

DOI:10.3872/j.issn.1007-385X.2016.03.027

· 综述 ·

## 子宫颈癌靶向治疗方法及其作用机制研究进展

### Research progress of molecular targeted therapy method and its mechanism for Cervical cancer

叶蕾<sup>a,c</sup>, 罗燕鸿<sup>a,c</sup>综述; 孔丹莉<sup>a</sup>, 何玉清<sup>b</sup>审阅(广东医科大学 a. 公共卫生学院 流行病学与卫生统计学教研室; b. 医学系统生物学研究所; c. 东莞市环境医学重点实验室, 广东 东莞 523808)

**[摘要]** 子宫颈癌是女性最常见的恶性肿瘤之一, 发病率逐年上升且呈年轻化趋势。全球每年新发病例达到 50 万以上, 死亡人数过半。相对于传统的化疗而言, 肿瘤的靶向治疗是针对肿瘤细胞中特殊的分子进行的治疗, 能特异性地与致癌位点相结合发生作用, 具有专一性高、疗效好和毒副作用小等明显优越性, 因此也将成为未来子宫颈癌治疗的主要趋势。本文总结了近年来国内外子宫颈癌分子靶向治疗研究的现状及其作用机制, 旨在为开发更好的抗肿瘤治疗方法和肿瘤靶向治疗的临床应用提供理论依据。

**[关键词]** 子宫颈癌; 分子靶向治疗; 光动力疗法; 射频消融术

**[中图分类号]** R737.33; R730.5

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1007-385X(2016)03-0441-05

子宫颈癌(cervical cancer)是世界范围内女性最常见的恶性肿瘤之一, 其病死率逐年增加且发病呈年轻化趋势, 严重威胁女性健康<sup>[1]</sup>。虽然子宫颈癌的手术疗法日趋成熟, 但对中晚期患者而言并未取得令人满意的疗效。肿瘤的靶向治疗是针对肿瘤细胞中特殊的分子进行的治疗, 能特异性地与致癌位点相结合发生作用, 具有专一性高和副作用小等明显优越性, 其中以纳米材料为载体的肿瘤靶向治疗药物已成为当今抗肿瘤药物研发的重要方向和发展趋势。肿瘤靶向药物按作用机制不同主要可分为 5 类: (1) 信号传导阻滞; (2) 抑制血管新生、抗转移; (3) 细胞周期调节; (4) 基因治疗; (5) 免疫、疫苗疗法。尽管目前有少数肿瘤靶向治疗药物已进入临床试验或临床应用, 但仍然存在很多问题; 另外, 生物和物理靶向治疗方法也显示了他们的优缺点。本文就子宫颈癌分子靶向治疗潜在的靶点及相关靶向治疗技术的研究作一综述, 希望能为子宫颈癌的治疗提供新的思路和理论依据。

### 1 子宫颈癌分子靶向治疗药物

#### 1.1 血管内皮生长因子抑制剂

VEGF 是一种分泌性糖蛋白, 其与酪氨酸激酶受体结合后通过旁分泌、自分泌方式特异性地刺激血管内皮细胞增殖、迁移和血管重建<sup>[2]</sup>, 对肿瘤的生长和转移至关重要。研究<sup>[3]</sup>发现, VEGF mRNA 表达水平与子宫颈癌的临床病理分期、病理分化程度、淋巴结转移、肿瘤直径、深肌层浸润间均呈显著的正相关( $P < 0.05$ )<sup>[3]</sup>。由此, VEGF 及其受体已

成为抗肿瘤治疗的主要靶标。目前用于临床的靶向 VEGF 药物主要有贝伐单抗(bevacizumab, avastin)<sup>[4]</sup>和帕唑帕尼(pazopanib)<sup>[5]</sup>, 这类新药可以通过阻断微血管的形成而达到抑制肿瘤细胞生长或转移的目的。贝伐单抗在治疗转移性结直肠癌方面已获得美国 FDA 批准, 成为了第一种获得批准上市的血管生成抑制药, 而 VEGF 拮抗剂在治疗子宫颈癌和临床应用方面在国内外正处于临床前研究阶段。

