

- [3] 朱秀美,郭代红,任浩洋,等. 治疗 207 例类风湿关节炎的药物利用及成本分析. 中国医院用药评价与分析,2002,2(3):159-160
- [4] 潘秋江,盛丽英. 抗风湿药在类风湿关节炎治疗中的合理应用. 江西医药,2006,41 (S): 1156-1157
- [5] 高斌,陈建清. 我院 2002 年—2004 年非甾体抗炎药物的利用分析. 海峡药学,2006,18 (6): 161-162

文章编号: 1672-3384 (2008) -05-0050-05

## 肿瘤分子靶向药物的药理与临床

【作者】 刘清华 林丽珠

广州中医药大学第一临床学院 (广州 510407)

【摘要】 分子靶向药物治疗是特异性地针对肿瘤发生、发展、浸润与转移等环节的一种新的药物治疗方法。分子靶向药物具有较好的分子选择性,与靶分子结合时呈高亲合力,能高效并选择性地杀伤肿瘤细胞,不良反应轻微。本文从药理学与临床角度出发,结合肿瘤分子靶向药物的代表性药物,就其研究与应用现状做一浅要综述。

【关键词】 肿瘤; 信号转导; 分子靶向药物; 药效; 不良反应

【中图分类号】 R979.1

【文献标识码】 B

肿瘤分子靶向治疗是指在肿瘤分子细胞生物学的基础上,利用肿瘤组织或细胞所具有的特异性(或相对特异)的结构分子作为靶点,使用某些能与这些靶分子特异结合的抗体、配体等达到直接治疗或导向治疗目的的疗法。在过去一个相当长的时期,诸多肿瘤的治疗,采用传统的手术、放化疗并没有大的突破,停滞在临床疗效的平台期,近年靶向治疗已成为肿瘤治疗新的发展方向,肿瘤分子靶向药物研究和临床应用使肿瘤治疗水

平提升到了一个新的高度。

靶向治疗分为器官靶向、细胞靶向和分子靶向 3 个层次。分子靶向治疗是靶向治疗最高层次,直接针对肿瘤细胞内的遗传物质或基因表达产物。相较于传统细胞毒药物,分子靶向药物具有较好的分子选择性,与靶分子结合时呈高亲合力,能高效并选择性地杀伤肿瘤细胞,不良反应轻微。1997 年,美国食品药品监督管理局(FDA)批准利妥昔单抗(rituximab)用于治疗某些非霍奇金淋巴

表 1 肿瘤靶向药物的代表药物

分 类	代表药物名称	商品名	靶 点
信号转导途径 抑制剂	酪氨酸激酶抑制剂	吉非替尼 (gefitinib) 厄洛替尼 (erlotinib) 拉帕替尼 (lapatinib)	易瑞沙 (iressa) 特罗凯 (Tarceva) HER1/EGFR HER1/EGFR HER-2/EGFR 双重抑制剂
	单克隆抗体	利妥昔单抗 (rituximab) 西妥昔单抗 (cetuximab)	美罗华 (mabthera) 爱必妥 (erbitux) CD20 EGFR1
	多重抑制剂	索拉非尼 (sorafenib)	多吉美 (nexavar) RAF/MEK/ERK
新生血管抑制剂	贝伐单抗 (bevacizumab)	阿瓦斯丁 (avastin)	VEGF
	曲妥珠单抗 (trastuzumab)	赫赛汀 (herceptin)	EGFR2/Her-2/neu
	伊马替尼 (imatinib)	格列卫 (glivec)	CD117
	重组人血管内皮抑制素(rh Endostatin) 内皮生长因子抑制剂 (Thalidomide)	恩度 (YH-16) 沙利度胺 (thalidomide)	血管内皮素 内皮生长因子
环氧酶 2 (COX-2) 抑制剂	塞来昔布 (Celecoxib)	西乐葆 (Celecoxib)	COX-2
叶酸抑制剂	培美曲塞 (pemetrexed)	阿令他 (alimta)	叶酸

