

(上转第23版)

1 以 EGFR 为识别靶位 多靶点联合克服 NSCLC EGFR-TKI 耐药

第四军医大学西京医院任新玲等进行了一项研究，通过构建基因工程法，构建了 EGFR 单链抗体 (scFv)，利用 scFv 与 EGFR 特异性识别结合和内化作用，将单链抗体的靶向性与

siRNA 的特异性基因沉默效应结合起来，将目的片段 (EGFR、K-ras、HER2 及 c-Mat) siRNA 带入 EGFR 阳性表达的肺癌细胞内，与 Gefitinib 联用，成功逆转 EGFR-TKI 耐药。

因此，抗体介导的靶向药物递药为临床肿瘤治疗及克服 EGFR-TKI 耐药提供了一条新的治疗策略和思路，也为其他肿瘤治疗提供了借鉴，具有广泛、潜在的临床应用前景。

2 维生素补充改良方案不影响二线培美曲塞化疗

广州医科大学附属第一医院肿瘤中心周承志等进行的一项研究显示，以二线培美曲塞为基础的化疗并不需要因为维生素支持治疗而延迟应用。

结果显示，改良方

案组与对照组在平均化疗周期 (4.08 个月与 3.98 个月)、有效率 (22.16% 与 22.90%)、疾病控制率 (4.2 个月与 4.1 个月) 上均差异无统计学意义。两组患者目前均已达到中位 OS，且两组患者在

化疗不良反应 (白细胞下降、中性粒细胞减少、贫血、恶心) 上均无显著差异。

本研究纳入 477 例 III B、IV 期的 GFR 突变阴性肺腺癌且二线使用培美曲塞化疗的患者。

3 细胞外基质可影响肺腺癌发展

复旦大学附属中山医院张勇等进行的一项研究发现，EGF/EGFR/ERK1/2 通道能诱导人腺癌细胞 A549 的细胞外基质受体重构，并促进肺腺癌增殖。SPP1 为细胞外基质通道中最重要的促肺癌细胞生长及预后判断基因。

结果发现，EGF 刺激 A549 人腺癌细胞后，可导致 SPP1、COL1A1

及 ITGA11 的高表达，ERK1/2 抑制剂可抑制 SPP1 和 ITGA11 的 mRNA 表达和 SPP1 编码蛋白 OPN 的表达。

研究者进一步建立 SPP1 基因 siRNA 的 A549 细胞株，采用 CCK8 细胞增殖实验，观察 EGF 刺激正常 A549 及 SPP1 siRNA 的 A549 细胞生长状态的变化情况。发现 SPP1

siRNA 后，A549 细胞的增殖能力减弱，并对 EGF 的刺激后反应能力减弱。研究还发现，这些基因的高表达能预测肺腺癌的不良预后，其中 SPP1 高表达强烈提示腺癌预后差。

本研究通过基因组整合及生物信息学分析，筛选出肺腺癌活化的相关通道及 361 个相关的高表达基因。

4 多种抗体联用或增强抑制剂治疗疗效

浙江大学医学院附属第二医院王萃莉等进行的一项研究显示，肺鳞癌患者对免疫卡控点抑制剂的疗效可能优于腺癌，而多种抗体联用可能增强抑制剂治疗的疗效。

结果显示，与癌旁

组织相比，肺癌组织中 T 淋巴细胞浸润明显增加。在腺癌中，CD4⁺T 细胞水平高于 CD8⁺T 细胞水平，而在鳞癌中，CD4⁺T 细胞与 CD8⁺T 细胞水平相当。鳞癌组织中的 CD8⁺T 细胞浸润高

于腺癌。无论腺癌和鳞癌，抑制性受体 TIGIT 和 PD-1 在肿瘤淋巴细胞中的表达均高于癌旁组织。相比腺癌，鳞癌中的 CD4⁺T 细胞和 CD8⁺T 细胞 TIGIT 表达水平更高，CD8⁺T 细胞中的 PD-1

表达更高。而且，TIGIT 和 PD-1 在 T 细胞中的表达具有显著的正相关性。TIGIT 或 PD-1 阻断剂可增强 CD4⁺T 细胞和 CD⁺T 细胞的增殖能力，两种阻断剂联合使用使促增殖能力进一步增强。

5 联合用药或成为 克服或延缓克唑替尼耐药的新策略

第三军医大学大坪医院李力等进行的一项研究显示，水飞蓟宾可显著增加肺癌细胞对克唑替尼的敏感性，克唑替尼联合水飞蓟宾有望成为新的延缓或克服克唑替尼耐药的治疗策略。

结果发现，1 例 ALK 阳性的晚期非小细胞肺癌患者，联合

服用克唑替尼及水飞蓟宾，目前 PFS 已达 33 个月，且病情平稳。细胞实验显示，克唑替尼联合水飞蓟宾可显著增强 ALK 阳性的克唑替尼敏感 H2228 肺癌细胞对克唑替尼的敏感性。

