血小板衍生生长因子及其受体与肿瘤 发生发展的研究进展

曹羽佳,刘红霞,何朝勇*

(中国药科大学药学院药理系,江苏南京211198)

[摘要]血小板衍生生长因子(PDGF)和血小板衍生生长因子受体(PDGFR)在血管生成及细胞的有丝分裂作用中具有重要作用,并通过多种途径影响肿瘤的生长和转移。综述肿瘤微环境各型细胞中 PDGF/PDGFR 的表达对肿瘤发生发展影响的研究进展,并总结近年相关药物的临床研究成果,为肿瘤的治疗提供参考。

[关键词] PDGF/PDGFR; 肿瘤; 临床研究

[中图分类号]R966 [文献标志码]A

[文章编号] 1001-5094 (2023) 02-0145-09 DOI: 10.20053/j.issn1001-5094.2023.02.009

Research Progress of Platelet-derived Growth Factors and Their Receptors in Tumor

CAO Yujia, LIU Hongxia, HE Chaoyong

(Department of Pharmacology, School of Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China)

[Abstract] Platelet-derived growth factor (PDGF) and PDGFR (platelet-derived growth factor receptor) play an important role in angiogenesis and cell mitosis, and affect the development and metastasis of tumor in several ways. This review summarizes the advances in research on the effects of PDGF/PDGFR on tumor progression tracking by the cell types in tumor environment, and the clinical research breakthroughs of related drugs in recent years, aiming to provide reference for tumor treatment.

[Key words] PDGF/PDGFR; tumor; clinical research

2020 年全球癌症负担状况最新报告显示,全球的癌症发病率和死亡率快速上升,癌症将成为 21 世纪死亡的首要原因,并且将是世界各国提高预期寿命的最大障碍 [1]。因此,有必要更深入地了解肿瘤的发生发展机制,寻找新的有效的防控治疗方法。血小板衍生生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)/血小板衍生生长因子受体(platelet-derived growth factor receptor, PDGFR) 在肿瘤中的作用复杂,是抗肿瘤化疗药的靶点之一。其中酪氨酸激酶抑制剂类(tyrosine kinase inhibitors, TKIs)已被开发为多种抗肿瘤药物,但临床应用中面临诸

1 PDGF/PDGFR 概述

PDGF 是一种血清生长因子,主要由巨核细胞合成,储存在血小板中,受外界刺激释放入血,具有促进成纤维细胞、平滑肌细胞和神经胶质细胞的增殖及血管发生等作用。PDGF 由 A、B、C、D 这4种类型的亚基以二硫键相连,组成 PDGF-AA、PDGF-BB、PDGF-AB、PDGF-CC、PDGF-DD 这5种活性配体分子^[2]。其中同源二聚体起主导作用,PDGF-AB是目前唯一被发现的异源二聚体,仅在人的血小板中存在^[3]。

多限制,如单独用药效果不明显、信号通路间的代

偿作用影响治疗效果等。因此,深入阐明 PDGF/

PDGFR 在肿瘤微环境的不同种细胞中的作用以及对

肿瘤发生发展的影响,对于指导临床用药、阐释不

同个体产生的抗药性具有重要的意义。

PDGFR 是一种跨膜糖蛋白,具有酪氨酸激酶

接受日期: 2022-12-31

项目资助: 国家自然科学基金(No. 81670425); 中国药科大学

"双一流"项目(No. CPU2018GF04)

*通信作者:何朝勇,研究员,博士生导师;

研究方向:心血管药理学;

Tel: 025-83271165; E-mail: chaoyonghe@cpu.edu.cn



活性,主要在成纤维细胞、周皮细胞、血管平滑肌细胞和间质干/祖细胞等间质来源的细胞上表达。 PDGFR 具有 α 和 β 亚基,一般 PDGFR α 、PDGFR β 以单体形式存在,处于自抑制状态。 PDGFR 单体与 PDGF 结合后二聚化,形成同分异构体 PDGFR- $\alpha\alpha$, PDGFR- $\alpha\beta$ 和 PDGFR- $\beta\beta$,介导—系列下游信号反应。研究表明,PDGFR 的 α 链与 PDGF 的 A/B/C 型亚

基均有高度亲和力,β链只结合 B/D 型亚基,受体与配体的结合具有一定的选择性。因此 PDGFR- $\alpha\alpha$ 可以被除 PDGF-DD 外所有类型活性配体分子激活; PDGFR- $\beta\beta$ 只能被 PDGF-BB 或 PDGF-DD 激活; PDGFR- $\alpha\beta$ 除了可以结合 PDGF-BB 和 PDGF-AB 外,还可以被 PDGF-CC 激活(见表 1)。

表 1 PDGFR 与 PDGF 的选择性结合
Table 1 Selective binding of PDGFR and PDGF

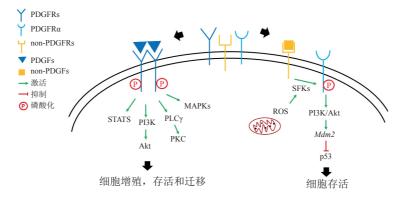
PDGFR 类型	选择性结合的 PDGF 亚基
PDGFR-αα	PDGF-AA、PDGF-BB、PDGF-CC、PDGF-AB
PDGFR-ββ	PDGF-BB、PDGF-DD
PDGFR-αβ	PDGF-BB、PDGF-AB、PDGF-CC

