

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X·2009·01·022

· 综述 ·

靶向表皮生长因子受体的肿瘤生物治疗方法研究进展

Epidermal growth factor receptor-targeted tumor biotherapies: an advance

廖刚 综述, 王子卫* 审阅(重庆医科大学附属第一医院 胃肠外科, 重庆 400016)

[摘要] 肿瘤生物治疗(cancer biotherapy)已经成为继手术、放疗和化疗三大经典肿瘤治疗模式后的第四模式。在肿瘤生物治疗中,表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)靶点扮演着重要角色。EGFR为一种相对分子质量为170 000的酪氨酸蛋白激酶型受体,在多种恶性肿瘤存在过表达,在肿瘤发生、发展中起着重要作用。靶向EGFR的肿瘤生物治疗方法主要包括:基因沉默治疗、显性负性治疗、单克隆抗体(monoclonal antibody, McAb)治疗、生物“导弹”治疗、EGFR酪氨酸激酶抑制剂(EGFR tyrosine kinase inhibitor, EGFR TKI)治疗、双特异性抗体(bispecific antibody, BsAb)治疗方法等。目前靶向EGFR的肿瘤生物治疗研究已经取得较大进展,随着研究的进一步深入,肿瘤的治疗必将跨入一个全新的时代。

[关键词] 表皮生长因子受体;肿瘤生物治疗;显性负性突变体;酪氨酸激酶抑制剂;单克隆抗体

[中图分类号] R730.5

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-385X(2009)01-097-04

近年来肿瘤的治疗已经取得长足进步,手术、放疗和化疗构成肿瘤治疗的三大经典模式。然而经典模式主要着眼于直接杀伤肿瘤细胞,这不仅难以彻底消灭肿瘤细胞,而且容易损伤正常细胞。在分子生物学和基因工程技术飞跃发展的推动下,以免疫治疗为基础发展而来的肿瘤生物治疗日益受到重视,显示出良好的应用前景,成为肿瘤治疗的第四模式。肿瘤生物治疗是指通过肿瘤宿主防御机制或生物制剂的作用以调节机体自身的生物学反应,从而抑制或消除肿瘤生长的治疗方法。在肿瘤生物治疗中,表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)靶点扮演着重要角色,成为国内外研究的热点。目前靶向EGFR肿瘤生物治疗的方法主要包括:基因沉默治疗方法、显性负性治疗方法、McAb治疗方法、生物“导弹”治疗方法、EGFR酪氨酸激酶抑制剂(EGFR tyrosine kinase inhibitor, EGFR TKI)治疗方法、双特异性抗体(bispecific antibody, BsAb)治疗方法等。

1 EGFR的结构与功能

人EGFR基因定位于7 p13-q22区,全长200 kb,由28个外显子组成,编码的蛋白质为含1 210个氨基酸残基的EGFR前体;其中24个氨基酸为信号肽段,在翻译后加工时被酶解,形成含有1 186个氨基酸残基的成熟EGFR。EGFR为一种相对分子质量为170 000的酪氨酸蛋白激酶型受体,由三部分组成:(1)胞外区,由氨基端的621个氨基酸残基构成,是配体结合区;(2)跨膜区,为23个氨基酸残基构成螺旋状结构的疏水区,其将受体固定于细胞膜上;(3)胞内区,由542个氨基酸残基构成,进一步分3个亚区:近膜亚区、酪氨酸激酶亚区、羧基端亚区。迄今发现,EGFR共有6种配体,表皮生长因子(epidermal growth factor,

EGF)、转化生长因子 α (transforming growth factor α , TGF α)、双调蛋白(amphiregulin, AR)、 β -细胞素(beta-cellulin, BTC)、肝素结合的表皮生长因子(heparin-binding EGF, HBEGF)、表皮素(epiregulin, EPR)等,其中最重要的是EGF和TGF α ^[1]。EGFR与其配体的结合具有高亲和性、可饱和性和特异性的特性。