病 (NHL), 开始实现了真正意义上的肿瘤分子靶向治疗。基于分子靶向药物的药理学特点和临床实践, 分子靶向药物能够使肿瘤处于控制状态, 并不根治肿瘤, 将靶向药物治疗与传统化疗药物联合使用, 使广大肿瘤患者得到最大限度临床受益。随着肿瘤分子靶向药物的广泛使用, 也促进了人们对肿瘤治疗观念的改变, 逐渐将肿瘤从绝症视为一种慢性病来诊治。本文从药理与临床角度出发, 结合肿瘤分子靶向药物的代表药物, 就其研究与应用现状做一综述。

肿瘤细胞分子靶点主要包括以下几个方面: ①肿瘤细胞内部表面的靶点, 有白细胞分化抗原如 CD20 等, 细胞信号转导分子如表皮生长因子受体 (EGFR) 等及其受体上的酪氨酸激酶; ②肿瘤新生毛细血管的靶点, 有内皮细胞的受体和调控因子如内皮生长因子等; ③肿瘤细胞生化代谢途径的靶点, 有环氧酶-2、叶酸和还原叶酸载体等。

常见的肿瘤靶向药物按药理作用可分为 4 类: ①信号转导途径抑制剂; ②新生血管抑制剂; ③环氧酶抑制剂; 叶酸抑制剂。代表药物见表 1。

### ■ 信号转导肿瘤细胞靶向治疗

含有大量的蛋白激酶家族在细胞分化的信号传导过程中, 蛋白酪氨酸激酶十分重要, 它可催化 ATP 上的磷酸基转移到许多重要蛋白质的酪氨酸残基上, 使其磷酸化, 导致传导支路的活化, 影响细胞生长、增殖和分化<sup>[1]</sup>。而许多肿瘤细胞中酪氨酸激酶活性异常升高, 超 50% 的癌基因及其产物具有蛋白酪氨酸激酶活性, 它们的异常表达将导致肿瘤的发生。此外, 该酶的异常表达与肿瘤转移, 肿瘤新生血管生成及对化疗耐药有关, 所以靶向作用于酪氨酸激酶是非损伤性治疗肿瘤的重要研究方向<sup>[2]</sup>。

表皮生长因子受体研究较为透彻, 该受体是 erbB 酪氨酸激酶受体家族的成员之一。该家族共有 4 个成员, 即 EGFR、HER2、HER3 和 HER4, 激活其下游的 3 条主要信号转导通路: Ras-Raf-MAPK 通路、磷脂酰三磷酸肌醇 (PI3K) 和丝苏

氨酸蛋白激酶 (AKT), JAK 和 STAT 通路。针对 EGFR 的分子靶向治疗药物大致可分为两大类, 一类是酪氨酸激酶抑制剂 (TKI), 一类是人工合成的单克隆抗体 (MAb), 可与 EGFR 的胞外结合区结合, 从而阻断配体与 EGFR 的结合和活化。影响肿瘤细胞的信号传递系统<sup>[3]</sup>。

#### 1.1 酪氨酸激酶抑制剂

以酪氨酸激酶为作用靶点的分子药物发展异常迅速。代表药物主要有: 吉非替尼、厄洛替尼、拉帕替尼。

吉非替尼 (gefitinib) 是一种口服表皮生长因子受体-酪氨酸激酶 (EGFR-TK) 拮抗剂。厄洛替尼是与吉非替尼类似的小分子 TKI, 均三线单药用于晚期非小细胞肺癌的治疗。由表皮生长因子受体 (EGFR) 介导的信号转导的异常与肿瘤的发生、发展关系密切。本类药物可诱导细胞周期停滞、促进凋亡、抗血管生成。主要不良反应为胃肠道 (腹泻、恶心、呕吐) 及皮肤反应 (痤疮样皮疹、皮肤干燥、瘙痒), 无骨髓和肾毒性。

