

DOI:10.3872/j.issn.1007-385X.2016.05.021

精准医疗时代下的分子靶向抗肿瘤药物研究进展

The research progress of molecular targeted anti-tumor drugs in the Era of precision medicine

熊佳,魏敏杰(中国医科大学药学院,辽宁沈阳110122)

[摘要] 随着医学的不断发展,研究人员对肿瘤发生、转移机制的研究不断深入,临床治疗中对恶性肿瘤治疗的要求也越来越高。手术、化疗、放疗等传统手段已不能满足临床上对肿瘤的个体化精准治疗。近年来,小分子靶向抗肿瘤药物受到研究者的广泛关注并逐渐应用于临床。本文从肿瘤精准医疗的背景、分子靶向抗肿瘤药物现状两方面予以综述,旨在为靶向抗肿瘤药物的研发提供参考。

[关键词] 精准医疗; 分子靶向; 抗肿瘤药物

[中图分类号] R730.5; R979.1

[文献标识码] A

[文章编号] 1007-385X(2016)05-0708-06

多年来,临床上对恶性肿瘤的治疗大多采用手术切除、化疗、放疗等手段,但这些传统治疗手段对人体副作用极大且预后欠佳,多有复发。随着“精准医疗”这一概念的提出、大数据的逐渐完善以及现代分子生物学技术的不断发展,医学上对恶性肿瘤的治疗正逐步向个体化、精准化、高效化的方向发展。瞄准与肿瘤生长、增殖、演进、转移等过程紧密相关的代谢环节与生物小分子,对其进行精准打击,即分子靶向抗肿瘤药物。这一研究已成为当今抗肿瘤药物研究领域的热点。

1 精准医疗的背景

世界卫生组织发布的《2014年世界癌症报告》^[1]显示,全世界癌症患者逐年增多,死亡率非常高。癌症即恶性肿瘤,它无疑是人类健康的极大威胁。多年以来,对肿瘤的治疗方法通常是手术切除、化疗和放疗,这些方法不仅对机体正常细胞同样有杀伤作用,而且对恶性肿瘤的疗效也欠佳,预后不好,患者的生存率较低。

肿瘤产生的原因是基因突变,导致机体对突变细胞增殖的调控出现异常,恶性肿瘤具有高度的异质性。提到精准医疗,人们常提到“3R原则”,即正确的病人、正确的剂量、正确的药物,其目的是提高药物的疗效,减少医疗资源的浪费,根据患者个体疾病特征对肿瘤进行精准的诊断、分型、分期,做到“量体裁衣”,从而对患者进行个性化治疗,对肿瘤进行精准打击,而不再是“千人一药”。如今,是大数据普及并逐渐完善的时代,基因检测技术、生物芯片技术、基因组学、蛋白组学、代谢组学等逐渐兴起,这些高通量检测手段的兴起,掀开了精准医学的

篇章。

精准抗肿瘤的实施,大致分为以下3步,对相关癌基因在分子水平进行检测、利用大数据进行分析、分子靶向药物的个性化运用:(1)利用基因检测等技术对患者的易感基因进行高通量测序,了解患者癌细胞内的核酸改变;(2)利用储存有大量癌症患者突变基因信息和临床治疗信息的大数据库,进行分析;(3)根据基因分析结果,选择合适的靶向药物,对突变细胞进行靶向治疗,精准打击。通过这种方式,避免了以往化疗、放疗对正常细胞的杀伤,同时也提高了药物的利用率及治疗效率。由此可见,药物靶向治疗在精准医疗中起着核心作用。中国工程院刘昌孝院士^[2]也因此提出了“精准药学”的概念,对新药研发在精准医学中的意义作进一步阐述。

当前,世界各国对精准医疗的关注度日益提升。2015年2月,美国总统奥巴马在国情咨文演讲中提到了“精准医疗计划”(precision medicine initiative),随后,美国癌症研究协会召开年会,汇集了癌症研究领域的前沿研究成果,精准医疗再次引起人们的关注。同年,中国国家主席习近平要求国家科技部和卫生计生委成立我国的精准医疗战略专家组。2016年,在精准医疗计划提出一年后,奥巴马在精准医疗峰会上提出要避免其陷入“假大空”的

