

## • 综述与讲座 •

## 胃癌的分子靶向药物研究与应用进展

中南大学湘雅医学院 (长沙 410013) 许若凡 综述 张 震 审校

## 【关键词】

【中图分类号】R735.2 【文献标识码】A 【文章编号】1002-2600(2021)04-0141-03

胃癌是我国高发癌症<sup>[1]</sup>。据 WHO 统计,2018 年全球胃癌的发病例数已突破 103 万,其中 44% 来自我国,总死亡人数超过 78 万,其中 50% 为中国人。目前,胃癌的主要治疗方法是根治性手术,但由于胃癌早期诊断率极低,超过 70% 的患者发现时已是晚期,此时即使手术去除原发灶,总体预后还是不尽人意<sup>[2]</sup>。而针对晚期胃癌治疗方法主要有传统药物、化疗和靶向药物疗法。前者效果不佳,发展遇到瓶颈,已很难进一步提高患者的生存质量;化疗造成的胃损伤严重且无法避免,很大程度上阻碍了化疗的推广。与前两种疗法相比,治疗效果好、毒副作用小的靶向药物疗法随着肿瘤分子学的发展,肿瘤靶点不断被发现,展现出极高的治疗潜力,成为当下胃癌药物研究的一大热点。目前,上市和即将上市的胃癌靶向药物种类繁多,由于靶向药物的分子通路和作用的分子各不相同,适用的胃癌类型也不同。为更好的指导临床用药,本文根据信号通路和作用分子类型对近年胃癌靶向药物研究与应用作一综述。

## 1 靶向 HER2 药物

HER2 属于表皮生长因子 (epidermal growth factor, EGF) 受体酪氨酸激酶家族,可以与 EGFR 和 ErbB3 等 EGF 家族受体形成异源二聚体,以激活典型的丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 和磷脂酰肌醇-3 激酶 (PI3K) 信号级联,正反馈驱动细胞癌变。因此,针对 HER2 高表达的胃癌肿瘤细胞,可以通过阻止 HER2 二聚体的形成达到抑制胃癌发展并杀伤胃癌细胞的目的。曲妥珠单抗 (Trastuzumab) 是一种抗 HER2 的单克隆抗体,它可以与肿瘤细胞表面 HER2 受体结合,诱导受体内化和降解,同时抑制 HER2 二聚体的生成,阻断下游 PI3K/Akt 和 Ras/Raf/MAPK 通路,从而抑制细胞核内 RNA 的转录扩增。自曲妥珠单抗在 ToGA 实验中展现出强大的胃癌疗效,曲妥珠单抗就成为治疗 HER2 过表达胃癌患者的首选药物<sup>[3]</sup>。但在后续的 II/III 期 GATSBY 研究中, Kohei Shitara 等对已接受治疗的 HER2 阳性进展期、转移性胃癌患者分别使用曲妥珠单抗和紫杉醇,发现与紫杉醇相比,曲妥珠单抗并没有很明显的治疗优势<sup>[4]</sup>。这可能是由于一线治疗进展后的胃癌细胞出现 HER2 扩增缺失,从而降低了疗效。

## 2 靶向 VEGF 通路药物

VEGF 是一种血管生成因子,可通过旁分泌机制特异性作用于邻近血管内皮细胞,促进新生血管生成。既往研究认为,VEGF 高水平表达与胃癌细胞转移及浸润存在密切关联性<sup>[5]</sup>。当下主流用于胃癌治疗的抗血管生成药物是阿帕替尼

(Apatinib)。已有许多研究表明,阿帕替尼可在临床中作为主要药物或联合使用的辅助药物对多种胃癌进行有效治疗<sup>[6-7]</sup>。除了阿帕替尼,可特异性结合 VEGFR-2 胞外结构域干扰 VEGFR-2 及其配体间的相互作用的雷莫芦单抗 (ramucirumab) 也能起到治疗胃癌的作用,目前已在多个国家和地区批准上市<sup>[8]</sup>。

## 3 靶向干细胞相关通路或肿瘤基质药物

肿瘤细胞生活的肿瘤微环境中除了肿瘤细胞,还包括间充质干细胞等细胞以及这些细胞分泌的各种化学物质。其中间充质干细胞可以通过旁分泌影响肿瘤细胞中的多种信号通路,调节肿瘤细胞的增殖、迁移及侵袭过程,这也是许多靶向干细胞相关通路或肿瘤基质药物的研究基础。