#### 1.2 表皮生长因子受体拮抗剂

EGFR 是一种跨膜糖蛋白, 可以激活酪氨酸激酶, 控制细胞分裂和增殖, 促进血管新生和肿瘤转移, 与肿瘤的形成和发展密切相关。研究<sup>[6-8]</sup>发现

**[基金项目]** 国家自然科学基金资助项目(No. 81201223); 广东省杨帆计划引进紧缺拔尖人才资助项目(No. 201433005); 广东省科技计划国际合作资助项目(No. 2013B051000080); 广东省教育厅创新平台特色创新资助项目(No. CX14106G); 东莞市社会科技发展重点资助项目(No. 2014108101055)。Project supported by National Science Foundation of China(No. 81201223), the Recruitment Shortage Talents Project of Guangdong "Yangfan Plan" (No. 201433005), the International Science and Technology Cooperation Program of Guangdong Province (No. 2013B051000080), the Innovation Project from the Department of Education of Guangdong Province (No. CX14106G), and the Key Social Science and Technology Development Program of Dongguan city (No. 2014108101055)

**[作者简介]** 叶蕾(1992-), 女, 湖北省武汉市人, 硕士生, 主要从事子宫颈癌发病机制及防治研究, E-mail: yelei0715@163.com

**[通信作者]** 何玉清(HE Yuqing, corresponding author), E-mail: dr.hyq@hotmail.com; 孔丹莉(KONG Danli, co-corresponding author), E-mail: dylly@gdcm.edu.cn

EGFR 在子宫颈癌组织中明显过表达。EGFR 是第一个作为肿瘤治疗靶点的生长因子受体。EGFR 拮抗剂分为抗 EGFR 单克隆抗体和 EGFR 小分子酪氨酸激酶抑制剂 (TKIs), 两者均可通过抑制 EGFR 自体磷酸化及下游信号传导, 抑制肿瘤细胞增殖和诱导癌细胞凋亡<sup>[9]</sup>。抗 EGFR 单抗主要包括西妥昔单抗 (cetuximab)、帕尼单抗 (panitumumab, ABX-EGF) 和曲妥珠单抗 (trastuzumab), TKIs 包括可逆性吉非替尼 (gefitinib)、埃罗替尼 (erlotinib) 和不可逆性抑制剂 EKB569。其中酪氨酸激酶抑制剂吉非替尼是迄今为止研究最为广泛的口服小分子抗肿瘤药物, 吉非替尼在子宫颈癌 II 期治疗中可以有效地控制疾病的发展<sup>[10]</sup>。

### 1.3 信号转导阻滞药物

哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 可以调节肿瘤生长和细胞繁殖, 参与蛋白质合成, 是 PI3K/Akt 通路的主要靶点<sup>[11]</sup>。mTOR 的异常活化可导致许多肿瘤生成, 其信号途径调控异常有助于肿瘤细胞增殖和子宫颈癌细胞的存活。经观察, 子宫颈癌中的 mTOR 信号途径处于激活状态<sup>[12]</sup>, mTOR 激酶抑制剂主要有 CCI-779<sup>[13]</sup>。此外, 人体还有许多与细胞凋亡信号通路有关的基因, 如 *p53*、*bcl-2*、*mdm-2* 基因等, 也成为了很好的子宫颈癌治疗靶点<sup>[14]</sup>。如重组人腺病毒 *p53* 注射液 (gencidine), 是一种很好的靶向抗肿瘤药物, 具有广谱抗癌作用。

### 1.4 细胞周期调控药物

组蛋白去乙酰化酶 (histone deacetylase, HDAC) 是一类蛋白酶, 与基因的表达调控及染色体的结构修饰有关。研究<sup>[15]</sup>发现, HDAC 抑制剂能够诱导乙酰化组蛋白在子宫颈癌细胞染色质 *P21WAF1* 基因中的积累, 抑制与子宫颈癌细胞系相关的恶性表型基因的表达。靶向组蛋白去乙酰化酶的药物有丙戊酸等<sup>[16]</sup>。另外, 以细胞周期蛋白依赖性激酶作为肿瘤治疗靶点的抑制剂种类繁多<sup>[17]</sup>, 载基因纳米粒注射剂 (Rexin-G) 是第一个获准上市的细胞周期调节因子类靶向抗肿瘤药, 已广泛用于治疗各种顽固性癌症。