[基金项目] 辽宁省大学生创新创业训练计划资助项目(No. 2015021)。Project supported by the Training Program of Innovation and Entrepreneurship for College Students in Liaoning Province(No. 2015021)

[作者简介] 熊佳(1994-),男,四川巴中人,本科生,主要从事分子肿瘤药理学、肿瘤免疫学研究,E-mail: xiongjiacmu@163.com

[通信作者] 魏敏杰(WEI Minjie, corresponding author), E-mail: mjwei@hotmail.com

局面, 并就招募志愿者收集大规模的医疗数据、数据管理及百万老兵计划等方面进行了讨论。白宫在年初也表示将招募 100 万美国人参与多项精准医疗相关的健康研究。

2 分子靶向抗肿瘤药物现状

抗肿瘤药物经多年发展, 已逐渐从传统的细胞

毒性杀伤向分子靶向药物过渡, 并且分子靶向抗肿瘤药物在 FDA 批准的药物中占较大比例(表 1 和表 2)。近年来, 单一靶点的小分子抗肿瘤药、多靶点抗肿瘤药以及单克隆抗体等已成为这一领域的研究热点^[3]。以下将对常见的抗肿瘤药物的作用靶点及相关药物研究进展做一简单介绍。

表 1 2015-2016 年 FDA 批准的小分子抗肿瘤药物(部分)

日期	药品	公司	功效
2015.02	Lenvatinib	Eisai	局部复发或转移、继发性、放射性碘难治的分化性甲状腺癌
2015.02	Panobinostat	Novartis	多发性骨髓瘤
2015.07	Sonidegib	Novartis	术后放疗后复发的局部晚期基底细胞癌
2015.11	Omisertinib	Astrazeneca	第 3 代 EGFR 抑制剂, 应用于非小细胞肺癌
2015.11	Ixazomib	Millennium Pharmaceuticals	多发性骨髓瘤
2016.01	Spectrila	Medac GmbH	急性淋巴细胞白血病
2016.04	Nivolumab	Bristol-Myers Squibb	转移性非鳞片状非小细胞肺癌, 晚期肾细胞癌
2016.04	Afatinib	Boehringer-Ingelheim	非小细胞肺癌
2016.04	Venetoclax	AbbVie	靶向治疗 B 细胞淋巴瘤-2 (BCL-2) 的药物
2016.04	Afatinib	Boehringer-Ingelheim	铂类化疗药治疗后进展的晚期鳞状细胞肺癌
2016.04	Cabozantinib	Exelixis	晚期肾细胞癌
2016.04	Venclexta	AbbVie	慢性淋巴细胞白血病
2016.05	Palbociclib	Pfizer	雌激素受体阳性、EGFR 阴性、乳腺癌已发生肿瘤扩散的绝经女性
2016.05	Nivolumab & ipilimumab	BMS	联用治疗晚期黑色素瘤

2.1 作用于信号转导通路关键分子的药物靶点

随着分子生物学不断发展, 对抗肿瘤药物的研发也着眼于分子水平, 细胞信号转导通路与肿瘤的各项生理、病理过程有着密切关系, 如果对通路进行干扰或阻断, 便能起到抑制肿瘤生长的作用。

肿瘤细胞在不正常的代谢过程中, 会造成氧化应激, 进而损伤 DNA, 而一种核苷酸焦磷酸酶 MutT homolog1 (MTH1) 能清除掉受损 DNA 的氧化构件, 因而使肿瘤细胞得以增殖, MTH1 是正常细胞不需要的, 但它在肺癌和原发性乳腺癌患者体内明显增多。因此研究人员从寻找 MTH1 抑制剂、抑制其转录翻译过程以及联用促 ROS 因子释放剂等方面进行研究, 希望能通过靶向 MTH1 来杀伤肿瘤细胞^[4]。

