

胰腺癌靶向药物研究进展

徐思羽 (甘肃省中医院, 兰州 730000)

摘要: 胰腺癌是一种恶性程度高、诊断和治疗都困难的消化道恶性肿瘤,其发病率和死亡率近年来都呈上升趋势。在美国,胰腺癌5年生存率小于5%,是预后最差的恶性肿瘤之一。由于胰腺癌对放疗和化疗具有高抗药性,所以目前对胰腺癌的治疗仍然是一个较大的挑战,然而随着靶向药物的进步给胰腺癌的治疗带来了希望。利用分子生物学上的一些治疗方法,比如RNA阻断剂、自杀基因、溶瘤病毒、小分子阻断剂和抗体,取得了瞩目的临床前试验效果。

关键词: 胰腺癌; 靶向药物; RNA 阻断剂; 自杀基因

中图分类号: R735.9 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2018)09-1257-07

doi:10.16153/j.1002-7777.2018.09.017

Research Progress of Targeted Drugs for Cancer of Pancreas

Xu Siyu (Gansu Provincial Hospital of TCM, Lanzhou 730000, China)

Abstract: Cancer of pancreas is a malignant tumor of the digestive tract with high malignancy and difficulty in diagnosis and treatment. Its morbidity and mortality have increased in recent years. The 5-year survival rate in the United States is less than 5%, which is the one of the malignant tumors with worst prognosis. Current treatment of the cancer remains a major challenge because of the high resistance to chemotherapy and radiotherapy. However, advances in targeted drugs have brought hope to the treatment of the cancer. Some treatment methods of molecular biology, such as RNA blockers, suicide genes, oncolytic viruses, small molecule inhibitors and antibodies have achieved remarkable results in preclinical studies.

Keywords: cancer of pancreas; targeted drug; RNA blocker; suicide gene

1 简介

胰腺癌是所有癌症中死亡率最高、存活率最低的癌症,全球发病率呈逐年上升趋势,只有10%的病人适合手术切除^[1]。即使适合手术的病人,术后发生转移的几率也很大,并且这些复发的病人往往对放疗和化疗呈现高耐药性,使胰腺癌的预后效果很差,复发率几乎和死亡率一样高,美国5年内存活率低于5%,我国甚至低于1%。重症病人的中位生存期为6~10个月,癌症转移性病人中位生存

期为3~6个月^[2-3],因此目前迫切需要新的方法来治疗这种致命性的疾病。

化疗仍然是目前治疗转移性胰腺癌的唯一选择,但是绝大多数时候化疗只是姑息治疗,对于生存率的提高起到的作用极小^[4]。在过去的十年里,吉西他滨是治疗胰腺癌各个阶段的基础药物^[5],但是,不管是单独使用还是结合放疗,吉西他滨都起不到良好的治疗效果。

新的标靶药物辅助治疗利用分子路径作为特

殊标记,这种治疗方法在诊断和治疗胰腺癌方面可能成为很有希望的新策略。近几年这种分子路径治疗方法飞速发展,包括反义寡核苷酸、RNA干扰(iRNA)、小分子阻断剂、抗血管增生、基质金属蛋白酶、基因修复、自杀基因治疗、病毒溶细胞瘤治疗、免疫疗法和抗体疗法。为了给病人争取最好的治疗效果,目前这些疗法都与化疗、放疗相结合^[6]。

2 药物治疗方法

除常规的化疗药物如吉西他滨、5-FU、奥沙利铂、卡铂、顺铂外,近几年新的胰腺癌治疗药物不断发展,这些药物包括RNA阻断剂(siRNA)、反义核苷酸、自杀基因、基因毒素、溶瘤病毒、小分子阻断剂、抗体,它们的作用靶点包括细胞表面受体、配位体、转录因子、突变基因、免疫系统^[7-11]。这些药物将为胰腺癌在分子水平的治疗开启新的一页。

2.1 RNA阻断剂 (siRNA)

RNA干扰是一种新的科技,它在绝大多数细胞中都能发挥强大的治疗作用,以siRNA为基础的疗法在多种癌症治疗中都显示了很好的疗效。在低氧条件下,siRNA以INF- α 为靶点,减少胰腺癌细胞增殖和诱导癌细胞凋亡^[12-13]。最近一项研究发现,利用siRNA阻断鞘氨醇激酶-1的活性可以使胰腺癌细胞对吉西他滨的治疗变得敏感,这项研究表明,将siRNA与吉西他滨联合会是一种很有希望的治疗方法^[14]。由于siRNA和mRNA有部分同源性,造成无法预料的脱靶效应,这种基因沉默在普通组织和靶器官中没有特殊性,这是siRNA疗法一个最大的限制。因此,有效的靶向传递系统在siRNA疗法中至关重要^[8]。

