

# 治疗非小细胞肺癌的分子靶向药物的研究进展

贾守薇\*, 刘 韬, 黄红兵<sup>#</sup>(华南肿瘤学国家重点实验室/中山大学肿瘤防治中心药学部, 广州 510060)

中图分类号 R734.2;R979.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)32-3064-03  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.32.29

**摘要** 目的:为推动治疗非小细胞肺癌(NSCLC)的分子靶向药物的发展提供参考。方法:根据国内、外研究文献及相关资料,综述治疗NSCLC的各类分子靶向药物的作用机制和特点。结果与结论:治疗NSCLC的分子靶向药物主要包括以表皮生长因子受体为靶点的药物、以血管生成相关基因为靶点的药物、以棘皮动物微管结合蛋白4与间变淋巴瘤激酶形成的融合基因为靶点的药物和多靶点药物。近年来,靶向治疗在提高患者生存率、改善生存质量等方面取得了实质性进展,从而展现了分子靶向药物治疗NSCLC的良好前景。

**关键词** 非小细胞肺癌;分子靶向药物;研究进展

肺癌是目前世界上发病率和死亡率最高的恶性肿瘤之一,其中80%~85%为非小细胞肺癌(NSCLC)<sup>[1]</sup>。经手术、放疗和化疗等综合治疗后,其5年生存率仍低于15%<sup>[2]</sup>。随着药学及分子生物学技术在医学领域的快速发展,肿瘤的药物疗法也渐趋多样化和个体化,分子靶向药物作为一种新型治疗药物,与传统治疗药物(如细胞毒类药物)相比具有更强的针对性,可以增强对肿瘤的杀伤力,并减少对正常细胞的毒副作用<sup>[3]</sup>,现已成为NSCLC药物治疗的研究热点。本文综述了治疗NSCLC的各类分子靶向药物的作用机制和特点,为推动该类药物的发展供参考。

## 1 以表皮生长因子受体(EGFR)为靶点的药物

EGFR家族是由原癌基因CerbB编码的具有酪氨酸激酶活性的跨膜糖蛋白,包括HER1/erbB-1、HER2/erbB-2、HER3/erbB-3和HER4/erbB-4,可影响肿瘤细胞的增殖、分化、迁移、黏附、转化、存活和凋亡<sup>[4]</sup>。经研究发现,EGFR及其配体通常在NSCLC中存在过度表达或异常激活,而在小细胞肺癌(SCLC)中几乎不表达<sup>[5]</sup>。具有EGFR高表达的患者,通常恶性程度高、预后差,因而EGFR成为分子靶向治疗的重要靶点。

目前,靶向作用于EGFR的临床药物主要有两类:一类是抑制EGFR胞内区酪氨酸激酶活性的小分子酪氨酸激酶抑制剂(TKI);另一类是人工合成的抗EGFR单克隆抗体,通过阻断胞膜外配体结合域而抑制EGFR的活化。

### 1.1 TKI

吉非替尼(Gefitinib,商品名:易瑞沙,Iressa)是苯胺唑啉类小分子化合物,是一种通过干扰EGFR信号转导途径进而加速肿瘤细胞凋亡,抑制肿瘤血管生成和浸润、转移的口服EGFR拮抗药。该药于2003年5月被美国食品与药品管理局(FDA)批准用于治疗经标准含铂类方案和/或多西紫杉醇方案化疗后失败的晚期NSCLC患者,是全球首个相关分子靶向药物。厄洛替尼(Erlotinib,商品名:特罗凯,Tarceva)与吉非替尼的结构和作用机制相似。研究<sup>[6]</sup>表明,经吉非替尼或厄洛替尼治疗后,大约15%的EGFR突变阳性患者可得到有效缓解。且研究<sup>[7]</sup>证实,具备亚裔、女性、腺癌以及非吸烟人群等条件的患

者对其治疗更为敏感。目前,该类药物已被列入晚期NSCLC的二线或三线治疗方案。其主要毒副作用为消化道反应和皮疹,患者较易耐受;间质性肺病为其严重的不良反应,一旦发生应立即停药并予以相应治疗。

### 1.2 抗EGFR单克隆抗体

西妥昔单抗(Cetuximab)是第一个在全球多个国家获准上市的特异性作用于EGFR的IgG1人鼠嵌合单克隆抗体,美国FDA批准其用于结直肠癌的二线治疗。临床试验中证实,该药对于头颈部鳞状癌、肺癌及胰腺癌等也有较好的疗效<sup>[8]</sup>。其最常见的不良反应包括皮肤反应、头痛、腹泻和感染。但是,美国临床肿瘤学会(ASCO)在2012年的会议上提出,铂类方案添加西妥昔单抗治疗复发性NSCLC并不能改善疗效<sup>[9]</sup>。

