

靶向表皮生长因子受体药物治疗肝癌的研究进展

李源涵 权修权* (通讯作者)

(延边大学附属医院急诊医学科 吉林延吉 133000)

【摘要】在全球范畴内肝癌作为常见的恶性肿瘤之一，大部分患者确诊时便处于晚期阶段，其治疗及预后不佳。表皮生长因子受体(EGFR)在肝癌细胞呈现出高表达趋势，且与肝癌的发生、发展以及预后紧密关联。本文针对以EGFR为靶点的靶向药物应用于肝癌治疗的研究进展进行综述，包括作用于受体胞内区域的小分子酪氨酸激酶抑制剂，以及作用于受体胞外区域的单克隆抗体等药物的作用原理、临床治疗效果以及研究展望等方面。

【关键词】肝癌；靶向表皮生长因子受体；临床研究

Research Progress on Epidermal Growth Factor Receptor-Targeted Drugs for Liver Cancer Treatment

Li Yuanhan Quan Xiuquan* (Corresponding Author)

(Emergency Medicine Department, Affiliated Hospital of Yanbian University, Yanji, Jilin, China 133000)

[Abstract] Globally, liver cancer is one of the most common malignant tumors, with most patients diagnosed at an advanced stage, resulting in poor treatment outcomes and prognosis. The epidermal growth factor receptor (EGFR) exhibits high expression in liver cancer cells and is closely associated with the occurrence, progression, and prognosis of liver cancer. This article reviews the research progress of EGFR-targeted drugs in liver cancer treatment, including the mechanisms of action, clinical efficacy, and future research prospects of small-molecule tyrosine kinase inhibitors targeting the intracellular domain of the receptor and monoclonal antibodies targeting the extracellular domain.

[Key words] Liver cancer; Epidermal growth factor receptor-targeted therapy; Clinical research

1. 引言

肝癌作为具备高度侵袭性以及转移性的恶性肿瘤之一，在全球范畴内其发病率以及死亡率呈现出逐年递增的状态。肝癌起病较为隐匿，早期所呈现的症状并不显著，这使得大部分患者于确诊时已处于中晚期阶段，进而错失了手术切除的最佳时机，五年存活率较低^[1]。传统的化疗、放疗等治疗方式，针对肝癌的治疗效果存在局限性，并且不良反应较多。因此，靶向药物治疗的研究成为肝癌治疗研究领域新的方向^[2]。鉴于EGFR于肝癌细胞当中时常呈现高表达，激活之后能够通过信号转导路径，推动肝癌细胞的增殖、存活、侵袭以及血管生成过程，与肝癌不佳的预后状况存在关联。由此，靶向EGFR的药物能够对肝癌细胞有特异性，其通过阻断EGFR信号通路，从而发挥抗肿瘤的作用，为肝癌治疗带来全新的方向。

2. EGFR与肝癌的关系

EGFR作为具备受体酪氨酸激酶家族成员的跨膜受体

酪氨酸激酶，由胞外配体结合区域、跨膜区域以及胞内酪氨酸激酶区域所构成。与相应配体如表皮生长因子(EGF)、转化生长因子- α (TGF- α)等结合出现受体二聚化现象，致使胞内酪氨酸激酶活性获得激发，进一步促使下游信号分子像Ras-Raf-MEK-ERK、PI3K-AKT等磷酸化处理，进而开启一系列细胞内信号转导路径进程，对细胞的增殖、分化、存活以及迁移起到推动作用^[3]。其在肝癌细胞之中的表达显著高于正常肝细胞，高表达状态同肝癌的肿瘤大小、血管侵袭状况、转移情形以及不良预后之间存在紧密关联性。研究显示其信号通路的激活能够对肝癌细胞的增殖与存活有促进作用，抑制细胞凋亡，同时推动肿瘤血管生成，为肿瘤细胞的生长与转移供应营养，并且其激活与肝癌细胞的耐药特性关联，导致肿瘤细胞针对传统的化疗药物以及靶向药物产生抵抗。

3. 靶向EGFR的小分子酪氨酸激酶抑制剂

3.1 吉非替尼

作为一种可以口服的小分子酪氨酸激酶抑制剂，凭借能

够选择性抑制 EGFR 酪氨酸激酶活性、阻断 EGFR 信号通路传导的作用,达到抑制肿瘤细胞增殖并诱导其凋亡的效果,且在肝癌治疗中通过在 G1/S 检验点发挥作用来实现抑制肿瘤细胞增生同时诱发其凋亡^[4]。临床前期研究,已证实吉非替尼具备促使肝癌细胞走向凋亡之作用、抑制肿瘤细胞增殖以及血管生成。然而,对 31 例晚期原发性肝癌患者所实施的二期临床试验当中,所呈现之结果为完全缓解状态的患者为 0 例,而部分缓解状态的患者仅有 1 例,此研究表明吉非替尼单一用药对晚期肝癌治疗效果不佳。国内学者对吉非替尼联合卡培他滨用于治疗晚期肝细胞癌疗效方面的研究发现与单一使用吉非替尼有更加治疗效果,而且副作用小。

