

· 前沿与进展 ·

ADVANCES IN  
PHARMACEUTICAL SCIENCES



## 肿瘤靶向药物的分类与研究进展

叶佳丹<sup>1</sup>, 余克富<sup>2</sup>, 朱斌<sup>2</sup>, 司延斌<sup>2</sup>, 赵志刚<sup>2\*</sup>

(1. 首都医科大学药学院, 北京 100069; 2. 首都医科大学附属北京天坛医院药学部, 北京 100050)

**[摘要]** 随着分子生物学的发展, 肿瘤靶向药物逐渐成为肿瘤治疗的研究热点, 越来越多的靶向药物进入临床。肿瘤靶向药物主要分为单克隆抗体以及单或多靶点小分子抑制剂两大类。综述肺癌、乳腺癌及结肠直肠癌等常见肿瘤中各类靶向药物的分类及其特点, 以探讨抗肿瘤药物的研究进展, 并比较中国和美国靶向药物的批准情况和适应证差异。

**[关键词]** 肿瘤靶向药物; 抗体; 小分子化合物

**[中图分类号]** R979.1

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1001-5094 (2018) 05-0351-08

## Classification and Research Progress of Targeted Anti-tumor Drugs

YE Jiadan<sup>1</sup>, YU Kefu<sup>2</sup>, ZHU Bin<sup>2</sup>, SI Yanbin<sup>2</sup>, ZHAO Zhigang<sup>2</sup>

(1. School of Pharmaceutical Sciences, Capital Medical University, Beijing 100069, China; 2. Department of Pharmacy, Beijing Tian Tan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China)

**[Abstract]** With the progress of molecular biology, targeted tumor therapy has become a hot research topic in cancer treatment, with increased number of targeted drugs entering clinical trials. According to their nature, targeted drugs can be mainly grouped into two categories: monoclonal antibody and single targeted or multi-targeted small molecule inhibitors. This article summarizes the classification and characteristics of various targeted drugs for common tumors such as lung cancer, breast cancer and colorectal cancer, explores the research progresses of anti-tumor drugs and compares the approval status and indications of targeted drugs between China and the United States.

**[Key words]** tumor targeting drug; antibody; small molecule compound

传统的肿瘤治疗包括手术、放射治疗和细胞毒性药物治疗, 但治疗效果并不尽如人意。近年来, 随着肿瘤生物学及相关学科的发展, 有观点认为细胞癌变原因之一是细胞信号转导通路的失调, 从而导致细胞的无限增殖。这导致了抗肿瘤药物研发理念的转变: 抗肿瘤药物研发焦点正在从传统的细胞毒性药物转向可对肿瘤细胞内异常信号系统靶点发挥作用的特异性的抗肿瘤药物, 即肿瘤靶向药物。1997年美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 批准了第1个靶向肿瘤药物利妥昔单抗 (Rituxan), 肿瘤治疗从此开启了崭新的时代。截至2017年底, FDA

共批准了近80种靶向药物。靶向药物因其针对的靶点在肿瘤细胞上高表达和特异性表达, 而在正常组织细胞低表达或不表达, 因此相对于传统的细胞毒性药物, 其不良反应相对较少, 抗肿瘤疗效相对较高。本文总结了肿瘤靶向药物的特点及研究进展, 比较中国和美国靶向药物的批准情况和适应证差异。

### 1 靶向药物

在细胞分子水平上, 以已经明确的致癌位点 (该位点是肿瘤细胞内部的一个蛋白分子或一个基因片段) 为靶点来设计相应的药物, 药物进入人体后特异地选择致癌位点结合而后发生作用, 造成肿瘤细胞的特异性死亡, 但不影响肿瘤周围的正常组织细胞, 这种药物即为靶向药物。不同于传统抗癌药物——细胞毒性药物, 分子靶向药物以肿瘤细胞的特性改变为作用靶点,

**接受日期:** 2018-01-04

**\*通讯作者:** 赵志刚, 主任药师, 教授, 博士生导师;

**研究方向:** 医院药学管理和临床药学的研究;

**Tel:** 010-67098036; **E-mail:** 1022zzg@sina.com

不仅可发挥更强的抗肿瘤活性, 同时还可减少对正常细胞的毒副作用<sup>[1]</sup>。靶向药物不良反应小、疗效显著, 大大改善了患者生存质量, 也创造了巨大的市场机会。

