

## 表皮生长因子受体及其信号转导通路与中西药肿瘤靶向治疗

郑 展<sup>1</sup>, 徐振晔<sup>2</sup>

(1 上海中医药大学肿瘤研究所, 上海 200032; 2 上海中医药大学附属龙华医院肿瘤科, 上海 200032)

[关键词] 受体, 表皮生长因子; 信号转导; 抗肿瘤药

[中图分类号] R286.91 [文献标识码] A [文章编号] 1672-1977(2005)04-0318-04

### Epidermal growth factor receptor and its signal transduction pathway in tumor-targeting therapy with Chinese and Western medicines

ZHENG Zhan, XU Zhen-Ye

(1 .Institute of Oncology, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China; 2 .Department of Oncology, Longhua Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China)

KEY WORDS receptor, epidermal growth factor; signal transduction; antineoplastic agents

J Chin Integr Med, 2005, 3(4): 318-321

表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 属于 型受体酪氨酸激酶 (receptor tyrosine kinase, RTK), 是原癌基因 ErbB1 (HER1) 的表达产物。EGFR 广泛分布于哺乳动物的上皮细胞膜上, 其信号可介导细胞的生长、增殖、分化、黏附、移动等生命现象<sup>[1,2]</sup>。研究表明, 包括非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC)、乳腺癌、卵巢癌、胃癌、头颈癌、前列腺癌、膀胱癌、结肠癌等在内的多数肿瘤上皮可高表达 EGFR, 常与肿瘤进展、血管生成、转移扩散、凋亡受抑、放化疗抵抗密切相关。EGFR 已成为肿瘤治疗的重要靶点<sup>[3]</sup>。

#### 1 EGFR 信号转导

EGFR 家族成员包括 EGFR (即 ErbB1/HER1)、ErbB2/HER2、ErbB3/HER3 和 ErbB4/HER4。它们的结构相似: (1) 细胞外配体结合区, 呈现配体特异性; (2) 疏水跨膜锚着区, 有高度同源性; (3) 膜内区, 具有酪氨酸激酶活性, 可以使自身磷酸化。当 EGFR 与其配体结合后, 将优先与 HER2 形成异源二聚体, 也可与另一 EGFR 形成同源二聚体, 但与 HER2 的异二聚体功能较强<sup>[4]</sup>。受体二聚化后, 激活胞内的酪氨酸激酶, 结合一个 ATP 分子使自身酪氨酸残基发生磷酸化, 与下游含有 SH2 和

PTB 区域的信号分子 (如 PLC、grb2、Cbl、shc 等) 结合, 启动一系列级联反应, 将信号进一步传到核内。

在 EGFR 的信号转导通路中, 经典的主要有两条。一是有丝分裂原活化蛋白激酶 (mitogen activated protein kinase, MAPK) 途径: 配体 EGFR 接头蛋白 (Grb2 等) SOS (ras 的鸟苷酸交换因子) ras 蛋白 raf (MAPK kinase kinase, MAPKKK) MEK (MAPK kinase, MAPKK) MAPK, 最后经 c-jun、c-fos 传到核内, 激活核内激活蛋白 1 (activator protein-1, AP-1); 二是磷脂酰肌醇-3-激酶 (phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K) 途径: 配体 EGFR PI3K 蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC) B 抑制蛋白激酶 (inhibitor-kappa B protein kinase, IKK), 使 B 抑制蛋白 (inhibitor-kappa B protein, I B) 磷酸化后导致核因子- B (nuclear factor-kappa B, NF B) 移位至核内。AP-1、NF B 是重要的转录因子, 这种信号转导的级联反应最终引起核内 DNA 合成、转化, 从而影响细胞的增殖、分化及播散。

#### 2 EGFR 抑制剂

近年来大量的基础和临床研究表明, 针对

[作者简介] 郑 展 (1980-), 男, 在读硕士研究生。

Correspondence to: ZHENG Zhan . E-mail: wellbeingzz@sina.com

EGFR的信号转导进行干预,抑制EGFR的活性,就能逆转肿瘤的恶性表型,抑制肿瘤的进展<sup>[5]</sup>。目前最有前景的EGFR抑制剂主要有两类:一是EGFR单克隆抗体(monoclonal antibody, MAb),主要作用在EGFR的胞外区,竞争性抑制配体与EGFR结合,阻止EGFR活化;二是可特异性抑制EGFR激酶活性的小分子酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI),能直接作用于EGFR胞内区的酪氨酸激酶区域,干扰ATP的结合,抑制自身磷酸化,从而阻断EGFR通路的信号转导,另外TKI具有可口服给药,直接进入细胞内抑制靶酶等优点,因而倍受关注。