**3.1 靶向 MMP-9 的药物:** 基质金属蛋白酶-9 (Matrix metalloproteinase, MMP-9) 是一种参与基质重构、血管生成、肿瘤生长和转移的细胞外蛋白酶<sup>[9]</sup>,可以降解含有胶原蛋白的基底膜,实现肿瘤侵袭和转移中基底膜的破坏。因此,靶向 MMP-9 及其信号通路可以保护基底膜和正常细胞外基质,是预防肿瘤侵袭和转移的一个重要途径。安达卡利西单抗 (Amdacaliximab) 是目前研究较深入的 MMP-9 靶向单克隆抗体。Shah 等<sup>[10]</sup> 研究中发现,相比于单独使用 mFOLFOX6 治疗方案 (奥沙利铂 + 亮丙瑞林 + 5-氟尿嘧啶),mFOLFOX6 联合安达卡利西单抗的进展期胃癌患者的中位进展生存期和客观缓解率更高。然而,随后的 III 期研究表明,在一线进展期胃癌患者中,安达卡利西单抗联合 mFOLFOX6 不能使总生存期得到显著改善<sup>[11]</sup>。显然,通过靶向 MMP-9 治疗胃癌的药物离临床应用还有一段距离。

**3.2 靶向 Claudin 18.2 通路的药物:** Claudin18.2 构成上皮细胞和内皮细胞紧密连接的重要成分之一,一般只在正常人体的胃黏膜表达,但在弥散性胃癌患者和 HER2 阳性胃癌患者中高表达<sup>[12-13]</sup>。因此,对上述两种患者,该靶向 Claudin18.2 通路的治疗方法具有很大的潜力。目前,已知的相关治疗策略是用 Claudin 18.2 特异性嵌合抗原受体 CAR-T 细胞治疗胃癌<sup>[14]</sup>,其临床前试验有良好的安全性和效果,表现出临床应用的巨大潜力。

## 4 靶向 PD-1 途径的药物

程序性细胞死亡蛋白 1 (programmed cell death protein, PD-1) 途径是肿瘤细胞逃避机体免疫监视的主要途径之一<sup>[15]</sup>。PD-1 可以与 T 细胞表面的 PD-L1 结合,通过去磷酸化使 T 细胞产生免疫检查点反应,使 T 细胞酶活性受到抑制诱导 T 细胞凋亡,帮助肿瘤细胞逃避免疫监视。因此,



临床上可以应用抗 PD-1/PD-L1 抗体作为检查点抑制剂治疗肿瘤。目前 PD-1 单抗已在多种实体瘤中显示出良好的疗效,也有研究开始探讨 PD-1 单抗在晚期胃癌中的疗效。

纳武利尤单抗 (Nivolumab) 是一种人源化 IgG4 抗 PD-1 单克隆抗体<sup>[16]</sup>。ATTRACTION-02 研究和后续 ATTRACTION-04 研究的结果表明,相比于使用安慰剂的对照组,纳武利尤单抗有效延长了患者的中位总生存期,且对不可切除的晚期或复发的 HER2 阴性胃癌或胃食管结合部腺癌耐受性良好,疗效很好<sup>[17-18]</sup>。由此可见,纳武利尤单抗无论是联合一线治疗还是二线治疗都对晚期胃癌表现更好的疗效,未来在临床上将具有巨大潜力。

## 5 靶向花生四烯酸通路药物

在癌症的进展过程中,花生四烯酸 (arachidonic acid, AA) 作为一种代谢途径对肿瘤细胞起关键作用。因此,AA 途径的多种代谢产物已被认为是癌症预防和治疗的新靶点<sup>[19]</sup>。其中,COX-2 /前列腺素 E2 与 LOX 途径抑制药物在临床前试验中已取得较大进展。

**5.1 靶向 COX-2 /前列腺素 E2 途径的药物:** COX-2 /前列腺素 E2 途径在促进肿瘤的增殖、侵袭、转移,减少肿瘤细胞凋亡和促进肿瘤血管新生方面的均起到一定作用<sup>[20]</sup>。一项有关人类胃癌途径的分析表明,COX-2 途径有极大可能刺激管状腺胃癌的形成。芹菜素 (Apigenin) 是一种广泛分

布在植物中的类黄酮物质。临床前试验表明,芹菜素可以通过下调 NF- $\kappa$ B 信号通路的活化从而减少 COX-2 的表达,进而抑制下游肿瘤微环境炎症因子的生成<sup>[21]</sup>。由于水溶性较差,芹菜素在临床应用中的主要问题是口服生物利用度相对较低;但研究表明,芹菜素与碳纳米固体制作合剂后,芹菜素在大鼠体内的生物利用度大大增强,可见芹菜素在胃癌治疗中的应用有望得到进一步发展。