### 1.5 其他靶向治疗药物

环氧化酶-2 (cyclooxygenase-2, COX-2) 的表达增强与多种类型肿瘤的致病过程有关<sup>[18]</sup>。环氧化酶抑制剂主要以塞来昔布 (celecoxib) 为代表<sup>[19]</sup>。基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMPs) 能通过破坏基质的降解平衡而促进癌细胞突破基底膜和细胞外基质构成的组织学屏障, 从而侵袭周围组

织使肿瘤发生转移<sup>[20]</sup>。MMP 抑制剂 (MMPI) 代表药物主要有巴马司他、普马司他等。还有一些抗 HER-2 的单抗, 如赫赛汀 (herceptin)<sup>[21]</sup>; 抗 CD20 的单抗, 如利妥昔单抗 (rituximab)<sup>[22]</sup>; IGFR-1 激酶抑制剂, 如 NVP-AEW541; 泛素-蛋白酶体抑制剂 (如 bortezomib) 等。另外, 许多新型肿瘤靶向治疗药物如小分子酪氨酸激酶抑制剂、反义 mRNA 抑制剂等也已成为目前子宫颈癌基因治疗中的研究热点。

## 2 子宫颈癌生物靶向治疗方法

### 2.1 肿瘤免疫疗法

肿瘤免疫疗法治疗的是免疫系统而非癌细胞自身, 是通过提高人体的免疫力来对抗癌症。一些肿瘤免疫疗法利用转基因技术改良 T 细胞, 从而使他们更有效地攻击癌细胞。CIK 是一种有效杀伤性免疫活性细胞。DC 是激发 T 淋巴细胞介导的免疫反应的高效抗原提呈细胞。DC-CIK 混合培养时, 两者能相互调节而增加细胞因子释放和细胞毒性, 显著提高 CIK 细胞的增殖能力和杀伤活性。CHEN 等<sup>[23]</sup>将 79 例子宫颈癌术后患者随机分为对照组和实验组, 对照组患者接受顺铂化疗, 实验组患者接受 DC-CIK 细胞联合顺铂化疗, 两组患者治疗前后的免疫功能和复发率。治疗前, 淋巴细胞比例在两组之间无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 治疗后, 实验组的淋巴细胞比例明显高于对照组 ( $P < 0.05$ ); 累计复发率实验组显著低于对照组 ( $P < 0.05$ )。实验结果说明, 用 DC-CIK 细胞联合顺铂化疗能够显著提高机体的免疫功能、降低复发率、延长患者的生存时间。

### 2.2 小干扰 RNA (siRNA) 技术的应用

RNAi 技术是在基因组和转录组水平上高度特异的基因沉默机制, 成为后基因组时代肿瘤功能基因组学研究最重要的手段之一。早期的研究针对子宫颈癌靶向高危型人乳头瘤病毒治疗的 siRNAs 技术, 可通过对 HPV 复制、转录环节中的关键分子进行多靶点阻断, 达到抑制病毒复制和防止子宫颈癌进一步恶化的目的。长链基因间非编码 RNA p21 (long intergenic ncRNA p21, lincRNA-p21) 是细胞周期依赖性蛋白激酶抑制物家族的重要成员之一。研究<sup>[24-25]</sup>发现, lincRNA-p21 在子宫颈癌、肝癌和结肠癌等多种肿瘤中表达上调, 用 siRNA 下调 p21 的表达水平后能抑制癌细胞增殖、转移和侵袭, 并诱导细胞凋亡。这些研究结果将为临床上肿瘤的靶向治疗提供新的靶点和方向。目前, 通过单一的治疗措施难以达到抗肿瘤目的, 联合手术、加强靶向药物的敏感性和特异性, 以及联合 siRNA 技术阻断肿瘤