2.1 EGFR单克隆抗体 目前进入临床研究的EGFR单抗主要有cetuximab(IMC-C225)和ABX-EGF<sup>[6]</sup>。cetuximab是一种人鼠嵌合型IgG<sub>1</sub>抗体,其抗癌机制包括抑制细胞周期进程、促进凋亡、抗血管生成以及抗体依赖的细胞毒作用(antibody dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC)等。

期临床试验显示cetuximab与顺铂+长春瑞滨联合,作为一线药物治疗晚期NSCLC能起到协同作用,并能增进化疗药物的活力<sup>[7]</sup>;另外在与FOLFOX-4方案合用一线治疗转移性结直肠癌过程中也证明是有效和安全的<sup>[8,9]</sup>。最近cetuximab联合高剂量放射治疗进展期鳞状细胞癌 期临床试验表明,此疗法能延长患者整体生存时间,且毒副作用小<sup>[10]</sup>。

ABX-EGF是一种完全人类IgG<sub>2</sub>单抗,有着较强的EGFR结合力,且人体不易对其产生免疫反应。临床试验发现ABX-EGF联合卡铂+紫杉醇治疗 b、期NSCLC<sup>[11]</sup>,以及单药治疗转移性肾癌具有良好的耐受性和一定的疗效<sup>[12]</sup>。在传统化疗方案失效时,ABX-EGF单药所表现出来的抗肿瘤活性也是令人振奋的<sup>[13]</sup>。

2.2 EGFR激酶小分子抑制剂 gefitinib(Iressa, ZD1839)最引人瞩目,并于2003年5月通过美国食品与药物管理局(Food and Drug Administration, FDA)审批投入临床使用,这是基于日本、美国及多个欧洲国家组成的多中心研究小组所进行的gefitinib单药治疗晚期NSCLC的两项 期临床试验(IDEAL-1和2),IDEAL-1选择以前应用铂类化疗药物治疗失败的209例患者,IDEAL-2则选择至少接受2个以上铂类药物或紫杉醇化疗失败的216例患者。在这 期试验中,gefitinib疗效显著,两组的肿瘤缩小均达80%,在服药4周后可观察到快速的部分有效,生存率和症状改善率也得到较大的提高。可后来,一直受国际肿瘤学界关注的全球

多中心 期临床试验 Intact-1 和 Intact-2,对2130例NSCLC患者进行 gefitinib 联合顺铂+吉西他滨,或卡铂+紫杉醇的治疗,其疗效却令人失望<sup>[14~16]</sup>。结果表明,此EGFR靶向药物和化疗联用,与单纯化疗相比,未能延缓肿瘤进展时间,无提高生存率、使患者获得改善生存的优势<sup>[17,18]</sup>。

原本一直令人期待的靶向药物与化疗联用的期临床试验遭遇了失败,于是有几个问题困扰着我们。(1)EGFR过度表达是肿瘤发生发展的重要机制,可为什么其靶向药物的临床疗效不尽如人意?(2)EGFR抑制剂单药的疗效比较确切,但为何联合化疗却起不了良好的协同作用?(3)靶向药物的最佳给药时机是什么?应如何设计靶向药物和化疗的给药顺序以发挥其最大的协同效应?(4)如何确定靶向药物的最优生物剂量及最大耐受量?解决了上述问题,才有希望制订出靶向药物与传统细胞毒药物联合治疗肿瘤的最佳方案。

### 3 中药对EGFR信号转导的影响

一直以来,中医药在肿瘤治疗领域中发挥着独特的功效。中药对肿瘤细胞的杀伤或抑制,是从多个层面、多个环节、多个部位发挥作用的,显示出明显的多靶点效应。细胞信号转导体系的发展为研究中医药抗肿瘤提供了新的思路。