2.2 基因疗法

基因疗法是通过表达、修复、抑制特殊基因来实现阻断或者抑制癌细胞的生长。腺病毒介导的野生型肿瘤抑制基因p53的转染能抑制人类复杂的胰腺癌细胞系的生长,这种被转染的基因在裸鼠模型中能诱导癌细胞的凋亡并且抑制肿瘤的生长^[15]。有研究发现将p53基因脂质体静脉给药,还能促使裸鼠对放疗敏感化。Li等研究发现如果将放疗和脂质体p53基因疗法相结合,在治疗完成6个月后依然能明显促进裸鼠肿瘤的退化,抑制胰腺癌的复发。生长抑素受体(SSTRs)也可以抑制胰腺癌细

胞的生长,一项研究发现SSTR-1d基因转染能诱导胰腺癌细胞的细胞周期停滞,从而抑制肿瘤细胞的生长,并且SSTR-1和SSTR-2共转染能促进对胰腺癌细胞的抑制作用,同时使得胰腺癌对生长抑素的治疗变得敏感^[16]。其他肿瘤抑制基因的应用包括Rb、p21和p16,刺激这些基因的表达可以抑制癌细胞增殖^[17]。

2.3 自杀基因疗法

自杀基因疗法又称前药系统,是一种两步基因疗法。这种疗法首先将自杀基因导入到肿瘤组织中,使肿瘤组织分泌一种活性酶,接着活性酶将无毒的药物前体催化成细胞毒性物质,从而使携带该基因的受体细胞被杀死^[18]。阿糖胞苷脱氨激酶(CD)是一种来源于细菌的酶,这种酶能将无毒的5-氟胞嘧啶(5-FC)转化成有化疗活性的5-氟尿嘧啶(5-FU)。将CD基因先转染到原位胰腺癌细胞(BxPC-3细胞)中,再与5-FC联合化疗,体外活性显示可以抑制肿瘤细胞的生长^[19]。

与此类似,将异基因细胞微囊化给药,其通过细胞色素P450活化后可将异环磷酰胺活化成细胞毒素的形式,导致异环磷酰胺产生局部作用,14名胰腺癌患者在I期和II期临床试验中均显示肿瘤明显缩小,中位生存期为对照组的两倍,一年存活率为对照组的三倍^[20]。

单纯疱疹病毒(HSV)胸苷激酶(TK)基因(HSV-TK)在自杀基因疗法中应用广泛。肿瘤细胞转染HSV-TK基因后,可将更昔洛韦(GCV)或者阿昔洛韦(ACV)磷酸化为三磷酸核苷。三磷酸核苷为细胞毒性药物,能抑制DNA聚合物的活性或者作为DNA链延伸的终止子阻止DNA的合成,导致细胞死亡。这两种抗病毒药物对哺乳动物细胞几乎无毒,但被磷酸化后作为细胞毒剂,使细胞自杀,Aoki等研究发现将HSV-TK基因与GCV联合能够有效地阻断胰腺肿瘤的生长和转移^[21]。

2.4 溶瘤病毒疗法

溶瘤病毒是一类有复制能力的肿瘤杀伤型病毒,溶瘤病毒疗法的原理是将自然界存在的一些致病力较弱的病毒基因改造成特殊的溶瘤病毒,利用靶细胞中抑癌基因的失活或者缺陷选择性地感染肿瘤细胞,在其内大量复制并最终摧毁肿瘤细胞,同时它还能激发免疫反应,吸引更多免疫细胞继续杀死残余癌细胞。近几十年来,溶瘤病毒治疗引起广

泛关注, 相关研究取得了巨大进展。

溶瘤病毒的复制只能在肿瘤细胞中进行, 这使得溶瘤病毒成为一个治疗癌症的理想方法。溶瘤病毒通过多种机制来杀死肿瘤细胞, 包括直接溶解细胞、细胞之间的融合、产生毒性蛋白和诱导抗癌抗毒素免疫应答等多种方式^[6,121]。通常使用的溶瘤病毒包括腺病毒、单纯疱疹病毒、呼肠弧病毒。