拉帕替尼 (lapatinib) 是苯胺喹唑啉类衍生物, 是一种口服的 ErbB-1 (EGFR) 和 ErbB-2 (HER-2) 的双重抑制剂<sup>[4]</sup>, 其对肿瘤增殖和生存的信号传导的抑制作用强于单一受体抑制剂。拉帕替尼是可逆的酪氨酸激酶抑制剂, 能有效抑制 ErbB-1 和 ErbB-2 酪氨酸激酶活性。其作用的机理为抑制细胞内的 EGFR (ErbB-1) 和 HER2 (ErbB-2) 的 ATP 位点, 阻止肿瘤细胞磷酸化和激活, 通过 EGFR (ErbB-1) 和 HER2 (ErbB-2) 的同质和异质二聚体阻断下调信号。研究表明, 该药对泌尿生殖系统肿瘤和乳腺癌的治疗有效。主要不良反应是皮疹、疲乏及腹泻及一定的心脏毒性。

#### 1.2 抗 EGFR 单克隆抗体 (EGFR-MAbs)

西妥昔单抗 (cetuximab), 是一种人和鼠的 EGFR 单克隆抗体的嵌合体, 由鼠抗 EGFR 抗体和人 IgG<sub>1</sub> 的重链和轻链的恒定区域组成, 可以竞争性地抑制 EGF 及其他配体的结合, 阻断了受体相关酶的磷酸化, 进而抑制细胞生长, 诱导凋亡,

减少基质金属蛋白酶和血管表皮生长因子(VEGF)的生成,此外还发现西妥昔单抗与化疗联合应用要优于单独化疗。西妥昔单抗是迄今第一个获得批准治疗结肠癌的单克隆抗体药物。西妥昔单抗为 IgG<sub>1</sub> 单克隆抗体,是表皮生长因子受体(EGFR)阻滞剂。通过抑制表皮生长因子受体,减少癌细胞进入正常组织的几率,控制癌细胞的转移。临床试验结果显示,西妥昔单抗联合伊立替康(开普拓)治疗 EGFR 表达阳性、开普拓耐药的转移性结肠癌的疗效明显。

利妥昔单抗是一种人鼠嵌合性单克隆抗体,能特异地与跨膜抗原 CD20 结合。CD20 抗原位于前 B 和成熟 B 淋巴细胞的表面,而造血干细胞、正常浆细胞或其他正常组织不表达 CD20。95% 以上的 B 细胞性非霍奇金淋巴瘤细胞表达 CD20。抗原抗体结合后,CD20 不会发生内在化,或从细胞膜上脱落进入周围的环境。CD20 不以游离抗原的形式在血浆中循环,因此不可能与抗体竞争性结合。利妥昔单抗与 B 细胞上的 CD20 抗原结合后,启动介导 B 细胞溶解的免疫反应。B 细胞溶解的可能机制包括:补体依赖的细胞毒作用(CDC),抗体依赖细胞的细胞毒作用(ADCC)。该药适用于复发或耐药的滤泡性中央型淋巴瘤的治疗。CD20 阳性弥漫大 B 细胞性非霍奇金淋巴瘤(DLBCL)应与标准 CHOP 化疗(环磷酰胺、阿霉素、长春新碱、强的松)8 个周期联合治疗<sup>[5]</sup>。主要不良反应为:骨髓抑制,肺部不良反应,肿瘤溶解综合征(TLS)等。

### 1.3 多重抑制剂

索拉非尼(sorafenib)是一种小分子的多靶点信号转导多重抑制剂,能抑制 VEGFR、PDGFR、FLT3 和 KIT 受体酪氨酸激酶活性,及 RAF 激酶。所以,索拉非尼抗肿瘤作用机制涉及抑制血管的形成和直接抑制肿瘤细胞的增殖两个方面。索拉非尼在 I 期临床试验中也表现出了良好的安全性<sup>[6]</sup>。索拉非尼二线治疗转移性肾透明细胞癌较安慰剂明显延长患者的无进展生存期和总生存