Elf-1 是 Ets (erythroblast transformation specific) 家族中的抑制 T 细胞特异转录因子, 对细胞周期的

调控起着重要作用, 参与了 EGFR-MEK1/2-ERK、JNK1 等通路。有研究^[5]证明, Elf-1 表达与新生血管的形成、癌症侵袭及预后有着密切关系, 尤其是子宫颈癌与乳腺癌。这无疑是一个药物靶向治疗子宫颈癌与乳腺癌的突破口。

在肿瘤的发展过程中, 常常伴随着抗凋亡蛋白髓细胞白血病基因-1 (myeloid cell leukemia-1, *Mcl-1*) 的表达, 而研究^[6]表明, miR-193b 能够通过 *Mcl-1* 凋亡途径增强抗肿瘤药多柔比星 (doxorubicin) 对 MDA-MB-231 乳腺癌细胞的杀伤活性。

STAT 家族是 JAK-STAT 信号通路的一个重要环节, 其持续活化与恶性肿瘤的发生有关, 如: Src 蛋白的致癌性转化。而 STAT3 是多个致癌性酪氨酸激酶信号通路的汇聚点 (EGFR、Src 等), 它可以下调致炎因子、上调凋亡抑制基因 *Bcl-XL*、*Bcl-2*、*Mcl-1*

等,同时还可以促进 VEGF、Akt 的表达。目前,已证实活化的 STAT3 蛋白存在于前列腺癌、黑色素瘤、肝癌等肿瘤细胞中。因此,研究者^[7]提出抑制 STAT3 信号通路、采用受体拮抗剂等方式靶向 STAT3,对癌症的分子靶向治疗提供思路。

KRAS 基因与传导蛋白的编码有关,对肿瘤的生

长有着重要影响。有研究^[8]表明, KRAS 基因在 54.5% 的进展期结肠癌患者中发生了突变,同时与 BRAF、PIK3CA 和 HER-2 等突变都有关系。如果能靶向这些基因位点进行药物治疗,将对远端转移的进展期结肠癌患者的病情控制有很大帮助。

表 2 目前正在临床试验的小分子抗肿瘤药物

公 司	药 品	适应证	所处阶段
中国科学院上海药物研究所、上海绿谷制药	Gumeitini	实体瘤	临床申请阶段
中国科学院上海药物研究所、上海绿谷制药	Meifupairui Hydrochloride	实体瘤	临床申请阶段
山东罗欣药业、复旦大学和中国科学院上海药物研究所	SCC-31	实体瘤	临床申请阶段
Avelas Biosciences	AVB-620	乳腺癌	进入临床前扩展剂量研究
X4 Pharmaceuticals	X4P-001	肾细胞癌	临床 I 期试验
Cerulean	LYNPARZA	实体瘤	临床 I 期试验
TRACON	TRC105	乳腺癌	临床 I 期试验
Sellas Life Sciences Group	Galinpepimut-S	卵巢癌	临床 I 期试验
BioInvent	TB-403	髓母细胞瘤	临床 I 期试验
中外制药	CH-5132799	实体瘤	临床 I 期试验
和记黄埔医药	Epitinib	实体瘤	临床 I 期试验
Basilea Pharmaceutica	BAL-3833	晚期实体瘤	临床 I 期试验
和记黄埔医药	Theliatinib	非小细胞肺癌和其他晚期实体肿瘤	临床 I 期试验
基因泰克	Apitolisib	乳腺癌、前列腺癌、子宫内膜癌与肾肿瘤	临床 I 期试验
Incyte	INCB-39110	胰腺癌与非小细胞肺癌	临床 I 期试验
北京康辰药业	Nolatrexed Dihydrochloride	肝癌和鼻咽癌	临床 II 期试验
NantWorks	Adenovirus	结肠癌	临床 II 期试验
Inmocrin	Seviteronel	雌激素受体阳性或三阴性乳腺癌, 转移性去势抵抗前列腺癌	临床 II 期试验
Immunomedics	Sacituzumab Govitecan	三阴乳腺癌	临床 II 期试验
VAXIMM	VXM01	晚期大肠癌	临床 II 期试验
Bayer	Regorafenib	肝癌	临床 III 期试验
Boehringer Ingelheim	Nintedanib	恶性胸膜间皮瘤	临床 III 期试验
Mustang Bio	MB-101	神经胶质母细胞瘤	临床 III 期试验