2 PDGF/PDGFR 的通路与生物学功能

PDGF 主要通过自分泌或旁分泌的形式引起 PDGFR 单体的二聚化以及胞内结构域多个酪氨酸残基的自磷酸化,产生 SH2 结合位点,引起一系列的下游信号转导,包括磷脂酰肌醇-3 激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)、磷脂酶 C-γ(phospholipase C-γ,PLCγ)、丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)及转录激活蛋白(signal transducer and activator of transcription, STAT)等相关通路^[4]。此外,PDGFRα也可以不依赖 PDGFs 被非 PDGF 家族生长

因子间接激活,导致 p53 水平下降,促进细胞存活 [2] (见图 1)。

PDGF/PDGFR 主要促进血管的发生和成熟,在生长发育过程中起作用,也与多种疾病的发生发展密切相关。PDGF 会导致间质细胞的一系列病理反应,在一些血管性疾病如动脉粥样硬化、血管损伤后再狭窄、肺源性高血压以及多种纤维病变性疾病中起到关键性作用^[5]。PDGF 通过自分泌和旁分泌作用促进神经胶质瘤、上皮细胞癌等多种肿瘤的生长、迁移、免疫逃逸和药物耐受,在肿瘤的发生发展中具有不可忽视的作用。



注:血小板衍生生长因子受体(PDGFR)被血小板衍生生长因子(PDGFs)激活,二聚化并自磷酸化后可以激活包括磷脂酰肌醇-3 激酶(PI3K)等在内的至少 10 种含有 SH2 结构域的下游分子,引起细胞增殖、存活和迁移;非 PDGFs 家族生长因子(non-PDGFs)激活其自身受体,并通过活性氧(ROS)激活的 Src 家族激酶(SFKs)使 PDGFRα 单体磷酸化,抑制 p53,引起细胞存活,导致增生性玻璃体视网膜病变。STATS:信号传导及转录激活蛋白;Akt(又称 PKB):蛋白激酶 B;PLCγ:磷脂酶 C-γ;PKC:蛋白激酶 C;MAPKs:丝裂原活化蛋白激酶

图 1 PDGFR 直接激活和间接激活通路

Figure 1 Direct and indirect activation of the PDGFR pathway

3 PDGF/PDGFR 与肿瘤发生发展

3.1 PDGF/PDGFR 与肿瘤细胞

3.1.1 PDGF/PDGFR 在肿瘤细胞高表达 研究表明, 在多种恶性肿瘤细胞中均发现 PDGFs 或 PDGFRs 的 持续性高表达,并且其表达水平与患者的生存率具 有显著的相关性^[6-7]。美国癌症研究协会(AACR) 数据显示, 1.94% 的癌症患者存在 PDGFRβ 突变, 而 0.08% 的癌症患者 PDGFRβ 过表达,包括非小 细胞肺癌、黑色素瘤、结肠直肠癌、结肠腺癌、乳 腺癌等多种癌症^[8-9]。PDGFRα基因异常也与肿瘤 密切相关: 在神经胶质瘤患者中发现染色体异常引 起 PDGFRα 过表达^[10]; 35% 的非 kit 原癌基因受体 酪氨酸激酶 (v-kit Hardy-Zuckerman 4 feline sarcoma viral oncogene homolog, KIT) 突变胃肠道间质瘤 (gastrointestinal stromal tumors, GIST) 患者伴有 PDGFRα 组成型激活点突变 [11]。此外,配体 PDGF-BB的过表达也被证明在隆突性皮肤纤维肉瘤的发 生发展中具有重要作用[12]。

除了突变引起的表达异常,一些癌症标志物和促癌因子也会通过上调 PDGF/PDGFR 对肿瘤发展产生影响。p53 突变通过上调 PDGFRβ 引起癌症转移^[6]; PDGFRα 是肺鳞状细胞癌独立预后标志物突触融合蛋白结合蛋白 4(syntaxin binding protein 4,STXBP4)的关键下游分子之一^[13]。在恶性神经鞘瘤中,丝/苏氨酸蛋白激酶 LATS1/2 及下游转录共调节因子 YAP/TAZ 信号通路直接激活包括 PDGFR在内的致瘤基因的重编程^[14]。K-ras 突变、p53 缺失、Wnt 信号蛋白 /β-catenin 过度激活共同促进 PDGF 分泌,降低胰腺癌小鼠的生存率^[7]。总之,无论是基因本身异常或是其他因素引起的 PDGF/PDGFR 通路过度激活,均与癌症有着密切的关系。

3.1.2 PDGF/PDGFR 促进肿瘤细胞增殖和转移 在肿瘤细胞中,PDGF/PDGFR 过表达或异常激活主要通过其强大的促有丝分裂作用,使处于 G_0 期的细胞进入 G_1 期,促进肿瘤的恶性增殖。研究表明,PDGF-BB 的过表达引起纤维母细胞的异常增殖,导致多种纤维肉瘤的发生发展 $^{[12]}$; PDGF-DD 促进胰腺神经内分泌瘤细胞的生长 $^{[15]}$ 。此外,PDGF 还可促进肿瘤细胞的存活,支持恶性胶质瘤的发展 $^{[16]}$ 。

PDGF/PDGFR 不仅影响细胞生长,还促进恶性细胞的转移。突变型 p53 和 β-catenin 等促癌因子,通过上调 PDGF/PDGFR 增加肿瘤细胞的侵袭性 ^[6-7]。 上皮间质转化是肿瘤细胞获得转移能力的重要因素之一,PDGF/PDGFR 促进上皮间质转化过程中肿瘤细胞的存活,并维持表型转换过程, 促进癌症转移 ^[17]。