的转移、复发可能是今后研究的方向。

### 2.3 脂质体靶向治疗

目前为止,已有多种药物借助纳米载体如脂质纳米粒、纳米胶束、纳米囊等,运载药物、基因等进入肿瘤组织并产生了相应的治疗效应<sup>[26]</sup>。脂质体作为一种抗癌药物载体,具有可以和细胞膜融合的特点,脂质体内部包封的药物借助于跨膜浓度梯度而大量扩散到靶器官和肿瘤细胞内部,形成较高的药物浓度,对肿瘤细胞产生较强的杀伤作用,易实现高靶向性和低药物毒副作用。近年美国 FDA 已经批准阿霉素脂质体 TLCD99、两性霉素 B 脂质体和柔红霉素脂质体等几个脂质体产品进入临床试验。另外,还可将载药脂质体与基因抗体或单克隆抗体结合成免疫脂质体,借助抗体与靶细胞表面抗原或受体结合的作用,释放出药物来特异性地杀死靶细胞。

## 3 子宫颈癌物理性靶向治疗方法

### 3.1 氩氦刀(cryocare)

随着新颖的递送系统和成像系统的广泛应用,在内镜操作下进行的冷冻手术已经被用于治疗各种恶性肿瘤<sup>[27]</sup>。氩氦超导手术的作用机制主要是氩气快速超低温致冷技术和氦气快速解冻升温技术。手术经穿刺精确进入到病灶点使氩气在刀尖急速膨胀冷冻子宫颈癌细胞,接着氦气在刀尖快速解冻升温达到治疗效果。氩氦刀制冷或解冻只局限在超导刀尖端,不会对穿刺路径中的细胞与组织产生损伤。目前使用氩氦超导手术系统治疗子宫颈癌仍处于探索阶段,具有巨大潜力,将是医学技术的重大突破和希望。

### 3.2 射频消融术

射频消融术(radiofrequency ablation, RFA)快速、简单且稳定,能高温诱导破坏第Ⅱ、Ⅲ阶段的肿瘤,引起组织凝固性坏死。RFA 可以用于治疗子宫颈癌,使用 RFA 发出中高频率的射频波能激发组织细胞进行等离子震荡,离子相互撞击产生热量可有效快速地杀死局部肿瘤细胞,同时可使肿瘤周围的血管组织凝固形成一个反应带,使之不能继续向肿瘤供血和有利于防止肿瘤转移。RFA 在 B 超的全程引导下完成,术中直观易察,从而保留了子宫与盆腔结构的完整性,是妇科癌症靶向治疗中又一新的突破。

### 3.3 高强度聚焦超声

高强度聚焦超声(high-intensity focused ultrasound ablation, HIFU)的治疗源为超声波。该技术是将体外低能量超声波聚焦于体内靶区,在肿瘤内产生瞬时高温、机械作用等生物学效应,杀死靶区内的肿瘤细胞。Togtema 等<sup>[28]</sup>研究了两个来源于 HPV16

阳性子宫颈癌的细胞系 SiHa 和 CaSki, SiHa 包含了从 HPV 复制的 1~2 个基因组, CaSki 包含了从 HPV 复制的 200~600 个基因组。尽管基因组拷贝数有差异,但是 E6 蛋白的表达与功能并未受到影响。研究结果发现 HIFU 治疗显著降低了细胞数量, CaSki 和 SiHa 细胞分别约降低了 28% 和 10% ( $P = 0.003$ )。