### 1.3 不可逆性EGFR-HER2抑制剂

尽管TKI治疗NSCLC被证实有很好的疗效,然而该类药物的耐药现象普遍。最初有效的肺癌患者随着治疗时间的延长最终都会发展为治疗耐药、疾病进展等。阿法替尼(Afatinib)是不可逆性EGFR-HER2抑制剂,通过抑制EGFR-HER2活性,进而阻断EGFR-HER2介导的肿瘤细胞信号转导,促进肿瘤细胞凋亡<sup>[10]</sup>。2012年,ASCO报道的LUX-Lung3试验<sup>[9]</sup>是一项迄今为止规模最大的、数据最为丰富的首次以培美曲塞联合顺铂作为对照组的阿法替尼治疗EGFR突变肺癌的III期研究。结果表明,相较于同类最佳化疗方案,阿法替尼在延缓非鳞状NSCLC患者症状恶化方面具有有效性,同时有助于改善患者的生存质量。2012年9月,勃林格殷格翰公司已向欧洲药品管理局(EMA)递交了针对阿法替尼的上市许可申请,而阿法替尼同现有的TKI类药物吉非替尼和厄洛替尼的比较试验也正在积极开展中。

## 2 以血管生成相关基因为靶点的药物

肿瘤生长和转移依赖于血管形成,因此血管内皮生长因子(VEGF)等血管生成相关基因的过度表达与肿瘤进展及不良预后相关。近年来研发的针对该途径的药物包括抗VEGF/VEGFR单克隆抗体和血管内皮抑素两大类。

### 2.1 抗VEGF/VEGFR单克隆抗体

代表药物贝伐单抗(Bevacizumab,商品名:阿瓦斯汀,Avastin)是一种重组的人类单克隆IgG1抗体,通过与VEGFR特异性结合,阻断肿瘤血管的细胞信号转导,进而抑制肿瘤血管生长。化疗联合贝伐单抗已被证实可以改善生存质量和缓解率。研究<sup>[11]</sup>提示,具有良好疗效和低毒性的贝伐单抗与厄

\* 硕士研究生。研究方向:药物代谢动力学和药物基因组学。电话:020-87343759。E-mail:jsw19841103@yahoo.com.cn

<sup>#</sup> 通信作者:主任药师,硕士研究生导师。研究方向:药物代谢动力学和药物基因组学。电话:020-87343322。E-mail:hhbsums@mail.sysu.edu.cn

洛替尼联合使用具有协同作用,可以成为EGFR活性突变的NSCLC患者的较好选择。

## 2.2 血管内皮抑素

血管内皮抑素(rh-endostain,商品名:恩度)是由我国研究人员自主研发的世界上首个血管内皮抑素类抗癌新药。它能够特异性作用于微血管的内皮细胞,抑制其迁徙并诱导其凋亡,以阻断肿瘤新生血管的形成,从而抑制肿瘤细胞增殖或转移,具有广谱性的特点<sup>[12]</sup>。2005年9月,恩度在我国上市并被推荐联合NP方案(长春瑞滨+顺铂)作为治疗晚期NSCLC的一线用药。

## 3 以棘皮动物微管结合蛋白4与间变淋巴瘤激酶形成的融合基因(EML4-ALK)为靶点的药物

2007年,Soda M<sup>[13]</sup>等应用RT-PCR方法在多例恶性肿瘤患者中检测EML4-ALK融合基因并发现其只在肺癌患者中存在,此结论为NSCLC治疗提供了一个新的基因靶点。EML4-ALK融合基因异常是引发肿瘤的生长和进展的主要动因,主要见于不吸烟的肺腺癌患者,其发生率约5%<sup>[14]</sup>。

克唑替尼(Crizotinib)是ALK受体和肝细胞生长因子受体(c-met)的抑制剂,它通过选择性竞争三磷酸腺苷(ATP),阻断激酶蛋白来发挥作用,从而抑制肿瘤细胞增殖和诱导凋亡<sup>[15]</sup>。克唑替尼在I/II期临床试验中取得了令人关注的成果,且其毒副作用主要为胃肠道反应,患者大多可耐受。2011年,美国FDA批准克唑替尼治疗ALK基因表达异常的晚期(局部晚期或转移性)NSCLC,同时获批的还有其基因测试法——荧光原位杂交检测法(FISH),用于帮助诊断患者是否存在ALK基因异常<sup>[16]</sup>。克唑替尼作为全球首个口服EML4-ALK融合基因抑制剂,从临床研究到应用仅用时3年,推动了分子靶向药物向个体化治疗的发展。

## 4 多靶点药物

多靶点药物作用于不同靶点,可从多个途径抑制肿瘤的生长及其微环境的形成,同时具有抗血管生成和抗细胞增殖的双重作用机制<sup>[17]</sup>。与多种单靶点药物联用可能导致的不良反应风险叠加相比,多靶点药物在低毒、安全方面不失为一个较好的选择。