ONYX-015是一种选择性肿瘤增殖腺病毒, 这种病毒在恶性细胞中优先被复制。一项Ⅱ期临床试验中显示, 胰腺癌患者使用ONYX-015溶瘤病毒治疗后表现良好的临床效果, 一半的受试患者肿瘤面积减小或者维持不变^[22]。

Singh等研发了来源于单纯疱疹病毒(HSV-2)的一种新型溶瘤病毒(FusOn-H2)。这种FusOn-H2寄宿在ICP10启动子基因PK区域有缺陷的细胞中, 并且只能在组成型激活的Ras细胞中比如胰腺癌细胞中被复制, 因此对癌细胞具有高度靶向性。一项研究将FusOn-H2注入大鼠腹腔, 可使75%大鼠原位癌完全根除, 并且能阻止癌细胞局部转移^[12]。

呼肠弧病毒是一种天然的溶瘤病毒, 在肿瘤中的复制可产生直接的细胞毒性, 并且能激活先天性和适应性免疫反应, 从而清除肿瘤细胞。免疫组织化学分析显示呼肠弧病毒的复制仅在肿瘤细胞中进行, 在周围正常组织中不会被复制。呼肠弧病毒疗法在有免疫活性的动物模型中显示, 可以抑制胰腺癌的腹膜扩散并且减少癌细胞肝转移^[23]。

2.5 小分子阻断剂

厄洛替尼是第一个被批准用于治疗胰腺癌的药物, 它是一种小分子络氨酸激酶阻断剂, 2006年被美国FDA批准上市^[24]。厄洛替尼的作用靶点是细胞内的表皮生长因子受体(EGFR), 将其与吉西他滨联合能提高转移性胰腺癌的生存率^[7,25]。其他的小分子阻断剂包括法尼基转移酶抑制剂、金属蛋白酶抑制剂和COX2抑制剂^[26]。

2.6 抗体疗法

越来越多的证据显示免疫系统在癌症的进程中扮演着重要的角色, 免疫治疗特别是抗体疗法在胰腺癌的治疗中显示了良好的疗效。很多证据显示EGF/EGFR治疗途径在大量人类胰腺癌病例中显示了良好的临床治疗效果, 西妥昔单抗、马妥珠单抗是抗EGFR单克隆抗体, 能抑制肿瘤的生长和血管

生成。与单一或者二重疗法相比, 将抗EGFR单克隆抗体与吉西他滨/放疗相结合能显著抑制胰腺癌细胞的生长^[27]。有报道称一名Ⅳ期胰腺癌患者最初对吉西他滨, 5-氟尿嘧啶、伊立替康和顺铂均无应答, 却对贝伐单抗产生响应^[28]。这一研究证明将贝伐单抗与先前失败的化疗相结合能使胰腺癌病人获益。

(90)-DOTA-CpM4是一种鼠抗人黏蛋白单克隆抗体(MUC1), 它与吉西他滨联合使用能显著抑制肿瘤的生长, 延长小鼠的存活时间^[29]。Qu等通过体外试验研究发现另外一种MUC1抗体(213)Bi-C595对胰腺癌细胞有明显的细胞毒性^[30]。

3 药物递送靶点

任何治疗方案和药物运载方式都有不同程度的副作用, 如果药物能辨识胰腺癌表面受体/配体就能实现化疗药物靶向作用于胰腺癌细胞, 从而显著降低毒性, 增加治疗效果。这些靶点包括EGFR、尿激酶纤维蛋白溶酶源激活剂受体(uPAR)、转铁蛋白、细胞膜受体ErbB2和干细胞标记物如上皮细胞粘附分子(EpCAM)、CD44和CD133。

