

· 综述 ·

DOI:10.12095/j.issn.2095-6894.2018.09.008

## 胃癌靶向治疗机制及中西医药物治疗情况的研究进展

杨巧红<sup>1</sup>, 张新江<sup>2</sup>, 杜清<sup>3</sup>, 李琳琳<sup>4</sup>, 蓝华全<sup>1</sup>, 吕依扬<sup>1</sup>, 黄舒蕾<sup>1</sup>, 印明柱<sup>5</sup>, 魏小勇<sup>1</sup>

(<sup>1</sup> 广州中医药大学基础医学院, 广东 广州 510006; <sup>2</sup> 广州中医药大学第四临床医学院, 广东 深圳 518001; <sup>3</sup> 青海民族大学药学院, 青海 西宁 810007; <sup>4</sup> 郑州大学第一附属医院肿瘤科, 河南 郑州 450052; <sup>5</sup> 中南大学湘雅医院肿瘤科, 湖南 长沙 410000)

### Research progress on mechanisms of targeted therapy for gastric cancer and treatment of Chinese and western drugs

YANG Qiao-Hong<sup>1</sup>, ZHANG Xin-Jiang<sup>2</sup>, DU Qing<sup>3</sup>, LI Lin-Lin<sup>4</sup>, LAN Hua-Quan<sup>1</sup>, LYU Yi-Yang<sup>1</sup>, HUANG Shu-Lei<sup>1</sup>, YIN Ming-Zhu<sup>5</sup>, WEI Xiao-Yong<sup>1</sup>

<sup>1</sup>School of Basic Medicine, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510006, China; <sup>2</sup>Fourth Clinical Medical College, Guangzhou University of Chinese Medicine, Shenzhen 518001, China; <sup>3</sup>School of Pharmacy, Qinghai University of Nationalities, Xining 810007, China; <sup>4</sup>Department of Oncology, First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China; <sup>5</sup>Department of Oncology, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410000, China

**【Abstract】** Gastric cancer is one of the most common malignant tumors in the world, and it has been treated by surgical therapy combined with biological drug technology. With the rapid development of tumor biology and the discovery of tumor molecular markers, molecular targeted therapy has been rapidly developed because of its strong specificity and less side effects. Targeted therapies in gastric cancer also have attracted great attention, but they are limited in clinical application due to the drug resistance and the lack of effective molecular markers. Current therapeutic targets for gastric cancer include human epidermal growth factor receptor (EGFR), human epidermal growth factor receptor 2 (HER-2), vascular endothelial growth factor (VEGF), mammalian target of rapamycin (mTOR), recombinant human fibroblast growth factor receptor 2 (FGFR2), MET (Hepatocyte Growth Factor, HGF), programmed cell death-1 (PD-1) and programmed cell death ligand-1 (PD-L1), etc. In recent years, with the in-depth anti-tumor research of traditional Chinese medicine, the anti-gastric cancer mechanism of active ingredient of Chinese medicine such as ursolic acid, and luteolin, as well as the traditional Chinese medicine compound recipe have been gradually clarified. This article summaries and analyzes the action mechanism of common gastric cancer targeted treatment and the mechanism of Chinese medicine in treating gastric cancer, thus, providing ideas and reference for further development of high-efficiency and low-toxicity targeted Chinese medicine.

**【Keywords】** gastric cancer; mechanism of targeted therapy; Chinese and western drugs; research progress

**【摘要】** 胃癌是全球范围内最常见的恶性肿瘤,常采用外科治疗结合生物药物技术手段进行治疗。随着肿瘤生物学的快速发展,肿瘤分子标志物不断涌现,分子靶向治疗因其特异性强、副作用小等优势得到迅速发展,靶向治疗在胃癌中的研究备受关注,但因其耐药性和分子标志物的缺乏等问题导致临床应用受限。目前胃癌的治疗靶点包括人类表皮生长因子受体(EGFR)、人类表皮生长因子受体2(HER-2)、血管内皮生长因子(VEGF)、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)、重组人成纤维细胞生长因子受体2(FGFR2)、肝细胞生长因子受体(HGFR/c-MET)、细胞程序性死亡-1(PD-1)和细胞程序性死亡配体-1(PD-L1)等。近几年,随着中药抗肿瘤研究的深入开展,诸如熊果酸、木犀草素等中药活性成分和中药复方制剂治疗胃癌的机制已逐渐阐明。本文通过总结分析常见的胃癌靶向治疗机制及中药治疗胃癌的机制,为进一步开发高效低毒的靶向中药提供思路和借鉴。

**【关键词】** 胃癌; 靶向机制; 中西医药物; 研究进展

**【中图分类号】** R735.2 **【文献标识码】** A

收稿日期:2018-08-01;接受日期:2018-08-20

基金项目:广州中医药大学“薪火计划”项目(XH20170101);广东省中医药管理局(2007058);青海省青藏高原植物化学重点实验室(2015-ZY09);国家自然科学基金青年项目(81102674)

作者简介:杨巧红,博士,副教授。研究方向:肿瘤分子病理学与消化道肿瘤靶向药物治疗。E-mail:yangqiaohong@gzucm.edu.cn。张新江(共同第一作者)。本科生,研究方向:中医临床治疗学与中医药抗肿瘤靶向治疗。E-mail:2356818753@qq.com。杜清(共同第一作者)。博士。研究方向:植物分子质量控制和疾病研究。E-mail:hjdfydq@163.com。

通讯作者:魏小勇,教授,博士生导师。研究方向:糖性白内障与肿瘤靶向药物开发。E-mail:wxyaby@gzucm.edu.cn。印明柱(共同通讯作者)。特聘教授,美国耶鲁大学博士后。研究方向:肿瘤学与肿瘤免疫治疗及药物开发。E-mail:yinmingzhu2008@126.com

## 0 引言

胃癌是最常见的恶性肿瘤之一。在我国,男性胃癌患者的发病率和死亡率、女性胃癌患者的死亡率仅次于肺癌,而女性胃癌的发病率位于乳腺癌和肺癌之后,位居第三<sup>[1]</sup>,每年约有70万人死于该疾病。传统治疗方法包括外科手术治疗、化学治疗、放射治疗、免疫疗法、中医中药治疗等。随着精准医学时代的到来,胃癌的靶向治疗机制已被逐渐阐明,各种靶向治疗药物在临床上取得了较好的疗效<sup>[2]</sup>。靶向治疗是以肿瘤细胞中的致癌基因和分子为靶点,选择相应的靶向药物阻断与肿瘤发生发育密切相关的细胞信号转导通路,从而对肿瘤细胞的增殖、生长、侵袭及转移产生抑制作用,从而导致肿瘤细胞的死亡。由于靶向治疗具有特异性强和副作用小等优势,目前已成为胃癌精准治疗研究的重点<sup>[3]</sup>。过去几十年,随着肿瘤生物学的快速发展以及肿瘤分子标志物的不断涌现,使众多靶向治疗药物应运而生<sup>[2]</sup>,分类归纳目前胃癌靶向治疗主要的11类靶点,详细概述每种靶点的用药情况和作用机制,在中药治疗胃癌方面的机制及作用靶点方面也体现出了巨大可喜的优势。综述胃癌靶向治疗药物的研究历史及进展,为进一步完善和研发新的高效低毒靶向治疗药物提供思路。

## 1 胃癌靶向治疗之西药作用靶点及机制研究

目前胃癌的靶向治疗根据不同的靶点可分为以下11类:抗人类表皮生长因子受体1(epidermal growth factor receptor 1, EGFR1)、抗人类表皮生长因子受体2(antihuman epidermal growth factor receptor 2, HER-2)、抗血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、抗哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)、抗重组人成纤维细胞生长因子受体(fibroblast growth factor receptor 2, FGFR2)、抗肝细胞生长因子受体(hepatocyte growth factor receptor, HGFR/c-MET)、抗程序性死亡配体-1(programmed death1 ligand, PD-L1)、抗细胞毒T淋巴细胞相关抗原4(cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4)、抗两面神激酶(janus kinase 2, JAK2)、抗聚腺苷酸二磷酸核糖转移酶-1[ poly (ADP-ribose) polymerase-1, PARP-1]、抗 Claudin 18.2 (CLDN18.2),分别论述其作用机制。