### 4.1 凡德他尼(Vandetanib,商品名:Zactima)

凡德他尼是目前活性最高、选择性最好的口服多靶点药物,它的主要靶点包括EGFR、VEGFR、RET,还可抑制其他酪氨酸激酶以及丝氨酸/苏氨酸激酶,是第一个被批准的髓样甲状腺癌治疗药物。NSCLC中EGFR和VEGFR为两条重要的信号通路,在进行的凡德他尼与吉非替尼二线治疗临床试验中也显示出该药可能会在NSCLC治疗上有较好的前景<sup>[18]</sup>。但是,之后的相关研究结果却未尽如人意,并没有筛选到凡德他尼的有益人群<sup>[17]</sup>。因此,凡德他尼用于NSCLC的疗效及安全性仍有待于进一步的研究证实。

### 4.2 舒尼替尼(Sunitinib,商品名:Sutent)

作为一种口服的多靶点药物,舒尼替尼主要以VEGFR-1、VEGFR-2、VEGFR-3、血小板衍生生长因子受体(PDGFR)- $\alpha$ 、PDGFR- $\beta$ 以及干细胞因子受体(c-Kit)为靶点,通过阻断信号转导通路,最终抑制恶性肿瘤的生长和转移。其抗肿瘤活性已在肾细胞癌、胃肠道间质瘤、软组织肉瘤、甲状腺癌中得到证实<sup>[17]</sup>。舒尼替尼在神经内分泌肿瘤、NSCLC、结肠癌、原发性肝癌和乳腺癌的临床前研究中已显示出对肿瘤细胞株生长

和增殖的抑制作用<sup>[19]</sup>。目前,关于该药的临床研究已在开展,以便对其临床治疗效果进行评价。

## 4.3 索拉非尼(Sorafenib,商品名:Nexavar)

索拉非尼是首个主要针对Raf激酶的口腹多靶点药物,Raf、c-Kit、VEGFR-2、VEGFR-3以及PDGFR- $\beta$ 是其主要的靶点。2005年,该药被美国FDA批准用于治疗晚期肾细胞癌。相关临床研究<sup>[20]</sup>结果显示,该药单用治疗NSCLC患者具有一定的疗效,但与化疗联合使用时对于患者生存质量的改善效果并不显著。

## 5 结语

随着分子靶向药物研究的不断发展,基于分子标志物的个体化治疗已成为NSCLC治疗的新方向。据报道<sup>[2]</sup>,肺癌中存在多个潜在靶点,腺癌中包括EGFR、KRAS、融合基因(ALK、ROS、RET)、MET扩增、PIK3CA、MEK1、ERBB2、BRAF等,鳞癌中包括FGFR扩增、PTEN、DDR2、PIK3CA等。其中一些靶点需要在日后的研究中进一步被验证。

分子靶向药物以其较低的不良反应用于NSCLC的治疗开辟了新的途径,但在临床研究中也发现,一些靶向药物的疗效并未得到一致的认可。因此,掌握靶向药物分子学基础,选择正确的靶点及肿瘤分子标志物将成为分子靶向药物研究的主要方向,而筛选可能的受益人群,为特定的患者选择合适的药物以及寻求分子靶向药物与化疗药物的最优化组合,已成为分子靶向抗肿瘤领域的探索热点。相信随着分子靶向药物以及个体化治疗的深入发展,会有越来越多患者从中获益,同时也将为抗肿瘤治疗开启一个全新的时代。

## 参考文献

- [1] Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008[J]. *Int J Cancer*, 2010, 127(12): 2 893.
- [2] 李屹,张丽楠,刘永琦,等.非小细胞肺癌分子靶向治疗的现状与进展[J]. *临床荟萃*, 2011, 26(19): 1 744.
- [3] 钱健,秦超,殷长军.肿瘤靶向药物疗效及毒性与基因多态性间相关性的研究进展[J]. *中国肿瘤外科杂志*, 2012, 4(3): 161.
- [4] Cappuzzo F, Hirsch FR, Rossi E, et al. Epidermal growth factor receptor gene and protein and gefitinib sensitivity in non-small-cell lung cancer[J]. *J Nat Cancer Institute*, 2005, 97(9): 643.
- [5] 侯梅,陈萍.肺癌分子靶向药物治疗的现状及思考[J]. *西部医学*, 2009, 21(6): 885.
- [6] 华胸怀,张瑞祥,李印. EGFR基因突变与非小细胞肺癌分子靶向治疗的研究现状[J]. *临床肺科杂志*, 2012, 17(1): 117.
- [7] Vincent MD, Kuruvilla MS, Leighl NB, et al. Biomarkers that currently affect clinical practice: EGFR, ALK, MET, KRAS[J]. *Cur Oncol*, 2012, 19(Suppl 1): S33.
- [8] 闫宇青,白秋江,李岩峰,等.表皮生长因子受体单克隆抗体西妥昔单抗概述[J]. *药物流行病学杂志*, 2012, 21(7): 355.
- [9] 吴国明. 2012年美国临床肿瘤学会晚期非小细胞肺癌内科治疗新进展[J]. *西部医学*, 2012, 24(9): 1 650.
- [10] 王允芬,宋勇. Afatinib(阿法替尼)治疗非小细胞肺癌的

