

吉非替尼对胃癌细胞株放射增敏的作用

曹卫国¹, 马 韬¹, 李建芳², 黎 皓¹,
纪玉宝², 陈雪华², 刘炳亚², 金冶宁¹

Effect of Gefitinib on Radiosensitivity of Gastric Cancer Cell Lines

CAO Wei-Guo¹, MA Tao¹, LI Jian-Fang², LI Hao¹, JI Yu-Bao²,
CHEN Xue-Hua², LIU Bing-Ya², JIN Ye-Ning¹

1. 上海交通大学医学院
附属瑞金医院
肿瘤放化疗科,
上海 200025
2. 上海交通大学医学院
附属瑞金医院
上海消化外科研究所,
上海 200025

1. Department of Oncology,
Ruijin Hospital,
School of Medicine,
Shanghai Jiaotong University,
Shanghai, 200025,
P. R. China
2. Shanghai Institute of Digestive
Surgery,
Ruijin Hospital,
School of Medicine,
Shanghai Jiaotong University,
Shanghai, 200025,
P. R. China

通讯作者: 马 韬

Correspondence to: MA Tao

Tel: 86-21-64370045-665602

收稿日期: 2007-04-17

修回日期: 2007-06-21

[ABSTRACT] BACKGROUND & OBJECTIVE: Epidermal growth factor receptor (EGFR) is expressed in most human epithelial cancers and is involved in the development of cancer cell resistance to irradiation. We used gefitinib, a selective EGFR tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI), to investigate its effects and mechanisms in enhancing the radiosensitivity of human gastric cancer cell lines *in vitro*. **METHODS:** The expression of EGFR protein in 7 human gastric cell lines (MKN45, SGC7901, SNU-1, N87, AGS, SNU-16, and KATO-III) was determined by Western blot, in which 2 cell lines with high expression of EGFR were selected for additional test. The inhibitory effect of gefitinib on cell proliferation was measured by MTT assay. Cell survival was determined by clonogenic assay, and then the radiosensitivity parameters were calculated. The effects of gefitinib in combination with radiation on cell apoptosis and cell cycle distribution were analyzed by flow cytometry. **RESULTS:** Of the 7 gastric cancer cell lines, the expression of EGFR in MKN45 and SGC7901 cells were the highest. The 50% inhibition concentrations (IC_{50}) of gefitinib were 0.4 mmol/L for MKN45 cells and 0.8 mmol/L for SGC7901 cells. Cell survival was significantly decreased with the elevation of gefitinib concentration or radiation dose ($P < 0.05$). When treated with $0.1 \times$ and $0.2 \times IC_{50}$ of gefitinib, the radiosensitization enhancement ratios (SER) of MKN45 cells were 1.102 and 1.154, and those of SGC7901 cells were 1.092 and 1.176, respectively. Either gefitinib or radiation induced cell apoptosis, reduced the percentage of cells at S phase and increased the percentage of cells at G_2/M phase ($P < 0.01$). **CONCLUSIONS:** Gefitinib followed by radiation could increase the radiosensitivity of MKN45 and SGC7901 cells with high expression of EGFR and inhibit cell proliferation, induce apoptosis, and alter cell phase distribution. Gefitinib could be a radiation sensitizer for gastric tumors with high expression of EGFR.

KEYWORDS: Gastric neoplasm; MKN45 cell; Gefitinib/radiosensitizer; Radiosensitivity; *In vitro* irradiation

【摘 要】 背景与目的: 表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 在绝大部分人类上皮肿瘤中都有表达, 其表达高低与放疗抗拒有关。我们检测 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂吉非替尼 (gefitinib) 对高表达胃癌细胞株放射增敏的作用, 并初步探讨其机制。方法: Western blot 法测定 7 株人胃癌细胞株 (MKN45、SGC7901、SNU-1、N87、AGS、SNU-16、KATO-III) 中 EGFR 蛋白的表达, 选取 2 株 EGFR 相对高表达的胃癌细胞用于后续实验。采用 MTT 法测定吉非替尼的半数抑制浓度 (50% inhibition concentration, IC_{50}), 克隆形成实验计算细胞存活率, 拟合生存曲线并计算放射生物学参数, 流式细胞仪检测吉非替尼联合放疗的凋亡率及细胞周期分布。结果: 选取 7 株胃癌细胞中 EGFR 表达最高的 MKN45 和 SGC7901 细胞, 发现其存活率均随吉非替尼浓度或放射剂量的增加而明显下降 ($P < 0.05$)。MTT 法检测吉非替尼对 MKN45 及 SGC7901 细胞的 IC_{50} 分别为 0.4 mmol/L 和 0.8 mmol/L。MKN45 细胞在 $0.1 \times IC_{50}$ 及 $0.2 \times IC_{50}$ 剂量下的增敏比 (SER)