3.2 PDGF/PDGFR 与肿瘤基质

肿瘤发生发展与肿瘤微环境密切相关,肿瘤微环境由血管细胞、肿瘤相关成纤维细胞、免疫细胞以及细胞分泌的细胞外基质和细胞因子构成。这些基质细胞同样表达 PDGF/PDGFR,对肿瘤的发生发展具有不可忽视的作用。

3.2.1 PDGF/PDGFR 促血管发生 肿瘤微血管一般指从邻近组织的小血管壁芽生并向肿瘤组织浸润、生长、成熟的新生血管。PDGF/PDGFR 通过影响肿瘤微血管中内皮细胞和周细胞的功能,对肿瘤发生发展起双向作用。

在肿瘤微血管形成过程中, PDGF-BB 一方面促 进内皮细胞增殖并指导其迁移,诱导新血管的生成, 另一方面招募血管平滑肌细胞、周细胞等间质来源 的壁细胞包裹新生的血管, 进而促进新生血管的成 熟。肿瘤微血管细胞 PDGF/PDGFR 通路的激活对于 肿瘤生长和转移的影响十分复杂。传统的观点认为, 抗血管新生治疗可以通过阻断肿瘤的营养供应"饿 死"肿瘤细胞,抑制肿瘤生长,并且避免肿瘤组织 通过血管与体内循环建立联系, 阻碍肿瘤的转移。 PDGF/PDGFR 的激活可以通过增加瘤内血管密度和 血流量,运输氧气和营养物质,促进肿瘤的生长[18]。 也有研究表明, PDGF-BB/PDGFRβ的激活促进血管 周皮细胞-成纤维细胞表型转化以及内皮细胞的内皮 间质转化[19], 使细胞获得转移能力。这种表型变化 还会降低内皮细胞血管内皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)的表达, 削弱靶向血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的抗血管生成治疗的效果^[20]。 此外,周细胞与肿瘤细胞的血管拟态相关,通过抑 制 PDGF-BB/PDGFR 可以阻碍周细胞的招募,抑 制侵袭性血管生成拟态肿瘤的发展[21]。但部分临床 前研究以及临床药物应用的结果显示,抑制 PDGF/ PDGFR 并不能起到很好的治疗效果, 甚至可能促进 肿瘤的发展。Jain 等 [22-23] 提出了另一种观点:由于 肿瘤组织中的微血管具有生长过快但不成熟、无规 则且高度渗漏等特点, 化学药物以及氧气向肿瘤组 织内的运输和分布受到阻碍[24],肿瘤细胞容易通过 渗漏的血管向其他地方转移侵袭。异常的血管系统 会造成以缺氧、低pH、间质液压升高为特点的恶性 肿瘤微环境,干扰肿瘤内免疫细胞的功能,降低放 射性疗法和化学药物治疗的效率[21]。因此, 抗血管 新生治疗的重点应从单纯破坏血管转向"规范化" 肿瘤微血管形成,以此增加氧气供应和药物递送[25]。 肿瘤组织内血管异常生长的根源在于微环境内各类 生长因子的紊乱, PDGF/PDGFR 通路作为规划血 管生长路径、招募周细胞促进血管成熟的关键性因 素,在其中发挥不可忽视的作用。PDGFRβ被下 调或抑制会导致周细胞流失和血管通透性增加,促 进肿瘤的生长和转移[26]。体外研究发现,血管平 滑肌细胞对内皮细胞的增殖具有显著的抑制作用, 在小鼠结直肠癌和胰腺癌中过表达 PDGF-BB 可以 通过提高肿瘤中壁细胞的密度改善肿瘤微血管的结 构,从而抑制肿瘤的发展[27]。一些研究表明,这 些矛盾的结果可能与肿瘤细胞自身 PDGF-BB 的表 达量相关^[26, 28]。抗 PDGFRβ 治疗在高表达 PDGF-BB 的肿瘤中更有效 [28]。

总之,PDGF/PDGFR 通过促进血管的发生和成熟对肿瘤产生多方面的影响,单纯地抑制 PDGF/PDGFR 并不一定能取得良好的效果,而需要考虑更复杂的因素。

3.2.2 PDGF/PDGFR 与肿瘤相关成纤维细胞 肿瘤相关成纤维细胞(cancer-associated fibroblasts,CAFs)是肿瘤微环境中最重要的组成成分之一,主要来自癌旁组织的成纤维细胞渗透进入,也可由各类型细胞通过激活和表型转化而来。PDGFR 在 CAFs 中高表达,是其典型的标志物之一,在 CAFs 的招募和激活过程中起关键性作用^[29]。活化的 CAFs 与肿瘤的增殖密切相关,除了其自身具有增殖特性,还通过分泌多种生长因子、细胞因子促进恶性肿瘤细胞的增殖,并通过调节肿瘤细胞的代谢特性,使其更倾向于利用糖酵解获取能量(Warburg effect),提

高细胞生存力^[30]。PDGFR 的激活促进 CAFs 细胞外基质纤维重构和沉积,为肿瘤微血管形成提供骨架,促进肿瘤的生长^[31]。

此外,CAFs 是原发性肿瘤早期转移的关键性决定因素^[32]。PDGF/PDGFR 维持细胞的上皮间质转化,使成纤维细胞获得转移能力,并分泌细胞黏合素 C 等胞外基质蛋白^[33],破坏基底膜,导致基质重塑^[34],增强细胞的运动性,促进成纤维细胞自身和恶性肿瘤细胞的侵袭和转移。另外,PDGF-DD 激活 CAFs,促进淋巴内皮细胞的招募和三维组装,导致淋巴管生成和肿瘤细胞的淋巴转移^[35]。