2.2 蛋白激酶抑制剂

蛋白激酶如: EGFR、BCR-Abl、ALK、VEGFR、B-

RAF 抑制剂等作为药物靶点的研究已经取得了不少成果。对这些蛋白的检测在临床上开展得也越来

越多,有研究者^[9]曾在 6 595 名肺癌患者中检测 EGFR、KRAS 和 ALK 的临床病理变化特征,为肺癌的临床靶向治疗提供思路。

2.2.1 EGFR EGFR-酪氨酸酶抑制剂(EGFR-TKI)在肺癌的治疗过程中,便很好地体现了靶向给药的理念,对于 EGFR 突变的非小细胞肺癌,吉非替尼(gefitinib)、埃罗替尼(erlotinib)两种药物如今已用于临床靶向治疗^[10]。在肝癌的研究过程中,将用载有长链非编码 RNA MEG3 的噬菌体重组体去靶向 EGFR,也获得了一定进展^[11]。也有将新兴技术联合运用的研究方向,有研究者^[12]在头颈癌的临床前研究时,利用纳米抗体与光动力学相结合的治疗来靶向 EGFR。

2.2.2 B-RAF 蛋白 B-RAF 基因突变常发生于黑色素瘤、结直肠癌、甲状腺乳头状瘤中^[13],维罗非尼是 B-RAF 抑制剂,它对黑色素瘤的有效率甚至高达 80%^[14],但其耐药性阻碍了其在临床上更好地发挥作用。B-RAF 基因的突变在 1%~2% 非小细胞肺癌患者中发生,它的突变将会导致 MEK/MAPK 信号转导通路的激活,这将导致肿瘤细胞的增殖扩散。有临床研究^[15]表明,B-RAF 的抑制剂在对上述患者的治疗中有不错的表现,并且正在开展进一步研究来证实这些发现。

2.2.3 间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK) 克唑替尼(crizotinib)作为 ALK 激酶抑制剂,对非小细胞肺癌患者的有效率达到 57%^[13]。一位肺癌患者,在实行肺叶切除术 10 年后,表现为 ALK 阳性的远期复发,采用克唑替尼治疗后效果良好^[16]。有研究^[17]报道,某肺癌患者的 EGFR 和 ALK 基因同时突变,对其采用培美曲塞(pemetexed)和卡铂(carboplatin)进行药物治疗,效果良好。Alectinib 目前也是一种用于 ALK 阳性的非小细胞肺癌患者的治疗,常用在克唑替尼治疗过后^[18]。有研究^[19]报道,在非小细胞肺癌患者的临床治疗中,色瑞替尼(certinib)也能用于 ALK 阳性患者的治疗中。

2.2.4 VEGFR VEGFR 是肿瘤药物靶点的一个热门领域,阿帕替尼(apatinib)是我国拥有自主知识产权的一种小分子的 VEGFR-2 酪氨酸激酶抑制剂,现已上市,并在临床应用于抑制胃癌组织新血管的生成,从而达到靶向治疗的目的^[20]。在肝内胆管癌的治疗过程中,阿帕替尼作为 VEGFR-2 选择性抑制剂,疗效较好^[21]。贝伐单抗、雷莫芦单抗能与 VEGFR 特异性结合,通过影响细胞信号通路,从而抑制肿瘤新血管的生成。对于 NSCLC 患者,靶向 VEG-

FR 的药物 linifanib 也正在临床研究中^[22]。

2.2.5 抗凋亡蛋白 BCL-2 有研究^[23]发现,BCL-2 抑制剂 ABT-199 和 Aurora 激酶 A(AKA)的抑制剂 MLN8237 对 MYCN 拷贝数增加的神经母细胞瘤有很好的疗效。白花蛇舌草和半枝莲曾被联合应用于膀胱癌的治疗,它通过减少抗凋亡蛋白 BCL-2 和 MCL-1 的表达,同时减少 Akt 的活化来诱导肿瘤细胞的凋亡^[24]。也有药物作为 BCL-2 的抑制剂应用于慢性淋巴细胞白血病的临床治疗^[25]。