分别为1.102和1.154,SGC7901则为1.092和1.176。吉非替尼或照射均可增加凋亡率,减少S期细胞比例及增加G₂/M期细胞比例($P<0.01$)。结论:吉非替尼序贯照射应用可提高EGFR高表达胃癌细胞的放射敏感性并阻碍细胞增殖、促进凋亡和干扰细胞周期分布。吉非替尼有望成为EGFR高表达胃癌的放射增敏剂。

关键词:胃肿瘤;MKN45细胞株;吉非替尼/放射增敏剂;放射敏感性;体外照射

中图分类号:R735.2,R73-36 文献标识码:A

文章编号:1000-467X(2007)12-1330-06

胃癌治疗的关键在于早期发现、早期诊断,及时行根治性手术切除。但胃癌发现时常为进展期,单靠扩大手术切除往往不能清除体内所有癌细胞,常有亚临床病灶残留,而单纯辅助化疗的效果又不确切,复发转移率很高,尤其是局部复发,可达50%以上。INT0116临床试验^[1]研究了556例胃和胃食管交界处癌患者,发现根治术后辅以氟尿嘧啶(5-FU)化疗及放疗,与单纯手术组相比,可使中位生存期由27个月延长至36个月,因而提出对于具有高复发风险的(肿瘤侵犯全层和/或淋巴结转移)进展期胃癌,在根治术后应辅以放化疗。但该研究中联合放化疗的不良反应影响了患者的安全性及耐受性,特别是5-FU引发的骨髓抑制及消化道反应较为显著,因此寻找高效低毒的放射增敏剂便成为临床研究的重要课题,其中EGFR酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor,EGFR-TKI)吉非替尼是研究的热点之一。本实验采用胃癌细胞株进行体外研究,观察吉非替尼与放射的协同作用,及其对胃癌细胞放射敏感性的影响,以期对吉非替尼联合放疗用于临床治疗胃癌提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 主要试剂

RPMI-1640及胰蛋白酶为Gibco BRL公司产品,BCA蛋白定量试剂盒为Pierce公司产品,羊抗人EGFR多克隆抗体为R&D systems公司产品,驴抗羊二抗为R&D systems公司产品,兔抗人GAPDH多克隆抗体为Sigma公司产品,羊抗兔二抗(DAKO)为Denmark公司产品,MTT为Amersco公司产品,RNA酶及碘化丙啶(PI)为Sigma公司产品,Annexin V-FITC凋亡检测试剂盒(Becton-Dickson, Germany),其他普通试剂均为国产分析纯产品,吉非替尼由Astra-Zeneca公司出产。

1.2 细胞培养

人胃癌细胞株MKN45、SGC7901、SNU-1、N87、

AGS、SNU-16、KATO-III由上海市消化外科研究所传代保存,均系腺癌,贴壁率均在90%以上,用含10%胎牛血清的RPMI-1640培养基,在37℃、5%CO₂饱和湿度条件下传代培养,选用对数生长期细胞进行实验。

1.3 蛋白提取及Western blot分析

收集 1×10^7 个胃癌细胞,加入200 μl细胞裂解液(10 mmol/L HEPES pH 7.9, 1.5 mmol/L MgCl₂, 10 mmol/L KCl, 0.5 mmol/L DTT, 0.2 mmol/L PMSF, 0.1 mmol/L EDTA),冰上孵育30 min(期间加入0.6% NP-40 1.2 μl),14 000×g离心15 min,取上清蛋白,BCA法测定总蛋白浓度。