3.2.3 PDGF/PDGFR 与免疫细胞 除了 CAFs 和血管相关细胞等,肿瘤微环境中还有一定比例的免疫细胞,包括肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophages,TAM)、骨髓来源的抑制细胞(myeloid-derived suppressor cells,MDSCs)、自然杀伤细胞(natural killer cell,NK)以及 T 细胞等。PDGF/PDGFR 在免疫细胞中具有不可忽视的作用。

TAM 在各种肿瘤中广泛存在,是实体瘤中数目最多的免疫细胞,在某些实体瘤中占比可高达50%。TAM 抗原递呈能力差,并通过释放多种细胞因子和胞外基质蛋白来抑制免疫清除和适应性免疫、加强肿瘤血管生成能力和细胞的运动性,促进肿瘤的生长侵袭和转移。巨噬细胞除了可以分泌 PDGFs,还可作为 PDGFRβ 阳性细胞接受来自肿瘤组织的 PDGFs 的刺激,促进其向肿瘤中浸润并向 M2 表型转化,显著提高肿瘤内 TAM 的比例,且与肿瘤的恶性进展呈正相关 [36]。但有研究结果表明,PDGF-BB并不直接作用于巨噬细胞,而是通过增加周皮细胞和间质成纤维细胞白细胞介素 -33 (interleukin-33,IL-33)的分泌,间接引起巨噬细胞招募 [37]。

PDGF 也与 MDSCs、NK 细胞的作用密切相关。 乳腺癌细胞通过分泌 C-X-C 基序趋化因子配体 17 (C-X-C motif chemokine ligand 17, CXCL17)增加 肺部 MDSCs 浸润,并分泌 PDGF-BB,促进肺转移 灶的建立,导致乳腺癌细胞的肺转移 ^[38]。PDGF-DD 结合人类 NK 细胞上的免疫受体 NKp44,促进 NK 细胞分泌 γ-干扰素(interferon-γ,IFN-γ)和肿瘤坏 死因子-α(Tumor necrosis factor-α,TNF-α)等细胞 因子, 进而引起肿瘤生长周期的停滞 [39]。

此外,PDGF/PDGFR 是大颗粒淋巴细胞白血病中的关键因素,但当 T 细胞和 NK 细胞作为肿瘤免疫微环境成分时,关于 PDGF/PDGFR 在其中的具体作用尚未深入研究。

4 临床应用

抑制 PDGF/PDGFR 通路的途径主要有 3 种: 中和 PDGF 配体的抗体或核酸适配体;阻断受体 PDGFR 与配体结合的小分子抑制剂或抗体;抑制 PDGFR 激酶活性的小分子抑制剂。目前用于临床治 疗的主要有抗 PDGFRα 单克隆抗体以及广谱的小分子 TKIs。

4.1 PDGFR 单克隆抗体

奥拉单抗 (olaratumab, IMC-3G3, LartruvoTM) 是一种重组人抗 PDGFRα 单克隆抗体, 于 2016 年 由美国食品药品监督管理局(FDA)批准上市, 与阿霉素或其他化疗药物联合使用, 为软组织肉 瘤的一线用药。虽然在临床前研究中证实奥拉单 抗具有治疗其他实体瘤的潜力, 但在临床试验中 却并未取得理想的效果[5]。关于奥拉单抗应用于 其他类型肿瘤的研究仍在不断进行, 近年完成了 奥拉单抗与紫杉醇/卡铂(carboplatin)联合治疗 非小细胞肺癌(NCT00918203)、与阿霉素脂质 体联用治疗卵巢癌(NCT00913835)、与米托蒽 醌 (mitoxantrone)/泼尼松 (prednisone) 联合治 疗前列腺癌(NCT01204710)以及与紫杉醇/吉 西他滨(gemcitabine)联合治疗转移型胰腺癌 (NCT03086369)的Ⅱ期临床试验。靶向 PDGFRβ 的抗体还在研发中。

4.2 酪氨酸激酶抑制剂

目前没有任何一种小分子专门靶向 PDGFR, 临 床上主要使用较为广谱的 TKIs, 与 ATP 竞争性结 合包括 PDGFR、VEGFR 等在内的酪氨酸激酶,抑 制细胞的信号转导。伊马替尼(imatinib)是首个被 批准用于临床治疗的 TKIs, 是慢性粒细胞白血病的 一线用药,同时也被批准用于治疗皮肤纤维肉瘤、 GIST以及其他细胞增生疾病。以此为基础开发的达 沙替尼(dasatinib)、尼罗替尼(nilotinib)等第二、 三代 TKIs, 也在肿瘤的治疗中具有广泛的应用。目 前已上市的具有 PDGFR 抑制作用的 TKIs 如表 2 所 示。其中, 阿法普利尼(avapritinib)和瑞普替尼 (ripretinib) 在 2020 年先后获批,为 GIST 的治疗 带来了突破性进展。超过 85% 的 GIST 患者具有 kit 基因和 PDGFRα 基因的突变, 而传统的 TKIs 无法抑 制广谱的原发和继发性突变,引起耐药和疾病进展。 阿法普利尼是一种强效选择性的 KIT 和 PDGFRα 抑 制剂,对 PDGFRα 基因 D842V 突变和其他原发或继 发耐药突变显示出广泛的抑制作用[40]。随后获批的 瑞普替尼作为新型酪氨酸激酶开关控制抑制剂,可 以强效地抑制各类突变及野生型的 KIT 和 PDGFRα 激酶^[41], 是唯一一个 FDA 批准且被美国国立综合 癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 指南推荐的 GIST 四线药物。此外,由于专 利到期,近2年大量 TKIs 仿制药在我国获批上市, 包括原研产品未在境内上市的尼洛替尼(nilotinib)、 普纳替尼 (ponatinib)、瑞戈非尼 (regorafenib)、 厄达替尼(erdafitinib)、阿伐替尼(avapritinib)、 奈拉替尼 (neratinib)等。卡博替尼 (cabozantinib) 已于2021年4月由先声药业提交上市申请。