**1.1 抗 EGFR1 靶点** EGFR1 是 HER 家族的成员之一。HER/ErbB 家族属于 I 型受体酪氨酸激酶,包含 4 个成员:HER-1、HER-2、HER-3 和 HER-4。其中 HER-1 又称为 EGFR1,主要参与肿瘤细胞的增殖、侵袭、血管生成、转移等基因的调控。靶向 EGFR 的治

疗策略有两种,均可通过阻断 EGFR 酪氨酸激酶活化及下游的细胞内信号转导,一种是用于胞外配体结合区的单克隆抗体药物,如西妥昔单抗等,另一种是胞内酪氨酸激酶抑制剂型的药物,吉非替尼等<sup>[2]</sup>。

**1.1.1 西妥昔单抗(Cetuximab)** 西妥昔单抗是 EGFR1 的人鼠嵌合 IgG 单克隆抗体。2013 年一项 EXPAND III 期临床研究<sup>[4]</sup>显示,在卡培他滨和顺铂化疗的基础上加用西妥昔单抗,并未能显著增加晚期胃癌患者的无进展生存期,西妥昔单抗应用于胃癌治疗研究值得进一步探索。另一项报道<sup>[5]</sup>表明,西妥昔单抗在部分 KRAS 基因未突变的胃癌患者中有效,表明其他分子变异体可能参与西妥昔单抗抵抗。EGFR 下游效应物如 BRAF 和 PIK3CA 的突变表现出对西妥昔单抗治疗的抗性<sup>[5]</sup>。核因子受体活化因子 RANK 和其配体 RANKL 在某些胃癌患者中高表达,RANK 与 EGFR 的表达呈正相关,在体外研究中,RANKL 诱导 EGFR 的活化和 EGFR 的下游通路,进而消除胃癌细胞对西妥昔单抗敏感性和耐药性,研究显示 c-SRC 介导 RANKL/RANK 诱导的 EGFR 的激活,并且 c-SRC 抑制剂逆转了 RANKL 对西妥昔单抗的抑制作用<sup>[6]</sup>。

**1.1.2 吉非替尼(Gefitinib, Iressa, 易瑞沙)** 吉非替尼是苯胺喹唑啉类小分子化合物,属于可逆性表皮生长因子受体酪氨酸激酶(EGFR-TK)抑制剂,对 EGFR-TK 的抑制可阻碍肿瘤的生长、转移和血管生成,并增加肿瘤细胞的凋亡。EGFR 突变可增加 EGFR 对药物的敏感性。然而,有研究<sup>[7]</sup>显示 EGFR 激活突变患者对吉非替尼产生耐药性,其原因与 c-MET 的异常表达有关。原发性耐药可能与宿主体内的 KRAS 基因的突变有关,而继发性耐药与 EGFR 耐药突变相关,是吉非替尼耐药的主要原因,与 EGFR 相关的耐药途径有 EGFR 旁路效应、EGFR 信号传导路径、EGFR 靶基因的自我突变(二次突变)。如 IGF-1R、EMT、Notch 旁路信号通路的激活,p-AKT、Bcl-2、p-mTOR 蛋白的异常表达,c-Met 基因扩增,EGFR-T790M 的二次突变等都可诱导耐药<sup>[8]</sup>。DARPP-32 可通过促进 EGFR 和 EGF 受体 ERBB3 之间的相互作用和激活 PI3K-AKT 信号传导来增强胃癌细胞(MNK-28)对吉非替尼的抵抗力。研究<sup>[8]</sup>显示,胃癌细胞(MNK-28)中 DARPP-32 的敲除减少了小鼠肿瘤的平均体积,增加了对吉非替尼的敏感性。另外,EGFR 突变(T790M、D761Y、L747S、T854A),c-Met 基因的扩增和 PI3K/AKT 激活均是吉非替尼耐药的重要标志物<sup>[9]</sup>。

**1.1.3 帕尼单抗(panitumumab)** 结直肠癌治疗药



Vectibix (panitumumab), 是 IgG2 单克隆抗体, 第一个完全人源化单克隆抗体, 其靶向作用于 EGFR。帕尼单抗在临床试验中并未对胃癌患者表现出任何益处, 帕尼单抗与其他化疗药物结合的实验因为其耐药性和其他预实验的结果已停止, 还有些实验正在使用帕尼单抗<sup>[10]</sup>。帕尼单抗联合 EOX (表柔比星+奥沙利铂+卡培他滨) 方案的临床试验并没有明显改善胃癌患者的疾病情况<sup>[11]</sup>。

**1.2 抗 HER2 靶点** 人类 HER2, 该基因定位于染色体 17q12, 属于原癌基因。其编码产物 HER2 蛋白为 185 kD 的跨膜精蛋白, 简称 p185, 由 1255 个氨基酸组成, 720~987 位属于酪氨酸激酶区, HER2 蛋白是具有酪氨酸蛋白激酶活性的跨膜蛋白。HER2 蛋白主要通过与家族中其他成员包括 EGFR (HER1/erbB1)、HER3/erbB3、HER4/erbB4 形成异二聚体而与各自的配体结合。HER2 蛋白介导的信号转导途径主要有 Ras/Raf/分裂素活化蛋白激酶 (MAPK) 途径, 磷脂酰肌醇 3 羟基激酶 (PI3K)/Akt 途径, 信号转导及转录激活 (STAT) 途径和 PLC 通路等。HER2 受体参与促进细胞增殖, 抑制凋亡。胃癌患者中有 13%~23% 存在 HER2 过表达现象, HER2 过表达与胃癌的分化程度、淋巴结转移及组织分型密切相关<sup>[11-12]</sup>。以 HER2 为靶点, 阻断或抑制 HER2 活化的信号转导通路, 可能会为 HER2 阳性胃癌患者提供一种更佳的治疗方式。

**1.2.1 曲妥珠单抗 (Trastuzumab)** 曲妥珠单抗是一种特异性针对 HER2 胞外区的人源化单克隆抗体, 通过拮抗 HER2 信号传导而抑制肿瘤细胞的生长与增殖<sup>[2]</sup>。根据临床监测, 曲妥珠单抗具有一定的心脏毒性作用<sup>[13-16]</sup>。但曲妥珠单抗作为一线治疗在晚期胃癌中的平均有效时间仅一年。PTEN 可特异性地催化磷脂酰肌醇三磷酸激酶 (PIP3) 去磷酸化, 使胞质内 PIP3 的水平降低, 抑制 AKT 活化, 从而下调 PI3K-Akt 通路。PTEN 基因突变缺失的患者中, PI3K-AKT 通路异常激活, 更容易对曲妥珠单抗产生耐药<sup>[17-18]</sup>。HER3 也可通过激活 PI3K-AKT 信号通路, 导致对曲妥珠单抗的耐药。

**1.2.2 拉帕替尼 (Lapatinib)** 拉帕替尼是口服小分子表皮生长因子 (EGFR: ErbB-1, ErbB-2) 酪氨酸激酶抑制剂, 通过中断 EGFR/HER2 相关的下游信号传导级联抗肿瘤<sup>[19]</sup>。因其是双受体 TKI, 被赋予了更多的期待, 然而数据证明拉帕替尼比所预期的疗效低, 主要原因可能是机体耐药。拉帕替尼联合紫杉醇治疗胃癌, 患者的总生存率并没有显著提高。拉帕替尼耐药可能与 HER2 的二次突变、MET 超表达以及下