取各株细胞100 μg总蛋白进行不连续SDS-PAGE凝胶电泳,电转移至硝酸纤维素滤膜;加入1:100稀释的EGFR抗体或GAPDH抗体,室温下孵育1 h, PBS洗膜3次,加入1:100稀释的相应二抗,室温下孵育1 h, NBT/BCIP显色, Fluor-STM Multimager图像扫描,以GAPDH为内对照校正加样蛋白总量。

1.4 MTT法测定吉非替尼对各细胞IC₅₀

细胞消化、计数,按每孔 $(0.5\sim 1.0)\times 10^5$ 细胞均匀接种于96孔培养板,24 h细胞贴壁后,将10倍稀释、不同浓度的吉非替尼分别加入各孔内,每浓度设4个复孔,并设不加药的细胞对照和背景对照。药物作用72 h后,每孔加入5 mg/ml的MTT溶液20 μl,继续孵育4 h终止培养,1500 r/min离心10 min后弃上清,用DMSO 150 μl溶解沉淀,570 nm波长测量吸光度,计算细胞抑制率。抑制率= $1-(A_T-A_0)/(A_C-A_0)\times 100\%$, (A_T 和 A_C 分别为实验孔和细胞对照孔吸光度, A_0 指药物浓度相同而不含细胞的背景对照),并根据改良Herbst法^[2]计算半数抑制浓度(IC₅₀),实验重复4次,计算IC₅₀平均值。

1.5 克隆形成实验

取对数生长期的胃癌细胞,分别作用于0×、0.1×、0.2×IC₅₀的吉非替尼72 h,消化计数,制备单细胞悬液,按照照射剂量不同在直径5 cm双层软琼脂平皿中接种不同数量的细胞(按0、2、4、6、8、10 Gy剂量不同,接种细胞的数量分别为每孔500、1 000、2 500、5 000、7 500、10 000)。细胞贴壁后,使用西门子Mevatron型直线加速器产生的6MV能量X射线照射,剂量率2 Gy/min,30 cm×30 cm照射野,照射时细胞培养皿表面放置1.5 cm厚有机玻璃板,照射源至有机玻璃板距离为100 cm。分别给予0、2、4、6、8、10 Gy单次剂量照射。然后将细胞

置于 37℃、5%CO₂ 的恒温培养箱中培养 14 天,结晶紫染色,计数细胞数≥50 的克隆。根据实验所得计算各组细胞存活率,用 Origin 7.5 软件绘制细胞存活曲线。根据单击多靶模型和线性二次模型拟合后分别计算平均致死剂量 (mean lethal dose, D_0)、准阈剂量 (quasi-threshold, D_q)、照射 2 Gy 时的细胞存活率 (SF_2)、放射增敏比 ($SER=$ 对照组 D_0 /药物处理组 D_0)及 α 、 β 等放射生物学参数。

1.6 流式细胞仪检测细胞周期

实验分 6 组:①对照组 (未加药物或照射处理,仅为细胞对照);②0.1×IC₅₀ 吉非替尼处理组;③0.2×IC₅₀ 吉非替尼处理组;④单纯照射组 (5 Gy);⑤0.1×IC₅₀ 吉非替尼+照射 (5 Gy)组;⑥0.2×IC₅₀ 吉非替尼+照射 (5 Gy)组。取对数生长期的胃癌细胞,分别根据实验分组进行相应处理,24 h 后消化计数,取 1×10⁶ 个细胞,70%乙醇固定过夜,加入 1 %RNA 酶 37℃消化 15 min, 然后加入 20 mg/L PI 染色 15 min,300 目尼龙网过滤,流式细胞仪检测细胞周期。

1.7 流式细胞仪检测细胞凋亡率

细胞实验及分组同细胞周期检测。按 Annexin V-FITC 凋亡检测试剂盒说明书操作。细胞消化、冲洗,然后以 1×结合缓冲液稀释为浓度 1×10⁶/ml;每组取 100 μ l (1×10⁵ 细胞),分别加入 Annexin V 及 PI 各 5 μ l 双标染色,轻柔振荡,室温下避光保存 15 min;最后加入 400 μ l 1×结合缓冲液,然后在流式细胞仪分析。

1.8 统计学分析

使用 SPSS13.0 统计软件包,吉非替尼及放射效应的比较采用方差分析, $P<0.05$ 认为差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 Western blot 检测结果