表 2 已上市 PDGFR 抑制剂类抗肿瘤药物

Table 2 Commercialized PDGFR inhibitors for tumor treatment

类型	通用名	商品名	适应证	上市时间/年	上市许可持有人
我国已上 市进口原 研药	imatinib	Glivec Gleevec	Ph ⁺ 慢性髓性白血病 Ph ⁺ 急性淋巴细胞白血病、恶性胃肠道间质瘤	2002	Novartis
	sorafenib	Nexavar	非选择性肝细胞癌、晚期肾细胞癌、甲状腺癌	2006	Bayer
	sunitinib	Sutent	不能手术的晚期肾细胞癌 胃肠间质瘤二线用药 不可切除的,转移性高分化进展期胰腺神经内分泌 瘤成年患者	2007	Pfizer
	dasatinib	Sprycel	慢性髓细胞样白血病二线用药、 Ph ⁺ 急性淋巴细胞性白血病二线用药	2011	Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

续表2

类型	通用名	商品名	适应证	上市时间/年	上市许可持有人
我国已上 市进口原 研药	axitinib	Inlyta	进展期肾细胞癌成人患者二线用药	2015	Pfizer
	pazopanib	Votrient	晚期肾细胞癌、晚期软组织肉瘤	2017	Novartis
	nintedanib	Ofev	非小细胞肺癌	2017	Boehringer Ingelheim
	lenvatinib	Lenvima	未接受过全身系统治疗的不可切除的肝细胞癌患者	2018	Eisai Europe
	nilotinib	Tasigna	慢性髓性白血病二线用药		Novartis
	ponatinib	Iclusig	急性淋巴细胞白血病、慢性髓性白血病		Ariad Pharmaceuticals
	midostaurin	Rydapt	FLT3 突变的急性髓性白血病		Novartis
	regorafenib	Stivarga	转移性结直肠癌、晚期胃肠道间质瘤、肝细胞癌		Bayer
我国未上市原研药	erdafitinib	Balversa	局部晚期或转移性尿路上皮癌的成年患者		Janssen Biotec
1478.91 = 3	avapritinib	Ayvakit	不可切除或转移性胃肠道间质瘤		Blueprint Medicines
	ripretinib	Qinlock	不可切除或转移性胃肠道间质瘤四线用药		Deciphera Pharmaceuticals
	neratinib	Nerlynx	HER2 阳性乳腺癌		Puma Biotech
	cabozantinib	Cabometyx	晚期肾细胞癌、肝细胞癌、分化型甲状腺癌		Exelixis
我国已上	apatinib	艾坦	晚期胃腺癌或胃-食管结合部腺癌三线用药	2014	江苏恒瑞医药
市创新药	anlotinib	福可维	非小细胞肺癌	2018	正大天晴药业

注:上述信息主要来源于 U.S. FDA Drugs Database,原国家食品药品监督管理总局《中国上市药品目录集》;上市时间为中国上市时间,数据更新日期至 2022 年 12 月 31 日; Ph^{+} :费城染色体阳性;FLT3:Fms 样酪氨酸激酶 3 基因;HER2:人表皮生长因子受体 2

尽管 PDGF/PDGFR 过度激活是神经胶质瘤和前列腺癌的显著特点之一,但 TKIs 应用于这 2 种疾病在临床上暂未展现出预期的效果 ^[5]。此外,新的临床研究也在不断进行,主要将治疗领域向各类软

组织肉瘤拓展,近3年更新的部分PDGFR抑制剂单独用药治疗各类肿瘤的临床试验进展如表3所示。其中,索拉菲尼(sorafenib)用于治疗韧带样型纤维瘤病已经进入Ⅲ期临床试验。

表 3 2020—2022 年更新的部分 PDGFR 抑制剂肿瘤治疗临床试验进展 Table 3 Updated clinical trials of some PDGFR inhibitors to treat tumors (2020–2022)

	•		
通用名		临床阶段	临床登记编号
nilotinib	神经胶质瘤	Ⅱ期	NCT01140568
pazopanib	晚期/转移性脂肪肉瘤	Ⅱ期	NCT01692496
	进行性硬纤维瘤	Ⅱ期	NCT01876082
regorafenib	肝细胞癌	Ⅱ期	NCT04476329
nintedanib	髓甲状腺癌、分化型甲状腺癌	Ⅱ期	NCT01788982
	晚期食管胃癌	Ⅱ期	NCT02234596
chiauranib	卵巢癌	Ⅰ/Ⅱ期	NCT03166891
sorafenib	韧带样型纤维瘤病	Ⅲ期	NCT02066181
anlotinib	局部晚期,不能切除或转移性脊索瘤	Ⅱ期	NCT04042597
	软组织肉瘤	Ⅱ期	NCT03815474
	软组织肉瘤	Ⅱ期	NCT03890068
	复发性胶质母细胞瘤	Ⅰ/Ⅱ 期	NCT04004975

