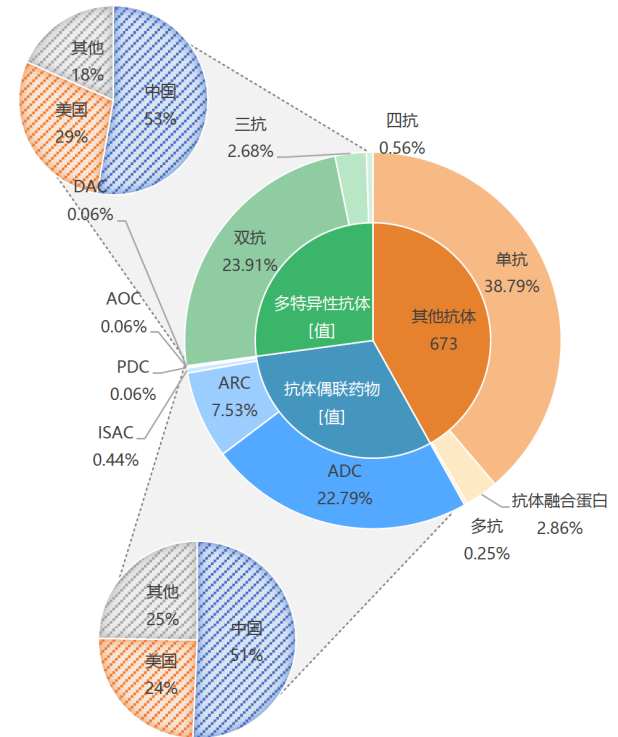


图7 抗体抗肿瘤创新药临床管线的类型分布及中美占比

Figure 7 Type distribution and China-US share in the clinical pipeline of innovative antitumor antibody

### 3.2 获批加速,市场规模爆发式增长

双抗与ADC药物获批上市数量与市场规模激

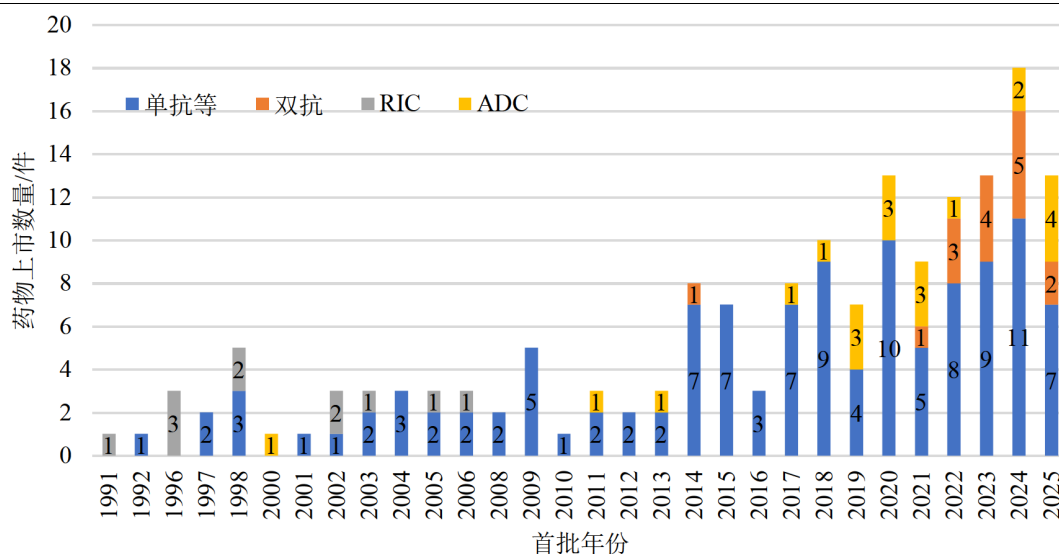


图8 全球抗体抗肿瘤创新药获批年度数量趋势

Figure 8 Annual trends in the number of approved global innovative antitumor antibody

增,显示出抗体药物甚至是创新药整体研发的结构升级与重心转移。二者获批节奏显著加快,两类药物的获批占比逐年攀升(图8)。截至2026年1月,全球共批准20款双抗(17款抗肿瘤)创新药(未计入2025年上市的复方药Amivantamab SC,退市后重新上市的Catumaxomab仅在2025年计数一次)及21款ADC抗肿瘤创新药(包含1款抗体光敏剂偶联药物,不包括印度仿制药)上市,其中2025年获批2款双抗(表5)和4款ADC药物(表6),合计获批占抗体药物近半数,2026年1月也有1款双抗上市。另有多款药物处于上市审评及临床试验III期阶段,预计将进一步引发上市热潮。这两类新型抗体药物凭借其颠覆性的疗效,展现出极强的商业转化潜力,市场规模呈爆发式增长态势。2024年,全球ADC药物与双抗药物的市场规模均超过130亿美元,多款药物成为销售