### 3.4 超声靶向破坏微泡

超声靶向破坏微泡(ultrasound-targeted microbubble destruction, UTMD)技术是指在特定部位发射不同强度的超声波使血液中的微泡破裂,通过产生微射流、冲击波使血管壁或细胞膜表面出现穿孔,增加外源性物质的吸收剂量而增强治疗作用。研究<sup>[29]</sup>发现,脂质体微泡复合物携化疗药物阿霉素对耐药型乳腺癌的作用取得较好进展,载药微泡复合物联合超声可以增强阿霉素的细胞摄取,减少药物外排,增强阿霉素的杀伤活性。此外,载药微泡复合物联合超声可以显著提高耐药细胞的氧自由基水平并降低 P 糖蛋白的表达,从而促进耐药细胞的 DNA 损伤水平及细胞凋亡。另有研究<sup>[30]</sup>发现,双基因慢病毒载体装载的微泡能显著抑制细胞增殖,提高 HeLa 细胞的凋亡。这些发现提供了质粒装载微泡超声控释的临床试验依据,并支持了这一策略在癌症治疗上的作用。

### 3.5 放射性核素治疗

调强适形放射治疗(intensity modulated radiation therapy, IMRT)是一种高精度放射线疗法,可根据肿瘤的 3D 形状调节辐射的强度,使辐射剂量更加准确,即使复杂形状的靶体积也可以获得准确的辐射剂量和较高的适形指数。图像引导放射治疗<sup>[31]</sup>是一种四维放射治疗技术,它在患者治疗前和治疗中利用先进影像设备对肿瘤及正常器官进行实时监控,根据肿瘤位置变化调整治疗条件使照射紧跟靶区,提高治疗比率和减少治疗的潜在毒性。近距离放射治疗<sup>[32]</sup>是指将放射源放置于需要治疗的部位内部或附近,它已经成为原发性化疗的一个组成部分,被广泛应用于子宫颈癌、前列腺癌、乳腺癌和皮肤癌的治疗。近距离放射治疗能高剂量靶向照射子宫颈,同时最大程度降低对邻近组织及器官的照射剂量。而放射性粒子植入治疗则是依靠立体定向系统将放射性粒子准确植入瘤体内,通过微型放射源发出持续、短距离的放射线,使肿瘤组织被最大限度杀伤。其肿瘤靶区照射剂量集中,肿瘤靶区外照射剂量衰减,高剂量分布区与靶区高度适

形。

### 3.6 光动力学疗法

光动力学疗法(photodynamic therapy, PDT)是近年来新兴的肿瘤靶向微创技术,由光敏剂、光源和组织供氧三个主要部分组成;光敏剂能在光照下有效产生活性氧,通常用于研究氧化应激的基本生物过程或光动力学治疗。PDT通过光物理和光化学反应,介导肿瘤细胞选择性摄取光敏剂,经特定波长的光照射后与氧发生反应<sup>[33-34]</sup>。PDT可以与外科手术,放疗或化疗联合应用,是用于治疗恶性或恶化前组织最有希望的非侵入性方法<sup>[35]</sup>。目前日本已经批准了PDT用于治疗早期浅表型食管癌和胃癌,以及早期宫颈癌和肺癌<sup>[36]</sup>。

## 4 结 语

虽然目前针对癌症发生发展各环节研制出的新靶向治疗方法正不断涌现,而且已经有多种类型的肿瘤靶向治疗方法应用于临床,但靶向治疗仍处于初期阶段,面临着包括治疗方案的选择、与传统化疗药物的联合应用、治疗药物通常只针对单个靶基因,不能快速阻断肿瘤细胞生长涉及的多个重要信号通路基因群以及远期不良反应的观察等多方面的问题。随着分子生物学研究的进展和基因工程技术的完善,通过分子靶向治疗来实施宫颈癌治疗,科学地评价靶向治疗的载体专一性、肿瘤大小与给药剂量、体内的肿瘤细胞对药物的敏感性等多种因素影响,必将给予宫颈癌的分子靶向治疗提供更广阔的治疗前景。