注:上述信息来源于 ClinicalTrials.gov,数据更新日期至 2022 年 12 月 31 日,己撤回或状态不明的项目未纳入统计

4.3 联合用药

并非所有类型的肿瘤细胞均表达 PDGFR, TKIs 无法直接抑制 PDGFR 阴性的恶性肿瘤细胞的增殖 和转化。TKIs 单独用药在临床上具有诸多限制,但与其他抗肿瘤药物的联合使用在多种肿瘤的治疗中

展现出了较大的潜力,近3年更新的部分PDGFR 抑制剂联合其他方法治疗各类肿瘤的临床试验进展如表4所示。尼达尼布(nintedanib)/培美曲塞(pemetrexed)/顺铂(cisplatin)治疗上皮样恶性间皮瘤,已完成了随机双盲Ⅲ期临床试验^[42]。近2

年开展的临床试验尤其集中于 TKIs 与靶向程序性死 亡受体 1 (programmed cell death protein 1, PD-1)/程序性死亡配体 1 (programmed cell death 1 ligand 1, PD-L1)的免疫检查点抑制剂联合用药,其中索拉菲尼 (sorafenib)联合 PD-1 治疗晚期肝癌已进

入Ⅲ期临床试验。值得注意的是,肿瘤微环境中各类细胞的相互作用十分复杂,抑制肿瘤基质细胞的PDGFR 通路在不同类型肿瘤的不同发展阶段可能产生完全不同的效果,因此在选择联合用药方式时必须谨慎考虑^[5]。

表 4 2020—2022 年更新的部分 PDGFR 抑制剂联合其他方式治疗肿瘤的临床试验进展

Table 4 Updated clinical trials of some PDGFR inhibitors combined with other approaches to treat tumors (2020–2022)

试验进度	TKIs	联合用药	疾病	临床阶段	临床登记编号
己结束	imatinib	panitumumab	结直肠肿瘤、结直肠癌	I / II期	NCT00867334
		letrozole	乳腺癌(解剖学IV期乳腺癌 AJCCv8、雌激素受体阳性 /KIT 阳性 /PDGFR 阳性 /孕激素受体阳性 / 绝经后乳腺癌、预后IV期乳腺癌 AJCC v8)	Π期	NCT00338728
	anlotinib	免疫检查点抑制剂	非小细胞肺癌	Ⅰ/Ⅱ期	NCT04670107
	sorafenib	cisplatin+capecitabine	晚期胃癌	I / II期	NCT00565370
		pembrolizumab	Ⅲ期黑色素瘤	Ⅱ期	NCT04207086
			晚期实体瘤(三阴性乳腺癌、卵巢癌、胃癌、结直肠癌、恶性胶质瘤、胆道癌、胰腺癌)	Ⅱ期	NCT03797326
			原发性肝恶性肿瘤、胆管细胞癌	Ⅱ期	NCT03895970
	lenvatinib	toripalimab	肝细胞癌	Ⅱ期	NCT04368078
			晚期胆管癌	Ⅱ期	NCT04211168
		camrelizumab	肝细胞癌	I / II期	NCT04443309
		everolimus+部分或根治性细胞减少性肾切除术	肾细胞癌	I期	NCT03324373
	sorafenib	PD-1	晚期肝癌	Ⅲ期	NCT04163237
	cabozantinib	atezolizumab	晚期/进展性内分泌系统瘤	Ⅱ期	NCT04400474
	cediranib	olaparib + durvalumab	结直肠癌、胰腺癌、平滑肌肉瘤	Ⅱ期	NCT03851614
	dasatinib	temsirolimus+cyclophosphamide	晚期、复发性或难治性实体瘤患者	I期	NCT02389309
正在招募	nintedanib	pembrolizumab	晚期实体瘤	I期	NCT02856425
	pazopanib	durvalumab	转移性软组织肉瘤	Ⅱ期	NCT03798106
	axitinib	nivolumab	抗 PD-1 难治性晚期黑色素瘤	Ⅱ期	NCT04493203
	famitinib	SHR6390	晚期和转移性乳腺癌	Ⅱ期	NCT04733417
	regorafenib	PD-1 抑制剂	肝细胞癌二线治疗	Ⅱ期	NCT05048017
	anlotinib	化疗和辅助治疗	Ⅱ期乳腺癌	Ⅱ期	NCT05558722
		penpulimab	晚期非小细胞肺癌	Ⅱ期	NCT05460481
		fulvestrant	女性乳腺肿瘤	II期	NCT05075512
		铂类药物 /gemcitabine	晚期尿路上皮癌一线治疗	Ⅱ期	NCT05030077
		olaparib (减量)	铂敏感复发性卵巢癌	Ⅱ期	NCT04566952
		temozolomide	STUPP 方案治疗后首次复发或进展的胶质母细胞瘤	Ⅱ期	NCT04547855
		铂类药物 /pemetrexed	T790M 阴性非小细胞肺癌、转移性肺癌	Ⅰ/Ⅱ期	NCT03706287

注:上述信息来源于 ClinicalTrials.gov,数据更新日期至 2022 年 12 月 31 日,已撤回或状态不明的项目未纳入统计; TKIs: 酪氨酸激酶抑制剂类; KIT: kit 原癌基因受体酪氨酸激酶; PDGFR: 血小板衍生生长因子受体;