2.2.6 胰岛素样生长因子 1 受体(insulin-like growth factor 1 receptor, IGF-1R) 在乳腺癌细胞中,胰岛素受体底物(insulin receptor substrate, IRS)衔接蛋白在连接 IGF-1R 的下游信号转导通路中起着重要作用,这是抗 IGF 药物来治疗乳腺癌的一个切入点^[26]。在胰腺癌的治疗中,也有研究^[27]提出用双特异性抗体靶向 IGF-1R 和 EGFR 来抑制信号转导,同时增强免疫活化。Figitumumab 是一种抗 IGF-1R 的 IgG2 单克隆抗体,已有报道^[19]显示,它可以通过 IGF-1R 磷酸化的阻断,同时抑制下游信号转导来阻碍胃癌细胞的增殖。

2.3 作用于肿瘤免疫领域的靶向药物

肿瘤免疫领域在肿瘤药物的开发中被看好,通过药物影响机体的免疫过程,逆转肿瘤细胞免疫逃逸,利用机体自身的免疫系统,增强免疫系统对肿瘤细胞的识别、呈递、特异性结合、杀伤等过程,对肿瘤细胞进行精准打击。如今有科学家^[28-30]构建“双抗原”CAR-T 系统,即一种需组合来激活的 T 淋巴细胞回路,从而对肿瘤进行精准识别。某些靶向程序性死亡受体 1(programmed death 1, PD-1)及其配体 PD-L1、细胞毒 T 淋巴细胞相关抗原 4(cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4)^[31]的药物在肿瘤的治疗中已经看到疗效^[32]。如免疫检查点抑制剂——CTLA-4 单克隆抗体抑制剂易普利姆玛在治疗中具有良好的疗效。有研究者^[33]筛选到一个能与 TNF β 靶向结合的小分子抑制剂 C35,不仅能抑制 TNF β 介导的细胞毒作用,还能阻断其引起的细胞凋亡通路。Yang 等^[34]提出通过调节胆固醇代谢来调控 T 细胞的抗肿瘤活性,鉴定了新的药物靶点——胆固醇酯化酶 ACAT1、ACAT2。阿伐麦布(avasimibe)是 ACAT1 的抑制剂,被证明能提高小鼠 CD8⁺ T 细胞的功能,有很好的抗黑色素瘤活性,若与抗 PD-1 抗体联合治疗,效果更佳。

2.4 其他靶向药物

G 蛋白偶联受体常常被作为药物靶标,中国科学院上海药物研究所^[35]的研究发现了 GPR160 的

高表达与前列腺癌具有一定相关性, 这为靶向 GPR160 的抗前列腺癌药物研发提供了思路。在对神经胶质瘤的研究中, 非编码 RNA 如 miRNAs、lncRNAs 等也体现其靶向性好、安全性高的优点^[36]。在表观遗传领域, 组蛋白乙酰基转移酶(histone deacetylase, HDAC)已经有药物被批准上市, 目前主要应用于淋巴造血系统肿瘤^[13]。异柠檬酸脱氢酶(isocitrate dehydrogenase, IDH)抑制剂是肿瘤代谢领域的一个靶点, 目前已经进入临床研究^[13]。水飞蓟宾(silybin)是一种天然药物, 通过抑制 CD44 启动子的活性, 起到抗肿瘤作用, 同时能降低肿瘤细胞间的黏附作用, 对其转移进行限制^[37]。在浸润性乳腺癌中, PYCR1 浓度明显增高, 抑制该酶能阻碍细胞生长, 对 PYCR1 进行 CRISPR 介导的基因敲除后, 可以阻碍肿瘤生长^[38]。此外, 还有很多靶点, 如 AGR2、CADM1 等都取得了不错的进展。当然, 在肿瘤药物研发过程中, 老药新用的实例绝不在少数, 对于上述诸多小分子靶向药物而言, 耐药性是个不可避免的问题。第三军医大学何勇教授的研究团队^[39]发现, 临床常用的降糖药物二甲双胍(metformin)与 EGFR-TKI 联用后, 能够明显地抑制 TKI 耐药细胞移植瘤的生长。