3.1 EGFR

大多数胰腺癌患者都会出现EGFR过度表达, 激活EGFR可以触发癌细胞一系列信号级联放大, 比如细胞增殖、凋亡、转移、敏感度、肿瘤血管增生; 因此, 将抗肿瘤药或者显像剂与EGFR结合, 可以将药物运载到EGFR过度表达的癌细胞比如胰腺癌中^[31-32]。Bhirde等研究发现, 将顺铂和EGFR结合后用碳纳米管包裹(SWNTS)可以作用于EGFR过度表达的鳞状细胞癌HNSCC^[31], 并且通过Qdot发光和共聚焦显微镜发现SWNT-Qdot-EGFR结合物能够快速进入肿瘤细胞中, 体外可选择性的杀死HNSCC, 体内能使生长的肿瘤退化^[31]。EGFR靶向传递系统也可以用于肿瘤分子影像诊断, EGFR和一种染色剂结合后可以被运载到口腔肿瘤细胞核组织中, 使得口腔中的肿瘤与正常黏膜相比能够发出荧光, 很容易被识别出来^[33]。靶向EGFR光学图像探针(NIR800-EGFR)在肿瘤细胞中的浓度与EGFR的表达程度相关。在直肠癌裸小鼠模型中, NIR800-EGFR可以用来评价西妥昔单抗的临床疗效^[34]。

3.2 uPAR

尿激酶纤维蛋白溶酶源激活剂受体(uPAR)

在大多数胰腺癌中均呈高表达状态,这使得uPAR可以作为胰腺癌靶向疗法的最佳表面分子。uPAR靶向药物可以选择性的杀灭表达uPAR的癌细胞^[35-36]。在胰腺癌动物模型中,将uPAR靶向毫微粒用近红外染料标记, MIR检测显示这些uPAR高度聚集在胰腺癌细胞中,这种新奇的靶向受体毫微粒可以被用作分子显像剂来诊断早期或者转移性胰腺癌^[36]。

3.3 TfR

转铁蛋白受体(TfR)在很多癌症包括乳腺癌、前列腺癌、鳞状细胞癌中都为过度表达。阳离子复合物中添加转铁蛋白(Tf)配体,在体内外均能明显增加基因在头颈部癌的转染率(SCCHN70%~80%转染率,单独脂质体中只有5%~20%),使用TfR结合的脂质体或者毫微粒可以将p53基因和siRNA成功的运载到包括胰腺癌在内的多种癌症靶器官中^[37-38]。

3.4 ErbB2

ErbB2是络氨酸受体EGFR家族中的一员,其中HER-2、HER-2/neu被报道在人类胰腺癌细胞系中过度表达,因此可以被用作治疗靶点^[39]。Sell等研究发现单链抗体Fv(scFv23)的靶点是HER-2/neu,利用这个特点可以将肿瘤坏死因子(TNF)运载到对TNF抵抗的胰腺癌细胞中。与此相关的一项研究,在胰腺癌病人中一组单独使用TscFv23-TNF/赫赛汀,一组将scFv23-TNF与多种化疗药物包括5-氟尿嘧啶、顺铂、阿霉素、吉西他滨、依托泊苷联合使用。结果显示利用HER-2/neu作为靶点时,将scFv23-TNF运载到HER-2/neu高表达的胰腺癌中,尤其是与5-氟尿嘧啶联合使用是一种有效的疗法。在Sell等的另外一项研究中,一种纳米免疫脂质体(scL)可以优先将抗HER-2siRNA抗体运送到癌细胞中,使得肿瘤细胞对化学治疗变得敏感,这种靶向药物传递方法能明显抑制肿瘤生长,在胰腺癌的治疗中有着非常积极的意义^[40]。因此,基于以上两项研究,将HER-2/neu作为靶分子的治疗方法对胰腺癌的治疗有着积极作用,并且对其他表现HER-2/neu过度表达的癌症同样有效。

3.5 干细胞标记物

肿瘤细胞包括少量与胚胎相似的细胞,比如肿瘤干细胞或者肿瘤原始细胞(CIC),这些细胞促进初始的或者转移性肿瘤的生长。因此,以这些细胞为靶点对于抑制肿瘤生长和转移非常重要。通