5 结语

PDGF/PDGFR 与肿瘤中各种类型细胞的生理病理过程均有着密切而复杂的关系,对于肿瘤微环境中的基质细胞,PDGF/PDGFR 的表达有可能促进肿

瘤的增殖和转移,也有可能抑制疾病发展。需要进一步有特异性、针对性地阐明 PDGF/PDGFR 在微环境不同类型细胞中的作用以及对肿瘤发生发展的影响。拓宽已上市药物的应用范围、继续开发针对

PDGF/PDGFR 的特异性抑制剂或抗体是目前仍需要

解决的问题。

[参考文献]

- [1] Siegel R L, Miller K D, Jemal A. Cancer statistics, 2020[J]. *CA Cancer J Clin*, 2020, 70(1): 7–30.
- [2] Kazlauskas A. PDGFs and their receptors[J]. Gene, 2017, 614: 1–7. DOI: 10.1016/j.gene.2017.03.003.
- Stroobant P, Waterfield M D. Purification and properties of porcine platelet-derived growth factor[J]. *EMBO J*, 1984, 3(12): 2963–2967.
- [4] Montor W R, Salas A R O S E, Melo F H M. Receptor tyrosine kinases and downstream pathways as druggable targets for cancer treatment: the current arsenal of inhibitors[J]. *Mol Cancer*, 2018, 17(1): 55. DOI: 10.1186/s12943-018-0792-2.
- [5] Papadopoulos N, Lennartsson J. The PDGF/PDGFR pathway as a drug target[J]. *Mol Aspects Med*, 2018, 62: 75–88. DOI: 10.1016/ j.mam.2017.11.007.
- [6] Weissmueller S, Manchado E, Saborowski M, et al. Mutant p53 drives pancreatic cancer metastasis through cell-autonomous PDGF receptor β signaling[J]. Cell, 2014, 157(2): 382–394.
- [7] Kuo T L, Cheng K H, Shan Y S, et al. β-Catenin-activated autocrine PDGF/Src signaling is a therapeutic target in pancreatic cancer[J]. Theranostics, 2019, 9(2): 324–336.
- [8] Du Z, Lovly C M. Mechanisms of receptor tyrosine kinase activation in cancer[J]. *Mol Cancer*, 2018, 17(1): 58. DOI: 10.1186/s12943-018-0782-4.
- [9] AACR Project GENIE Consortium. AACR Project GENIE: powering precision medicine through an international consortium[J]. *Cancer Discov*, 2017, 7(8): 818–831.
- [10] Liu K W, Hu B, Cheng S Y. Platelet-derived growth factor receptor alpha in glioma: a bad seed[J]. *Chin J Cancer*, 2011, 30(9): 590–602.
- [11] Heinrich M C, Corless C L, Duensing A, et al. PDGFRA activating mutations in gastrointestinal stromal tumors[J]. Science, 2003, 299(5607): 708–710.
- [12] Sirvent N, Maire G, Pedeutour F. Genetics of dermatofibrosarcoma protuberans family of tumors: from ring chromosomes to tyrosine kinase inhibitor treatment[J]. Genes Chromosomes Cancer, 2003, 37(1): 1–19.
- [13] Otaka Y, Rokudai S, Kaira K, et al. STXBP4 drives tumor growth and is associated with poor prognosis through PDGF receptor signaling in lung squamous cell carcinoma[J]. Clin Cancer Res, 2017, 23(13):

- 3442-3452.
- [14] Wu L M N, Deng Y, Wang J, et al. Programming of schwann cells by Lats1/2-TAZ/YAP signaling drives malignant peripheral nerve sheath tumorigenesis[J]. Cancer Cell, 2018, 33(2): 292–308.
- [15] Cortez E, Gladh H, Braun S, et al. Functional malignant cell heterogeneity in pancreatic neuroendocrine tumors revealed by targeting of PDGF-DD[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2016, 113(7): E864–E873.
- [16] Rahme G J, Zhang Z, Young A L, *et al.* PDGF engages an E2F-USP1 signaling pathway to support ID2-mediated survival of proneural glioma cells[J]. *Cancer Res*, 2016, 76(10): 2964–2976.
- [17] Jechlinger M, Sommer A, Moriggl R, *et al.* Autocrine PDGFR signaling promotes mammary cancer metastasis[J]. *J Clin Invest*, 2006, 116(6): 1561–1570.
- [18] Krenzlin H, Behera P, Lorenz V, *et al.* Cytomegalovirus promotes murine glioblastoma growth via pericyte recruitment and angiogenesis[J]. *J Clin Invest*, 2019, 129(4): 1671–1683.
- [19] Hosaka K, Yang Y, Seki T, *et al.* Pericyte-fibroblast transition promotes tumor growth and metastasis[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016, 113(38): E5618–E5627.
- [20] Liu T, Ma W, Xu H, et al. PDGF-mediated mesenchymal transformation renders endothelial resistance to anti-VEGF treatment in glioblastoma[J]. Nat Commun, 2018, 9(1): 3439. DOI: 10.1038/ s41467-018-05982-z.
- [21] Thijssen V L, Paulis Y W, Nowak-Sliwinska P, et al. Targeting PDGF-mediated recruitment of pericytes blocks vascular mimicry and tumor growth[J]. J Pathol, 2018, 246(4): 447–458.
- [22] Jain R K. Antiangiogenesis strategies revisited: from starving tumors to alleviating hypoxia[J]. *Cancer Cell*, 2014, 26(5): 605–622.
- [23] Jain R K. Normalization of tumor vasculature: an emerging concept in antiangiogenic therapy[J]. *Science*, 2005, 307(5706): 58–62.
- [24] Carmeliet P, Jain R K. Principles and mechanisms of vessel normalization for cancer and other angiogenic diseases[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2011, 10(6): 417–427.
- [25] Jain R K. Normalizing tumor vasculature with anti-angiogenic therapy: a new paradigm for combination therapy[J]. *Nat Med*, 2001,