此外，水飞蓟宾可显著增强克唑替尼对获得性耐药细

胞 H2228-CR 细胞的杀伤，提示其可以逆转克唑替尼耐药；Western Blot 结果提示，水飞蓟宾通过抑制 STAT3/BIM 轴发挥克服克唑替尼耐药的效应；体内实验显示，克唑替尼联合水飞蓟宾显著减缓了 H2228 裸鼠移植瘤的生长。

6 PD-L1 表达研究为 个体化治疗提供强有力支持

上海交通大学附属胸科医院钱嘉琳等进行了一项研究提示，PD-L1 作为一个可能的筛选生物标记物，在中国 NSCLC 患者的表达研究，为个体化治疗和肿瘤免疫联合治疗提供了强有力的数据支持。

结果表明，NSCLC 患者肿瘤细胞 PD-L1 阳性表达率为 41.1%。肺鳞癌亚型 PD-L1 的阳性表达率为 47.9%，显著高于腺癌患者，差异具有统计学意义。在年龄较大 (≥ 65 岁)、男性、肿瘤分级高 (分化差)、吸烟的患者，PD-L1 表达阳性率高于年轻、女性、肿瘤分级低和不吸烟的患者。

以 5% 为阈值，69% 肿瘤细胞 PD-L1 阳性表达的腺癌患者和 28% 肿瘤细胞 PD-L1 阳性表达的鳞癌患者同时伴有其他肺癌致病基因的异常。鳞癌及腺癌肿瘤浸润免疫细胞上 PD-L1 的阳性表达率

为 52.8%，鳞癌患者肿瘤浸润免疫细胞上 PD-L1 的阳性表达率高于腺癌患者 (66.0% 与 36.6%)。约 70% 患者 PD-L1 在肿瘤细胞和肿瘤浸润免疫细胞上表达情况一致。在肿瘤细胞 PD-L1 阳性表达的患者中，87.0% 肿瘤免疫浸润细胞 PD-L1 表达阳性，96.8% 肿瘤免疫浸润细胞 CTLA-4 表达阳性。

对 117 例手术标本进行检测，均存在 CD8⁺ 肿瘤浸润淋巴细胞 (TIL)，在 71% 的 PD-L1 阳性肿瘤中，CD8⁺TIL 主要位于肿瘤中央区，而在 95% 的 PD-L1 阴性肿瘤中，CD8⁺TIL 分布于肿瘤基质区域。对 42 例手术标本进行 PD-L1/CD8 免疫荧光双染，绝大多数 PD-L1/CD8 双阳性的肿瘤浸润淋巴细胞均位于肿瘤中央区。

本研究纳入 356 例 NSCLC 患者，包括 191 例腺癌，142 例鳞癌和 23 例其他亚型。

原创研究第一线



医师报

社址：北京市西城区西直门外大街 1 号西环广场 A 座 17~18 层 邮编：100044 广告经营许可证号：2200004000115

编委会主任委员：张雁灵
编委会名誉主任委员：殷大奎
编委会副主任委员：
杨民 庄辉 蔡忠军
梁万年 胡大一 郎景和
王辰 马军 赵玉沛
张澍田 齐学进
总编辑：张雁灵

卓信医学传媒集团
《医师报》社出品

社长 王雁鹏
常务副社长兼执行总编辑 张艳萍
副社长 黄向东
副总编 杨进刚

新闻人文中心主编 陈惠 转 6844
新闻人文中心助理 张雨 转 6869
新闻人文中心助理 杨萍 转 6847
学术中心主编 许奉彦 转 6866
学术中心助理 袁佳 转 6858
市场部总监 张新福 转 6692
市场部常务副总监 李顺华 转 6614

市场部副总监 陈亚峰 转 6685
公共关系部部长 于永 转 6674
公共关系部副部长 王蕾 转 6831
公共关系部副部长 林丽芬 转 6889
新媒体副主管 宋攀 转 6884
法律顾问 邓利强
首席医学顾问 张力建

东北亚出版传媒主管、主办 网址：www.mdweekly.com.cn 邮箱：ysb@mdweekly.com 微信号：DAYI2006

每周四出版 每期 24 版 每份 4 元 各地邮局均可订阅 北京国彩印刷有限公司 发行部电话：(010)58302970 总机：010-58302828