3 展 望

精准医疗的最终实现与精准预防、精准诊断、精准预后是分不开的, 不仅仅停留在患者的治疗过程中, 还有很长一段路要走。现在应用于临床肿瘤治疗的很多药物都出现了不同程度的耐药性, 如何攻克肿瘤耐药性、确定与癌症复发相关的生物分子、提高靶向药物的精准性与有效性都是亟待解决的问题。同时, 不同国家、不同种族的人群在遗传学上有着明显的差别, 因此药物的疗效也是因人而异。因此, 只有从人类分子水平入手, 积累大量临床数据, 建立人类基因组图谱、癌症基因组图谱, 获取肿瘤患者遗传信息大数据, 从基因水平进行诊治, 建立个体化靶向抗肿瘤药物设计的新思路, 全面实行个体化用药, 这样才能最终提高其药物有效率和临床医疗水平, 减少医疗资源的浪费, 实现精准医疗的最终目标。

[参 考 文 献]

[1] 世界卫生组织. 2014 年世界癌症报告 [J]. 中国卫生政策研究, 2014, 2014(2):16.
[2] 刘昌孝. 精准药理学: 从转化医学到精准医学探讨新药发展 [J]. 药物评价研究, 2016, 39(01):1-18. DOI:10. 7501/j. issn. 1674-6376. 2016. 01. 001.

[3] 孙金, 朱晓鹤, 王珊, 等. 近 5 年 FDA 批准的抗肿瘤靶向新药的概况 [J]. 中国新药杂志, 2016, 25(1):1-6.
[4] 沈颖, 沈培亮, 王旭, 等. 靶向 MTH1 治疗肿瘤的研究进展 [J]. 中国药理学通报, 2015, 31(9):1199-1201. DOI:10. 3969/j. issn. 1001-1978. 2015. 09. 004.
[5] 王婷婷, 杜云翔, 韦淑贞, 等. E1f-1 与肿瘤关系的研究进展 [J]. 东南大学学报(医学版), 2015, 34(5):851-855. DOI:10. 3969/j. issn. 1671-6264. 2015. 05. 039.
[6] 应晓, 王再红, 王振华. miR-193b 体外协同增强多柔比星对乳腺癌细胞的抗肿瘤效应 [J]. 中国病理生理杂志, 2015, 31(9): 1584-1588. DOI:10. 3969/j. issn. 1000-4718. 2015. 09. 009.
[7] 郑炜望. STAT3 与肿瘤关系的研究综述 [J]. 现代中西医结合杂志, 2015, 24(27): 3074-3078. DOI:10. 3969/j. issn. 1008-8849. 2015. 27. 044.
[8] NAM S K, YUN S, KOH J, et al. BRAF, PIK3CA, and HER2 oncogenic alterations according to KRAS mutation status in advanced colorectal cancers with distant metastasis [J/OL]. PLoS One, 2016, 11(3): e0151865 [2016-07-25]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4798471/>. DOI:10. 1371/journal.pone.0151865.
[9] LEE B, LEE T, LEE S H, et al. Clinicopathologic characteristics of EGFR, KRAS, and ALK alterations in 6, 595 lung cancers [J]. Oncotarget, 2016, 7(17):23874-23884. DOI:10. 18632/oncotarget. 8074.
[10] 李雅, 常红莉, 王哲, 等. 吉非替尼靶向治疗中晚期非小细胞肺癌 40 例 [J]. 现代肿瘤医学, 2015, 23(20): 2959-2961. DOI:10. 3969/j. issn. 1672-4992. 2015. 20. 23.
[11] CHANG L, WANG G, JIA T, et al. Armored long non-coding RNA MEG3 targeting EGFR based on recombinant MS2 bacteriophage virus-like particles against hepatocellular carcinoma [J]. Oncotarget, 2016, 7(17): 23988-24004. DOI:10. 18632/oncotarget. 8115.
[12] VAN D P B, BOONSTRA M C, SLOOTER M D, et al. EGFR targeted nanobody-photosensitizer conjugates for photodynamic therapy in a pre-clinical model of head and neck cancer [J/OL]. J Control Release, 2016, 229:93-105 [2016-07-25]. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168365916301481>. DOI:10. 1016/j.jconrel. 2016. 03. 014.
[13] ATIQ R, HERTZ R, ELDAD S, et al. Suppression of B-Raf (V600E) cancers by MAPK hyper-activation [J]. Oncotarget, 2016, 7(14):18694-18704. DOI:10. 18632/oncotarget. 7909.
[14] 丁健. 精准医疗时代的肿瘤药理学研究 [J]. 药学进展, 2015, 39(10): 721-722.
[15] RAFAEL C, GILBERTO D C J, IGNACIO G B, et al. BRAF mutations in non-small cell lung cancer: has finally Janus opened the door? [J/OL]. Crit Rev Oncol Hematol, 2016, 101: 32-39 [2016-07-25]. [http://www.croh-online.com/article/S1040-8428\(16\)30036-1/abstract](http://www.croh-online.com/article/S1040-8428(16)30036-1/abstract). DOI:10. 1016/j.critrevonc. 2016. 02. 012.
[16] ZITO M F, MORABITO A, GRIDELLI C, et al. Crizotinib response in a late relapse of ALK-positive lung adenocarcinoma [J/OL]. Appl Immunohistochem Mol Morphol, 2016(ahead of print) [2016-07-25]. <http://journals.lww.com/appliedimmunohist/pages/articlev>