期。索拉非尼的主要不良反应包括手足综合征、高血压、腹泻、皮疹、乏力。

## 2 新生血管抑制剂

内皮细胞表面的某些整合素可与细胞外基质结合,促进内皮细胞的迁徙,从而促进肿瘤血管的生成。血管内皮生长因子(VEGF)直接作用于血管内皮细胞,刺激其有丝分裂,从而促进新生血管的生长,是最重要的血管形成因子之一,是主要见于内皮细胞的跨膜酪氨酸激酶受体。内皮抑素(endostatin)抑制内皮细胞的增殖和迁徙、诱导血管内皮细胞的凋亡。新血管生成抑制剂抑制基质降解或反应:基质金属蛋白酶(MMP)能降解血管基底膜和内皮细胞的胞外基质,使内皮细胞从血管壁上脱落下来以形成新血管。阻断内皮细胞表面整合素:MD121974、Vitaxin 可阻断内皮细胞表面整合素、抑制肿瘤血管生成。正负调控子的平衡控制着肿瘤血管的生成,由此促进肿瘤的生长和转移,开发血管生成抑制剂是肿瘤研究最为活跃的领域之一<sup>[7]</sup>,该类药物在肺癌的治疗中取得了令人鼓舞的效果<sup>[8]</sup>。代表药物有:贝伐单抗、阿瓦斯汀、曲妥珠单抗(赫赛汀)、伊马替尼、重组人血管内皮抑制素(恩度)。

贝伐单抗是 VEGF 受体单克隆抗体。许多恶性肿瘤细胞均有自分泌 VEGF 的功能,发生游走转移的肿瘤细胞在局部可以释放 VEGF 刺激局部血管的形成。VEGF 主要表达于肿瘤细胞,并不表达或低表达于血管内皮细胞。利用血管生成抑制剂特异性地抑制肿瘤血管内皮细胞的增殖和活性,可抑制肿瘤的生长和转移而不影响其他正常细胞。贝伐单抗就是针对 VEGF 的单克隆抗体,可以封闭 VEGF,使 VEGF 不能与其受体相结合,同时可以针对肿瘤细胞起作用。Avastin 适用于联合以 5-FU 为基础的一线化疗方案治疗转移性结肠癌<sup>[9]</sup>。临床实践中,贝伐单抗联合化疗还应用于恶性胶质瘤、非小细胞肺癌、软组织肉瘤等<sup>[10]</sup>。常见不良反应为:无力、疼痛、高血压、腹泻、白细胞减少。

伊马替尼是一种 2-苯胺嘧啶的衍生物, 选择性地抑制少数相关的酪氨酸激酶, 包括 c-Kit、Bcr-Abl 和血小板来源的生长因子 (PDGF) 受体。伊马替尼结合于 c-Kit 的胞浆内酪氨酸激酶功能区的 ATP 结合位点, 阻断磷酸基因由 ATP 向蛋白质底物酪氨酸残基的转移。这种对存在于恶性 GIST 的 c-Kit 的选择性, 可以导致细胞增殖的抑制和凋亡的恢复。因此, 伊马替尼的作用机理强调了确定 CD117 是否存在的必要性, 也是为患者选择最佳治疗方案的重要部分。用于治疗慢性粒细胞白血病 (CML) 急变期、加速期或  $\alpha$ -干扰素治疗失败后的慢性期患者; 不能手术切除或发生转移的恶性胃肠道间质肿瘤 (GIST) 患者。最常见的不良反应有轻度恶心 (50% ~ 60%)、呕吐、腹泻、肌痛及肌痉挛。

曲妥珠单抗是一种人源化的单克隆抗体类药物, 对于 HER2 阳性的转移性乳腺癌有较好的疗效, 是第一个以癌基因为靶向、HER2 阳性乳腺癌转移患者的治疗药物。作用机理: 拮抗整个 HER2 网络的生长信号传递; 加速 HER2 蛋白受体的内化和降解; 通过 ADCC 作用增强免疫细胞攻击和杀伤肿瘤靶细胞; 下调血管内皮生长因子和其他血管生长因子。曲妥珠单抗激活免疫系统杀伤肿瘤细胞, 从而抑制肿瘤的生长。用于治疗 HER2 过度表达的转移性乳腺癌<sup>[11]</sup>, 作为单一药物治疗已接受过 1 种或多种化疗方案的转移性乳腺癌; 与紫杉类药物合用治疗未接受过化疗的转移性乳腺癌。不良反应有腹痛、乏力、背痛、胸痛、寒战、发热、感冒样症状以及血管扩张、胃肠道反应、关节痛、肌肉疼痛、哮喘、瘙痒、皮疹等。