EGFR与其配体结合后,相互之间形成同源二聚体,也可与其他酪氨酸激酶受体形成异源二聚体,导致胞内酪氨酸激酶区的激活,彼此可将对方酪氨酸残基磷酸化,启动一系列级联反应,将信号传到细胞核内,最终引起一系列相关基因活化,导致肿瘤细胞增殖、凋亡抑制,促使肿瘤细胞转移并导致放、化疗耐受,在肿瘤发生发展过程中扮演着重要角色。文献报道,EGFR在胃癌^[2]、胰腺癌^[3]、卵巢癌^[4]、结直肠癌^[5-6]、非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)^[7-12]、头颈部鳞癌(squamous-cell carcinoma of the head and neck, SCCHN)^[13]以及恶性胶质瘤^[14]等恶性肿瘤存在过表达,并在其发生、发展中起着重要作用,为肿瘤生物治疗的重要靶点。

2 EGFR基因沉默治疗肿瘤

基因沉默技术(gene silencing technology)主要包括反义技术(antisense technology)和RNA干扰(RNA interference, RNAi)。反义技术是通过阻抑从DNA至mRNA的转录过程或从mRNA至蛋白质的翻译过程,导致细胞中基因表达下调的一种手段^[15]。可以利用3种人工合成的物质实现对特定基因表达的抑制:反义

[作者简介] 廖刚(1980-),男,四川省成都市人,博士研究生,主要从事胃肠外科方面的研究

* 通讯作者(Corresponding author). E-mail: wangziwei571@sina.com

RNA、反义 DNA 和核酶(ribozyme)。用 EGFR 反义 RNA 转染人恶性胶质瘤细胞株 U87MG 后, EGFR 水平下降, 并导致 U87MG 细胞的致瘤性受到抑制^[14]。目前还没有靶向 EGFR 的反义技术治疗制剂进入临床应用, 但反义技术有可能成为肿瘤生物治疗的新途径。

RNAi 属于转录后基因沉默(post-transcriptional gene silencing, PTGS), 在《Science》杂志评出的 2002 年度全球十大科技突破中排第一位^[16]。RNAi 技术指利用小分子干扰 RNA(small interfering RNA, siRNA) 在细胞内诱导同源 RNA 降解的特性, 根据特定 RNA 序列人工合成 siRNA, 并将 siRNA 导入靶细胞, 从而抑制细胞内特定基因表达的技术, 已经成为肿瘤生物治疗研究的热点。Kang 等^[17]分别构建靶向人 EGFR 胞外区和催化区序列的两种 siRNA 表达质粒, 并在脂质体介导下分别转染人恶性胶质瘤细胞株 TJ905, 免疫荧光测定和 Western blotting 测得 EGFR 水平分别下调 90% 和 92%, 通过流式细胞术、Transwell 小室模型和 MTT 测定发现转染细胞 S 期细胞比例降低、细胞侵袭能力降低、细胞增殖能力受到抑制。与单一靶点 RNAi 相比, 双靶点联合 RNAi 能够取得更好的效果。单独应用 pU6-EGFR-shRNA-1 和 pU6-EGFR-shRNA-2 表达质粒转染人结肠癌细胞株 LoVo 对 mRNA 水平抑制率分别为(80.22 ± 3.42)%、(81.30 ± 2.83)%, 蛋白水平抑制率分别为(74.11 ± 4.02)%、(73.39 ± 2.30)%, 细胞凋亡率分别为(10.43 ± 0.49)%、(10.13 ± 0.39)%; 联合应用两表达质粒则可将 mRNA 水平抑制率、蛋白水平抑制率和细胞凋亡率分别进一步提高到(90.58 ± 2.76)%、(90.39 ± 3.34)%、(14.17 ± 0.53)%, 取得更好的效果^[5]。

3 显性负性 EGFR 治疗肿瘤

显性负性治疗方法是指利用基因工程技术获得特定受体的显性负性突变体(dominant negative mutant), 使其高表达, 通过高表达突变体的显性负性作用而产生负性调节效应。外源性显性负性 EGFR(EGFR-DNR)能够与 EGFR 竞争结合 EGFR 配体, 由于 EGFR-DNR 缺失胞内区, 没有信号转导功能, 从而达到抑制 EGFR 功能的作用。EGFR-DNR 能够抑制胰腺癌细胞的生长, 并增加胰腺癌细胞对顺铂的敏感性。Chan 等^[4]构建表达 EGFR-DNR 的逆转录病毒载体, 转染大鼠低分化卵巢上皮癌 NuTu-19 细胞株, 发现 EGFR-DNR 的表达使 NuTu-19 细胞的非停泊性生长能力受到明显抑制, 失去了在具有免疫能力的大鼠模型中的致瘤潜能; 同时用 NuTu-19 细胞株建立对顺铂耐药的耐药细胞株, 在转染表达 EGFR-DNR 的逆转录病毒载体后, 其耐药性被部分逆转。由此表明 EGFR-DNR 能够