- 7(9): 987-989.
- [26] Hosaka K, Yang Y, Seki T, et al. Tumour PDGF-BB expression levels determine dual effects of anti-PDGF drugs on vascular remodelling and metastasis[J]. Nat Commun, 2013, 4: 2129. DOI: 10.1038/ncomms3129.
- [27] McCarty M F, Somcio R J, Stoeltzing O, et al. Overexpression of PDGF-BB decreases colorectal and pancreatic cancer growth by increasing tumor pericyte content[J]. J Clin Invest, 2007, 117(8): 2114–2122.
- [28] Tsioumpekou M, Cunha S I, Ma H, *et al.* Specific targeting of PDGFRβ in the stroma inhibits growth and angiogenesis in tumors with high PDGF-BB expression[J]. *Theranostics*, 2020, 10(3): 1122–1135.
- [29] Cadamuro M, Nardo G, Indraccolo S, et al. Platelet-derived growth factor-D and Rho GTPases regulate recruitment of cancer-associated fibroblasts in cholangiocarcinoma[J]. Hepatology, 2013, 58(3): 1042– 1053.
- [30] Sakamoto A, Kunou S, Shimada K, et al. Pyruvate secreted from patient-derived cancer-associated fibroblasts supports survival of primary lymphoma cells[J]. Cancer Sci, 2019, 110(1): 269–278.
- [31] Herrera A, Herrera M, Guerra-Perez N, et al. Endothelial cell activation on 3D-matrices derived from PDGF-BB-stimulated fibroblasts is mediated by Snail1[J]. Oncogenesis, 2018, 7(9): 76. DOI: 10.1038/s41389-018-0085-z.
- [32] Liu C, Zhang Y, Lim S, *et al*. A zebrafish model discovers a novel mechanism of stromal fibroblast-mediated cancer metastasis[J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(16): 4769–4779.
- [33] Primac I, Maquoi E, Blacher S, et al. Stromal integrin α11 regulates PDGFR-β signaling and promotes breast cancer progression[J]. J Clin Invest, 2019, 129(11): 4609–4628.
- [34] Neri S, Miyashita T, Hashimoto H, *et al.* Fibroblast-led cancer cell invasion is activated by epithelial-mesenchymal transition through platelet-derived growth factor BB secretion of lung

- adenocarcinoma[J]. Cancer Lett, 2017, 395: 20–30. DOI: 10.1016/j. canlet.2017.02.026.
- [35] Cadamuro M, Brivio S, Mertens J, et al. Platelet-derived growth factor-D enables liver myofibroblasts to promote tumor lymphangiogenesis in cholangiocarcinoma[J]. J Hepatol, 2019, 70(4): 700-709.
- [36] DeNardo D G, Ruffell B. Macrophages as regulators of tumour immunity and immunotherapy[J]. *Nat Rev Immunol*, 2019, 19(6): 369–382.
- [37] Yang Y, Andersson P, Hosaka K, et al. The PDGF-BB-SOX7 axis-modulated IL-33 in pericytes and stromal cells promotes metastasis through tumour-associated macrophages[J]. Nat Commun, 2016, 7: 11385. DOI: 10.1038/ncomms11385.
- [38] Hsu Y L, Yen M C, Chang W A, et al. CXCL17-derived CD11b⁺Gr-1⁺ myeloid-derived suppressor cells contribute to lung metastasis of breast cancer through platelet-derived growth factor-BB[J]. Breast Cancer Res, 2019, 21(1): 23. DOI: 10.1186/s13058-019-1114-3.
- [39] Barrow A D, Edeling M A, Trifonov V, et al. Natural killer cells control tumor growth by sensing a growth factor[J]. Cell, 2018, 172(3): 534–548.e19.
- [40] Florou V, Trent J C, Wilky B A. Precision medicine in gastrointestinal stromal tumors[J]. *Discov Med*, 2019, 28(155): 267–276.
- [41] Smith B D, Kaufman M D, Lu W P, et al. Ripretinib (DCC-2618) is a switch control kinase inhibitor of a broad spectrum of oncogenic and drug-resistant KIT and PDGFRA variants[J]. Cancer Cell, 2019, 35(5): 738–751.e9.
- [42] Scagliotti G V, Gaafar R, Nowak A K, et al. Nintedanib in combination with pemetrexed and cisplatin for chemotherapy-naive patients with advanced malignant pleural mesothelioma (LUME-Meso): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial[J]. Lancet Respir Med, 2019, 7(7): 569–580.



[专家介绍]何朝勇:博士,特聘研究员,博士生导师。2016年以特聘研究员引进中国药科大学,现就职于药学院。2005年获中国协和医科大学药理学博士学位,2005—2008年在北京大学基础医学院药理学系任讲师,2008—2011年在美国俄克拉荷马大学医学院医学系进行博士后研究,2011年起在美国俄克拉荷马医学研究所免疫学和肿瘤生物学系、心血管生物学系任研究科学家。现为美国科学促进会、美国实验病理学会、中国药理学会和中国药学会等学会会员。同时担任 European Journal of Pharmacology,Diabetes & Metabolism,Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology,Diabetes,Obesity and Metabolism等多个 SCI 收录杂志特约审稿人。近5年来在国际权威期刊如 Nature Communications,Diabetes,Circulation Research,Autophagy,American Journal of Pathology 等杂志发表论文多篇。