游磷酸酶的第 10 号染色体的缺失、PTEN 的缺失和 KRAS 的突变有关<sup>[20-22]</sup>。研究<sup>[23]</sup>表明, HER3 受体通过激活 PI3K-AKT 通路诱导 HER2 阳性胃癌细胞对拉帕替尼耐药, 阻断 HER3 受体可增加 HER2 阳性细胞对拉帕替尼的敏感性。

**1.3 抗 VEGF 靶点** VEGF 又称血管通透因子 (vascular permeability factor, VPF) 是一种高度特异性的促血管内皮细胞生长因子, 具有促进血管通透性增加, 细胞外基质变性, 血管内皮细胞迁移、增殖和血管形成等作用。新生血管在促进肿瘤的发生发展过程中起到重要的作用。一方面, 肿瘤细胞需要通过新生血管从宿主向肿瘤组织输送更多的营养和氧气供其无限增殖; 另一方面肿瘤组织也不断地通过血管向宿主输送肿瘤细胞, 进而向远处转移浸润<sup>[12]</sup>。因此抗血管生成已成为实体肿瘤的标准治疗, 近年来靶向 VEGF 的抗肿瘤药物研究也在深入开展。血管内皮生长因子有 5 种不同的亚型, 根据氨基酸的数目命名为 VEGF121、VEGF145、VEGF165、VEGF189、VEGF206, 其中 VEGF165 为 VEGF 的主要存在形式。

**1.3.1 贝伐单抗 (Bevacizumab)** 贝伐单抗是针对 VEGF 的重组人源化单克隆抗体。2010 年在 ASCO 会议公布的一项关于贝伐单抗或安慰剂联合顺铂和卡培他滨 (XP 方案) 的 III 期临床研究发现, 贝伐单抗并未显著提高晚期胃癌患者的生存期, 但贝伐单抗组患者较安慰剂组的无进展生存期 (progression free survival, PFS) 和肿瘤反应率 (response rate, RR) 均明显提高<sup>[24]</sup>。

**1.3.2 舒尼替尼 (Sunitinib, Sutent)** 舒尼替尼也是一种多靶点酪氨酸激酶抑制剂, 其靶点 VEGFR、PDGFR 等均与血管生成相关。遗憾的是, 舒尼替尼作为一线药物治疗晚期胃癌患者的临床疗效并不十分显著。一项纳入 78 名亚洲晚期胃癌患者的 II 期临床试验<sup>[25]</sup>结果显示, 舒尼替尼单药仅可获得 2.6% 的部分缓解率, 仅有 32.1% 的受试者获得 >6 周的疾病稳定期。

**1.3.3 阿帕替尼 (Apatinib)** 阿帕替尼竞争性结合细胞内酪氨酸 ATP 结合位点, 阻断 VEGF 结合后的信号传导。可引起白细胞减少、中性粒细胞减少、血小板下降、高血压、蛋白尿、手足皮肤反应、乏力、食欲减退和腹泻等副作用<sup>[26]</sup>。

**1.3.4 阿柏西普 (Eylea)** VEGF 的可溶性诱饵受体, 作用于靶点 VEGF-A、VEGF-B 和胎盘生长因子 (placental growth factor, PlGF) 抑制肿瘤血管的生成。一项 FOLFOX 联合阿柏西普或安慰剂用于既往未接受过化疗的转移性胃食管腺癌患者的 II 期 (MEGA)

研究<sup>[27]</sup>显示阿柏西普未能在 FOLFOX 基础上表现出显著的疗效。阿柏西普可引起白细胞减少、腹泻、中性粒细胞减少、蛋白尿、AST 增加、ALT 增加、口腔炎、疲乏、血小板减少、高血压、体质量减轻、食欲减退、鼻衄、腹痛、发声困难、血清肌酐增加和头痛等副作用。

**1.3.5 雷莫芦单抗 (Reudian reab)** 雷莫芦单抗可防止 VEGF 配体和受体的结合,单药用药最常见的副作用( $\geq 10\%$ )有高血压、腹泻;联合紫杉醇最常见的副作用有疲劳、中性粒细胞减少、腹泻、鼻出血;联合多西他赛最常见的副作用( $\geq 30\%$ )有中性粒细胞减少、疲劳/虚弱、口腔黏膜炎<sup>[28]</sup>。

**1.4 抗 mTOR 靶点** 哺乳动物 mTOR 是一种丝/苏氨酸蛋白激酶,其在多数肿瘤中过度激活。抗 mTOR 的靶向药物可以阻断该信号通路异常引起的恶性增殖。依维莫司在细胞内可与胞浆蛋白 FKBP-12 结合,形成复合物进一步与 mTOR 复合物结合,从而抑制 mTOR 激酶活性<sup>[29]</sup>。根据近期公布的 III 期临床研究<sup>[30]</sup>结果,依维莫司并未明显改善患者的总生存时间,研究显示,这与 pS6Ser240/4 的低表达有关。

**1.5 抗 FGFR2 靶点** 重组人 FGFR2 属于受体型蛋白酪氨酸激酶,目前已知的 FGFR 主要包括 4 种类型,即 FGFR1、FGFR2、FGFR3 及 FGFR4。临床发现多种癌症发生中伴随着肿瘤组织的 FGFR 过表达和激活,它们可促进肿瘤血管形成和肿瘤细胞分裂增殖等,FGFR2 基因的突变也可诱发肿瘤的发生<sup>[31]</sup>。目前针对 FGFR2 靶点的药物主要有两种:GAL-FR21 和 GAL-FR22,它们通过 GAL-FR21 与 FGFR2-IIIb 亚单位结合,GAL-FR22 与 FGFR2-IIIb 和 FGFR2-IIIc 亚单位结合,阻止 FGFs 与 FGFR2 的结合,GAL-FR21 还能抑制 FGFs 诱导的 FGFR2 磷酸化,抑制胃癌移植瘤的生长<sup>[32]</sup>。

**1.6 抗 MET 靶点** MET 也称 c-Met 或肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HFG)受体,是一种酪氨酸激酶(tyrosine kinase)。MET 基因位于人类 7 号染色体长臂(7q21-31),长度约 125 kb,同时含有 21 个外显子。c-MET 是 MET 基因编码产生的具有自主磷酸化活性的跨膜受体,属于酪氨酸激酶受体(receptor tyrosine kinases, RTKs)超家族,由膜外 Sema 域、PSI 域、IPT 域和膜内 JM 域、催化 TK 域、C 末端组成,主要表达于上皮细胞 MET。MET 的激活机制有多种,比如过度表达、基因扩增、基因变异、自源性或旁源性的 HGF 激活等<sup>[33-34]</sup>。

**1.6.1 克唑替尼** 氧化性 DNA 损伤是克唑替尼诱导胃癌细胞生长抑制的主要原因;克唑替尼以浓度依赖的方式提高了 MET 扩增型胃癌细胞的自噬水平<sup>[35]</sup>。

**1.6.2 卡博替尼** 卡博替尼是一个神奇的多靶点、小分子抑制剂,主要以抗血管生成为主,同时兼顾 RET、MET 等靶点,在各种实体瘤中都有应用<sup>[36-37]</sup>。

**1.7 抗 PD-1/PD-L1 靶点** PD-1 是近年来发现的负性刺激分子之一,为 I 型跨膜糖蛋白,分子大小为 55 kD,属于 CD28 型家族,作为抑制分子表达于活化的 T 细胞和 B 细胞表面<sup>[38]</sup>。肿瘤细胞表面表达和分泌细胞 PD-L1,PD-L1 与肿瘤浸润淋巴细胞表面的 PD-1 分子结合后会抑制 T、B 淋巴细胞的活性,是肿瘤细胞逃避机体免疫的主要原因之一<sup>[39]</sup>。因此在肿瘤免疫治疗中,基于 PD-1 为靶点的免疫治疗药物成为研发的热点。PD-1 由日本京都大学本庶佑(Honjo Tasuku)教授于 1992 年发现,1999 年中国科学家陈列平发现了 B7-H1,这是一个对免疫反应发挥负调控作用的蛋白,该蛋白随后被证实能够特异性结合 PD-1,负调控淋巴细胞的激活。PD-1/PD-L1 通路除在免疫治疗中具有重要作用外,抗 PD-1 抗体还可以作为癌症诊断和预后的生物标志物发挥重要作用。