靶向药物分为抗体药物(大分子)和激酶抑制剂(小分子)<sup>[2]</sup>。靶向药物的抗肿瘤机制主要表现在2个方面: 1) 阻止信号分子和受体的结合; 2) 抑制激酶的催化过程。单抗类就是针对前者, 而小分子类作用的即为后者。因此, 小分子靶向药均称为激酶抑制剂。从相对分子质量上来说, 抗体是一种蛋白质, 而小分子药物是一种有机小分子。二者体积和相对分子质量上有差别。有的小分子药物和抗体类药物针对的是同一个靶点, 但它们的作用机制不同。比如吉非替尼和爱必妥单抗均是抑制癌细胞的表皮生长因子受体(epithelial growth factor receptor, EGFR)。EGFR与很多受体一样, 都是由细胞外和细胞内的两部分组成, 中间被一段跨膜蛋白连接起来, 细胞外部分是和表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)结合的部位; 细胞内是一个激酶, 当细胞外部位和EGF结合之后, 激酶就进行催化加磷酸反应, 激活相应的细胞代谢过程, 对于EGFR来说就是刺激细胞分裂。同时小分子靶向药物相对分子质量小, 可口服给药, 生产成本低廉, 但是半衰期短, 需每天服用; 而大分子药物对肿瘤位点的靶向性强,

半衰期长, 一般1~4周给药1次<sup>[3]</sup>。

## 2 针对不同肿瘤的靶向药物分类

### 2.1 肺癌

原发性支气管癌(primary bronchogenic carcinoma)简称肺癌, 是起源自支气管黏膜或腺体的恶性肿瘤。我国2015年的流行病学调查显示, 肺癌已经是发病率最高的癌症且是导致癌症死亡的主要原因<sup>[4]</sup>, 并且由于很多患者确诊时已经是中晚期, 导致肺癌预后极差<sup>[5]</sup>。

靶向药物的出现为肺癌的临床治疗提供了新思路。肺癌的治疗靶点主要有2类: 一是EGFR, 以吉非替尼、厄洛替尼为代表; 另一类是间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK), 如克唑替尼、色瑞替尼等。其中艾乐替尼和奥希替尼是2015年于美国上市的新品种。目前, 在我国上市的品种有原研进口的吉非替尼、厄罗替尼和奥希替尼, 及我国自主研发的埃克替尼。其中奥希替尼是肺癌靶向的第3代靶向制剂, 能透过血-脑脊液屏障, 同时也能解决前面几代药物的耐药问题。FDA授予奥希替尼用于一线治疗转移性EGFR突变阳性非小细胞肺癌患者“突破性疗法”称号。肺癌常见靶向药物如表1所示。

表1 肺癌常用靶向药物、靶点及其在中国的上市情况

Table 1 Commonly used targeted drugs for lung cancer, their targets and listing in China

通用名/代号	英文名	靶点	是否已在中国上市	开发公司
吉非替尼	gefitinib	EGFR (HER1/ERBB1)	是	阿斯利康
厄洛替尼	erlotinib	EGFR (HER1/ERBB1)	是	罗氏
奥希替尼	osimertinib	EGFR (HER1/ERBB1)	是	阿斯利康
耐昔妥单抗	necitumumab	EGFR (HER1/ERBB1)	否	礼来
阿法替尼	afatinib	EGFR (HER1/ERBB1), HER2	否	勃林格殷格翰
赛立替尼	ceritinib	ALK	否	诺华
艾乐替尼	alectinib	ALK	否	罗氏
克唑替尼	crizotinib	ALK, MET, ROS1	是	辉瑞
纳武单抗	nivolumab	PD-1	否	百时美施贵宝
派姆单抗	pembrolizumab	PD-1	否	默沙东
雷莫芦单抗	ramucirumab	VEGFR2	否	礼来

### 2.2 乳腺癌

乳腺癌(breast cancer, BC)主要发生自乳腺上皮或导管上皮, 北美、北欧属于高发地区, 目前其发病率越来越趋于年轻化<sup>[6]</sup>。我国京津沪及其他沿海城市为乳腺癌高发区, 主要发生于女性, 男性约占1%。目前, 用于乳腺癌分子靶向治疗的药物包括以人表皮生长因

子受体2(HER2)为靶点的拉帕替尼、以雷帕霉素靶蛋白(mTOR)为靶点的依维莫司, 以及2015年上市的全局首个CDK4/6激酶抑制剂帕博西林。前2个药物已在国内进口上市, 后者尚未在国内上市。目前, 乳腺癌常用靶向药物如表2所示。

表2 乳腺癌常用靶向药物、靶点及其在中国的上市情况

Table 2 Commonly used targeted drugs for breast cancer, their targets and listing in China

通用名/代号	英文名	靶点	是否已在中国上市	开发公司
贝伐珠单抗	bevacizumab	VEGF	是	罗氏
帕博西林	palbociclib	CDK4, CDK6	否	辉瑞
T-DM1	ado-trastuzumab emtansine	HER2 (EFBB2/neu)	否	罗氏
帕妥珠单抗	pertuzumab	HER2 (EFBB2/neu)	否	罗氏
曲妥珠单抗	trastuzumab	HER2 (EFBB2/neu)	是	罗氏
拉帕替尼	lapatinib	HER2 (EFBB2/neu), EGFR (HER1/ERBB1)	是	葛兰素史克
依维莫司	everolimus	mTOR	是	诺华

### 2.3 结直肠癌

结直肠癌 (colorectal cancer) 是胃肠道常见的恶性肿瘤, 分为结肠癌 (colon cancer) 和直肠癌 (rectal cancer), 发病率高; 癌变部位包括盲肠、结肠各部、直肠等; 多见于中老年人, 30~70 岁占绝大多数, 男性多于女性。治疗结直肠癌的分子靶向药物的靶点比较