## [参 考 文 献]

- [1] 陈春林,陈晓静,王薇. 宫颈癌肿瘤微环境的研究进展[J]. 中国妇幼保健, 2015(9): 1465-1468. DOI: 10.7620/zgfybj.j.issn.1001-4411.2015.09.56.
- [2] TOMAO F, PAPA A, ROSSI L, et al. Angiogenesis and antiangiogenic agents in cervical cancer [J/OL]. *Onco Targets Ther*, 2014, 7: 2237-2248 [2015-10-20]. <http://www.dovepress.com/angiogenesis-and-antiangiogenic-agents-in-cervical-cancer-peer-reviewed-article-OTT>. DOI:10.2147/OTT.S68286.
- [3] SECORD A A, BLESSING J A, ARMSTRONG D K, et al. Phase II trial of cetuximab and carboplatin in relapsed platinum-sensitive ovarian cancer and evaluation of epidermal growth factor receptor expression: a gynecologic oncology group study [J]. *Gynecol Oncol*, 2008, 108(3): 493-499. DOI:10.1016/j.ygyno.2007.11.029.
- [4] TEWARI K S, SILL M W, LONG H J, et al. Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer [J]. *N Engl J Med*, 2014, 370(8): 734-743. DOI: 10.1056/NEJMoa1309748.
- [5] SUH D H, LEE K, KIM K, et al. Major clinical research advances in gynecologic cancer in 2014 [J]. *J Gynecol Oncol*, 2015, 26(2): 156-167. DOI:10.3802/jgo.2015.26.2.156.
- [6] SHI Y, TUOKAN T, LIN C, et al. Aquaporin 8 involvement in human cervical cancer SiHa migration via the EGFR-Erk1/2 pathway [J/OL]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014, 15(15): 6391-6395 [2015-10-20]. [http://koreascience.or.kr/article/ArticleFullRecord.jsp?cn=POCPA9\\_2014\\_v15n15\\_6391](http://koreascience.or.kr/article/ArticleFullRecord.jsp?cn=POCPA9_2014_v15n15_6391). DOI:10.7314/APJCP.2014.15.15.6391.
- [7] LIU J, LIANG Y, LIU T, et al. Anti-EGFR-conjugated hollow gold nanospheres enhance radio-cytotoxic targeting of cervical cancer at megavoltage radiation energies [J/OL]. *Nanoscale Res Lett*, 2015, 10: 218 [2015-10-20]. <http://nanoscalereslett.springeropen.com/articles/10.1186/s11671-015-0923-2>. DOI: 10.1186/s11671-015-0923-2.
- [8] BUMRUNGTHAI S, MUNJAL K, NANDEKAR S, et al. Epidermal growth factor receptor pathway mutation and expression profiles in cervical squamous cell carcinoma: therapeutic implications [J/OL]. *J Transl Med*, 2015, 13: 244 [2015-10-20]. <http://translational-medicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12967-015-0611-0>. DOI:10.1186/s12967-015-0611-0.
- [9] AGHAJANIAN C, BLANK S V, GOFF B A, et al. OCEANS: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(17): 2039-2045. DOI:10.1200/JCO.2012.42.0505.
- [10] KURTZ J E, HARDY-BESSARD A C, DESLANDRES M, et al. Cetuximab, topotecan and cisplatin for the treatment of advanced cervical cancer: a phase II GINECO trial [J]. *Gynecol Oncol*, 2009, 113(1): 16-20. DOI:10.1016/j.ygyno.2008.12.040.
- [11] KANG S, DONG S M, KIM B R, et al. Thioridazine induces apoptosis by targeting the PI3K/Akt/mTOR pathway in cervical and endometrial cancer cells [J]. *Apoptosis*, 2012, 17(9): 989-997. DOI:10.1007/s10495-012-0717-2.
- [12] LI J, PING Z, NING H. MiR-218 impairs tumor growth and increases chemo-sensitivity to cisplatin in cervical cancer [J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2012, 13(12): 16053-16064 [2015-10-20]. <http://www.mdpi.com/1422-0067/13/12/16053>. DOI:10.3390/ijms131216053.
- [13] COLOMBO N, MCMEEKIN D S, SCHWARTZ P E, et al. Ridaforolimus as a single agent in advanced endometrial cancer: results of a single-arm, phase 2 trial [J]. *Br J Cancer*, 2013, 108(5): 1021-1026. DOI:10.1038/bjc.2013.59.
- [14] VICI P, MARIANI L, PIZZUTI L, et al. Emerging biological treatments for uterine cervical carcinoma [J/OL]. *J Cancer*, 2014, 5(2): 86-97 [2015-10-20]. <http://www.jcancer.org/v05p0086.htm>. DOI:10.7150/jca.7963.
- [15] HUI L, XINXING W. Histone deacetylase inhibitor, Trichostatin A, activates p21WAF1/CIP1 expression through downregulation of c-myc and release of the repression of c-myc from the promoter in human cervical cancer cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004, 324(2): 860-867. DOI:10.1016/j.bbrc.2004.09.130.
- [16] LI Y, LIU T, IVAN C, et al. Enhanced cytotoxic effects of com-