**1.7.1 纳武单抗 (BMS-936559, Nivolumab)** 施贵宝公司的 BMS-936558 (Nivolumab) 抗体在 2014 年 7 月于日本获得上市批准,是全球首个获批的抗 PD-1 抗体药物,特异性结合 PD-L1,活化 T 细胞,激活免疫系统,从而发挥抗肿瘤效果。目前批准上市的药物适应症有黑色素瘤、转移鳞状或非鳞状非小细胞肺癌、肾细胞癌、霍奇金淋巴瘤、尿路上皮癌、结肠癌、前列腺癌等<sup>[40]</sup>。

**1.7.2 派姆单抗 (Pembrolizumab, 商品名 Keytruda, 简称 K 药)** 派姆单抗是人源化单克隆抗体,默沙东公司于 2014 年 9 月获美国 FDA 批准上市的第一个 PD-1 免疫检测点抑制剂,特异性结合 PD-L1,通过抑制 PD-1/PD-L1 细胞通路帮助机体免疫系统对抗癌细胞,从而发挥抗肿瘤效果,临床证实包括肺癌、肾癌、黑色素瘤、头颈癌、膀胱癌、尿路上皮癌、乳腺癌、肝癌、胃癌、食管癌、脑胶质瘤、结肠癌、霍奇金淋巴瘤等晚期癌症治疗方面有显著疗效,有望实质性改善患者生存期,具有腹泻、味觉障碍、甲亢、恶心等副作用<sup>[40]</sup>。

**1.7.3 Lambrolizumab (MK-3475)** 2014 年 9 月默沙东公司在美国获批的首个抗 PD-1 药物,是一种人源化抗体,为 PD-1 的抑制剂,主要用于治疗晚期黑色素瘤<sup>[40]</sup>。

**1.7.4 特善奇 Tecentriq (Atezolizumab, 阿特朱单抗注射液)** 2016 年 5 月 18 日,美国 FDA 批准了罗氏基因泰克公司生产的 Tecentriq,是人工合成的完全人源化单克隆抗体,一种 PD-1/PD-L1 抑制剂,用于治疗非小细胞肺癌、尿路上皮癌、胃癌、膀胱上皮癌,常



见有疲劳、咳嗽、恶心、皮肤瘙痒、皮疹、食欲减低、便秘、关节痛和腹泻等副作用;是首个 PD-L1 单抗获美国 FDA 批准用于治疗尿路上皮癌,同时获批的还有用于检测 PD-L1 蛋白表达水平的诊断性试剂盒 Ventana PD-L1 (SP142),用于测定肿瘤浸润免疫细胞 PD-L1 表达水平<sup>[41]</sup>。

**1.7.5 巴文西亚(阿维木单抗, Avelumab)** 由默克雪兰诺(原研),辉瑞公司研制,2017年3月24日获 FDA 批准上市,用于成人和12岁以上儿童的转移性默克尔细胞瘤(皮肤癌的一种)的治疗,也包括之前没有接受过化疗的患者。巴文西亚是一种人源化单克隆抗体,作为 PD-L1 阻断剂,能与肿瘤细胞上的 PD-L1 结合,并阻断其与 T 细胞及抗原递呈细胞 PD-1 的相互作用,从而解除 PD-1/PD-L1 介导的免疫抑制,促进 T 细胞攻击肿瘤细胞,从而发挥抗肿瘤效果,具有恶心、转氨酶升高、乏力等副作用。

**1.8 抗 CTLA-4 靶点** CTLA-4 又名 CD152,是一种白细胞分化抗原,是 T 细胞上的一种跨膜受体,与 CD28 共同享有 B7 分子配体,而 CTLA-4 与 B7 分子结合后诱导 T 细胞无反应性,参与免疫反应的负调节。基因重组的 CTLA-4 Ig 可在体内外有效,特异地抑制细胞和体液免疫反应,对移植排斥反应及各种自身免疫性疾病有显著的治疗作用,毒副作用极低,是目前被认为较有希望的新的免疫抑制药物<sup>[42-44]</sup>。

易普利姆玛(Ipilimumab, 商标名为 Yervoy), 百时美施贵宝公司于 2011 年 3 月 25 日上市的一种单克隆抗体, CTLA-4 是一种 T 淋巴细胞的负调节器,可抑制其活化, Ipilimumab 与 CTLA-4 结合并阻碍后者与其配体(CD80/CD86)的相互作用。阻断 CTLA-4 可增加 T 细胞的活化和增殖, Ipilimumab 对于黑色素瘤的作用是间接的,可能是通过 T 细胞介导的抗肿瘤免疫应答而发挥抗肿瘤作用。适用于成人或 12 岁以上的转移/不可切除黑色素瘤患者,用于皮肤黑色素瘤术后(包括淋巴结清扫)的辅助治疗<sup>[45]</sup>。

**1.9 抗 JAK 靶点** JAK 是一类非受体酪氨酸蛋白激酶,分子量约  $(120 \sim 130) \times 10^3$ 。该家族包括 JAK1、JAK2、JAK3、TYK2, JAK 家族无跨膜结构域和 Src 同源结构域,有 7 个 JH (Janus homology) 结构域,其中 JH1 为激酶结构域, JH2 为假激酶结构域。不同的受体与不同的 JAK 家族成员偶联。JAK2 主要与红细胞生成素受体、生长激素受体、催乳素受体和粒细胞集落刺激因子受体等结合,通过信号转导因子和转录激活因子(signal transducers and activator of transcription, STAT) 调节细胞增殖<sup>[46]</sup>。针对 JAK2 的抑制剂,如 TG101209、Gö6976、erlotinib、MK0457、CEP-

701(lestaurtinib)等。在体外,发现 Gö6976 是 JAK2 直接的强有力的抑制剂, Gö697 同样能够抑制表达白血病相关的 TEL-JAK 融合蛋白以及骨髓增殖性疾病相关的 JAK2 V617F 突变的细胞的活化、存活及增殖。选择性的 JAK2 激酶抑制剂 TG101209 可抑制与 JAK2V617F 以及 MPLW515L 相关 MPNs 细胞的酪氨酸激酶活性,引起 JAK2V617F、STAT5 以及 STAT3 的磷酸化受抑, JAK2 抑制剂还可引起剂量依赖性的全血细胞减少<sup>[47]</sup>。JAK2 的抑制剂 AZD1480 正在亚洲进行临床 I 期试验(NCT01219543), AZD1480 是有效的 ATP 竞争性的 JAK1/2 激酶小分子抑制剂,可抑制 STAT3 磷酸化和肿瘤生长,这种抑制存在 STAT3 依赖性。AZD1480 通过影响肿瘤的微环境而抑制肿瘤血管生成和局部转移<sup>[48-49]</sup>。

**1.10 抗 PARP 靶点** PARP-1 是存在于真核细胞中催化聚 ADP 核糖化的细胞核酶,参与聚 ADP 核糖化真核细胞中蛋白质翻译后的重要修饰方式。PARP-1 在 DNA 修复和细胞凋亡中发挥至关重要的作用,体外和体内研究表明抑制 PARP-1 可降低 DNA 修复功能,增强放疗和化疗对肿瘤的治疗效果。目前 PARP-1 抑制剂已进入抗肿瘤药物 I 期临床研究, PARP-1 有望成为肿瘤治疗的一个新靶点。