7 株胃癌细胞中 EGFR 的表达水平各异,其中 MKN45、SGC7901 表达最高,SNU-16 及 AGS 次之,

其余 3 株细胞表达较低,自强至弱依次为:SNU-1>KATO-III>N87,见图 1。

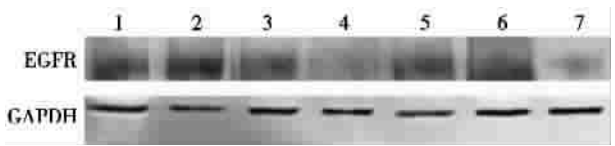


图 1 Western blot 检测 7 株胃癌细胞中 EGFR 及 GAPDH 的表达

Figure 1 Expression of epidermal growth factor receptor (EGFR) in 7 gastric cancer cell lines detected by Western blot Lane 1:MKN45 cells; lane 2:SGC7901 cells; lane 3:SNU-1 cells; lane 4:N87 cells; lane 5:AGS cells; lane 6:SNU-16 cells; lane 7: KATO-III cells.

2.2 吉非替尼 IC₅₀ 检测结果

MKN45 及 SGC7901 细胞对吉非替尼的 IC₅₀ 分别为 0.4 mmol/L 和 0.8 mmol/L, 而其余 5 株细胞均对吉非替尼不敏感,IC₅₀ 未能测出。故分别选择 MKN45 及 SGC7901 细胞吉非替尼 IC₅₀ 值的 1/5 及 1/10 浓度,即接近无毒药物浓度,应用于克隆形成实验。

2.3 吉非替尼对胃癌细胞放疗敏感性的影响

不同处理组胃癌细胞的存活率见表 1,MKN45 细胞不同照射剂量组间的存活率差异具有显著性 ($P<0.001$), 而不同吉非替尼浓度组间存活率差别亦有显著性 ($P=0.009$)。SGC7901 细胞与之相似,不同照射剂量组间 ($P<0.001$)及不同药物剂量组间的差异均有统计学意义 ($P<0.05$)。

不同处理组胃癌细胞的放射生物学参数检测见表 2,无吉非替尼作用时,MKN45 细胞的 D_0 、 D_q 、 SF_2 等多项指标均高于 SGC7901, 提示后者的放疗敏感性相对较高。而随吉非替尼剂量的增加,2 株胃癌细胞的放射敏感性也相应增强,并表现出一定的剂量依赖性,MKN45 细胞在 0.1×IC₅₀ 及 0.2×IC₅₀ 剂量下的 SER 分别为 1.102 和 1.154,SGC7901 细胞则为 1.092 和 1.176。不同处理组胃癌细胞的克隆形成情况见图 2,存活曲线见图 3。

表 1 吉非替尼不同浓度处理组 MKN45 和 SGC7901 细胞的存活率

Table 1 Survival rates of MKN45 and SGC7901 cells after different treatments of gefitinib and irradiation

Cell line	Gefitinib concentration (mmol/L)	Survival rate (%)					
		0 Gy	2 Gy	4 Gy	6 Gy	8 Gy	10 Gy
MKN45	0.00	100	76.5	53.2	37.5	9.2	0.9
	0.04	100	71.9	45.3	26.3	5.8	0.6
	0.08	100	69.8	39.7	24.8	3.4	0.3
SGC7901	0.00	100	72.7	44.7	28.3	8.7	1.0
	0.08	100	69.5	39.2	22.5	6.3	0.6
	0.16	100	64.6	32.1	19.1	3.3	0.3

表 2 不同处理组 MKN45 和 SGC7901 细胞的放射生物学参数

Table 2 Radiobiological parameters of MKN45 and SGC7901 cells after different treatments of gefitinib and irradiation							
Cell line	Gefitinib concentration (mmol/L)	α (Gy ⁻¹)	β (Gy ⁻²)	D ₀ (Gy)	D _q (Gy)	SF ₂	SER
MKN45	0.00	0.069	0.022	3.012	2.521	0.515	
	0.04	0.105	0.024	2.732	2.030	0.481	1.102
	0.08	0.127	0.024	2.611	1.815	0.465	1.154
SGC7901	0.00	0.112	0.021	2.890	1.982	0.501	
	0.08	0.136	0.023	2.646	1.752	0.470	1.092
	0.16	0.177	0.023	2.457	1.441	0.443	1.176

D₀, mean lethal dose; D_q, quasi-threshold; SF₂, survival fraction of 2 Gy; SER, radiosensitization enhancement ratio.