额逾10亿美元的重磅药物,其中包括6款ADC药物,如Enhertu(销售额达37.5亿美元)、Kadcyla、Adcetris、Padcev、Polivy、Trodely,以及1款双抗药物Blinicyto。这批具有里程碑意义的创新药物及临床研究成果,深刻变革了多种癌症的治疗格局,显著拓展了靶向治疗的范围。

### 3.3 中美两国引领全球创新

双抗/三抗与ADC药物已成为全球抗体药物竞争的战略高地。美国凭借源头创新优势,在首创靶点、新型载荷、偶联平台及机制研究方面仍处领先地位,上市药物数量亦位居全球之首,截至2026年1月已获批12款ADC和9款双抗药物。中国则依托高效的工程化能力和快速临床转化体系,紧抓此类药物组分模块化、可组合实现创新的研发特点,实现快速追赶。截至2025年,中国双抗与ADC药物临床管线

表5 2025、2026年全球获批上市的3款肿瘤双抗创新药

Table 5 Three innovative tumor bispecific antibodies approved and launched globally in 2025 and 2026

商品名	研发机构	靶点	适应证	首批国家/年份
Lynozytic	美国再生元制药	BCMA×CD3	多发性骨髓瘤	欧盟/2025
Removab	凌腾医药	EpCAM×CD3	肿瘤恶性腹水	中国/2025再上市
Retlirafusp alfa	恒瑞医药	PDL1×TGF-β	胃癌等	中国/2026

表6 2025年全球获批上市的4款肿瘤ADC创新药

Table 6 Four innovative tumor ADC drugs approved and launched globally in 2025

商品名	研发机构	靶点	获批适应证	首批国家/年份
Emrelis	美国艾伯维	c-Met	非鳞状非小细胞肺癌	美国/2025
艾维达	恒瑞医药	HER2	非小细胞肺癌	中国/2025
舒泰莱	科伦博泰	HER2	HER2阳性乳腺癌	中国/2025
美佑恒	乐普生物	EGFR	鼻咽癌	中国/2025

均占全球45%以上,2026年1月已有5款ADC和5款双抗药物获批上市,多款产品进入III期或上市审评阶段。以TROP2-ADC、CD3×BCMA双抗等为代表的产品频频达成海外授权(如百利天恒GNC-035、康方生物Cadonilimab等),彰显国际认可度。尽管整体获批数量仍落后于美国,但中国在该赛道的创新速度、平台成熟度与出海能力已显著缩小差距,成为全球多功能抗体研发格局中的重要一极。

#### 4 展望

双抗/三抗与ADC药物作为当前抗体疗法创新的核心方向,其发展已不仅体现为分子结构的迭代,更深入至技术底层、功能边界与治疗逻辑的系统性重构。未来,随着数据驱动抗体的理性设计、抗体功能拓展与集成的创新以及抗体体内表达技术的进步,抗体疗法将超越双抗与ADC的现有形式,向结构更复杂、功能更多元、作用机制更协同的方向演进。这一趋势有望催生更丰富的多功能抗体疗法,拓宽治疗窗口,为更多难治性肿瘤患者提供高效、广谱且精准的治疗选择。

首先,研发模式加速向数据驱动与理性设计转型。人工智能与多组学技术深度融合,显著提升了靶点发现的精准度与候选分子的优化效率。通过整合转录组、蛋白质组及空间组学数据,研究者可识别更具治疗价值的共表达抗原组合;利用深度学习模型预测抗体-抗原结合构象、载荷释放动力学及连接子稳定性,大幅缩短从概念到临床候选物的研发周期,并降低后期失败风险。这种以计算模拟先行、实验验证跟进的模式,已成为提升ADC与多特异性抗体成药性的关键支撑。

其次,抗体分子功能持续拓展与集成。一方面,药物形式已突破传统的双抗与ADC的范畴,向多特异性抗体、双载荷乃至多载荷ADC、双抗型ADC等复杂结构延伸,体现了一药多能的协同治疗理念。另一方面,与非经典功能模块嵌合正在进一步拓宽抗体功能边界。抗体骨架正被重构为通用载体,可整合凝集素、酶、细胞因子等功能模块,替换单抗其中一个抗原结合域,衍生出类似双抗的抗体偶联蛋白新形态,实现免疫调控、基质降解或糖免疫检查点阻断等非细胞毒性作用。例如,抗体-凝集素嵌合体(AbLecs)通过靶向肿瘤表面糖链,开辟了干预糖免疫的新路径,标志着抗体靶向范围从蛋白质扩展至