# 网络环境下《药理学》自主学习模式的研究与实践<sup>△</sup>

苏媛淇\*, 刘晓颖#, 蒋红艳, 夏 瀛, 邓庆华, 顾 群(重庆医药高等专科学校药理教研室, 重庆 400030)

中图分类号 R95;G434 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)32-3066-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.32.30

**摘要** 目的:提高药理学教学水平。方法:针对高职高专的特点,采用网络资源自主学习模式对我校2010级部分药学专科学学生(试验组)《药理学》的相关章节进行教学,并与传统教学模式(对照组)进行比较。通过问卷调查、座谈会和在线测试等方法对两组教学情况进行比较分析。结果与结论:试验组学生的成绩显著高于对照组,且座谈会和问卷调查结果也显示,学生更愿意接受利用网络资源自主学习的模式。基于《药理学》网络资源的自主学习模式能够激发学生学习的兴趣和热情,增加学生获得应用知识的机会,并能够有效地促进师生之间的学习与交流,培养学生主动学习、互学互教的良好团队协作精神,提高学习成绩。

**关键词** 药理学;网络资源;自主学习;实践

## Research and Practice of Autonomous Learning Mode of Pharmacology under Network Environment

SU Yuan-qi, LIU Xiao-ying, JIANG Hong-yan, XIA Ying, DENG Qing-hua, GU Qun (Dept. of Pharmacology, Chongqing Medical College, Chongqing 400030, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To provide reference for the improvement of the level of pharmacology teaching. METHODS: Considering about vocational characteristics, the teaching about relevant chapters of pharmacology was carried out by autonomous learning mode based on network resource for some students in grade 2010 in our school (trial group) compared with the traditional teaching mode (control group). The situation of teaching was analyzed through survey questionnaires informal discussion online test. RESULTS & CONCLUSIONS: The score of test in trial group was more excellent than control group. And the results of questionnaires also show that, students were willing to accept the self-learning mode using the network resource. The self-learning mode based on the network resource of pharmacology can stimulate students' interest and enthusiasm, provide more opportunities for the students to learn more application knowledge. It is also able to effectively promote learning and exchange between teachers and students, cultivate student's good team spirit of active learning, mutual learning and improve academic performance.

**KEY WORDS** Pharmacology; Network resources; self-learning; Practice

- 研究进展[J].中华肺部疾病杂志,2012,5(4):364.
- [11] 陈益萍,陆舜.晚期非小细胞肺癌靶向治疗临床研究新进展[J].实用肿瘤杂志,2012,27(5):462.
- [12] 石远凯,郑博.晚期非小细胞肺癌治疗的新趋势[J].中国新药杂志,2012,21(17):1 985.
- [13] Soda M, Choi YL, Enomoto M, *et al.* Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer[J]. *Nature*, 2007, 448(7 153):561.
- [14] Sasaki T, Rodig SJ, Chirieac LR, *et al.* The biology and treatment of EML4-ALK non-small cell lung cancer[J]. *Eur J Cancer*, 2010, 46(10):1 773.
- [15] Bang YJ. The potential for crizotinib in non-small cell lung cancer: a perspective review[J]. *Therap Advances Med Oncol*, 2011, 3(6):279.
- [16] Ou SH. Crizotinib: a novel and first-in-class multitargeted tyrosine kinase inhibitor for the treatment of anaplastic lymphoma kinase rearranged non-small cell lung cancer and beyond[J]. *Drug Design Dev Therapy*, 2011(5):471.
- [17] 周彩存.个体化治疗时代多靶点药物究竟何去何从:多靶点药物治疗非小细胞肺癌最新临床进展综述[J].中国肺癌杂志,2011,24(11):874.
- [18] Natale RB, Bodkin D, Govindan R, *et al.* Vandetanib versus gefitinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer: results from a two-part, double-blind, randomized phase II study[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(15): 2 523.
- [19] 陈逢生,石敏,罗荣城.多靶点酪氨酸激酶抑制剂舒尼替尼的研究进展[J].临床肿瘤学杂志,2008,13(3):278.
- [20] 董耀众.肺癌靶向治疗研究进展[J].中外医疗,2012(9): 189.

(收稿日期:2013-01-09 修回日期:2013-05-21)