目前奥拉帕尼 Olaparib 正在对一线治疗失败的晚期胃癌开展 III 期临床试验(NCT01924533)<sup>[50]</sup>, 其也作用于 BRCA1 或 BRCA2 突变。

**1.11 抗 Claudin 18.2 靶点** 人源性 Claudin18 基因具有 2 个不同的第一个外显子,产生两种亚型 Claudin 18.1 和 Claudin 18.2。这两个分子的 N 端 69 个氨基酸的结构不同,其位于第一个胞外区的环状结构内。Claudin18 的两种亚型分别在不同的组织中进行转录扩增,其中, Claudin 18.1 主要表达于肺组织,而 Claudin 18.2 则特异性表达于胃癌患者的分化型胃壁细胞<sup>[51]</sup>。而 IMAB362 作为全球首个靶向 Claudin 18.2 的抗体,当该抗体附着在癌细胞的 Claudin 18.2 上, IMAB362 通过抗体依赖的细胞介导的细胞毒性作用(antibody dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC)和补体依赖的细胞毒性作用(complement dependent cell-mediated cytotoxicity, CDCC)诱导胃癌细胞凋亡,并抑制细胞增殖,发挥其抗肿瘤活性。目前 IMAB362 已经获得 FDA 和欧盟授予治疗胃癌和胰腺癌的孤儿药, IMAB362 与化疗组合生存期是化疗的两倍<sup>[52-53]</sup>。

## 2 中医药治疗胃癌的研究进展

目前中医药抗肿瘤的基础研究已经发展到了分

子及基因水平,中医药抗肿瘤已经取得了一定的成就,如研究中药有效成分对胃癌细胞生长及凋亡的影响,阐明其对胃癌发生发展相关信号通路所产生的作用,揭示胃癌细胞的耐药机制等。中医认为,胃癌的形成与内外因关系密切,正气不足贯穿于胃癌发病的始终<sup>[54]</sup>。胃癌细胞需要通过细胞内复杂的级联信号传导,调节胞内蛋白质或基因的表达,从而调控着细胞的生长、迁移、凋亡等多种生物学效应。因此治疗胃癌强调补气,以益气健脾养胃、祛瘀解毒通降为原则,一些中药复方治疗胃癌的机制也被进一步阐明。中药可以通过干扰信号通路中的某些因子的表达来阻断信号的传递,从而抑制胃癌的发生发展。以下是中药作用于相关信号通路具体机制的阐述。

**2.1 金果胃康胶囊** Shen 等<sup>[55]</sup>研究发现,57 例胃癌前病变患者服用中药制剂金果胃康胶囊后,在中高剂量组中可以明显抑制 EGFR 的表达,临床疗效显著,是逆转胃癌前病变比较理想的方剂。

**2.2 参佛胃康汤剂** VEGF 在胃癌细胞中高表达,参与肿瘤血管的生成。蒯焕萍等<sup>[56]</sup>研究发现慢性萎缩性胃炎癌前病变小鼠胃黏膜组织中 HIF-1 $\alpha$  高表达,并且与 VEGF、STAT3 的表达可能成正相关,应用参佛胃康汤剂可以明显降低 HIF-1 $\alpha$ 、VEGF 和 STAT3 的表达,并修复癌前病变小鼠的胃粘膜组织,减少异型性细胞的增生。

**2.3 消痰散结方** 白细胞介素-8(interleukin 8, IL-8)作为促血管生成因子与胃癌转移密切相关。Shi 等<sup>[57]</sup>研究发现消痰散结方可以抑制 VEGF-A 的表达,并且通过抑制 IL-8 诱导的 VEGFR-1 和 VEGFR-2 的表达来抑制胃癌血管的生成。

**2.4 胃安宁颗粒** 许允琪等<sup>[58]</sup>发现胃安宁颗粒可通过抑制 VEGF、Ki67 的表达来抑制肿瘤血管的生成。

**2.5 西黄丸** Guo 等<sup>[59]</sup>研究发现西黄丸可以阻止体内 VEGF 的表达,从而抑制胃癌细胞的生长。

**2.6 健脾化痰解毒方胃炎 I 号** 曾进浩等<sup>[60]</sup>采用名老中医刘友章教授的健脾化痰解毒方胃炎 I 号对胃癌前疾病 (precancerous lesion of gastric cancer, PLGC) 大鼠模型进行灌胃治疗 10 周,发现该方能下调位于细胞核和细胞质中的 Wnt 信号通路 Wnt1、Wnt3a、Cyclin D1 的表达,抑制 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路的异常激活,在一定程度上阻断和逆转胃粘膜恶性转变。

**2.7 熊果酸** 熊果酸使 ROCK1 和 PTEN 激活,导致 cofilin-1 从细胞浆向线粒体转位,细胞色素 c 释放, caspase-3 和 caspase-9 活化,最终诱导胃癌 SGC-7901

细胞凋亡<sup>[61]</sup>。

**2.8 木犀草素** 木犀草素能够抑制 MAPK 信号通路中细胞外信号调节激酶的磷酸化和 PI3K 信号通路中 AKT、PI3K 和雷帕霉素机制靶点的磷酸化,以此抑制胃癌的发生发展<sup>[62]</sup>。

**2.9 蟾毒灵/顺铂** 顺铂是最常见的胃癌化疗药,但是由于其能够激活 AKT,所以会出现获得性耐药,研究<sup>[63]</sup>发现,蟾毒灵可以有效抑制 AKT 下游被顺铂活化的分子,从而逆转顺铂的获得性耐药。

**2.10 葫芦素** 葫芦素 (Cu-I) 通过抑制 NRF2 通路显著降低细胞内 GSH/GSSG 比率,从而破坏细胞氧化还原稳态,随后以不依赖 p53 的方式诱导 GADD45 $\alpha$  的表达,同时激活 JNK/p38MAPK 信号传导,从而导致胃癌细胞凋亡<sup>[64]</sup>。

**2.11 硫化砷** 硫化砷 (arsenic sulfide, As<sub>4</sub>S<sub>4</sub>) 是雄黄的主要成分,可以抑制胃癌 MGC803 细胞的增殖,诱导细胞凋亡。研究<sup>[65]</sup>发现硫化砷能够上调胃癌细胞中 Bax 和 MDM2 的表达,同时下调 Bcl-2 的表达,抑癌基因 P53 的表达也显著增加。

**2.12 黄芩素** PAR-2 活性、MMP-2 及 MMP-9 mRNA 的表达与胃癌的发生发展密切相关。活化的 PAR-2 可通过上调 MMP-2 及 MMP-9 mRNA 的表达而参与癌细胞迁移及侵袭。黄芩素能显著抑制人胃癌 SGC7901 细胞的 PAR-2 活性和 MMP-2、MMP-9 mRNA 的表达,从而降低癌细胞迁移及侵袭能力,这与其抑制胰蛋白酶活性有密切关系,从而导致胃癌细胞 SGC-7901 的 S 期停滞,破坏线粒体膜电位,诱导细胞凋亡<sup>[66-67]</sup>。

**2.13 复方胃肠安** 姬颖华等<sup>[68]</sup>发现中药复方胃肠安可显著提高 Caspase-3 的表达,促进细胞凋亡,并抑制肿瘤生长。

**2.14 养正消积方** 热休克蛋白 27 (HSP27) 的磷酸化与 AKT1 和雌激素受体间的相互作用有关。HSP27 的磷酸化可以促进胃癌的进展。研究<sup>[69]</sup>发现中药养正消积方的提取物可以有效阻断 HSP27 的磷酸化,从而抑制胃癌的进展。