多, 如 EGFR、血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)、KIT 基因等, 而目前在中国上市的结直肠癌靶向药物只有西妥昔单抗和贝伐珠单抗, 西妥昔单抗主要的适应证就是结直肠癌。目前, 结直肠癌常用靶向药物如表 3 所示。

表3 结直肠癌常用靶向药物、靶点及其在中国的上市情况

Table 3 Commonly used targeted drugs for colorectal cancer, their targets and listing in China

通用名	英文名	靶点	是否已在中国上市	开发公司
西妥昔单抗	cetuximab	EGFR (Her1/ErbB1)	是	默克
帕尼单抗	panitumumab	EGFR (Her1/ErbB1)	否	安进
瑞格非尼	regorafenib	KIT, PDGFR $\beta$ , RAF, RET, VEGFR1/2/3	否	拜耳
阿柏西普	ziv-aflibercept	VEGFA/B, PlGF	否	赛诺菲
雷莫芦单抗	ramucirumab	VEGFR2	否	礼来
贝伐珠单抗	bevacizumab	VEGFR2	是	罗氏

### 2.4 白血病

白血病 (leukemia) 是造血系统的恶性肿瘤, 表现为白血病细胞在骨髓或其他造血组织中的恶性增生, 可能浸润体内各个器官和组织, 损伤各个脏器的功能, 常有贫血、发热、感染、出血以及肝、脾、淋巴结不

同程度肿大等症状和体征。其靶向药物的靶点主要有 ABL、CD20 (一种 B 细胞分化抗原)、BCL2。目前在中国上市的药物较少, 有伊马替尼、尼洛替尼等。白血病常用靶向药物如表 4 所示。

表4 白血病常用靶向药物、靶点及其在中国的上市情况

Table 4 Commonly used targeted drugs for leukemia, their targets and listing in China

通用名/代号	英文名	靶点	是否已在中国上市	开发公司
伊马替尼	imatinib	KIT, PDGFR, ABL	是	诺华
尼洛替尼	nilotinib	ABL	是	诺华
达沙替尼	dasatinib	ABL	是	百时美施贵宝
博舒替尼	bosutinib	ABL	否	惠氏
普纳替尼	ponatinib	ABL, FGFR1-3, FLT3, VEGFR2	否	大家制药
依鲁替尼	ibrutinib	BTK	是	Pharmacyclics
奥滨尤妥珠单抗	obinutuzumab	CD20	否	罗氏
奥法木单抗	ofatumumab	CD20	否	阿斯利康
利妥昔单抗	rituximab	CD20	是	罗氏
阿仑单抗	alemtuzumab	CD52	否	赛诺菲
口服激酶抑制剂	idelalisib	PI3K $\delta$	否	吉利德科学
双特异性抗体	blinatumomab	CD19, CD3	否	安进
ABT-199	venetoclax	BCL2	否	艾伯维

## 2.5 淋巴瘤

淋巴瘤 (lymphoma) 分为霍奇金淋巴瘤 (HL) 和非霍奇金淋巴瘤 (NHL) 两大类, 主要表现为无痛性的淋巴结肿大, 可伴有肝脾肿大、发热、盗汗等, 全身各组织器官均可受累。其靶向药物大多以单抗类药物为主, 但大部分未在中国上市, 依鲁替尼在 2017 年

8 月被国家食品药品监督管理局 (China Food and Drug Administration, CFDA) 批准在中国上市, 其靶点为 Bruton 酪氨酸激酶 (Bruton's tyrosine kinase, BTK)。淋巴瘤常用靶向药物如表 5 所示。

表 5 淋巴瘤常用靶向药物、位点及其在中国的上市情况

Table 5 Commonly used targeted drugs for lymphoma, their targets and listing in China

通用名	英文名	靶点	是否已在中国上市	开发公司
依布替尼	ibrutinib	BTK	是	Pharmacyclics
替伊莫单抗	ibritumomab tiuxetan	CD20	否	光谱
利妥昔单抗	rituximab	CD20	是	罗氏
托西莫单抗	tositumomab	CD20	否	葛兰素史克
奥滨尤妥珠单抗	obinutuzumab	CD20	否	罗氏
本妥昔单抗	brentuximab vedotin	CD30	否	武田制药
贝利司他	belinostat	HDAC	否	光谱
罗米地辛	romidepsin	HDAC	否	Gloucester
伏立诺他	vorinostat	HDAC	否	默克
口服激酶抑制剂	idelalisib	PI3K $\delta$	否	吉利德科学
纳武单抗	nivolumab	PD-1	否	百时美施贵宝
硼替佐米	bortezomib	Proteasome	是	强生

## 2.6 黑色素瘤

恶性黑色素瘤 (malignant melanoma, MM) 是来源于黑色素细胞的一类恶性肿瘤, 常见于皮肤, 亦可发生在黏膜等部位<sup>[7]</sup>, 是发病率增长最快的肿瘤之一<sup>[8]</sup>。