- iewer.aspx? year=9000&issue=00000&article=99105&type=abstract. DOI: 10.1097/PAI.0000000000000328.
- [17] FAN T, SONG Y J, LIU X L. Adenocarcinoma of the lung with concomitant ALK fusion gene and EGFR gene mutation: a case report and literature review [J/OL]. *Mol Clin Oncol*, 2016, 4(2): 203-205[2016-07-25]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4733966/>. DOI:10.3892/mco.2015.684.
- [18] TANAKA H, TAIMA K, MORIMOTO T, et al. Dramatic response to alectinib in a patient of ALK-rearranged lung cancer with poor performance status [J/OL]. *BMC Res Notes*, 2016, 9(1):173 [2016-07-25]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4794901/>. DOI: 10.1186/s13104-016-1983-9.
- [19] KIM D W, MEHRA R, TAN D S, et al. Activity and safety of ceritinib in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-1): updated results from the multicentre, open-label, phase I trial [J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(4): 452-463. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00614-2.
- [20] 赵鹏飞. 晚期胃癌分子靶向治疗研究现状 [J]. *临床与病理杂志*, 2015, 35(8): 1570-1578. DOI:10.3978/j.issn.2095-6959.2015.08.028.
- [21] PENG H, ZHANG Q, LI J, et al. Apatinib inhibits VEGF signaling and promotes apoptosis in intrahepatic cholangiocarcinoma [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(13): 17220-17229. DOI: 10.18632/oncotarget.7948.
- [22] HORINOUCHE H. Anti-vascular endothelial growth factor therapies at the crossroads: linifanib for non-small cell lung cancer [J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2016, 5(1): 78-81. DOI:10.3978/j.issn.2218-6751.2015.06.08.
- [23] HAM J, COSTA C, SANO R, et al. Exploitation of the apoptosis-primed state of MYCN-amplified neuroblastoma to develop a potent and specific targeted therapy combination [J]. *Cancer Cell*, 2016, 29(2): 159-172. DOI: 10.1016/j.ccell.2016.01.002.
- [24] PAN L T, SHEUNG Y, GUO W P, et al. Hedyotis diffusa plus *Scutellaria barbata* induce bladder cancer cell apoptosis by inhibiting Akt signaling pathway through downregulating miR-155 expression [J/OL]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2016, 2016: 9174903 [2016-07-25]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4773537/>. DOI:10.1155/2016/9174903.
- [25] VITALE C, BURGER J A. Chronic lymphocytic leukemia therapy: new targeted therapies on the way [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2016, 17(8): 1077-1089. DOI: 10.1517/14656566.2016.1168401.
- [26] BECKER M A, IBRAHIM Y H, OH A S, et al. Insulin receptor substrate adaptor proteins mediate prognostic gene expression profiles in breast cancer [J/OL]. *PLoS One*, 2016, 11(3): e0150564[2016-07-25]. <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0150564>. DOI: 10.1371/journal.pone.0150564.