**5.2 靶向 LOX 的药物:** LOX 在肿瘤发生发展中起着关键作用,如 5-LOX、12-LOX、15-LOX 都参与包括胃癌在内的多种癌症的病理生理过程。其中,5-LOX 是 LOXs 家族最重要的亚型,可以控制肿瘤细胞功能和介导肿瘤微环境的形成参与癌变。12-LOX 也在部分癌症中表现出促肿瘤作用,其抑制物也在实验中被证实具有化学预防性。黄芩素 (Baicalein) 是一种黄芩根部天然提取物,可以抑制 12-LOX、15-LOX 的活性,通过阻断 12/15-LOX 通路而对胃癌、胰腺癌、肺癌、乳腺癌产生抗肿瘤作用。黄芩素在临床前和临床毒性研究中显示出安全性<sup>[22]</sup>,但与芹菜素一样存在的生物利用度较差的问题。总而言之,黄芩素通过靶向 12-LOX 可以发挥预防和治疗癌症的潜力。

据上,对靶向不同通路药物作用的分子类型及适用的胃癌种类或试验阶段进行小结,具体见表 1。

表 1 靶向不同通路药物作用的分子类型以及适用的胃癌种类或试验阶段

靶向通路	药物名称	作用分子类型	适用类型/目前研究阶段	参考文献
1 靶向 HER2 通路	曲妥珠单抗 (Trastuzumab)	靶向受体型	HER2 阳性晚期胃癌	[3-4]
2 靶向 VEGF 通路	阿帕替尼 (Apatinib)	未知	进展期胃癌、晚期胃癌	[6-7]
	雷莫芦单抗 (ramucirumab)	靶向受体型	进展期胃癌、转移性胃癌	[8]
3 靶向干细胞特性相关通路或肿瘤基质	安达卡利西单抗 (Andecaliximab)	靶向酶活性型	进展期胃癌	[10-11]
4 靶向 PD-1 途径	纳武利尤单抗 (Nivolumab)	靶向受体型	晚期胃癌、HER2 阴性胃癌或胃食管结合部腺癌	[17-18]
5 靶向花生四烯酸通路	芹菜素 (Apigenin)	靶向信号通路	临床前试验	[21]
	黄芩素 (Baicalein)	靶向酶活性型	临床前试验	[22]

## 6 小结与展望

近年来,多学科团队协作兴起,国家对精准医疗的号召力度越来越大,旨在为肿瘤患者提供更加全面、针对性的治疗方案。其中,胃癌的靶向治疗受到广泛关注。针对不同类型的胃癌,医学界涌现出许多极具潜力的靶向药物,如针对 HER2 阳性的患者所使用的曲妥珠单抗,以及针对免疫检查点作用通路的纳武利尤单抗。但在期待更多研究结果出现的同时,也应关注药物本身的缺点,很多靶向药物目前还存在治疗脱靶,药物半衰期短,生物利用度低等问题。同时,富集优势人群、明确药物适用特征也将是未来胃癌靶向药物研究的重点和难点。在此基础之上,我们可以在研究中寻找更高效、精准的生物标志物来评估靶向药物的疗效及疾病预后。随着基础研究和临床实践的不断发展和深入,相信未来一定能有更多有效的胃癌靶向药物和治疗方案问世。

## 参考文献

- [1] 王永云, 靳文, 俞兰. 胃癌相关基因及靶向治疗的研究进展 [J]. 医学综述, 2020, 26 (19): 3814-3819.
- [2] Song Z, Wu Y, Yang J, et al. Progress in the treatment of advanced gastric cancer [J]. Tumour Biol, 2017, 39 (7): 1010428317714626.
- [3] Yung-Jue B, Eric Van C, Andrea F, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial [J]. The Lancet, 2010, 376 (9742): 687-697.
- [4] Kohei S, Yoshitaka H, Yasushi O, et al. Efficacy of trastuzumab emtansine in Japanese patients with previously treated HER2-positive locally advanced or metastatic gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma: a subgroup analysis of the