在针对以EGFR为靶点的肿瘤治疗研究中,大量实验证明许多抗癌中药的作用机制之一即为调节肿瘤EGFR的表达。徐珊等<sup>[19]</sup>发现中药马鞭草醇提液,对于体外培养的绒毛膜癌JAR细胞株有明显的抑制作用,并且抑制程度呈现量效关系,加药后48h细胞EGFR表达与对照组相比明显减少。研究证实作为胃癌癌前病变(precancerous lesions of gastric cancer, PLGC)之一的慢性萎缩性胃炎(chronic atrophic gastritis, CAG)患者体内有高水平EGF和EGFR表达,与胃癌表达十分接近<sup>[20]</sup>。中药胃善方可以显著下调胃黏膜EGF、EGFR表达水平,阻断癌前病变细胞的恶性增殖,病理显示胃黏膜肠化与不典型增生明显好转,临床症状也得到极大改善<sup>[21,22]</sup>。胡鸿毅等<sup>[23]</sup>在对中药胃祺饮口服液抗肿瘤的研究中发现,该药下降EGFR水平明显,提示其抗肿瘤机制与下调EGFR有关。

在正确辨证论治的前提下,健脾益气中药治疗CAG有明显临床疗效并与显著降低血清EGF水平同步,且明显优于西药组<sup>[24]</sup>。胡玲等<sup>[25]</sup>用中药复方胃炎消治疗PLGC,可使EGFR蛋白及mRNA的阳性表达下调,胃黏膜中度异型增生得到改善。

中药不仅能够阻断EGFR的表达,而且对于

EGFR 信号转导通路中的其他信号分子也能起到拮抗作用, 比如对 PI3K、MAPK、c-fos、c-jun、AP-1、NF B 等信号分子的有效调节。黄酮类化合物是许多中草药如三七、银杏、侧柏叶、高良姜、款冬花、桑寄生等所含有的成分, 具有显著的细胞毒作用和抗肿瘤活性。一些黄酮类化合物既能抑制 PI3K, 也能抑制 EGFR 的酪氨酸蛋白激酶活性, 并且它们对激酶的抑制强度与它们的结构有关。结构-活性分析发现, 环上羟基的位置和数量以及 C2-C3 键的饱和度是黄酮类化合物抑制 PI3K 活性大小的重要因素<sup>[26]</sup>。杨江苏等<sup>[27]</sup>运用猪苓多糖和茯苓多糖作用于人早幼粒白血病细胞 (HL-60), 结果两种多糖对胞浆和膜部分酪氨酸蛋白激酶的活力均有不同程度的抑制作用。bufalin 是从传统中药蟾酥中提取的配基之一, 是抗癌有效成分。Watabe 等<sup>[28]</sup>认为其诱导的细胞凋亡与 MAPK 的活化密切相关。

早期反应基因 c-fos 在静止细胞中, 如受到有丝分裂原的刺激能瞬时增强表达。c-fos 表达后, 生成 63 kD 的磷酸化蛋白质 c-FOS, 与 c-jun 基因表达的蛋白 c-JUN 形成杂二聚体与 DNA 结合, 作为转录活化因子 AP-1 促进基因的转录, 加快细胞的分化增殖。王成斌等<sup>[29]</sup>发现乌贼墨可显著降低 H22 瘤细胞内 c-fos 的表达, 可能是其抗肿瘤的作用机制之一。AP-1 是一种核转录因子, 参与细胞外基质降解、黏附、血管生成等肿瘤转移相关事件的发生, 是 EGFR 信号通路中重要的一个下游信号分子。Ichiki 等<sup>[30]</sup>发现口服姜黄素能下调 AP-1 的转录水平, 剂量依赖性抑制 Lewis 肺癌 (Lewis lung cancer, LLC) 细胞的淋巴结转移。Mitani 等<sup>[31]</sup>观察到口服黄连素可显著抑制 LLC 的自发性纵隔淋巴结转移, 并能增强 CPT-11 (喜树碱类抗肿瘤药) 的活力。NF B 也是一种核转录因子, 存在于多种细胞, 参与炎症、免疫、细胞增殖和凋亡等多种基因的调控。李晓红等<sup>[32]</sup>用三七总苷处理急性早幼粒细胞白血病 (acute promyelocytic leukemia, APL) NB4 细胞株发现, 三七总苷通过阻止 NF B 抑制物 I B 的降解, 从而抑制了 NF B 的核移位, 起到抗癌效应。