- [27] SCHANZER J M, WARTHA K, MOESSNER E, et al. a novel affinity-matured bispecific antibody targeting IGF-1R and EGFR with combined signaling inhibition and enhanced immune activation for the treatment of pancreatic cancer [J]. *MAbs*, 2016, 8(4): 811-827. DOI: 10.1080/19420862.2016.1160989.
- [28] ROYBAL K T, RUPP L J, MORSUT L, et al. Precision tumor recognition by T cells with combinatorial antigen-sensing circuits [J]. *Cell*, 2016, 164(4): 770-779. DOI: 10.1016/j.cell.2016.01.011.
- [29] MORSUT L, ROYBAL K T, XIONG X, et al. Engineering customized cell sensing and response behaviors using synthetic notch receptors [J]. *Cell*, 2016, 164(4): 780-791. DOI: 10.1016/j.cell.2016.01.012.
- [30] SETON-ROGERS S. Immunotherapy: two antigens are better than one [J]. *Nat Rev Cancer*, 2016, 16(3):128-1291. DOI: 10.1038/nrc.2016.17.
- [31] ZOU W, WOLCHOK J D, CHEN L. PD-L1 (B7-H1) and PD-1 pathway blockade for cancer therapy: mechanisms, response biomarkers, and combinations [J/OL]. *Sci Transl Med*, 2016, 8(328): 328rv4[2016-07-25]. <http://stm.sciencemag.org/content/8/328/328rv4.short>. DOI: 10.1126/scitranslmed.aad7118.
- [32] 董坚. 实体肿瘤靶向药物疗效评价标准的现状和展望 [J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2015, 22(4): 413-419. DOI:10.3872/j.issn.1007-385X.2015.04.001.
- [33] 孙亚薇, 公海艳, 曹善楠, 等. 靶向肿瘤坏死因子 β 小分子抑制剂的筛选及其功能鉴定 [J]. *天津医药*, 2015, 43(9):961-964. DOI:10.11958/j.issn.0253-9896.2015.09.001.
- [34] YANG W, BAI Y, XIONG Y, et al. Potentiating the antitumour response of CD8(+) T cells by modulating cholesterol metabolism [J]. *Nature*, 2016, 531(7596): 651-655. DOI:10.1038/nature17412.
- [35] ZHOU C, DAI X, CHEN Y, et al. G protein-coupled receptor GPR160 is associated with apoptosis and cell cycle arrest of prostate cancer cells [J/OL]. *Oncotarget*, 2016, 7(11):12823-12839. DOI: 10.18632/oncotarget.7313.
- [36] 郝萱语, 李方方, 王萍. 非编码 RNA 靶向治疗神经胶质瘤研究进展 [J]. *山东医药*, 2015, 2015(30): 92-94. DOI:10.3969/j.issn.1002-266X.2015.30.041.
- [37] 赵婷婷, 沈国栋, 胡卫平. 卵巢癌转移相关分子标记物及靶向性治疗药物的研究进展 [J]. *国际妇产科学杂志*, 2015, 42(4): 457-460.
- [38] LOAYZA-PUCH F, ROOIJERS K, BUIL L C, et al. Tumour-specific proline vulnerability uncovered by differential ribosome codon reading [J]. *Nature*, 2016, 530(7591): 490-494. DOI: 10.1038/nature16982.
- [38] LI L, HAN R, XIAO H, et al. Metformin sensitizes EGFR-TKI-resistant human lung cancer cells in vitro and in vivo through inhibition of IL-6 signaling and EMT reversal [J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(10):2714-2726. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-2613.

[收稿日期] 2016 - 05 - 26 [修回日期] 2016 - 08 - 15

[本文编辑] 党瑞山