- GATSBY study [J]. Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology, 2020, 16 (1): 5-13.
- [5] 沈源, 保丽玲, 吴桂霞, 等. 淋巴管密度、微血管密度与 VEGF 在胃癌中的生物学意义 [J]. 暨南大学学报: 自然科学与医学版, 2018, 39 (3): 223-228.
- [6] Xu Z Y, Hu C, Chen S Q, et al. Apatinib enhances chemosensitivity of gastric cancer to paclitaxel and 5-fluorouracil [J]. Cancer management and research, 2019, 11: 4905-4915.
- [7] Yang Y, Wu X W, Li F F, et al. Evaluation of efficacy and safety of apatinib treatment in advanced gastric cancer [J]. Journal of cancer research and therapeutics, 2019, 15 (2): 365-369.
- [8] 时越. 雷莫芦单抗治疗晚期胃癌的研究现状 [J]. 现代医学, 2017, 45 (2): 314-316.
- [9] Huang H. Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) as a cancer biomarker and MMP-9 biosensors: recent advances [J]. Sensors (Basel, Switzerland), 2018, 18 (10): 3249.
- [10] Shah M A, Starodub A, Sharma S, et al. Andecaliximab/GS-5745 alone and combined with mFOLFOX6 in advanced gastric and gastroesophageal junction adenocarcinoma: results from a phase I study [J]. Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research, 2018, 24 (16): 3829-3837.
- [11] Sahin U, Koslowski M, Dhaene K, et al. Claudin-18 splice variant 2 is a pan-cancer target suitable for therapeutic antibody development [J]. Clin Cancer Res, 2008, 14 (23): 7624-34.
- [12] Baek J H, Park D J, Kim G Y, et al. Clinical Implications of claudin18.2 expression in patients with gastric cancer [J]. Anticancer research, 2019, 39 (12): 6973-6979.
- [13] Jiang H, Shi Z, Wang P, et al. Claudin18.2-Specific chimeric antigen receptor engineered T cells for the treatment of gastric cancer [J]. Journal of the National Cancer Institute, 2019, 111 (4): 409-418.
- [14] 韦炜, 蒋敬庭, 吴昌平. 胃癌中 PD-L1 的表达及 PD-1/PD-L1 抑制剂应用研究进展 [J]. 临床检验杂志, 2017, 35 (5): 363-365.
- [15] 凌佳音, 韩涛, 潘海邦, 等. 纳武利尤单抗治疗晚期胃癌临床研究进展 [J]. 中国肿瘤临床, 2020, 47 (15): 792-797.
- [16] Kelly R J. Immunotherapy for esophageal and gastric cancer [J]. Am Soc Clin Oncol Educ Boo, 2017, 37: 292-300.
- [17] Boku N, Ryu M H, Kato K, et al. Safety and efficacy of nivolumab in combination with S-1/capecitabine plus oxaliplatin in patients with previously untreated, unresectable, advanced, or recurrent gastric/gastroesophageal junction cancer: interim results of a randomized, phase II trial (ATTRACTION-4) [J]. Ann Oncol, 2019, 30 (2): 250-258.
- [18] Kanae E, Osamu H, Yusuke M, et al. Inflammation in gastric cancer: Interplay of the COX-2/prostaglandin E2 and Toll-like receptor/MyD88 pathways [J]. Cancer science, 2016, 107 (4): 391-397.
- [19] 宋一萌, 李明真, 马潞林. 花生四烯酸代谢产物与肿瘤发生和发展的研究进展 [J]. 临床泌尿外科杂志, 2017, 32 (3): 236-240.
- [20] Yuan-Chuen W, Kai-Ming H. In vitro anti-inflammatory effect of apigenin in the Helicobacter pylori-infected gastric adenocarcinoma cells [J]. Yuan-Chuen Wang; Kai-Ming Huang, 2013, 53: 376-83.
- [21] Min L, Aixin S, Hongxian P, et al. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of a single ascending dose of baicalin chewable tablets in healthy subjects [J]. Journal of Ethnopharmacology, 2014, 156: 210-215.

• 读者 • 作者 • 编者 •

## 医学论文中有关实验动物描述的要求

在医学论文的描述中, 凡涉及实验动物者, 在描述中应符合以下要求: 1) 品种、品系描述清楚; 2) 强调来源; 3) 遗传背景; 4) 微生物学质量; 5) 明确体质量; 6) 明确等级; 7) 明确饲养环境和实验环境; 8) 明确性别; 9) 有无质量合格证; 10) 有对饲养的描述 (如饲料类型、营养水平、照明方式、温度、湿度要求); 11) 所有动物数量准确; 12) 详细描述动物的健康状况; 13) 对动物实验的处理方式有单独清楚的交代; 14) 全部有对照, 部分可采用双因素方差分析。

《福建医药杂志》编辑部