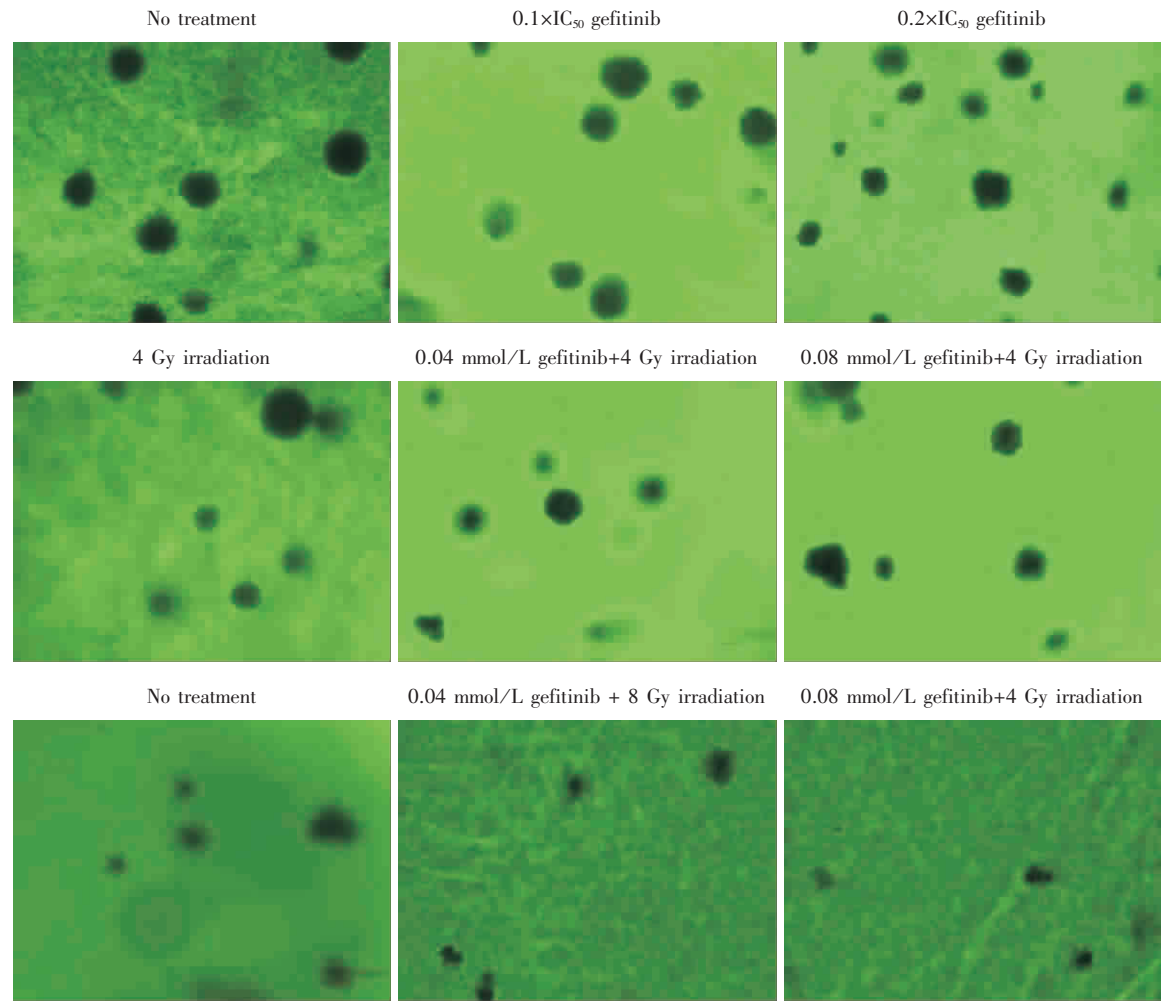


图 2 不同处理组胃癌细胞克隆形成实验

Figure 2 The clone formation experiment of MKN45 cells after different treatments of gefitinib and irradiation