黑色素瘤的靶向药物不是太多, 且大多未在中国上市, 其中维罗非尼在 2017 年被 CFDA 批准上市, 其靶点为 BRAF (v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1)。常见的黑色素瘤的靶向药物如表 6 所示。

表 6 黑色素瘤常用靶向药物、位点及其在中国的上市情况

Table 6 Commonly used targeted drugs for malignant melanoma, their targets and listing in China

通用名	英文名	靶点	是否已在中国上市	开发公司
纳武单抗	nivolumab	PD-1	否	百时美施贵宝
派姆单抗	pembrolizumab	PD-1	否	默沙东
伊普利姆玛	ipilimumab	CTLA-4	否	百时美施贵宝
维罗非尼	vemurafenib	BRAF	是	罗氏
达拉菲尼	dabrafenib	BRAF	否	葛兰素史克
曲美替尼	trametinib	MEK	否	葛兰素史克
卡比替尼	cobimetinib	MEK	否	罗氏

## 2.7 肾癌

肾细胞癌 (renal cell carcinoma, RCC) 简称肾癌, 是最常见的肾实质恶性肿瘤, 约占成人恶性肿瘤的 2%~3%<sup>[9]</sup>。RCC 早期症状不明显, 患者常在体检或其他疾病检查时发现。肾癌起源于肾小管上皮细胞, 病理分型为肾透明细胞癌 (80%~90%)、乳头状肾细胞癌或称为嗜色细胞癌 (10%~15%)、嫌色细胞癌 (4%~5%)、Bellini 集合管癌、肾髓质癌、Xp11.2 易位性癌、神经母细胞瘤相关性肾细胞癌、黏液性小管状及梭形肾细胞癌和未分类肾细胞癌<sup>[10]</sup>。索拉非尼是 FDA 批准的第 1 个

用于治疗肾癌分子靶向药物, 此后 FDA 又陆续批准了其他品种。帕唑帕尼除了可以治疗肾癌, 还可以用于进展期软组织肉瘤的治疗。目前, 在中国获批进口的有索拉非尼、舒尼替尼、依维莫司和阿昔替尼。肾癌常用靶向药物如表 7 所示。

## 2.8 胃癌和胃肠道间质瘤

胃癌 (gastric cancer) 是全球常见的一种胃肠道恶性肿瘤, 预后较差, 我国胃癌的发病率和病死率分别占全球 183 个国家中的第 5 位和第 6 位<sup>[11]</sup>。全国男性胃癌发病率位于所有恶性肿瘤的第 2 位, 女性位于第 4

位<sup>[12]</sup>。胃肠道间质瘤 (gastrointestinal stromal tumors) 可发生在消化道的任何部位, 多见于胃和小肠<sup>[13]</sup>。多数胃肠道间质瘤患者有进食后腹胀、腹部不适、便血等消化道症状<sup>[14]</sup>。伊马替尼除了是白血病的一线用药,

也可以治疗胃肠道间质瘤; 而舒尼替尼和瑞戈非尼属于多靶点药物。目前, 舒尼替尼和伊马替尼已在中国上市, 胃癌靶向药物如表 8 所示。

表 7 肾癌常用靶向药物、位点及其在中国的上市情况

Table 7 Commonly used targeted drugs for renal cell carcinoma, their targets and listing in China

通用名	英文名	靶点	是否已在中国上市	开发公司
纳武单抗	nivolumab	PD-1	否	百时美施贵宝
乐伐替尼	lenvatinib	VEGFR2	否	卫材
替西罗莫司	temsirolimus	mTOR	否	辉瑞
帕唑帕尼	pazopanib	VEGFR, PDGFR, KIT	否	葛兰素史克
索拉非尼	sorafenib	KIT, PDGFR, RAF, VEGFR	是	拜耳
舒尼替尼	sunitinib	PDGFR $\alpha/\beta$ , VEGFR1/2/3, KIT, FLT3, RET	是	辉瑞
阿昔替尼	axitinib	KIT, PDGFR $\beta$ , VEGFR1/2/3	是	辉瑞
依维莫司	everolimus	mTOR	是	诺华
卡博替尼	cabozantinib	FLT3, KIT, MET, RET, VEGFR2	否	益普生

表 8 胃癌和胃肠道间质瘤常用靶向药物, 位点及其在中国的上市情况

Table 8 Commonly used targeted drugs for gastric and gastrointestinal stromal tumors, their targets and listing in China

通用名	英文名	靶点	是否已在中国上市	开发公司
雷莫芦单抗	ramucirumab	VEGFR2	否	礼来
瑞格菲尼	regorafenib	KIT, PDGFR $\beta$ , RAF, RET, VEGFR1/2/3	否	拜耳
舒尼替尼	sunitinib	PDGFR $\alpha/\beta$ , KIT, FLT3, VEGFR1/2/3, RET	是	辉瑞
伊马替尼	imatinib	KIT, PDGFR	是	诺华