重组人血管内皮抑制素为血管生成抑制类新生物制品, 其作用机理是通过抑制形成血管的内皮细胞迁移来达到抑制肿瘤新生血管的生成, 阻断了肿瘤细胞的营养供给, 从而达到抑制肿瘤增殖或转移目的。恩度是我国新近自行研发的全球唯一的重组人血管内皮抑制素, 靶向调节 12% 人

类基因组上的血管生成调节基因, 在内皮抑制素中具有最广谱的抗癌活性, 能直接阻断 VEGF、MMP-2 的作用, 具有强烈阻断新生血管生成, 抑制肿瘤生长的作用。与化疗药物联用还可能通过影响 VEGF 介导的 MDR, 提高肿瘤细胞对化疗药物的敏感性。临床适应证为联合 NP 化疗方案用于治疗初治或复治的 III/IV 期非小细胞肺癌患者。重组人血管内皮抑制素 YH-16 治疗晚期非小细胞肺癌的 III 期临床研究表明, 对多程化疗后复发的非小细胞肺癌显示出一定的抗肿瘤活性, 安全性较好, 临床受益率高<sup>[12]</sup>。临床实践中, 还应用于转移性结直肠癌、恶性胶质瘤、软组织肉瘤等。不良反应主要为心电图改变、心慌、胸闷, 较其他不良反应发生率相对较高。皮疹、乏力、嗜睡等发生率很低, 且程度均较轻。

沙利度胺是兼有镇静作用的抗各型麻风反应药物, 近年发现本品有免疫抑制作用和抗肿瘤作用<sup>[13]</sup>, 沙利度胺通过抑制 TNF 和转化因子 B 而抑制肿瘤新生血管形成。体外试验证实, 反应停具有剂量依赖性地增加过氧化体增殖活化受体 gamma (PPAR $\gamma$ ) 蛋白和过氧化体增殖反应成分活性。因而可用于骨髓移植和肿瘤。临床上许多肿瘤患者还收益于此药改善睡眠。不良反应有口干、头昏、倦怠、恶心、腹痛、面部浮肿等。

### ■ 环氧酶-2 (COX 2) 抑制剂

环氧酶 (Cyclooxygenase, COX) 是花生四烯酸转化为前列腺素的限速酶, COX-2 参与了肿瘤发展的诸多的基本环节如细胞凋亡、肿瘤浸润、血管再生和转移等<sup>[14]</sup>。目前, 已发现 COX-2 在头颈部肿瘤、肺癌、食管癌、乳腺癌、前列腺癌、直肠癌、膀胱癌、宫颈癌和其癌前病变中都有过度表达。此外, COX-2 和它所催化产生的前列腺素还与肿瘤耐药性有关。塞来昔布既有抗肿瘤作用, 又有缓解疼痛的作用。对多种肿瘤及伴发的骨转移、肝转移、胸、腹腔转移引起的轻中度疼痛均有效, 同时又具有毒副反应小、安全性好的优点。塞来昔布选择性抑制 COX-2, 而使其不良

反应低于其他非甾体类抗炎药。可发生较轻度腹泻、胃肠炎、胃溃疡、消化不良、胃食管反流等胃肠道不良反应,及心血管、肝肾功能损害。

#### 4 叶酸抑制剂

叶酸被吸收转运进入细胞过程中涉及到还原叶酸载体(reduced folate carrier, RFC),它与叶酸受体相互配合、协同作用,共同完成叶酸从组织到细胞内的转运。抗肿瘤新药培美曲塞通过干扰细胞复制过程中叶酸代谢途径而发挥抗肿瘤作用,能够明显抑制胸苷酸合成酶(TS)、二氢叶酸还原酶(DHFR)和甘氨酸核苷甲酰基转移酶(GARFT)的活性,对MTX、5-FU等药物耐药的肿瘤同样具有杀伤作用。在II期临床试验中显示出了广泛的抗癌谱<sup>[15,16]</sup>。在细胞系体外模型实验中的研究表明,培美曲塞对急性淋巴细胞性白血病和骨肉瘤显示出良好的活性。