#### 4 评 述

EGFR 及其信号转导通路的研究更加深入地揭示了中医药的抗肿瘤机制, 对于筛选抗癌新药以及通过结合科学的辨证思维提炼出行之有效的中医方剂, 具有十分重要的意义, 其前景广阔。

但是我们也应该看到, 中药由于其化学成分复杂, 抗肿瘤的作用靶点大多不只一个, 完全阐明它们

的作用机制还有很多的工作要做, 临床研究有待加强。目前国内的临床研究多为个案报道或小样本临床观察总结, 缺少对照, 重复性差, 可信度不高, 能说明的问题有限。

另外, 在中医药与 EGFR 信号转导关系的研究领域中, 相关中医基础理论的研究明显滞后于中药作用机制研究。目前主要限于运用现代医学手段检测某些中药或方剂对 EGFR 高表达的肿瘤细胞的调节作用, 而缺乏对相应中医理论的探讨。因此, 如何将传统中医基础理论、辨证论治与现代分子生物学有机地相结合, 把握好抽象与具体、宏观与微观、整体与局部的关系, 是当前中医界面临的重要课题。

#### [参考文献]

- 1 Mendelsohn J . Targeting the epidermal growth factor receptor for cancer therapy [J] . J Clin Oncol, 2002, 20(18 Suppl): 1S-13S .
- 2 Ciardiello F, Tortora G . A novel approach in the treatment of cancer: targeting the epidermal growth factor receptor [J] . Clin Cancer Res, 2001, 7(10): 2958-2970 .
- 3 Blume-Jensen P, Hunter T . Oncogenic kinase signalling [J] . Nature, 2001, 411(6835): 355-365 .
- 4 Hung MC, Lau YK . Basic science of HER-2/ neu: a review [J] . Semin Oncol, 1999, 26(4 Suppl): 51-59 .
- 5 Mendelsohn J, Baselga J . The EGF receptor family as targets for cancer therapy [J] . Oncogene, 2000, 19(56): 6550-6565 .
- 6 Baselga J . The EGFR as a target for anticancer therapy—focus on cetuximab [J] . Eur J Cancer, 2001, 37(Suppl 4): S16-S22 .
- 7 Rosell R, Daniel C, Ramlau R, *et al* . Randomized phase study of cetuximab in combination with cisplatin (C) and vinorelbine (V) vs . CV alone in the first-line treatment of patients (pts) with epidermal growth factor receptor (EGFR)-expressing advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) [J] . J Clin Oncol (ASCO Meeting Abstracts), 2004, 22(14S): 7012 .
- 8 Badarinarath S, Mitchell EP, Jennis A, *et al* . Cetuximab plus FOLFOX for colorectal cancer (EXPLORE): Preliminary safety analysis of a randomized phase trial [J] . J Clin Oncol (ASCO Meeting Abstracts), 2004, 22(14S): 3531 .
- 9 Rougier P, Raoul JL, Laethem JL, *et al* . Cetuximab + FOLFIRI as first-line treatment for metastatic colorectal CA [J] . J Clin Oncol (ASCO Meeting Abstracts), 2004, 22(14S): 3513 .
- 10 Bonner JA, Harari PM, Giralt J, *et al* . Cetuximab prolongs survival in patients with locoregionally advanced