## 2.9 肝癌

我国是一个肝癌 (liver cancer) 大国, 这与我国肝炎病毒感染率高有极大联系<sup>[15]</sup>。目前, 原发性肝癌发病率和病死率分列我国癌症的第 4 位和第 3 位<sup>[16-17]</sup>。索拉非尼 (sorafenib, 拜耳公司) 是第 1 个亦是唯一的被多个国家批准可以用于治疗原发性肝癌的分子靶向药物, 靶点主要为 VEGFR、PDGFR、KIT 和 RAF。目前, 索拉非尼国内已有上市。

## 3 肿瘤靶向药物常见不良反应

分子靶向药物作用于肿瘤细胞特定的靶点, 因此相对于传统的细胞毒性药物, 其不良反应少且较轻, 但是靶向药物的靶点在正常组织也会表达, 所以靶向药物也会有一定的不良反应, 最常见的不良反应是全身反应, 即乏力、虚弱、发热寒战和关节肌肉痛<sup>[18-21]</sup>。

### 3.1 胃肠道反应

胃肠道不良反应主要为腹泻, 大多为轻中度<sup>[18-21]</sup>。呕吐常见, 常为轻中度, 患者常伴食欲不振、口腔溃疡<sup>[22]</sup>。严重者可出现脱水、恶心。腹泻原因主要为以

下 3 种: EGFR 在正常胃肠道黏膜过度表达, 可抑制氯分泌, 而 EGFR 抑制剂可能增加氯的分泌, 从而引起分泌性腹泻; 同时, 药物可直接损伤正常肠黏膜, 减少水分、电解质和其他物质的吸收而引起腹泻; 另外, 用药引起肠道菌群的变化同样可能导致腹泻。

### 3.2 皮肤毒性

皮疹、皮肤瘙痒为靶向药物常见的皮肤毒性, 还可能表现为红斑、干燥等; 中度皮肤反应可见脓疱性皮疹、多形性红斑等, 偶见荨麻疹外周水肿、手足综合征等<sup>[18-21]</sup>。

相关研究认为, 皮肤毒性与抑制 EGFR 有关<sup>[23]</sup>。EGFR 主要在表皮角质细胞中表达, 对表皮维持正常发育和生理功能起着重要的作用。EGFR 抑制剂通过增加转录激活因子的表达和信号转换, 引起基底角质细胞过早成熟分化和生长停滞的同时, 往往伴有中性粒细胞的释放。中性粒细胞释放的酶引起角质细胞凋亡, 已凋亡的细胞聚集在真皮下引起皮肤进一步损伤, 最终导致触痛、丘疹脓疱和甲沟炎等皮肤毒性。与此同时, 凋亡细胞的存在为细菌过度繁殖提供了条件, 加

重了炎症反应。因此, 建议靶向治疗患者用清水洗脸, 不用肥皂等碱性物品清洁皮肤, 减少刺激。

### 3.3 肝肾毒性

厄洛替尼、吉非替尼、伊马替尼、舒尼替尼等多数靶向药物是通过细胞色素通路在肝脏代谢, 因此均有一定的肝脏毒性, 主要表现为转氨酶升高、胆汁淤积和肝衰竭等, 具体机制尚不明确。

### 3.4 心血管毒性

靶向药物可能导致高血压、心动过速、心肌缺血、充血性心力衰竭等不良反应<sup>[24]</sup>。其中, 高血压是 VEGF/VEGFR 单克隆抗体最常见的不良反应, 尤其是贝伐珠单抗<sup>[25]</sup>, 但多为中轻度。可能是由于 VEGF 信号通路受到抑制所引起。VEGF 可诱导 NO 释放, 这与血管扩张有关<sup>[26]</sup>。抑制 VEGF 通路还可能与降低毛细血管密度有关, 引起外周循环阻力增大, 最终导致高血压<sup>[27]</sup>。

曲妥珠单抗诱导的心脏毒性可能与抑制 HER2 有关。HER2 对于维持正常心功能及正常心肌细胞的发育起着重要的作用。曲妥珠单抗可通过激活蛋白介导的线粒体凋亡途径来抑制线粒体功能, 而心肌细胞需要大量的腺嘌呤核苷三磷酸 (ATP) 来维持其收缩功能, 线粒体功能受损, 导致 ATP 合成不足而引起心肌细胞收缩功能障碍<sup>[28]</sup>。

### 3.5 凝血功能异常

凝血功能异常可能会导致出血、动静脉血栓、脑卒中等。研究认为, 凝血功能异常与靶向药物抑制 VEGFR 有关<sup>[29]</sup>。由于 VEGF 能维持血管内皮的完整性, 其被抑制后可引起内皮细胞的凋亡, 或导致促凝物质的暴露, 促发凝血反应, 进而导致血栓。同时, VEGF 被抑制后, 打破了抗凝平衡, 血管内皮不能自主更新修复, 血小板功能受到抑制, 机体易于出血<sup>[24]</sup>。