2.4 细胞周期分布的变化

MKN45 及 SGC7901 经不同浓度吉非替尼作用后,G₀/G₁ 期细胞比例显著增加,G₂/M 期细胞比例仅轻微增加,而 S 期细胞比例减少;经 5 Gy 照射后,G₂/M 期细胞比例显著增加,S 期细胞比例减少;当吉非替尼与 5 Gy 照射序贯应用时,除 G₂/M 期细胞比例增加外,G₀/G₁ 及 S 期细胞比例均减少,而且 S 期比例显著低于单纯加药组或放疗组。

MKN45 及 SGC7901 两株细胞变化趋势相似,统计分析显示不同处理组之间,S 期及 G₂/M 期细胞比例差别存在显著性(P<0.001)。见表 3。

2.5 细胞凋亡率的变化

两株细胞在经 5 Gy 照射及不同浓度吉非替尼处理后,凋亡率均有所升高,尤其以吉非替尼序贯照射应用为著,MKN45 联合处理组的凋亡率达对照组的 3 倍,并高于单一照射或吉非替尼处理组的

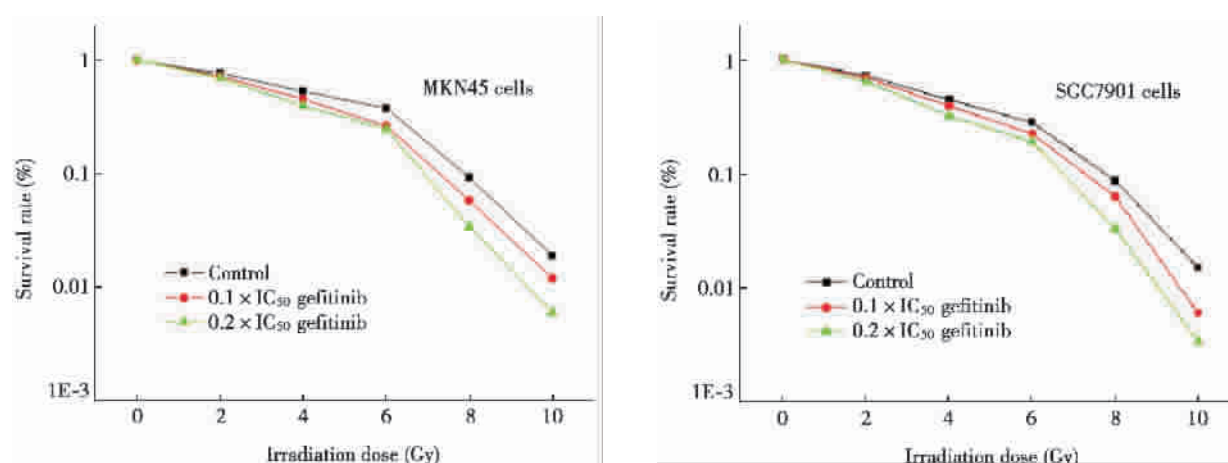


图3 MKN45及SGC7901细胞不同处理组的存活曲线

Figure 3 Survival curves of MKN45 and SGC7901 cells after different treatments of gefitinib and irradiation

表3 不同处理组 MKN45 和 SGC7901 细胞的周期分布

Table 3 Cell cycle distribution of MKN45 and SGC7901 cells after different treatments of gefitinib and irradiation

Treatment pattern	Survival rate of MKN45 cells (%)			Survival rate of SGC7901 cells (%)		
	G ₀ /G ₁	S	G ₂ /M	G ₀ /G ₁	S	G ₂ /M
No treatment	48.84±1.49	48.10±3.78	3.06±2.33	49.21±2.77	47.41±1.70	3.38±1.07
0.1×IC ₅₀ gefitinib	57.53±0.80	38.98±1.42	3.49±1.28	57.86±3.43	37.40±2.35	4.75±1.25
0.2×IC ₅₀ gefitinib	58.92±1.46	36.71±0.43	4.37±1.11	56.79±2.93	37.61±2.48	5.60±0.47
5 Gy irradiation	52.12±4.20	27.54±4.04	20.34±8.21	31.46±0.57	36.89±3.39	31.65±2.83
0.1×IC ₅₀ gefitinib plus 5 Gy irradiation	43.97±0.55	26.54±2.88	29.49±2.62	30.72±1.09	31.22±4.94	38.06±5.98
0.2×IC ₅₀ gefitinib plus 5 Gy irradiation	41.92±2.56	20.25±1.14	37.83±2.89	23.71±2.37	27.60±3.05	48.69±0.68
P value	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	<0.01

All values are presented as mean±SD of 3 experiments.