**2.15 苦参碱** uPA 蛋白的高表达可以促进胃癌的转移。研究<sup>[70-71]</sup>发现,苦参碱可以有效降低 uPA 蛋白的表达,并且能够通过 PI3K/Akt/uPA 途径抑制胃癌 SGC-7901 细胞的增殖和转移。

**2.16 小归芍化浊解毒方** RegI 是再生基因家族的成员之一,主要参与组织的损伤和肿瘤的发生,血清 PGI 是反映胃粘膜形态和分泌功能良好的指标。研究<sup>[72]</sup>发现小归芍化浊解毒方能够明显抑制 RegI 基因的表达并升高 PGI 的含量,能够逆转胃癌前病变



并抑制胃癌的形成。

**2.17 益气健脾化积方** 益气健脾化积方能逆转胃癌 SGC-7901/VCR 细胞对长春新碱的耐药性。其机制是通过下调耐药基因/蛋白 (P-gp、MRP、TUBB3 和 STMN1) 的表达, 逆转耐药性, 增强胃癌细胞对化疗药物的敏感性<sup>[73]</sup>。

**2.18 斑贞一号联合川芎嗪和 5-氟尿嘧啶** 研究<sup>[74-75]</sup> 发现斑贞一号联合川芎嗪和氟尿嘧啶可以抑制胃癌细胞的耐药性, 原因在于用药后降低了耐药基因 MDR1、LRP 的表达。

**2.19 健脾理气方** 在胃肠道肿瘤中, TP 的表达升高意味着胃癌对 5-FU (五氟尿嘧啶) 的敏感性提高, DDP 的高表达与胃癌组织对 5-FU 的敏感性降低有关。CYP3A4 是一种能够活化 5-FU 的酶。研究<sup>[76]</sup> 显示于尔辛教授的健脾理气方可以提高 TP 和 CYP3A4 的表达, 降低 DDP 的表达, 说明健脾理气方可以提高胃癌对 5-FU 的敏感性和疗效。

### 3 结论和展望

胃癌是全球范围内最常见的恶性肿瘤, 中国的胃癌发病率高达 679.1/10 万, 死亡率达 498.0/10 万<sup>[1]</sup> (早期>50%, 晚期<30%), 但因早期诊断困难、漏诊率高<sup>[77]</sup>, 确诊时多为晚期, 已丧失最佳治疗时间<sup>[78]</sup>。胃癌的主要治疗方式有手术、化学疗法、放射疗法和靶向药物治疗, 但在治疗的同时出现了耐药、肿瘤转移和复发等未解决的问题<sup>[79]</sup>。缺少有效的分子靶点和高效低毒的抗癌药物是目前胃癌治疗的难点和热点。

通过分类归纳目前胃癌靶向治疗主要的 11 类靶点, 详细总结了每种靶点靶向治疗胃癌的西药用药情况和分子作用机制; 综述 19 类胃癌靶向治疗中药物的作用靶点和调控机制, 大多数都是通过抑制或阻断靶点通路、蛋白质抗体或受体、上调或下调基因功能和蛋白的表达而抑制胃癌肿瘤细胞的生长、增殖, 使胃癌肿瘤细胞萎缩、凋亡直至死亡, 从而达到中药的治疗作用。由此可见, 中药在治疗胃癌方面体现出了巨大的优势, 但胃癌的形成机制复杂, 并受多方面因素影响, 而且中药包括单方制剂和复方制剂, 治疗的机制和作用也非常复杂, 其中复方中药制剂由于成分复杂, 其靶向治疗胃癌的效应机制仍存在争议。过去对胃癌的用药主要是侧重传统化疗药物, 副作用较大, 近年来应用靶向药物进行抗肿瘤的研究, 我们应该更加深刻地认识肿瘤的发病机制, 深入了解靶点的分子机制, 真正做到“对症下药”, 才能解决小分子靶向药物的获得性耐药和毒副作用等方面的问题, 才能使靶向药物发挥更好的疗效<sup>[80]</sup>。另外, 靶向药物的

应用需根据患者自身遗传学背景和肿瘤细胞生物学特性进行选择, 实行“个体化治疗”<sup>[81-82]</sup>。

随着中医药抗肿瘤研究的进一步深入, 萃取中药抗肿瘤有效成分, 从分子水平阐明中医药自身结合肿瘤细胞相互作用的抗肿瘤机制, 为进一步研发出新的靶向治疗药物提供思路, 并采用先进的生物免疫机理研发出有效的抗肿瘤中药, 应用中医药靶向治疗胃癌, 同时降低毒副作用, 在提高患者的治愈率和生活质量方面具有较大的优势和广阔的前景。从中药中筛选有效单体可开发为高效低毒的靶向抗胃癌中药, 同时把 ID1、MYC、SHMT1<sup>[83-86]</sup> 等这些在胃癌或其他多种恶性肿瘤中高表达的基因或蛋白作为中医药抗癌靶标, 是我们团队目前和未来研究的目标和方向之一。

### 【参考文献】

- [1] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132.
- [2] 李加桩, 王凯冰, 郑红艳, 等. 胃癌分子靶向药物治疗的研究进展[J]. 中国肿瘤, 2017, 26(4): 279-285.
- [3] Rubin BP, Heinrich MC, Corless CL. Gastrointestinal stromal tumour[J]. Lancet, 2007, 369(9574): 1731-1741.
- [4] Necela BM, Axenfeld BC, Serie DJ, et al. The antineoplastic drug, trastuzumab, dysregulates metabolism in iPSC-derived cardiomyocytes[J]. Clin Transl Med, 2017, 6(1): 5.
- [5] Lu W, Wei H, Li M, et al. Identification of KRAS and PIK3CA but not BRAF mutations in patients with gastric cancer[J]. Mol Med Rep, 2015, 12(1): 1219-1224.
- [6] Zhang X, Song Y, Song N, et al. RANKL/RANK pathway abrogates cetuximab sensitivity in gastric cancer cells via activation of EGFR and c-Src[J]. Onco Targets Ther, 2017, 10: 73-83.
- [7] 李文娟. c-Met 基因表达与胃癌细胞 MKN-45 对 EGFR-TKI 敏感性的研究[D]. 长沙: 中南大学, 2012.
- [8] 曾军, 黄强, 李跃程. 表皮生长因子受体突变诱导吉非替尼获得性耐药机制分析[J]. 中国医院药学杂志, 2017, 37(4): 397-401.
- [9] Zhu S, Belkhir A, El-Rifai W. DARPP-32 increases interactions between epidermal growth factor receptor and ERBB3 to promote tumor resistance to gefitinib[J]. Gastroenterology, 2011, 141(5): 1738-1748.
- [10] Lazăr DC, Tăban S, Cornianu M, et al. New advances in targeted gastric cancer treatment[J]. World J Gastroenterol, 2016, 22(30): 6776-6799.
- [11] Okines AF, Ashley SE, Cunningham D, et al. Epirubicin, oxaliplatin, and capecitabine with or without panitumumab for advanced esophagogastric cancer: dose-finding study for the prospective multicenter, randomized, phase II/III REAL-3 trial[J]. J Clin Oncol, 2010, 28(25): 3945-3950.
- [12] Li X, Xu L, Li H, et al. Cetuximab-induced insulin-like growth factor receptor I activation mediates cetuximab resistance in gastric cancer cells[J]. Mol Med Rep, 2015, 11(6): 4547-4554.
- [13] Park JS, Youn JC, Shim CY, et al. Cardiotoxicity of trastuzumab in