## 4 CFDA 批准的抗肿瘤靶向药物

截至 2017 年 11 月, CFDA 共批准 23 种靶向药物, 其中埃克替尼、阿帕替尼、西达本胺以及尼妥珠单抗为我国自主研发的一类新药, 目前未在美国上市。埃克替尼又被称为“国产易瑞沙”, 主要适应证为晚期非小细胞肺癌; 阿帕替尼是口服的小分子抗血管生成靶向药物, 主要用于晚期胃癌的治疗; 西达本胺用于复发或难治的外周 T 细胞淋巴瘤的治疗, 除了淋巴瘤外, 目前临床上正在开展其他肿瘤如乳腺癌的治疗, 其临床

结果也令人鼓舞; 尼妥珠单抗的靶点为 EGFR, 主要用于鼻咽癌的治疗。进口药物中, 伊马替尼用于治疗慢性期、加速期或急变期的费城染色体阳性的慢性髓性白血病 (Ph<sup>+</sup>CML); 尼洛替尼主要用于对既往治疗 (包括伊马替尼) 耐药或不耐受的 Ph<sup>+</sup>CML 慢性期或加速期成人患者; 达沙替尼的适用人群为对甲磺酸伊马替尼耐药, 或不耐受的 Ph<sup>+</sup>CML 慢性期、加速期和急变期 (急粒变和急淋变) 成年患者; 拉帕替尼用于联合卡培他滨治疗 HER2 过度表达的晚期或转移性乳腺癌; 硼替佐米用于接受过治疗的多发性骨髓瘤患者; 阿昔替尼用于既往接受过一种酪氨酸激酶抑制剂或细胞因子治疗失败的进展期 RCC 成人患者; 索拉非尼常用于治疗不能手术或远处转移的肝细胞癌; 克唑替尼可用于 ALK 阳性的局部晚期或转移性非小细胞肺癌患者的治疗; 西妥昔单抗和贝伐珠单抗主要用于结直肠癌的治疗; 舒尼替尼可用于伊马替尼治疗失败或不能耐受的胃肠道间质瘤, 也可用于治疗不能手术的晚期 RCC 和不可切除的胰腺神经内分泌瘤; 利妥昔单抗主要适应证为淋巴瘤; 依维莫司是一种激酶抑制剂, 可用于室管膜下的巨细胞性星形细胞瘤, 舒尼替尼和索拉非尼治疗失败的晚期肾细胞癌的治疗; 吉非替尼和厄洛替尼用于有化疗经验的局部晚期或转移性非小细胞肺癌患者; 曲妥珠单抗可用于治疗转移性乳腺癌和转移性胃癌; 维莫非尼适应证为黑色素瘤; 依鲁替尼用于治疗有化疗经验的套细胞淋巴瘤和慢性淋巴细胞白血病患者; 奥希替尼的适应证则为转移性 EGFR 突变阳性非小细胞肺癌 (见表 9)。

## 5 CFDA 与 FDA 批准的适应证不同的靶向药物

虽然 CFDA 批准了国外研发的靶向药物, 但其适应证却有所不同 (见表 10)。国内部分靶向药的适应证与 FDA 批准的适应证不一样, 如果超出了 CFDA 批准的说明书用法, 则属于超说明书用药。此时, 临床医生和药师应权衡利弊, 根据病情需要超说明书使用靶向药物, 必须告知患者, 并签署知情同意书。

## 6 结语

随着传统化疗药治疗效果进入了平台期, 靶向药物的出现为抗肿瘤提供了一个乐观的前景。目前, 通过 CFDA 审批的靶向药远少于通过 FDA 批准的, 但已经有越来越多的靶向药物通过了 CFDA 的审批, 也有

越来越多的靶向药进入国家医保。到 2017 年底, 已经有 19 种药物进入国家医保目录, 仅 2017 年就将 15 种药物从医保谈判药品变更为医保药品。靶向药获批及进入医保的速度越来越快, 我国自主研发的靶向药也在临床获得了较好的疗效。未来一定会有更多的靶向药物进入中国市场, 为癌症患者提供一种崭新的治疗选择。

然而, 必须了解到靶向信号通路抑制剂只有在该

信号通路高度激活的肿瘤上才会产生更好的疗效, 同时靶向药物的不良反应和耐药性也不容忽视, 因此合理的临床设计是体现其疗效的必要前提。同时靶向药物的临床应用也需要临床药师的参与, 特别是有超说明书用法的靶向药物和靶向药物的不良反应监测, 这对确保合理用药和用药安全十分重要。