1.5倍左右,差异具有统计学意义($P=0.021$);SGC7901细胞相差略小,但联合组凋亡率也在对照组2倍以上($P<0.001$),见表4。

表4 不同处理组 MKN45 和 SGC7901 细胞的凋亡率

Table 4 Apoptosis rate of MKN45 and SGC7901 cells after different treatments of gefitinib and irradiation

Treatment pattern	Apoptosis rate (%)	
	MKN45 cells	SGC7901 cells
No treatment	10.43± 1.36	7.94±1.50
0.1×IC ₅₀ gefitinib	20.29± 7.15	9.36±0.39
0.2×IC ₅₀ gefitinib	18.99± 6.39	9.86±0.64
5 Gy irradiation	20.75± 6.03	11.21±1.96
0.1×IC ₅₀ gefitinib plus 5 Gy irradiation	32.41± 9.93	14.64±0.58
0.2×IC ₅₀ gefitinib plus 5 Gy irradiation	33.20±10.21	16.78±0.37
P value	0.021	<0.01

All values are presented as mean±SD of 3 experiments.

3 讨论

在上皮来源的恶性肿瘤组织中 EGFR 均有不

同程度表达,其中胃癌的 EGFR 表达水平为 33%~81%^[3],属于该信号转导途径过度表达的肿瘤类型之一。EGFR 与其配体(EGF,TGF- α)结合后被激活,介导一系列细胞生长信号,继而促进肿瘤形成和侵袭性生长,EGFR 表达增高提示预后不良,亦是预测放疗抗拒的重要指标^[4,5]。本实验发现 7 株胃癌细胞中 EGFR 的蛋白表达水平各有不同,其中 MKN45、SGC7901 等 4 株细胞表达较高,全组比例为 57.1%(4/7),与文献报道^[6]相似。吉非替尼是临床应用较早的 EGFR-TKI,该药可特异性作用于肿瘤细胞,而对机体正常组织无毒或低毒,因而是一个理想的放射增敏剂。Williams 等^[7]将人结肠癌 Lovo 细胞株与吉非替尼孵育 6 天后,加分割放疗 2 Gy/天,连续 3 天,抗增殖效应显著提高,随后的 Lovo 移植鼠的实验进一步证实,无论单次或分割放疗,加用吉非替尼的抗肿瘤效应好于单独放疗或单用吉非替尼,吉非替尼加放疗的抗肿瘤效应,等同于放射剂量增加 60%~67%,在毒性不相重叠的情况下,可获得明显的治疗增益,证实了该药的应用价值。

本实验中,放射及吉非替尼单独或序贯应用均导致细胞生长抑制。胃癌细胞存活率与放射剂量、吉非替尼浓度之间存在一定剂量/浓度依赖效应。本实验发现随吉非替尼浓度的增加,胃癌细胞的放疗敏感性也相应增强。2株胃癌细胞的 D_0 值在2.457~3.012之间, SF_2 值在0.443~0.515之间,证实胃癌细胞属放射中等敏感的肿瘤。从细胞存活曲线可见,与对照组相比,加用吉非替尼可使曲线肩区趋窄,反映亚致死损伤修复水平的 D_q 值降低;而直线部分斜率增大,反映平均致死水平的 D_0 值变小,意味着胃癌细胞株的亚致死损伤修复能力减弱和放疗敏感性增加。本实验MKN45细胞在 $0.1 \times IC_{50}$ 及 $0.2 \times IC_{50}$ 剂量下的SER分别为1.102和1.154,SGC7901细胞则为1.092和1.176,可见胃癌细胞经吉非替尼诱导后,出现轻度但却与放射剂量一致的增敏效果。