- squamous cell carcinoma of head and neck: A phase study of high dose radiation therapy with or without cetuximab [J]. J Clin Oncol (ASCO Meeting Abstracts), 2004, 22(14S): 5507.
- 11 Crawford J, Sandler AB, Hammonel LA, *et al*. ABX-EGF in combination with paclitaxel and carboplatin for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) [J]. J Clin Oncol (ASCO Meeting Abstracts), 2004, 22(14S): 7083.
  - 12 Rowinsky EK, Schwartz GH, Gollob JA, *et al*. Safety, pharmacokinetics, and activity of ABX-EGF, a fully human anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody in patients with metastatic renal cell cancer[J]. J Clin Oncol, 2004, 22(15): 3003-3015.
  - 13 Hecht JR, Patnaik A, Malik I, *et al*. ABX-EGF monotherapy in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC): an updated analysis[J]. J Clin Oncol (ASCO Meeting Abstracts), 2004, 22(14S): 3511.
  - 14 Tiseo M, Loprevite M. Epidermal growth factor receptor inhibitors: a new prospective in the treatment of lung cancer[J]. Curr Med Chem Anti-Canc Agents, 2004, 4(2): 139-148.
  - 15 Herbst RS, Giaccone G, Schiller JH, *et al*. Gefitinib in combination with paclitaxel and carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase trial—INTACT 2 [J]. J Clin Oncol, 2004, 22(5): 785-794.
  - 16 Giaccone G, Herbst RS, Manegold C, *et al*. Gefitinib in combination with gemcitabine and cisplatin in advanced non-small-cell lung Cancer: a phase trial—INTACT1 [J]. J Clin Oncol, 2004, 22(5): 777-784.
  - 17 Giaccone G. The role of gefitinib in lung cancer treatment [J]. Clin Cancer Res, 2004, 10(12): 4233S-4237S.
  - 18 Perez-Soler R. HER1/EGFR targeting: refining the strategy[J]. Oncologist, 2004, 9(1): 58-67.
  - 19 徐 珊, 焦中秀, 徐小晶, 等. 马鞭草醇提液对绒毛膜癌 JAR 细胞增殖及表皮生长因子受体表达的影响 [J]. 中国药科大学学报, 2000, 31(4): 281-284.
  - 20 姒健敏, 章 宏, 王开明, 等. 萎缩性胃炎表皮生长因子及其受体表达的临床意义探讨 [J]. 中华消化杂志, 1998, 18(5): 271-273.
  - 21 代二庆, 袁红霞, 李海英, 等. 善胃 号方对血瘀热毒型胃黏膜异型增生及表皮生长因子的影响 [J]. 现代中西医结合杂志, 2004, 13(9): 1138-1140.
  - 22 袁红霞, 赵 强, 黄文政, 等. 善胃方对气阴两虚型胃癌前期病变 EGF 及 EGFR 的影响 [J]. 天津中医药, 2004, 21(1): 9-12.
  - 23 胡鸿毅, 郑红斌, 陆 雄, 等. 胃祺饮阻断慢性萎缩性胃炎的机制 [J]. 中国中西医结合消化杂志, 2001, 9(2): 94-96.
  - 24 孙蕾民, 乔 樵, 姒健敏, 等. 健脾益气化湿中药对慢性萎缩性胃炎表皮生长因子水平的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 2001, 21(7): 510-512.
  - 25 胡 玲, 劳绍贤. 胃炎消对胃癌癌前病变组织中表皮生长因子受体表达的影响 [J]. 中国中西医结合消化杂志, 2003, 11(6): 331-333.
  - 26 卜 平. 细胞信号转导与抗肿瘤中药开发(上) [J]. 江苏中医药, 2003, 24(4): 1-4.
  - 27 杨江苏, 秦旭平, 张娜, 等. 两种真菌多糖对 HL-60 细胞酪氨酸蛋白磷酸化作用的影响 [J]. 中国药学杂志, 2000, 35(5): 303-305.
  - 28 Watabe M, Masuda Y, Nakajo S, *et al*. The cooperative interaction of two different signaling pathways in response to bufalin induces apoptosis in human leukemia U937 cells [J]. J Biol Chem, 1996, 271(24): 14067-14071.
  - 29 王成斌, 赵 丽, 孙克任, 等. 乌贼墨对 H<sub>22</sub> 癌细胞内 Ca<sup>2+</sup> 浓度、细胞核 Ca<sup>2+</sup>/Mg<sup>2+</sup>-ATP 酶活性及 c-fos 表达的影响 [J]. 山东医科大学学报, 2000, 38(4): 420-422.
  - 30 Ichiki K, Mitani N, Doki Y, *et al*. Regulation of activator protein-1 activity in the mediastinal lymph node metastasis of lung cancer [J]. Clin Exp Metastasis, 2000, 18(7): 539-545.
  - 31 Mitani N, Murakami K, Yamaura T, *et al*. Inhibitory effect of berberine on the mediastinal lymph node metastasis produced by orthotopic implantation of Lewis lung carcinoma [J]. Cancer Lett, 2001, 165(1): 35-42.
  - 32 李晓红, 董作仁, 罗建民, 等. 三七总甙对 NB4 细胞核转录因子- B 及组织因子表达的影响 [J]. 肿瘤防治研究, 2004, 31(4): 195-197.

[收稿日期] 2005-01-20 [本文编辑] 周庆辉