表 9 截至 2017 年 CFDA 批准的抗肿瘤靶向药物

Table 9 Targeted tumor drugs approved by CFDA up to 2017

药物	CFDA 批准	FDA 批准	开发公司
尼洛替尼	批准	批准	诺华
拉帕替尼	批准	批准	葛兰素史克
达沙替尼	批准	批准	百时美施贵宝
埃克替尼	批准	未批准	贝达
硼替佐米	批准	批准	强生
阿昔替尼	批准	批准	辉瑞
索拉非尼	批准	批准	拜耳
克唑替尼	批准	批准	辉瑞
西达本胺	批准	未批准	微芯
西妥昔单抗	批准	批准	默克
贝伐珠单抗	批准	批准	罗氏
阿帕替尼	批准	未批准	恒瑞
舒尼替尼	批准	批准	辉瑞
利妥昔单抗	批准	批准	罗氏
尼妥珠单抗	批准	未批准	百泰
依维莫司	批准	批准	诺华
吉非替尼	批准	批准	阿斯利康
厄洛替尼	批准	批准	诺华
伊马替尼	批准	批准	诺华
曲妥珠单抗	批准	批准	罗氏
维莫非尼	批准	批准	罗氏
依鲁替尼	批准	批准	Pharmacyclics
奥希替尼	批准	批准	阿斯利康

表 10 CFDA 与 FDA 批准的适应证不同的靶向药物

Table 10 Targeted drugs with different indications respectively approved by CFDA and FDA

药名	靶点	CFDA 批准的适应证	FDA 批准的适应证
厄洛替尼	野生型 EGFR、19 外显子缺失或 21 外显子 (L858R) 突变的 EGFR	至少一个化疗方案失败后的局部晚期或转移的非小细胞肺癌	EGFR 基因第 19 外显子缺失或 L858R 突变的转移性非小细胞肺癌; 局部晚期、无法手术切除或转移性胰腺癌
利妥昔单抗	CD20	复发或耐药的滤泡性中央型淋巴瘤/B 细胞非霍奇金淋巴瘤	非霍奇金淋巴瘤; 慢性淋巴细胞白血病; 类风湿性关节炎; 成人多血管炎性肉芽肿和显微镜下多血管炎
舒尼替尼	VEGF、PDGF、KIT、FLT3、CSF-1R 和 RET	甲磺酸伊马替尼治疗失败或不能耐受的胃肠间质瘤; 不能手术的晚期肾细胞癌	胃肠道间质细胞瘤; 晚期肾细胞癌; 不能切除局部晚期或转移、进展、分化良好的胰腺神经内分泌瘤
贝伐珠单抗	VEGF	转移性结直肠癌; 晚期、转移性或复发性非小细胞肺癌	转移性结直肠癌; 不可切除、局部晚期、复发或转移的非鳞状非小细胞肺癌; 顽固、复发或转移性宫颈癌; 既往治疗后进展的胶质母细胞瘤; 铂类耐药、复发的上皮性卵巢癌、输卵管癌和原发性腹膜癌; 转移性肾细胞癌
索拉非尼	VEGF、PDGF、KIT、FLT-3、BRAF	无法手术或远处转移的肝细胞癌; 不能手术的晚期肾细胞癌	不能手术切除的肝细胞癌; 晚期肾细胞癌; 局部复发或转移、进展、放射性碘治疗难治的分化甲状腺癌

## [ 参考文献 ]

[1] 杨雅琼, 李宗海. 以 EGFR 为靶点的肿瘤分子靶向药物研究进展[J].

中国生物工程杂志, 2012, 32(5): 91-96.