抑制肿瘤细胞生长, 逆转肿瘤的化疗耐药, 为肿瘤生物治疗开辟了新的途径。

4 EGFR 的 McAb 和 BsAb 的抗肿瘤方法

杂交瘤技术问世以来, McAb 的制备及其在肿瘤生物治疗中的应用取得了极大的进展。抗 EGFR 的 McAb 作用的机制主要是通过封闭肿瘤细胞表面的 EGFR, 以阻断 EGFR 依赖的细胞内信号转导通路, 从而阻断配体与 EGFR 结合后对肿瘤细胞增殖的促进作用, 抑制肿瘤细胞生长。主要代表药物为西妥昔单抗(cetuximab), 由德国 Merck 公司研发, 为第一个获准上市的靶向 EGFR 的人鼠嵌合性 IgG1McAb, 与 EGFR 有高度的亲和力, 半衰期较长。西妥昔单抗, 无论单药治疗还是联合放、化疗, 在 EGFR 阳性的恶性肿瘤中均能发挥出色的抗肿瘤活性, 显著增强放、化疗的疗效。西妥昔单抗治疗结直肠癌的效果已经得到广泛的认可, 对于伊立替康耐药的结直肠癌患者, 西妥昔单抗单药或联合伊立替康应用均能取得较好疗效^[6]。FDA 于 2004 年 2 月批准西妥昔单抗联合伊立替康用于 EGFR 阳性、伊立替康治疗失败或耐药复发或转移性的结直肠癌, 或伊立替康不能耐受化疗者。对于 IV 期 NSCLC, 西妥昔单抗与紫杉醇和卡铂的化疗方案联合治疗的反应率达到 26% 左右, 明显优于以往没有联合西妥昔单抗化疗方案的疗效^[7]。此外进展期 SCCHN 也是常见的 EGFR 阳性的恶性肿瘤, 西妥昔单抗在其治疗中也表现出较佳的抗肿瘤作用^[18]。西妥昔单抗耐受性良好, 不良反应大多可以耐受, 主要有痤疮样皮疹, 通常中断治疗后皮疹可以自行消退, 并无后遗症, 并且在一些研究中观察到皮疹的严重程度与肿瘤缓解率有关。BsAb 具有两个 Fab 段, 一个 Fab 段结合肿瘤细胞 EGFR 胞外段, 阻断配体与受体的结合; 同时另一个 Fab 段能够结合免疫效应细胞, 引导免疫效应细胞在肿瘤部位的聚集, 从而杀灭肿瘤细胞。BsAb 代表药物 MDX-447, 美国 Medarax 公司开发, 已经进入 II 期临床试验。MDX-447 能同时结合表达 FcγRI 受体的人免疫效应细胞和表达 EGFR 的肿瘤细胞^[19]。

5 靶向 EGFR 生物“导弹”治疗肿瘤

肿瘤的生物“导弹”治疗, 是借助高度特异性的亲肿瘤细胞的物质作为靶向性载体, 以细胞毒作用物质作为“弹头”, 依靠靶向性载体对肿瘤细胞的特异性亲和力, 将“弹头”物质尽量集中于肿瘤细胞释放, 发挥稳定的杀伤作用, 而对正常细胞损伤较小的治疗方法。“弹头”主要包括放射性核素、化疗药物、毒素、酶, 靶向性载体主要包括 McAb 和配体。

尽管 EGFR 的 McAb 本身也是一种生物治疗制剂, 但在生物“导弹”治疗中主要是作为靶向性载体运

送细胞毒物质,并以后者杀伤肿瘤细胞。放射性核素与 McAb 偶联在 McAb 介导生物“导弹”治疗中应用最多,常用的放射性核素有¹³¹I、⁹⁰Y、³²P、¹¹¹IN, McAb 与放射性核素偶联可将放射性核素有效地导向肿瘤组织局部,不仅可以破坏与 McAb 结合的肿瘤细胞,还可以杀伤周围未与 McAb 结合的肿瘤细胞。肿瘤化疗药物同样也可以通过 McAb 进行靶向性运输。何颖等^[20]采用改进后的戊二醛方法将多柔比星(doxorubicin)与 EGFR 的 McAb (EQ75)偶联,成功制备抗体偶联物(EQ75-ADR),发现 EQ75-ADR 具有选择性杀伤作用,在体外和裸鼠体内对人表皮癌均有显著抑制作用,并且毒性作用小,在肿瘤生物治疗中具有潜在的应用价值。