3.2 厄洛替尼

厄洛替尼通过细胞内部与底物竞争,抑制 EGFR-TK 磷酸化,对肿瘤细胞信号转导进行阻断,实现对肿瘤细胞生长的抑制以及对其诱导凋亡作用^[5]。针对西妥昔单抗联合厄洛替尼对人肝癌细胞于体外所产生的抑制作用发现单用厄洛替尼针对 HepG2、Bel7402 细胞增殖的抑制显现出时间及浓度依赖性。

3.3 拉帕替尼

拉帕替尼作为靶向药物对 EGFR 以及人类表皮生长因子受体 2 (HER2) 的下游信号传导路径具有阻断动作^[6]。凭借这一阻断效能,实现对这些受体自磷酸化进程的抑制,达到对过度表达 HER2 的癌细胞的抑制作用。此抑制成效借由对癌细胞内部信号传递的干扰,来达成对癌细胞生长与扩散的抑制动作。研究发现,对拉帕替尼应用于肝癌治疗的效果实施评估,结果呈现出接受拉帕替尼治疗的患者,其无进展生存周期(即疾病未发生进一步恶化的时段)为 2.3 个月,中位生存周期(即半数患者存活的时段)为 6.2 个月,并且相较于传统化疗药物,其副作用低,更易于被患者所接受。

3.4 CI-1033

CI-1033 作为 HER-2、EGFR 以及 ErbB-4 的不可逆抑制物质,对 erbB 族酪氨酸激酶的 4 个成员均具备不可逆抑制作用,并且拥有更优的用于治疗肝癌的潜在疗效。研究发现对 88 例罹患晚期实体瘤患者所开展的临床试验中,CI-1033 对 erbB 族酪氨酸激酶有明显抑制作用。但是目前针对 CI-1033 用于肝癌治疗的研究数量较少,还需要更多的临床试验对肝癌治疗过程中的疗效以及安全性予以验证。

3.5 凡德他尼

凡德他尼具有同时作用于肿瘤细胞 EGFR、VEGFR 和 RET 酪氨酸激酶,且可选择性抑制其他酪氨酸激酶以及丝氨酸苏氨酸激酶,主要抑制血管内皮生长因子受体-2 (VEGFR-2) 和有着中等抗 EGFR 活性的特点,鉴于 VEGFR-2 在肿瘤的血管发生过程中起重要作用且其过度表达提示不良预后,临床前研究显示即便对于第一代 TKIs 耐药的肿瘤模型凡德他尼依旧存有抗癌活性,只是其在肝癌患者中的临床试验数据有限,处于在肝癌治疗中的应用有待进一步研究阶段。

4. 靶向 EGFR 的单克隆抗体

4.1 西妥昔单抗

西妥昔单抗作为 EGFR 胞外部位的单克隆抗体,通过对 EGFR 分子特定结合位点展开竞争阻断受体的激动;EGFR 发生内吞,进而失活的方式对于其胞膜表达水平的下调;同时依靠对抗体依赖的细胞毒作用激活细胞杀伤作用。

4.2 尼妥珠单抗

尼妥珠单抗作为一种靶向治疗药物,其主要作用机制在于能够以竞争性抑制内源性配体与 EGFR 结合的方式,阻断由 EGFR 介导的下游信号转导通路,进而抑制 EGFR 的酪氨酸激酶活性,而酪氨酸激酶活性的抑制对肿瘤细胞生长和存活至关重要。研究发现尼妥珠单抗抑制肿瘤细胞增殖,促使肿瘤细胞凋亡。另外,抑制肿瘤血管生成,提升放疗及化疗敏感性。有研究发现尼妥珠单抗与表柔比星联合应用对人肝癌细胞株 HepG2 细胞的生长抑制作用明显,较单独运用其中任何一种药物,对肿瘤细胞生长的抑制效果更为突出。且尼妥珠单抗还能增加 EPI 针对 HepG2 细胞促凋亡的作用,推动肿瘤细胞的程序性死亡,这些发现尼妥珠单抗在肝癌治疗效果显著。