- bined valproic acid and the aurora kinase inhibitor VE465 on gynecologic cancer cells [ J/OL ]. *Front Oncol*, 2013, 3: 58 [ 2015-11-25 ]. <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fonc.2013.00058/abstract>. DOI:10.3389/fonc.2013.00058.
- [ 17 ] LHEUREUX S, KRIEGER S, WEBER B, et al. Expected benefits of topotecan combined with lapatinib in recurrent ovarian cancer according to biological profile: a phase 2 trial [ J ]. *Int J Gynecol Cancer*, 2012, 22 ( 9 ): 1483-1488. DOI: 10.1097/IGC.0b013e31826d1438.
- [ 18 ] JIANG N, TIAN Z, TANG J, et al. Granulocyte macrophage-colony stimulating factor ( GM-CSF ) downregulates the expression of protumor factors cyclooxygenase-2 and inducible nitric oxide synthase in a GM-CSF receptor-independent manner in cervical cancer cells [ J/OL ]. *Mediators Inflamm*, 2015; 601604 [ 2015-11-10 ]. <http://www.hindawi.com/journals/mi/2015/601604/>. DOI:10.1155/2015/601604.
- [ 19 ] GAFFNEY D K, WINTER K, DICKER A P, et al. Efficacy and patterns of failure for locally advanced cancer of the cervix treated with celebrex ( celecoxib ) and chemoradiotherapy in RTOG 0128 [ J ]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007, 69 ( 1 ): 111-117. DOI:10.1016/j.ijrobp.2007.02.050.
- [ 20 ] OZA A M, ELIT L, TSAO M S, et al. Phase II study of temsirolimus in women with recurrent or metastatic endometrial cancer: a trial of the NCIC clinical trials group [ J ]. *J Clin Oncol*, 2011, 29 ( 24 ): 3278-3285. DOI:10.1200/JCO.2010.34.1578.
- [ 21 ] FUKUTOME M, MAEBAYASHI K, NASU S, et al. Enhancement of radiosensitivity by dual inhibition of the HER family with ZD1839 ( " Iressa " ) and trastuzumab ( " Herceptin " ) [ J ]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006, 66 ( 2 ): 528-536. DOI:10.1016/j.ijrobp.2006.05.036.
- [ 22 ] VACCHELLI E, ARANDA F, EGGERMONT A, et al. Trial watch: tumor-targeting monoclonal antibodies in cancer therapy [ J/OL ]. *Oncoimmunology*, 2014, 3 ( 1 ): e27048 [ 2015-11-10 ]. <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.4161/onci.27048>. DOI: 10.4161/onci.27048.
- [ 23 ] CHEN B, LIU L, XU H, et al. Effectiveness of immune therapy combined with chemotherapy on the immune function and recurrence rate of cervical cancer [ J ]. *Exp Ther Med*, 2015, 9 ( 3 ): 1063-1067. DOI:10.3892/etm.2015.2217.
- [ 24 ] WANG G, LI Z, ZHAO Q, et al. LincRNA-p21 enhances the sensitivity of radiotherapy for human colorectal cancer by targeting the Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway [ J ]. *Oncol Rep*, 2014, 31 ( 4 ): 1839-1845. DOI: 10.3892/or.2014.3047.
- [ 25 ] TANG S S, ZHENG B Y, XIONG X D. LincRNA-p21: implications in human diseases [ J ]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16: 18732-18740. DOI:10.3390/ijms160818732.