- [2] 王雅杰, 王宁. 肿瘤分子靶向药物分类及作用机制[J]. 中国实用外科杂志, 2010, 30(7): 526-529.
- [3] Imai K, Takaoka A. Comparing antibody and small-molecule therapies for cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2006, 6: 714-727.
- [4] Chen W, Zheng R, Baade P D, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2): 115-132.
- [5] Zeng H, Zheng R, Guo Y, et al. Cancer survival in China, 2003-2005: a population-based study[J]. *Int J Cancer*, 2015, 136(8): 1921-1930.
- [6] 李亚会, 张连花, 陈晓品. 早期乳腺癌保乳手术联合术中放疗研究进展[J]. 中华内分泌外科杂志, 2018, 12(1): 85-88.
- [7] Cummins D L, Cummins J M, Pantle H, et al. Cutaneous malignant melanoma[J]. *Mayo Clin Proc*, 2006, 81(4): 500-507.
- [8] Jemal A, Bray F, Center M M, et al. Global cancer statistics[J]. *CA Cancer J Clin*, 2011, 61(2): 69-90.
- [9] 郭震. ADAM-17在肾透明细胞癌中的表达及靶向抑制ADAM-17对肾癌Notch通路的特异性影响以及分子机制的研究[D]. 济南: 山东大学, 2015.
- [10] Ebele J N, Sauter G, Epstein J I, et al. *Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs*[M]. Lyon: IARC Press, 2004: 12-43.
- [11] Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012[J]. *Int J Cancer*, 2015, 136(5): E359-E386.
- [12] Chen W Q, Zheng R S, Zhang S W, et al. Report of cancer incidence and mortality in China, 2012[J]. *China Cancer*, 2016, 25(1): 1-8.
- [13] 尹承倩. 胃肠道间质瘤的治疗现状[J]. 药品评价, 2012, 9(24): 39-41.
- [14] Rnta C P. *Gastrointestinal stromal tumors*[M]//Zinner M J, Ashley S W. *Maingot's abdominal operations*. 12th ed. Philadelphia: McGraw Hill, 2013: 493-505.
- [15] 中华人民共和国卫生和计划生育委员会医政医管局. 原发性肝癌诊疗规范(2017年版)[J]. 中华消化外科杂志, 2017, 16(7): 705-720.
- [16] Torre L A, Bray F, Siegel R L, et al. Global cancer statistics, 2012[J]. *CA Cancer J Clin*, 2015, 65(2): 87-108.
- [17] 梁彤彤, 郑志杰, 乔永霞. 糖尿病与原发肝癌关系及作用机制的研究进展[J]. 中华预防医学杂志, 2014, 48(10): 921-924.
- [18] 田超. HER 家族在乳腺癌靶向治疗中的研究进展[J]. 药品评价, 2016, 13(18): 26-31.
- [19] 王晶晶. 分子靶向药物毒副反应的护理[C]//中华护理学会全国肿瘤护理新进展研讨会论文集. 北京: 中华护理学会, 2012: 494-497.
- [20] 刘巍, 王龙, 刘端祺. 靶向药物不良反应的认识与思考[J]. 医学与哲学(临床决策论坛版), 2011, 32(2): 19-21, 24.
- [21] 刘爽, 关尚为, 吴东媛, 等. 肿瘤分子靶向药物不良反应文献分析[J]. 中国药房, 2014, 25(38): 3613-3616.
- [22] Rini B I, Escudier B, Tomczak P, et al. Axitinib versus sorafenib as second-line therapy for metastatic renal cell carcinoma (mRCC): results of phase III AXIS trial[J]. *Clin Genitourin Cancer*, 2011, 29(15 suppl): 4503.
- [23] Califano R, Tariq N, Compton S, et al. Expert consensus on the management of adverse events from EGFR tyrosine kinase inhibitors in the UK[J]. *Drugs*, 2015, 75(12): 1335-1348.
- [24] Eremina V, Jefferson J A, Kowalewska J, et al. VEGF inhibition and renal thrombotic microangiopathy[J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(11): 1129-1136.
- [25] Zuo P Y, Chen X L, Liu Y W, et al. Increased risk of cerebrovascular events in patients with cancer treated with bevacizumab: a meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2014, 9(7): e102484.
- [26] Izzedine H, Ederhy S, Goldwasser F, et al. Management of hypertension in angiogenesis inhibitor-treated patients[J]. *Ann Oncol*, 2009, 20(5): 807-815.
- [27] Izamiya Y, Shiojima I, Sato K, et al. Vascular endothelial growth factor blockade promotes the transition from compensatory cardiac hypertrophy to failure in response to pressure overload[J]. *Hypertension*, 2006, 47(5): 887-893.
- [28] Farolfi A, Melegari E, Aquilina M, et al. Trastuzumab-induced cardiotoxicity in early breast cancer patients: a retrospective study of possible risk and protective factors[J]. *Heart*, 2013, 99(9): 634-639.
- [29] 王忠尧, 康新立. 单核苷酸多态性与舒尼替尼一线治疗进展期肾细胞癌患者的疗效、不良反应的相关性分析: 一个多中心、观察、前瞻性研究(译文)[J]. 药品评价, 2012, 9(30): 36-43.



**【专家介绍】**赵志刚: 1990年毕业于北京大学医学部, 现任北京天坛医院药学部主任、首都医科大学临床药学博士生导师、首都医科大学药学院临床药学系主任。

现兼任中国健康促进基金会医药知识管理专项基金专家委员会主任委员、中日医学科技交流协会药学专业委员会主任委员、中国药学会医院药专业委员会副主任委员、中国药理学学会治疗药物监测研究专业委员会副主任委员、中国毒理学会临床毒理专业委员会副主任委员、中国心胸血管麻醉学会心血管药学会分会副主任委员、紫禁城国际药师论坛执行主席、北京抗癌协会抗癌药物专业委员会副主任委员、中国非处方药物协会自我药疗教育专业委员会副主任委员、北京医院协会药事管理专业委员会副主任委员、北京脑血管疾病防治协会常务理事、北京药学会副秘书长、北京药师协会副理事长、国家基本医疗保险药品目录评审委员会咨询专家。

科研项目承担情况: 承担和参与包括“神经系统疾病的脑脊液净化治疗技术”[国家高技术研究发展计划(863计划)], 项目编号: 2007AA02Z453]—子项目: 人工脑脊液的开发、“十一五”国家科技攻关支撑计划—脑血管病创新药物临床评价技术平台建立(国家科委资助项目)(负责子课题: I期和安全性平台的建设); 主持基础与临床联合项目“一线抗癫痫药代谢酶的基因多态性对疗效的影响”; 主持首都医学科学基金项目“北京社区医院药物利用与评价研究课题”等30多项科研项目。目前, 所带领的团队在国内外重要期刊已发表论文40余篇。