- patients with HER2-positive gastric cancer [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(37):61837-61845.
- [14] 黄平,高柳村,邵喜英,等. 曲妥珠单抗相关心脏毒性监测研究进展[J]. 转化医学电子杂志,2017,4(4):74-77.
- [15] Necela BM, Axenfeld BC, Serie DJ, et al. The antineoplastic drug, trastuzumab, dysregulates metabolism in iPSC-derived cardiomyocytes[J]. *Clin Transl Med*, 2017, 6(1):5.
- [16] Mohan N, Shen Y, Endo Y, et al. Trastuzumab, but not pertuzumab, dysregulates HER2 signaling to mediate inhibition of autophagy and increase in reactive oxygen species production in human cardiomyocytes[J]. *Mol Cancer Ther*, 2016, 15(6):1321-1331.
- [17] 李娟,叶斯斯,白莉. 曲妥珠单抗耐药机制及其逆转策略[J]. 解放军医学院学报, 2017, 38(6):571-574.
- [18] 刘丹,刘彦君,施明. 曲妥珠单抗的耐药机制及其逆转策略[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2016, 23(4):453-467.
- [19] Okines AFC, Reynolds AR, Cunningham D. Targeting angiogenesis in esophagogastric adenocarcinoma [J]. *Oncologist*, 2011, 16(6):844-858.
- [20] Chen CT, Kim H, Liska D, et al. MET activation mediates resistance to lapatinib inhibition of HER2-amplified gastric cancer cells [J]. *Mol Cancer Ther*, 2012, 11(3):660-669.
- [21] Trowe T, Boukouvala S, Calkins K, et al. EXEL-7647 inhibits mutant forms of ErbB2 associated with lapatinib resistance and neoplastic transformation [J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(8):2465-2475.
- [22] Zhang X, Park JS, Park KH, et al. PTEN deficiency as a predictive biomarker of resistance to HER2-targeted therapy in advanced gastric cancer [J]. *Oncology*, 2015, 88(2):76-85.
- [23] 朱丹. HER3 激活诱导胃癌对拉帕替尼耐药的机制研究 [D]. 上海:复旦大学, 2013.
- [24] Ohtsu A, Shah MA, Van Cutsem E, et al. Bevacizumab in combination with chemotherapy as first-line therapy in advanced gastric cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(30):3968-3976.
- [25] Bang YJ, Kang YK, Kang WK, et al. Phase II study of sunitinib as second-line treatment for advanced gastric cancer [J]. *Invest New Drugs*, 2011, 29(6):1449-1458.
- [26] 秦叔逵,李进. 阿帕替尼治疗胃癌的临床应用专家共识 [J]. 临床肿瘤学杂志, 2015, 20(9):841-847.
- [27] Enzinger PC, Mcclery NJ, Zheng H, et al. Multicenter double-blind randomized phase II: FOLFOX ziv-aflibercept/placebo for patients (pts) with chemo-naive metastatic esophagogastric adenocarcinoma (MEGA) [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(4\_suppl):4.
- [28] 李超,艾斌. 雷莫芦单抗的药学和临床研究进展 [J]. 药品评价, 2017, 14(6):36-39, 55.
- [29] Pópulo H, Lopes JM, Soares P. The mTOR signalling pathway in human cancer [J]. *Int J Mol Sci*, 2012, 13(2):1886-1918.
- [30] Yoon DH, Ryu MH, Park YS, et al. Phase II study of everolimus with biomarker exploration in patients with advanced gastric cancer refractory to chemotherapy including fluoropyrimidine and platinum [J]. *Br J Cancer*, 2012, 106(6):1039-1044.
- [31] Jang JH, Shin KH, Park JG. Mutations in fibroblast growth factor receptor 2 and fibroblast growth factor receptor 3 genes associated with human gastric and colorectal cancers [J]. *Cancer Res*, 2001, 61(9):3541-3543.
- [32] 魏文珍,王玉平,周永宁. 成纤维细胞生长因子受体 2 在胃癌中的研究进展 [J]. 医学综述, 2016, 22(12):2331-2334.
- [33] Marano L, Chiari R, Fabozzi A, et al. c-Met targeting in advanced gastric cancer: An open challenge [J]. *Cancer Lett*, 2015, 365(1):30-36.
- [34] Bradley CA, Salto-Tellez M, Laurent-Puig P, et al. Targeting c-MET in gastrointestinal tumours: rationale, opportunities and challenges [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2017, 14(9):562-576.
- [35] Ji J, Chen W, Lian W, et al. (S)-crizotinib reduces gastric cancer growth through oxidative DNA damage and triggers pro-survival akt signal [J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(6):660.
- [36] Yakes FM, Chen J, Tan J, et al. Cabozantinib (XL184), a novel MET and VEGFR2 inhibitor, simultaneously suppresses metastasis, angiogenesis, and tumor growth [J]. *Mol Cancer Ther*, 2011, 10(12):2298-2308.
- [37] Schroeder RD, Choi W, Hong DS, et al. Autophagy is required for crizotinib-induced apoptosis in MET-amplified gastric cancer cells [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(31):51675-51687.
- [38] Jin HT, Ahmed R, Okazaki T. Role of PD-1 in regulating T-cell immunity [J]. *Curr Top Microbiol Immunol*, 2011, 350:17-37.
- [39] Keir ME, Liang SC, Guleria I, et al. Tissue expression of PD-L1 mediates peripheral T cell tolerance [J]. *J Exp Med*, 2006, 203(4):883-895.
- [40] 王芳,付洁,宋海峰. 基于 PD-1 靶点的免疫诊断和治疗策略 [J]. 中国免疫学杂志, 2015, 31(10):1413-1417.
- [41] FDA 提前四个月批准了罗氏旗下基因泰克的 PD-L1 抗体 atezolizumab [J]. 临床合理用药杂志, 2016, 9(14):108.
- [42] 贾晓辉,王先火,张会来. CTLA-4 和 PD-1: 恶性淋巴瘤免疫治疗中潜在的作用靶点 [J]. 中华微生物学和免疫学杂志, 2016, 36(10):783-789.
- [43] Keler T, Halk E, Vitale L, et al. Activity and safety of CTLA-4 blockade combined with vaccines in cynomolgus macaques [J]. *J Immunol*, 2003, 171(11):6251-6259.
- [44] Lute KD, May KF Jr, Lu P, et al. Human CTLA4 knock-in mice unravel the quantitative link between tumor immunity and autoimmunity induced by anti-CTLA-4 antibodies [J]. *Blood*, 2005, 106(9):3127-3133.
- [45] Wolchok JD, Neyns B, Linette G, et al. Ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: a randomised, double-blind, multicentre, phase 2, dose-ranging study [J]. *Lancet Oncol*, 2010, 11(2):155-164.
- [46] Baxter EJ, Scott LM, Campbell PJ, et al. Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative disorders [J]. *Lancet*, 2005, 365(9464):1054-1061.
- [47] Grandage VL, Everington T, Linch DC, et al. G697 is a potent inhibitor of the JAK 2 and FLT3 tyrosine kinases with significant activity in primary acute myeloid leukaemia cells [J]. *Br J Haematol*, 2006, 135(3):303-316.
- [48] Scuto A, Krejci P, Popplewell L, et al. The novel JAK inhibitor AZD1480 blocks STAT3 and FGFR3 signaling, resulting in suppression of human myeloma cell growth and survival [J]. *Leukemia*, 2011, 25(3):538-550.
- [49] 张栋,贺大林. JAK2 抑制剂 AZD1480 可有效抑制实体肿瘤中 Stat3 信号通路与癌症发生 [J]. 现代泌尿外科杂志, 2010, 15(4):320.
- [50] 王睿,王岚,黎明新,等. 血清 PARP-1 蛋白高表达在胃癌中的临床意义 [J]. 中国癌症杂志, 2015, 25(12):972-977.