糖生物学层面。

另外,生产与递送方式亦面临革新。mRNA/DNA编码抗体技术通过体内原位表达,有望解决复杂抗体的大规模生产难题,并实现长效、局部给药,提升安全性与可及性。尽管尚处早期,但该技术代表了从体外制造、全身输注向体内按需合成的根本转变。

#### 参考文献

- [1] Buyukgolcigezli I, Tenekeci AK, Sahin IH. Opportunities and challenges in antibody-drug conjugates for cancer therapy: a new era for cancer treatment. *Cancers (Basel)*, 2025, 17: 958.
- [2] Crescioli S, Kaplon H, Chenoweth A, et al. Antibodies to watch in 2026. *MAbs*, 2026, 18: 2614669.
- [3] Wei Q, Li P, Yang T, et al. The promise and challenges of combination therapies with antibody-drug conjugates in solid tumors. *J Hematol Oncol*, 2024, 17: 1.
- [4] Shan KS, Musleh Ud Din S, Dalal S, et al. Bispecific antibodies in solid tumors: advances and challenges. *Int J Mol Sci*, 2025, 26: 5838.
- [5] Liu X, Le Gall C, Alexander RK, et al. Nanobody-based bispecific antibody engagers targeting CTLA-4 or PD-L1 for cancer immunotherapy. *Nat Biomed Eng*, 2026, 10: 39–55.
- [6] Fenis A, Demaria O, Gauthier L, et al. New immune cell engagers for cancer immunotherapy. *Nat Rev Immunol*, 2024, 24: 471–86.
- [7] Shapir Itai Y, Barboy O, Salomon R, et al. Bispecific dendritic-T cell engager potentiates anti-tumor immunity. *Cell*, 2024, 187: 375–89.e18.
- [8] Pearce H, Croft W, Nicol SM, et al. Tissue-resident memory T cells in pancreatic ductal adenocarcinoma coexpress PD-1 and TIGIT and functional inhibition is reversible by dual antibody blockade. *Cancer Immunol Res*, 2023, 11: 435–49.
- [9] Goebeler ME, Stuhler G, Bargou R. Bispecific and multispecific antibodies in oncology: opportunities and challenges. *Nat Rev Clin Oncol*, 2024, 21: 539–60.
- [10] Tsuchikama K, Anami Y, Ha SYY, et al. Exploring the next generation of antibody-drug conjugates. *Nat Rev Clin Oncol*, 2024, 21: 203–23.
- [11] Li H, Zhou Q, Cao N, et al. Nanobodies and their derivatives: pioneering the future of cancer immunotherapy. *Cell Commun Signal*, 2025, 23: 271.
- [12] Gu Y, Wang Z, Wang Y. Bispecific antibody drug conjugates: making 1+1>2. *Acta Pharm Sin B*, 2024, 14: 1965–86.

- 
- [13] Izzo D, Ascione L, Guidi L, et al. Innovative payloads for ADCs in cancer treatment: moving beyond the selective delivery of chemotherapy. *Ther Adv Med Oncol*, 2025, 17: 17588359241309461.
- [14] Journeaux T, Bernardes GJL. Homogeneous multi-payload antibody-drug conjugates. *Nat Chem*, 2024, 16: 854–70.
- [15] Dong W, Wang W, Cao C. The evolution of antibody-drug conjugates: toward accurate DAR and multi-specificity. *ChemMedChem*, 2024, 19: e202400109.
- [16] Raje N, Anderson K, Einsele H, et al. Monitoring, prophylaxis, and treatment of infections in patients with MM receiving bispecific antibody therapy: consensus recommendations from an expert panel. *Blood Cancer J*, 2023, 13: 116.
- [17] Crombie JL, Graff T, Falchi L, et al. Consensus recommendations on the management of toxicity associated with CD3×CD20 bispecific antibody therapy. *Blood*, 2024, 143: 1565–75.
- [18] Liu H, Yong T, Zhang X, et al. Spatial regulation of cancer-associated fibroblasts and tumor cells via pH-responsive bispecific antibody delivery for enhanced chemo-immunotherapy synergy. *ACS Nano*, 2025, 19: 11756–73.
- [19] Lou H, Cai H, Huang X, et al. Cadonilimab combined with chemotherapy with or without bevacizumab as first-line treatment in recurrent or metastatic cervical cancer (COMPASSION-13): a phase 2 study. *Clin Cancer Res*, 2024, 30: 1501–8.