在生物“导弹”治疗中,EGFR 的配体同样也可作为运送细胞毒物质的靶向性载体。Liu 等^[21]合成配体 EGF 与白喉毒素的融合蛋白 DAB389EGF,利用 EGF 能与 EGFR 特异性结合的特性,通过 EGF 向过表达 EGFR 的恶性胶质瘤细胞株运送白喉毒素,发现肿瘤细胞对 DAB389EGF 的敏感性与 EGFR 的密度正相关,为 DAB389EGF 进一步在肿瘤生物治疗中应用提供实验基础。通过基因工程技术利用大肠杆菌合成 EGF 和人胰腺的核糖核酸酶 hRNase1 融合蛋白 RNase-EGF,在 RNase-EGF 处理过表达 EGFR 的肿瘤细胞后,共聚焦荧光显微镜证实 RNase-EGF 被细胞摄取,MTT 测定发现 RNase-EGF 对肿瘤细胞的生长产生了抑制作用^[22]。Li 等^[23]在噬菌体展示肽库筛选出一种编码氨基酸序列 YHWYGYTPQNV I (GE11)的浓缩的噬菌体克隆,竞争性结合测定和 Scatchard 分析揭示 GE11 作为一种新型配体对 EGFR 有特异性结合力,解离常数大约为 22 nmol/L,然而与配体 EGF 比较,GE11 具有更低的有丝分裂促进活性;GE11 能被高表达 EGFR 的肿瘤细胞优先摄取,并且通过尾静脉注射进入大鼠肝癌细胞株 SMMC-7721 皮下移植瘤的裸小鼠体内后,发现其蓄积在过表达 EGFR 的移植瘤中,说明 GE11 作为 EGFR 靶向性细胞毒物质运输载体的潜力巨大。

6 EGFR TKI 治疗肿瘤

EGFR TKI 为抑制 EGFR 胞内区酪氨酸激酶的小分子化合物,竞争性结合于 EGFR 胞内的酪氨酸激酶催化区域 Mg-ATP 结合位点,通过抑制下游蛋白的磷酸化来阻断信号转导^[24]。主要代表药物为吉非替尼(gefitinib)和埃罗替尼(erlotinib),两者都是特异性 EGFR TKI。吉非替尼由英国 AstraZeneca 公司开发,是一种合成的苯胺喹唑啉化合物,是强有力的人 EGFR TKI,已在日本、美国、韩国、澳大利亚、中国等国批准上市。研究显示吉非替尼对 NSCLC、乳腺癌、SCCHN 等有效,但目前主要用于 NSCLC 的治疗。两项多中心的

随机临床 II 期试验(IDEAL 1, IDEAL 1)结果表明,对于曾经使用过化疗方案的进展期 NSCLC,吉非替尼 250 mg/d 组治疗应答率分别为 18.4% 和 12%,吉非替尼 500 mg/d 组治疗应答率分别为 19.0% 和 9%,两组治疗应答率之间的差异并无统计学意义,确立了其作为 NSCLC 二线和三线治疗药物的地位^[8-9]。在应用吉非替尼治疗肿瘤过程中,对其敏感性高与低取决于 EGFR 基因激酶区突变与否。Lynch 等^[10]在 NSCLC 研究中发现,9 例吉非替尼敏感的患者中就有 8 例存在 EGFR 基因酪氨酸激酶区突变,而 7 例无效者未检测出突变,推测突变增强了对其竞争性抑制剂吉非替尼的敏感性;因此,有变异的患者表现出对吉非替尼更好的治疗反应。然而 Mimori 等^[2]对 5 种胃癌细胞株和 39 例原发性胃癌组织标本 EGFR 基因第 18-21 位外显子编码的 Mg-ATP 结合位点突变情况进行研究,发现在全部细胞株和组织标本中,酪氨酸激酶区高度保守,不推荐吉非替尼用于胃癌的治疗。