- [51] Singh P, Toom S, Huang Y. Anti-claudin 18.2 antibody as new targeted therapy for advanced gastric cancer[J]. *J Hematol Oncol*, 2017,10(1):105.
- [52] Lyons TG, Ku GY. Systemic therapy for esophagogastric cancer: targeted therapies[J]. *Chin Clin Oncol*, 2017,6(5):48.
- [53] Schuler M H, Zvirbule Z, Lordick F, et al. Safety, tolerability, and efficacy of the first-in-class antibody IMAB362 targeting claudin 18.2 in patients with metastatic gastroesophageal adenocarcinomas [J]. *J Clin Oncol*, 2013,31(15).
- [54] 彭 晔,李维娜,任双杰,等. 中医药治疗胃癌研究述评[J]. *河南中医*, 2016,36(1):176-178.
- [55] Shen SW, Yuwen Y, Zhang ZL, et al. Effect of Jinguo Weikang Capsule on proto-oncogene expression of gastric mucosa in rats with gastric precancerous lesions[J]. *Chin J Integr Med*, 2008,14(3):212-216.
- [56] 蔺焕萍,王巧侠,王小平,等. 基于 VEGF, STAT3 和 HIF-1 $\alpha$  信号转导分子探讨参佛胃康逆转小鼠慢性萎缩性胃炎前病变作用机制[J]. *时珍国医国药*, 2017,28(10):2320-2322.
- [57] Shi J, Lu Y, Wei P. Xiaotan Sanjie decoction inhibits angiogenesis in gastric cancer through Interleukin-8-linked regulation of the vascular endothelial growth factor pathway[J]. *J Ethnopharmacol*, 2016,189:230-237.
- [58] 许允琪,沈明勤,吴 昊. 胃安宁颗粒对肿瘤血管 VEGF Ki-67 表达影响的实验研究[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2010,12(6):18-20.
- [59] Guo Q, Lin J, Liu R, et al. Review on the applications and molecular mechanisms of xihuang pill in tumor treatment[J]. *Evid-Based Complement Alternat Med*, 2015,2015:854307.
- [60] 曾进浩,潘华峰,刘友章,等. 胃炎 I 号对胃癌前病变大鼠 Wnt 信号通路 Wnt1, Wnt3a, CyclinD1 表达的影响[J]. *中药新药与临床药理*, 2014,25(4):397-401.
- [61] Li R, Wang X, Zhang XH, et al. Ursolic acid promotes apoptosis of SGC-7901 gastric cancer cells through ROCK/P TEN mediated mitochondrial translocation of cofilin-1 [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014,15(22):9593-9597.
- [62] Lu X, Li Y, Li X, et al. Luteolin induces apoptosis in vitro through suppressing the MAPK and PI3K signaling pathways in gastric cancer[J]. *Oncol Lett*, 2017,14(2):1993-2000.
- [63] Zhao H, Zhao D, Jin H, et al. Bufalin reverses intrinsic and acquired drug resistance to cisplatin through the AKT signaling pathway in gastric cancer cells[J]. *Mol Med Rep*, 2016,14(2):1817-1822.
- [64] Deng C, Zhang B, Zhang S, et al. Low nanomolar concentrations of Cucurbitacin-I induces G2/M phase arrest and apoptosis by perturbing redox homeostasis in gastric cancer cells in vitro and in vivo[J]. *Cell Death Dis*, 2016,7:e2106.
- [65] Zhang L, Tian W, Kim S, et al. Arsenic sulfide, the main component of realgar, a traditional Chinese medicine, induces apoptosis of gastric cancer cells in vitro and in vivo[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2015,9:79-92.
- [66] 张超贤,韩 宇,郭李柯. 黄芩素对人胃癌 SGC7901 细胞迁移及侵袭的影响及其作用机制[J]. *西安交通大学学报(医学版)*, 2016,37(6):892-896,909.
- [67] Mu J, Liu T, Jiang L, et al. The Traditional Chinese Medicine Baicalein Potently Inhibits Gastric Cancer Cells[J]. *J Cancer*, 2016,7(4):453-461.
- [68] 姬颖华,杨晓煜,王萃楠. 中药复方胃肠安对人 SGC-7901 胃癌细胞裸鼠移植瘤的抑制作用及机制研究[J]. *中药新药与临床药理*, 2015,26(2):160-164.
- [69] Owen S, Zhao H, Dart A, et al. Heat shock protein 27 is a potential indicator for response to YangZheng XiaoJi and chemotherapy agents in cancer cells[J]. *Int J Oncol*, 2016,49(5):1839-1847.
- [70] Zhang S, Zhang Y, Zhuang Y, et al. Matrine induces apoptosis in human acute myeloid leukemia cells via the mitochondrial pathway and Akt inactivation[J]. *PLoS ONE*, 2012,7(10):e46853.
- [71] Peng X, Zhou D, Wang X, et al. Matrine suppresses proliferation and invasion of SGC7901 cells through inactivation of PI3K/Akt/uPA pathway[J]. *Ann Clin Lab Sci*, 2016,46(5):457-462.
- [72] 王志坤,李博林,刘启泉,等. 小归芍化浊解毒方对胃癌前病变大鼠胃蛋白酶原及胃黏膜组织再生基因表达的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2013,33(24):6240-6242.
- [73] Li WB, Li Y, Yu C, et al. Reversal of multidrug resistance by the chinese medicine Yiqi Jianpi Huaji decoction and the mechanism of action in human gastric cancer SGC7901/VCR Cells[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2015,2015:390812.
- [74] 付桂珍,张爱民. 斑贞 1 号、川芎嗪和氟尿嘧啶联合对人胃癌细胞多药耐药基因 1 表达的影响[J]. *中国当代医药*, 2012,19(7):61-62.
- [75] 薛喜梅,付桂珍,张爱民. 斑贞 1 号、川芎嗪和 5-氟尿嘧啶联合对人胃癌细胞肺耐药蛋白基因表达影响[J]. *中国医药导报*, 2012,9(10):29-30.
- [76] 黄 挺,杨雪飞,李 勇,等. 健脾理气方对人胃癌移植瘤小鼠 TP, DPD 和 CYP3A4 基因表达的影响[J]. *中国中西医结合杂志*, 2013,33(8):1098-1101.
- [77] Verma R, Sharma PC. Next generation sequencing-based emerging trends in molecular biology of gastric cancer[J]. *Am J Cancer Res*, 2018,8(2):207-225.
- [78] Sitarz R, Skierucha M, Mielko J, et al. Gastric cancer: epidemiology, prevention, Classification, and treatment[J]. *Cancer Manag Res*, 2018,10:239-248.
- [79] Jomrich G, Schoppmann SF. Targeted therapy in gastric cancer[J]. *Eur Surg*, 2016,48(5):278-284.
- [80] 蒋建利,付之光. 抗肿瘤小分子靶向药物及靶点研究进展[J]. *转化医学电子杂志*, 2016,3(1):5-8.
- [81] 陈淑慧,阳帆帆,何君等. 胃癌靶向治疗研究最新进展[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2015,20(8):950-955.
- [82] 耿 芳,尹 航,李 哲,等. 胃癌靶向治疗的临床进展[J]. *临床药物治疗杂志*, 2017,15(2):1-6.
- [83] 杨巧红,刘晓东,杜标炎,等. ID1 对胃腺癌细胞株低分化维持作用的研究新思路[J]. *长春中医药大学学报*, 2007,23(4):101-102.
- [84] Li L, Wei X, Wu B, et al. siRNA-mediated knockdown of ID1 disrupts Nanog- and Oct-4-mediated cancer stem cell-likeness and resistance to chemotherapy in gastric cancer cells[J]. *Oncol Lett*, 2017,13(5):3014-3024.
- [85] Gabay M, Li Y, Felsher D W. MYC activation is a hallmark of cancer initiation and maintenance[J]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2014,4(6):a014241.
- [86] Gupta R, Yang Q, Dogra SK, et al. Serine hydroxymethyl transferase 1 stimulates pro-oncogenic cytokine expression through sialic acid to promote ovarian cancer tumor growth and progression[J]. *Oncogene*, 2017,36(28):4014-4024.