过对多种肿瘤干细胞的基因解析发现,肿瘤干细胞包含一些独一无二的标记,比如CD24、CD44、CD133、CD166、EpCAM和整联蛋白,它们对于肿瘤干细胞的维持和活性尚不明确^[41-42]。EpCAM是一种与癌症相关的抗原,在大多数胰腺肿瘤细胞中过度表达,但是在正常细胞中不会过表达^[43]。动物试验发现将EpCAM作为双特异抗体EpCAMxCD3的靶点能抑制胰腺癌细胞的生长,EpCAM单克隆抗体辅助疗法能够降低直肠癌5年内的死亡率^[44]。CD44阳性细胞负责胰腺癌对吉西他滨的抵抗,吉西他滨高剂量治疗后,CD44能促进抗药种群HPAC和CFPAC-1再生和增殖,因此抑制CD44的靶向疗法在胰腺癌的治疗中能克服耐药性。CD133是一种长效五羟淀粉跨膜糖蛋白,这种糖蛋白在很多实体瘤中都会过度表达,在50%以上的胰腺癌、胃癌、肝内胆管癌中都发现了CD133高度过表达,这暗示CD133可以作为癌干细胞的潜在标记^[45-46]。此外,CD133与胰腺癌的淋巴结转移和血管内皮生长因子的表达也有关^[47-48]。利用干细胞标记物作为靶分子也是未来胰腺癌治疗的研究方向。

4 总结

综上所述,使用特异标记实现化疗药的靶向运载能显著改进当前对胰腺癌的治疗效果。目前临床上对胰腺癌的治疗仍以化疗为主,有临床数据显示将厄洛替尼、吉西他滨、卡培他滨联合使用治疗胰腺癌可以产生协同效应^[28-29],IGFR抑制剂、抗血管生成因子(阿西替尼、索拉非尼),其他EGFR抑制剂(吉非替尼、拉帕替尼),抗NFkB因子(姜黄色素),抗整联蛋白抗体(伏洛昔单抗)目前也用于胰腺癌的治疗^[31,49,50]。胰腺癌靶向药物治疗目前仍处于起步阶段,关于靶向药物治疗胰腺癌的临床试验仍然为数不多,未来胰腺癌的治疗还需要研发更多的特殊靶向标记物来运载治疗药物,安全有效的靶向载体还需要不断的研究探索。

参考文献:

- [1] A.Sultana,C.T.Smith, D.Cunningham,et al.Multimodality Approaches for Pancreatic Cancer [J]. J Cancer, 2007, (96): 1183-1190.
- [2] I.Ihse, J.Permert, R.Andersson,et al.Guidelines for Management of Patients with Pancreatic Cancer[J]. Lakartidningen, 2002, (99): 1676-1683.