- [ 26 ] LUKIANOVA-HLEB E Y, BELYANIN A, KASHINATH S, et al. Plasmonic nanobubble-enhanced endosomal escape processes for selective and guided intracellular delivery of chemotherapy to drug-resistant cancer cells [ J ]. *Biomaterials*, 2012, 33 ( 6 ): 1821-1826. DOI:10.1016/j.biomaterials.2011.11.015.
- [ 27 ] NIU L, ZHOU L, XU K, et al. The role of cryosurgery in palliative care for cancer [ J ]. *Ann Palliat Med*, 2013, 2 ( 1 ): 26-34. DOI:10.3978/j.issn.2224-5820.2013.01.09.
- [ 28 ] TOGTEMA M, PICHARDO S, JACKSON R, et al. Sonoporation delivery of monoclonal antibodies against human papillomavirus 16 E6 restores p53 expression in transformed cervical keratinocytes [ J/OL ]. *PLoS ONE*, 2012, 7 ( 11 ): e50730 [ 2015-11-12 ]. <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0050730>. DOI:10.1371/journal.pone.0050730.
- [ 29 ] DENG Z, YAN F, JIN Q, et al. Reversal of multidrug resistance phenotype in human breast cancer cells using doxorubicin-liposome-microbubble complexes assisted by ultrasound [ J ]. *J Control Release*, 2014, 174: 109-116. DOI:10.1016/j.jconrel.2013.11.018.
- [ 30 ] 郭霞,董朝,郝轶. 超声辐照联合双自杀基因慢病毒载体微泡对宫颈癌细胞的杀伤效应 [ J ]. *癌变·畸变·突变*, 2013, 25 ( 5 ): 333-337. DOI:10.3969/j.issn.1004-616x.2013.05.002.
- [ 31 ] VARGO J A, BERIWAL S. Image-based brachytherapy for cervical cancer [ J/OL ]. *World J Clin Oncol*, 2014, 5 ( 5 ): 921-930 [ 2015-10-21 ]. <http://www.wjgnet.com/2218-4333/full/v5/i5/921.htm>. DOI:10.5306/wjco.v5.i5.921.
- [ 32 ] MARNITZ S, KOHLER C, BUDACH V, et al. Brachytherapy-emulating robotic radiosurgery in patients with cervical carcinoma [ J/OL ]. *Radiat Oncol*, 2013, 8: 109 [ 2015-10-21 ]. <http://rojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/1748-717X-8-109>. DOI:10.1186/1748-717X-8-109.
- [ 33 ] PENJWEINI R, SMISDOM N, DEVILLE S, et al. Transport and accumulation of PVP-Hypericin in cancer and normal cells characterized by image correlation spectroscopy techniques [ J/OL ]. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1843 ( 5 ): 855-865 [ 2015-10-21 ]. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167488914000287>. DOI:10.1016/j.bbamer.2014.01.016.
- [ 34 ] YAN L, KANADA M, ZHANG J, et al. Photodynamic treatment of tumor with bacteria expressing killer red [ J/OL ]. *PLoS ONE*, 2015, 10 ( 7 ): e0131518 [ 2015-10-21 ]. <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0131518>. DOI: 10.1371/journal.pone.0131518.
- [ 35 ] LIU A H, SUN X, WEI X Q, et al. Efficacy of multiple low-dose photodynamic TMPYP4 therapy on cervical cancer tumour growth in nude mice [ J ]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2013, 14 ( 9 ): 5371-5374. DOI:10.7314/APJCP.2013.14.9.5371.
- [ 36 ] NAKAMURA T, OINUMA T. Usefulness of photodynamic diagnosis and therapy using talaporfin sodium for an advanced-aged patient with inoperable gastric cancer ( a secondary publication ) [ J ]. *Laser Ther*, 2014, 23 ( 3 ): 201-210. DOI:10.5978/islm.14-OR-16.
- [ 收稿日期 ] 2016 - 01 - 25 [ 修回日期 ] 2016 - 03 - 20
- [ 本文编辑 ] 阮芳铭