培美曲塞主要不良反应为骨髓抑制,表现为中性粒细胞减少症、血小板减少症和贫血。还有发热、感染、口腔炎、咽炎、皮疹/脱皮。

#### 5 结语

肿瘤分子靶向药物的出现与应用为治疗肿瘤开辟了新的思路。寻找肿瘤特异性抗原或信号转导通路结构分子,有赖于肿瘤分子细胞生物学的和肿瘤药理学的深入研究,直接制约着肿瘤分子靶向治疗的效果与进程。在研究思路,基于癌基因与抑癌基因的突变平衡理论,尚可能发现某些肿瘤细胞所缺乏的而正常细胞必备的靶分子,纠正基因突变产物的缺陷,从正反两个方面达到直接治疗或导向治疗肿瘤的目的。

#### 【参考文献】

- [1] Becker, J. C., Muller-Tidow, C., Serve, H., et al. Role of receptor tyrosine kinases in gastric cancer: new targets for a selective therapy. *World J Gastroenterol*, 2006, 12 (21): 3297-3305
- [2] Shchemelinin, I., Sefc, L., Necas, E. Protein kinase inhibitors. *Folia Biol (Praha)*, 2006, 52 (4): 137-148
- [3] Cohenuram, M., Saif, M. W. Epidermal growth factor receptor in-

hibition strategies in pancreatic cancer: past, present and the future. *Jop*, 2007, 8 (1): 4-15

- [4] Moy, B., Goss, P. E. Lapatinib: current status and future directions in breast cancer. *Oncologist*, 2006, 11 (10): 1047-1057
- [5] Knight, C., Hind, D., Brewer, N., et al. Rituximab (MabThera) for aggressive non-Hodgkin's lymphoma: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*, 2004, 8 (37): iii, ixxi, 1-82
- [6] Strumberg, D., Clark, J. W., Awada, A., et al. Safety, pharmacokinetics, and preliminary antitumor activity of sorafenib: a review of four phase I trials in patients with advanced refractory solid tumors. *Oncologist*, 2007, 12 (4): 426-37
- [7] Dome, B., Hendrix, M. J., Paku, S., et al. Alternative vascularization mechanisms in cancer: Pathology and therapeutic implications. *Am J Pathol*, 2007, 170 (1): 1-15
- [8] Sequist, L. V. Second-generation epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in non-small cell lung cancer. *Oncologist*, 12 (3): 325-30
- [9] Los, M., Roodhart, J. M., Voest, E. E. Target practice: lessons from phase III trials with bevacizumab and vatalanib in the treatment of advanced colorectal cancer. *Oncologist*, 2007, 12 (4): 443-450
- [10] C. F. Verschraegen, H. M. Fekrazad, I. Rabinowitz, R. Quinn, D. Snyder, P. Judson, M. Purdy, F. C. Lee. Phase I/II study of docetaxel (D), gemcitabine (G), and bevacizumab (B) in patients (pts) with advanced or recurrent soft tissue sarcoma (STS). *ASCO*, June 1-5 2007 Chicago, Illinois, USA
- [11] Dendukuri, N., Khetani, K., McIsaac, M., et al. Testing for HER2-positive breast cancer: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *Cmaj*, 2007, 176 (10): 1429-1434
- [12] 杨林, 王金万, 孙燕, 等. 重组人血管内皮抑制素 YH-16 治疗晚期非小细胞肺癌的临床研究. *中华肿瘤杂志*, 2006, 28 (2): 138-141
- [13] Harousseau, J. L., Shaughnessy, J., Jr, Richardson, P. Multiple myeloma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2004, 237-256
- [14] Grosch, S., Maier, T. J., Schiffmann, S., et al. Cyclooxygenase-2 (COX-2) -independent anticarcinogenic effects of selective COX-2 inhibitors. *J Natl Cancer Inst*, 2006, 98 (11): 736-747
- [15] Adjei AA. Pemetrexed (Alimta): a novel multitargeted antifolate agent. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2003, 3 (2): 145-156
- [16] Dundar, Y., Bagust, A., Dickson, R., et al. Pemetrexed disodium for the treatment of malignant pleural mesothelioma: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*, 2007, 11 (1): 1-90