4.3 帕尼单抗

帕尼单抗作为人源单克隆抗体,具有选择性肿瘤细胞表面 EGFR 特异性结合来发挥抗肿瘤作用。针对 EGFR 阳性肿瘤均具备一定程度的治疗效果,且治疗效果与肿瘤细胞表面 EGFR 的表达情形存在关联,呈现出 EGFR 表达越高治疗效果越好,反而越低治疗效果越差的趋势。

4.4 马妥珠单抗

完全人源化的 EGFR 的 IgG1 单抗的马妥珠单抗,凭借

高特异性与高亲和性阻断 EGFR 与 EGF 相结合, 达成对 EGFR 下游信号通道的阻断。研究发现针对 EGFR 阳性的抗肿瘤 I 期临床试验结果治疗率达 23%、稳定率达 27%, 且患者易耐受。马妥珠单抗在肝癌中的治疗, 尚处于初期研究阶段, 还需更多研究来明确其疗效与安全性。

5. 联合治疗策略

5.1 靶向药物与靶向药物联合

一种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的口服多激酶靶点抑制剂的仑伐替尼与吉非替尼的联合应用, 研究发现其仑伐替尼治疗对成纤维细胞生长因子受体 (FGFR) 的抑制会导致 EGFR-PAK2-ERK5 信号轴的反馈激活, 而 EGFR 抑制剂能阻断该信号轴以恢复仑伐替尼治疗效果, 从而为对仑伐替尼治疗无效的中晚期肝癌患者提供了新的治疗价值。

5.2 靶向药物与化疗药物联合

将靶向 EGFR 药物与化疗药物联合使用以提高治疗效

果的一些研究中发现吉非替尼联合卡培他滨治疗晚期肝癌有一定的疗效; 另外, 研究发现西妥昔单抗等单克隆抗体与化疗药物联合应用, 通过不同作用机制及药物协同作用, 达到增加对肝癌细胞杀伤作用, 并减少化疗药物用量、降低不良反应^[7]。

6. 展望

随着对肝癌发生发展机制的深入研究, 靶向 EGFR 药物在肝癌治疗中呈现出广阔的应用前景, 未来需进一步对 EGFR 信号通路在肝癌细胞中的调控机制从而发现更多治疗靶点及开发更有效靶向药物, 同时借助精准医学手段如利用基因检测等技术准确筛选出适合靶向 EGFR 治疗的患者以实现个体化治疗, 此外联合治疗策略有望成为肝癌治疗的未来方向, 即通过联合使用不同作用机制的药物发挥协同作用进而提高治疗效果。相信不断研究与探索靶向 EGFR 药物, 给肝癌患者带来更多治疗选择以及提高生存率。

参考文献:

- [1]Li Y, Liu P, Liu S, et al.Halofuginone targets Serine/Glycine synthesis to reverse epidermal growth factor receptor Tyrosine Kinase inhibitor resistance in lung adenocarcinoma[J].Phytomedicine, 2025, 143156788–156788.
- [2]Shah H F, Nam S Y, Bang Y J, et al.Targeting vascular endothelial growth receptor-2 (VEGFR-2): structural biology, functional insights, and therapeutic resistance.[J].Archives of pharmacal research, 2025, (prepubish): 1–22.
- [3]Xu Q, Chen X, Sun S, et al.Vascular Endothelial Growth Factor-Mimetic Peptide and Mitochondria-Targeted Antioxidant-Loaded Hydrogel System Improves Repair of Myocardial Infarction in Mice.[J].Journal of biomedical materials research.Part A, 2025, 113 (5): e37924.
- [4]Shah J N, Sura S, Shinde R, et al.Real-World Treatment Patterns and Clinical Outcomes Among Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma Post-Immune-Oncology and Vascular Endothelial Growth Factor Receptor Targeted Therapies †[J].Cancers, 2025, 17 (9): 1434–1434.
- [5]Zhu F, Qiu J, Ye H, et al.The Prognostic Significance of Epidermal Growth Factor Receptor Amplification and Epidermal Growth Factor Receptor Variant III Mutation in Glioblastoma: A Systematic Review and Meta-Analysis with Implications for Targeted Therapy.[J].International journal of molecular sciences, 2025, 26 (8): 3539–3539.
- [6]刘纪明.中晚期肝癌肝动脉灌注化疗的研究进展[J].中国卫生标准管理, 2024, 15 (14): 195–198.
- [7]邓燕, 段勇.原发性肝癌发病机制和药物治疗的研究进展[J].河北医学, 2024, 30 (2): 345–348.

作者简介: 李源涵 (1998–), 男, 在读医学硕士, 研究方向: 急危重症疾病研究;

通讯作者*: 权修权 (1978–), 男, 中共党员, 博士, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 急危重症疾病研究。