- [3] E.M.Reilly, C.Gastrointest.Gastrointestinal Cancer Educational Case Series: Management of Metastatic Adenocarcinoma of Unknown Primary Origin in a Ph+ ALL Survivor[J]. J Gastrointestinal Cancer, 2011, 42 (3) : 165-170.
- [4] G.E.Maalouf, C.L.Tourneau, G.N.Batty, et al.HSP90 als Therapie-Target be Gemcitabine and 5-Fluorouracil Resistentem Pankreaskarzinom Cancer Treat[J]. Rev. Reprod, 2009, 35 (2) : 167-174.
- [5] H.A.Burris, M.J.Moore, J.Andersen, et al.Pancreatic Cancer: Update on Immunotherapies and Algenpantucel-L[J]. Human Vaccines, 2015, 12 (3) : 563-575.
- [6] H.H.Wong, N.R.Lemoine. Advance in Herpes Simplex Viruses for Cancer Therapy[J]. Pancreatology, 2013, 56 (4) : 298-305.
- [7] M.J.Moore, D.Goldstein, J.Hamm, et al. EGFR-Targeting as a Biological Therapy: Understanding Nimotuzumab's Clinical Effects[J]. J Clin Oncol, 2007, (25) : 1960-1966.
- [8] C.Huang, M.Li, C.Chen, et al. Recent Patents on Development of Nucleic Acid-based Antiviral Drugs against Seasonal and Pandemic Influenza Virus Infections[J]. Expert Opin Ther Targets, 2008, 12 (5) : 637 - 645.
- [9] W.H.Jong, P.J.Borm.Comparative Study of Oxidative Stress Induced by Sand Flower and Schistose Nanosized Layered Double Hydroxides in N2a Cells[J]. Fron Biology, 2015, 10 (3) : 279-286.
- [10] Y.Xu, F.C.Szoka.Complexes of DNA with Cationic Peptides: Conditions of Formation and Factors Effecting Internalization by Mammalian Cells [J].Biochemistry, 1996, (35) : 5616-5623.
- [11] Da Zhou, Dingming Wu, Zhe Li,et al.Population Dynamics of Cancer Cells with Cell State Conversions[J].Quan. Biology, 2013, 1 (3) : 201-208.
- [12] D.Singh, S.Chaudhary, R.Kumaret, et al.RNA Interference Technology-Applications and Limitations[J].J Gastroenterol, 2016, (15) : 1072-1078.
- [13] C.Chen, Z.Yu.siRNA Targeting HIF-1alpha Induces Apoptosis of Pancreatic Cancer Cells through NF-kappaB-Independent and-Dependent Pathways under Hypoxic Conditions[J]. Anticancer Res, 2009, (29) : 1367-1372.
- [14] M.Li, Y.Zhang, U.Bharadwaj, et al.Down-regulation of ZIP4 by RNA Interference Inhibits Pancreatic Cancer Growth and Increases the Survival of Nude Mice with Pancreatic Cancer Xenografts[J]. Clin Cancer Res, 2015, 15 (19) : 5993-6001.
- [15] Jinluan Li, Yong Cai, Shanwen Zhang,et al.Combination of Recombinant Adenovirus-p53 with Radiochemotherapy in Unresectable Pancreatic Carcinoma[J]. Cancer Res, 2011, (23) : 194.
- [16] M Li, R Zhang, F.Li, et al.Transfection of SSTR-1 and SSTR-2 Inhibits Panc-1 Cell Proliferation and Renders Panc-1 cell Responsive to Somatostatin Analogue[J].J American College of Surgeons, 2005, 201 (4) : 571-578.
- [17] M.Li, X.Wang, W.Li, et al.Somatostatin Receptor-1 Induces Cell Cycle Arrest and Inhibits Tumor Growth in Pancreatic Cancer[J]. Cancer Sci, 2008, 99 (11) : 2218-2223.
- [18] K.Tamada,X.P.Wang.Evaluation of a Gene-Directed Enzyme-Product Therapy (GDEPT) in Human Pancreatic Tumor Cells and Their Use as in Vivo Models for Pancreatic Cancer[J]. World J Surg, 2005, (29) : 325-333.
- [19] D.Evoy, E.A.Hirschowitz, H.A. Naama,et al.Antiangiogenesis Effects of Cytosine Deaminase Gene Mediated by Adenovirus Vector on Pancreatic Carcinoma Xenograft in Nude Mice [J]. Surg.Res, 2002, 8 (12) : 226-231.
- [20] M.Lohr, A.Hoffmeyer, J.Kroger, et al.Phase I/II Clinical Trial of Encapsulated, Cytochrome P450 Expressing Cells as Local Activators of Cyclophosphamide to Treat Spontaneous Canine Tumours[J]. Lancet, 2001, (357) : 1591-1592.
- [21] K.Aoki,T.Yoshida,N.Matsumoto,et al.Suppression of Pancreatic and Colon Cancer Cells by Antisense K-ras RNA Expression Vectors[J]. Hum.Gene Ther, 1997, 106 (8) : 1105-1113.
- [22] J.R.Hecht, R.Bedford, J.L.Abbuzzese, et al.Phase I Clinical Trial of Locoregional Administration of the Oncolytic Adenovirus ONYX-015 in Combination with Mitomycin-C, Doxorubicin, and Cisplatin Chemotherapy in Patients with Advanced Sarcomas[J]. Clin Cancer Res, 2003, 542 (9) : 555-561.
- [23] D. Mahalingam, C.Fountzilias, J.Moseley, et al.A Phase II Study of REOLYSIN (pelareorep) in Combination with

