

《自然》杂志封面论文发表仁济医院重磅研究成果——

## 靶向药物“强强联手”抑制中晚期肝癌进展

2021年07月22日 版面：A3

作者：陶婷婷

7月21日晚，国际著名学术期刊《自然》（Nature）以封面论文形式在线发表了上海交通大学医学院附属仁济医院上海市肿瘤研究所覃文新团队、肿瘤介入科翟博团队、上海东方肝胆外科医院周伟平团队与荷兰癌症研究所Rene Bernards院士的合作研究成果——“EGFR的反馈激活限制了仑伐替尼的肝癌疗效”。该研究发现，对仑伐替尼治疗无效的中晚期肝癌患者，如联合应用吉非替尼治疗，可有效抑制肝癌进展。

据覃文新介绍，根据世界卫生组织最新公布的全球肿瘤统计数据，中国肝癌的发病例数占全球45.3%，死亡例数占全球47.1%。约80%的肝癌患者一经确诊便已进入中晚期，失去根治性手术切除机会，5年生存率低于18%。因此，实施更为精准有效的靶向治疗一直是肝癌临床和基础研究的重点和难点。

仑伐替尼是一种口服多激酶靶点抑制剂，可抑制血管内皮生长因子受体、成纤维细胞生长因子受体等激酶。它与索拉非尼同为目前公认的治疗肝癌的一线靶向药物。全球多中心III期临床试验显示，尽管仑伐替尼的肿瘤客观缓解率与索拉非尼相比，从9.2%提高到了24.1%，但近80%的肝癌患者仍对仑伐替尼治疗无效。因此，寻找分子标志物和联合治疗靶点，提高仑伐替尼的临床治疗效果成为当务之急。

在覃文新团队发表于《自然》的最新成果中，研究人员通过成簇规律间隔短回文重复序列及其相关蛋白9核酸酶（CRISPR-Cas9）基因编辑高通量功能筛选系统，发现敲除受体酪氨酸激酶之一的表皮生长因子受体（EGFR），可提高肝癌细胞对仑伐替尼的药物敏感性。受体酪氨酸激酶是一类重要的膜受体家族，包括大多数的生长因子受体，介导肿瘤细胞的增殖、分化、迁移及存活等过程。不同受体酪氨酸激酶之间的信号交叉传导对于肿瘤细胞的存活和增殖至关重要。

研究人员发现，仑伐替尼虽然可以阻断肝癌细胞中成纤维细胞生长因子受体（FGFR，受体酪氨酸激酶家族中的一类重要成员）的促癌信号通路，但这并不足以杀死肝癌细胞。肝癌细胞可以“另辟蹊径”，通过激活另一种受体酪氨酸激酶表皮生长因子受体EGFR，来提供足够的促癌细胞增殖信号，得以存活。这就是肝癌细胞能成功逃避仑伐替尼“打击”的秘密。

研究人员还发现，在使用仑伐替尼的情况下，采用基因改造技术进一步敲除表皮生长因子受体EGFR能有效杀死肝癌细胞。于是，已上市的EGFR靶向抑制剂吉非替尼进入了研究人员的视线。研究人员通过构建多种不同的肝癌动物模型，验证了联合使用靶向药物仑伐替尼和EGFR靶向抑制剂吉非替尼对高表达EGFR肝癌的治疗效果。

在《自然》发表的论文中，研究人员公布了首批12例高表达EGFR且经仑伐替尼治疗无效的肝癌患者联用吉非替尼后这2个靶向药物的联合治疗结果，显示药物不良反应并无明显叠加，其中4例患者获得部分缓解、4例快速进展者疾病稳定，整体疗效令人欣慰。


让医生、科学家在医院中围绕临床难题携手攻关，医学正是在这样的创新氛围下一点点获得进步，一点点突破着医学的极限。该院副院长戴慧莉表示，该成果已得到仁济医院多年跟踪扶持，以临床需求为导向，通过基础研究的创新策源，把临床难点提炼为科学问题；并通过探索性临床研究反馈临床，促进生物医药创新发展，让更多的百姓受益，这始终是医院“仁术济世”院训和“科教兴院”战略的初衷。

本论文共同第一作者为副研究员金浩杰、主治医师史瑶平、研究实习员吕远远、副主任医师袁声贤，教授Rene Bernards、研究员覃文新、主任医师翟博、主任医师周伟平为共同通信作者。仁济医院上海市肿瘤研究所癌基因与相关基因国家重点实验室为第一完成单位。

编辑：chunchun 审核：刘纯

 点击下载PDF ([//www.shkjb.com/FileUploads/pdf/210723/kj07233.pdf](http://www.shkjb.com/FileUploads/pdf/210723/kj07233.pdf))

证件信息：沪ICP备10219502号 (<https://beian.miit.gov.cn>)

 沪公网安备 31010102006630号 (<http://www.beian.gov.cn/portal/registerSystemInfo?recordcode=31010102006630>)

中国互联网举报中心 (<https://www.12377.cn/>)

Copyright © 2009-2022

上海科技报社版权所有

上海科荧多媒体发展有限公司技术支持



([//bszs.conac.cn/sitename?method=show&id=5480BDAB3ADF3E3BE053012819ACCD59](http://bszs.conac.cn/sitename?method=show&id=5480BDAB3ADF3E3BE053012819ACCD59))