埃罗替尼由 Roche 公司、Genentech 公司以及 OSI Pharmaceuticals 公司联合开发,为喹唑啉类化合物,2004 年 11 月美国 FDA 批准埃罗替尼作为进展期 NSCLC 的二线或三线治疗药物。Shepherd 等^[11]将 731 例 NSCLC 患者按照 2:1 的比例随机接受埃罗替尼和安慰剂作为二线或三线治疗,埃罗替尼组的中位生存期为 6.7 个月,而安慰剂组只有 4.7 个月。

然而,与西妥昔单抗不同的是,临床试验 INTACT1^[25]、INTACT 2^[26]、TALENT 和 TRIBUTE^[12]结果表明,吉非替尼和埃罗替尼均无化疗的协同作用。

7 其他方法

Fattah 等^[27]合成一种五聚体蛋白 peptabody-EGF,其含有 5 个能与 EGFR 胞外段特异结合的 EGF 配体区域;与 McAb 比较,peptabody-EGF 不仅有对 EGFR 更高的结合力,结合后对过表达 EGFR 的不同肿瘤细胞都具有抗增殖作用,而且其作用较 McAb 更强,肿瘤细胞在处理 30 min 后就可以表现出典型的凋亡特征,说明 peptabody-EGF 在靶向 EGFR 的肿瘤生物治疗中极具发展潜力。

8 结 语

靶向 EGFR 的生物治疗比较适合于肿瘤负荷较小的肿瘤细胞微转移的治疗,而在肿瘤负荷较大的肿瘤患者中疗效较差,因此靶向 EGFR 的生物治疗与手术、放疗、化疗三大经典模式联合应用的多学科综合治疗(multidisciplinary cancer management)将是肿瘤治疗的发展趋势;美国临床肿瘤学会(American Society of Clinical Oncology, ASCO)正在全球极力推广多学科综合治

疗的理念和方法,期望借此能提高治疗效果。同时靶向 EGFR 的生物治疗作用有限,联合应用多种靶向治疗生物制剂及研制新的靶向治疗生物制剂也是未来肿瘤治疗研究的新思路。然而合理的联合方案、最佳的给药时机和最佳的给药顺序有待进一步临床研究。

在分子生物学和基因工程技术的支持下,在循证医学(Evidence-based Medicine, EBM)原则的指导下,随着对靶向 EGFR 肿瘤生物治疗研究的进一步深入,肿瘤的治疗必将跨入一个全新的时代。