流式细胞仪检测结果表明,MKN45与SGC7901细胞在经吉非替尼处理后凋亡率有所增加,但随药物浓度增加程度不明显,而单纯放射引起的凋亡与加药组相近;在吉非替尼序贯照射应用后,凋亡率显著升高,分别达对照组的2倍与3倍,反映出吉非替尼与射线的协同增效作用。细胞周期检测发现,这种协同作用与放射敏感的 G_2/M 期比例增加、放射耐受的S期比例下降有关。Bianco等^[8]采用人结肠癌、卵巢癌、非小细胞肺癌,和卵巢癌细胞株,分别作用于吉非替尼和/或射线,也证实了吉非替尼与放疗联用时,凋亡率显著增高,放疗耐受的S期细胞比例显著下降;该研究还发现随吉非替尼浓度增高,凋亡率也有所升高,而本研究未能呈现出显著的吉非替尼浓度依赖性关系,推测可能与不同细胞株生物学特性的差异有关。

目前,EGFR已经成为抗肿瘤治疗的重要靶点,临床应用较早的EGFR靶向药物即吉非替尼,由于该药选择性作用于肿瘤细胞的信号传递路径,对正常细胞影响轻微,因此具有超越常规化疗药物的放疗增敏优势^[9]。此外,其它EGFR-TKI如Erlotinib^[10],EGFR单克隆抗体Cetuximab^[11]也在临床前研究中显示出良好的放疗增敏效应,同样证实了EGFR靶向药物放疗增敏战略的可行性。

本实验结果显示,在体外培养的胃癌细胞系中,EGFR呈中高度表达,对照射中度敏感,吉非替尼对EGFR高表达的胃癌细胞具有一定放疗增敏作

用,可降低胃癌细胞增殖能力,并可诱导细胞凋亡、改变细胞周期分布。因而在进展期胃癌的辅助治疗中,放疗联合EGFR靶向药物具有一定的应用前景,值得深入研究。

[参 考 文 献]

- [1] Macdonald J S, Smalley S R, Benedetti J, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction [J]. *N Engl J Med*, 2001,345(10):725-730.
- [2] 刘桂芬. 半数效量 [M]//蒋知俭. 医学统计学. 北京:人民卫生出版社, 1997:136-153.
- [3] Herbst R S, Langer C J. Epidermal growth factor receptors as a target for cancer treatment: the emerging role of IMC-C225 in the treatment of lung and head and neck cancers [J]. *Semin Oncol*, 2002,29(Suppl 4):27-36.
- [4] Akimoto T, Hunter N R, Buchmiller L, et al. Inverse relationship between epidermal growth factor receptor expression and radio curability of murine carcinomas [J]. *Clin Cancer Res*, 1999,5(10):2884-2890.
- [5] Nicholson R I, Gee J M, Harper M E. EGFR and cancer prognosis [J]. *Eur J Cancer*, 2001,37(Suppl 4):S9-15.
- [6] Slichenmyer W J, Fry D W. Anticancer therapy targeting in erbB family of receptor tyrosine kinase [J]. *Semin Oncol*, 2001,28(suppl 16): 67-79.
- [7] Williams K J, Telfer B A, Stratford I J, et al. ZD1839 ('Iressa'), a specific oral epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor, potentiates radiotherapy in a human colorectal cancer xenograft model [J]. *Br J Cancer*, 2002,86(7):1157-1161.
- [8] Bianco C, Tortora G, Bianco R, et al. Enhancement of antitumor activity of ionizing radiation by combined treatment with the selective epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor ZD1839 (Iressa) [J]. *Clin Cancer Res*, 2002,8(10): 3250-3258.
- [9] Miller V A, Johnson D H, Heclan R T, et al. A pilot trial demonstrates the safety of ZD1839 (Iressa), an oral epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TK), in combination with carboplatin (C) and paclitaxel (P) in previously untreated advanced non-small cell lung cancer [J]. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 2001,20:(abstr)1301.
- [10] Chinnaiyan P, Huang S, Vallabhaneni G, et al. Mechanisms of enhanced radiation response following epidermal growth factor receptor signaling inhibition by Erlotinib (Tarceva) [J]. *Cancer Res*, 2005,65(8):3328-3335.
- [11] 王明国,王中和,胡海生. 表皮生长因子受体抗体对人舌鳞癌细胞增殖及放射敏感性的影响 [J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2004,13(4):334.

[编辑及校对:杨允贵]