【参考文献】

- [1] Yarden Y. The EGFR family and its ligands in human cancer. signalling mechanisms and therapeutic opportunities [J]. *Eur J Cancer*, 2001, 37(Suppl 4): S3-S8.
- [2] Mimori K, Nagahara H, Sudo T, *et al.* The epidermal growth factor receptor gene sequence is highly conserved in primary gastric cancers [J]. *J Surg Oncol*, 2006, 93(1): 44-46.
- [3] Dhar A, Mehta S, Banerjee S, *et al.* Epidermal growth factor receptor: is a novel therapeutic target for pancreatic cancer [J]? *Front Biosci*, 2005, 10: 1763-1767.
- [4] Chan JK, Pham H, You XJ, *et al.* Suppression of ovarian cancer cell tumorigenicity and evasion of cisplatin resistance using a truncated epidermal growth factor receptor in a rat model [J]. *Cancer Res*, 2005, 65(8): 3243-3248.
- [5] Wu X, Deng Y, Wang G, *et al.* Combining siRNAs at two different sites in the EGFR to suppress its expression, induce apoptosis, and enhance 5-fluorouracil sensitivity of colon cancer cells [J]. *J Surg Res*, 2007, 138(1): 56-63.
- [6] Cunningham D, Humblet Y, Siena S, *et al.* Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer [J]. *N Engl J Med*, 2004, 351(4): 337-345.
- [7] Thienelt CD, Bunn PA Jr, Hanna N, *et al.* Multicenter phase I / II study of cetuximab with paclitaxel and carboplatin in untreated patients with stage IV non-small-cell lung cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(34): 8786-8793.
- [8] Fukuoka M, Yano S, Giaccone G, *et al.* Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer (The IDEAL 1 Trial) [corrected] [J]. *J Clin Oncol*, 2003, 21(12): 2237-2246.
- [9] Kris MG, Natale RB, Herbst RS, *et al.* Efficacy of gefitinib, an inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in symptomatic patients with non-small cell lung cancer: a randomized trial [J]. *JAMA*, 2003, 290(16): 2149-2158.
- [10] Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, *et al.* Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib [J]. *N Engl J Med*, 2004, 350(21): 2129-2139.
- [11] Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, *et al.* Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2005, 353(2): 123-132.
- [12] Fuster LM, Sandler AB. Select clinical trials of erlotinib (OSI-774) in non-small-cell lung cancer with emphasis on phase III outcomes [J]. *Clin Lung Cancer*, 2004, 6(Suppl 1): S24-S29.
- [13] Zimmermann M, Zouhair A, Azria D, *et al.* The epidermal growth factor receptor (EGFR) in head and neck cancer: its role and treatment implications [J]. *Radiat Oncol*, 2006, 1: 11.
- [14] Tian XX, Pang JC, Zheng J, *et al.* Antisense epidermal growth factor receptor RNA transfection in human glioblastoma cells down-regulates telomerase activity and telomere length [J]. *Br J Cancer*, 2002, 86(8): 1328-1332.
- [15] Sahu NK, Shilakari G, Nayak A, *et al.* Antisense technology: a selective tool for gene expression regulation and gene targeting [J]. *Curr Pharm Biotechnol*, 2007, 8(5): 291-304.
- [16] Couzin J. Breakthrough of the year. Small RNAs make big splash [J]. *Science*, 2002, 298(5602): 2296-2297.
- [17] Kang CS, Pu PY, Li YH, *et al.* An *in vitro* study on the suppressive effect of glioma cell growth induced by plasmid-based small interference RNA (siRNA) targeting human epidermal growth factor receptor [J]. *J Neurooncol*, 2005, 74(3): 267-273.
- [18] Panikkar RP, Astsaturov I, Langer CJ. The emerging role of cetuximab in head and neck cancer: a 2007 perspective [J]. *Cancer Invest*, 2008, 26(1): 96-103.
- [19] Fury MG, Lipton A, Smith KM, *et al.* A phase-I trial of the epidermal growth factor receptor directed bispecific antibody MDX-447 without and with recombinant human granulocyte-colony stimulating factor in patients with advanced solid tumors [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2008, 57(2): 155-163.
- [20] 何 颖,张尚权,赵 峰,等.表皮生长因子受体单抗导向药物 (EQ75-ADR) 的制备及对表皮癌抑瘤作用的研究 [J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2000, 7(2): 135-138.
- [21] Liu TF, Cohen KA, Ramage JG, *et al.* A diphtheria toxin-epidermal growth factor fusion protein is cytotoxic to human glioblastoma multiforme cells [J]. *Cancer Res*, 2003, 63(8): 1834-1837.
- [22] Hoshimoto S, Ueda M, Jinno H, *et al.* Mechanisms of the growth-inhibitory effect of the RNase-EGF fused protein against EGFR-overexpressing cells [J]. *Anticancer Res*, 2006, 26(2A): 857-863.
- [23] Li Z, Zhao R, Wu X, *et al.* Identification and characterization of a novel peptide ligand of epidermal growth factor receptor for targeted delivery of therapeutics [J]. *FASEB J*, 2005, 19(14): 1978-1985.
- [24] 朱 红,Issan TYS, Wong M. EGFR 突变与非小细胞肺癌酪氨酸激酶抑制剂靶向治疗 [J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2007, 14(2): 105-109.
- [25] Giaccone G, Herbst RS, Manegold C, *et al.* Gefitinib in combination with gemcitabine and cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial-INTACT 1 [J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22(5): 777-784.
- [26] Herbst RS, Giaccone G, Schiller JH, *et al.* Gefitinib in combination with paclitaxel and carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial-INTACT 2 [J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22(5): 785-794.
- [27] Fattah OM, Cloutier SM, Kündig C, *et al.* Peptabody-EGF: a novel apoptosis inducer targeting ErbB1 receptor overexpressing cancer cells [J]. *Int J Cancer*, 2006, 119(10): 2455-2463.

[收稿日期] 2008 - 10 - 08

[修回日期] 2008 - 12 - 01

[本文编辑] 王 莹