- Carboplatin and Paclitaxel for Patients with Advanced Malignant Melanoma[J]. *Cancer Chem and Phar*, 2017, 79 (4) : 697-703.
- [24] A.Strimpakos, M.W.Saif, K.N.Syrigos.Pancreatic Cancer from Molecular Pathogenesis to Targeted Theray[J]. *Ncer Metastasis Rev*, 2008, (27) : 495-522.
- [25] Yujing Huang, L Marsha, M. Frazier, et al.Reverse-Phase Protein Array Analysis to Identify Biomarker Proteins in Human Pancreatic Cancer[J]. *Diges Dis Sci*, 2014, 59 (5) : 968-975.
- [26] S.Cascinu, L.Verdecchia, N.Valeri.New Target Therapies in Advanced Pancreatic Cancer[J]. *Ann Oncol*, 2006, 17 (5) : 148-152.
- [27] P.Piacentini, M.Donadelli, C.Costanzo, et al.Trichostatin A Enhances the Response of Chemotherapeutic Agents in Inhibiting Pancreatic Cancer Cell Proliferation[J]. *Virehows Archiv*, 2006, 448 (6) : 797-804.
- [28] A.Eickhoff, W.Martin, D.Hartmann, et al.A Phase I/II Multicentric Trial of Gemcitabine and Epirubicin in Patients with Advanced Pancreatic Carcinoma[J]. *Br J Cancer*, 2006, (94) : 1572-1574.
- [29] D.V.Gold, D.E.Modrak, et al.Characterization of Monoclonal Antibody PAM4 Reactive with a Pancreatic Cancer Mucin[J]. *Int J Cancer*, 2004, (109) : 618-626.
- [30] CF Qu, Y Li, J.Y Song, et al, MUC1 Expression in Primary and Metastatic Pancreatic Cancer Cells for in Vitro Treatment by 213Bi-C595 Radioimmunoconjugate[J]. *Br J Cancer*, 2014, 91 (12) : 2086-2093.
- [31] A.A.Bhirde, V.Patel, J.Gavard, et al.Targeted Killing of Cancer Cells in Vivo and Vitro with EGF-Directed Carbon Nanotub-Based Drug Delivery[J]. *ACS Nano*, 2009, 3 (2) : 307-316.
- [32] G.F.Muslimov. Role of Epidermal Growth Factor Gene in the Development of Pancreatic Cancer and Efficiency of Inhibitors of This Gene in the Treatment of Pancreatic Carcinoma[J]. *Bull Exp Biol Med*, 2008, (145) : 535-538.
- [33] K.J Rosbach, M.Williams, A.Gillenwater, et al.Optical Molecular Imaging of Multiple Biomarkers of Epithelial Neoplasia: Epidermal Growth Factor Receptor Expression and Metabolic Activity in Oral Mucosa1[J]. *Trans Oncology*, 2012, 5 (3) : 160-171.
- [34] F.Sevelde, L.Marl, B.Kubsista, et al.EGFR is not a Major Driver for Osteosarcoma Cell Growth in Vitro but Contributes to Starvation and Chemotherapy Resistance[J]. *Clin Cancer Res*, 2015, (34) : 134.
- [35] Yizhen Liu, Shiyang Li.Urokinase-Targeted Recombinant Bacterial Protein Toxins — a Rationally Designed and Engineered Anticancer Agent or Cancer Therapy[J]. *Frontiers of Biolo in China*, 2009, 4 (1) : 1-6.
- [36] YS.Cho.Molecular Imaging of Pancreatic Cancer in a Preclinical Animal Tumor Model Using Targeted Multifunctional Nanoparticles[J]. *Gastroenterology*, 2009, (136) : 1514-1525.
- [37] K.Kostarelos, D.Emfietzoglou ,A.Papakostas,et al.Binding and Interstitial Penetration of Liposomes within Avascular Tumor Spheroids[J]. *Intern J Cancer*, 2004, 112 (4) : 713.
- [38] R.A.Abela.Gene Therapy for Pancreatic Cancer[J]. *Cancer Gene Ther*, 2008, (15) : 496-507.
- [39] M.A.Lyu, R.Kurzrock, M.G.Rosenblum.Loss of Stromal Caveolin-1 Expression: A Novel Tumor Microenvironment Biomarker that can Predict Poor Clinical Outcomes for Pancreatic Cancer[J]. *Biochem Pharmacol*, 2008, (75) : 836-846.
- [40] S.Sell.Cancer and Stem Cell Signaling: a Guide to Preventive and Therapeutic Strategies for Cancer Stem Cells[J]. *Stem Cell Reviews*, 2007, 3 (1) : 1-6.
- [41] Lan Jiang, Jieqiong Deng, Xun Zhu, et al. CD44 rs13347 C>T Polymorphism Predicts Breast Cancer Risk and Prognosis in Chinese Populations[J]. *Breast Cancer Res*, 2012, (14) : 105.
- [42] A.P.Vaz, P.Moorthy, P.Omnusamy, et al. Cancer Stem Cells and Therapeutic Targets: an Emerging Field for Cancer Treatment[J]. *Drug Delivery and Translational Res*, 2013, 3 (2) : 113-120.
- [43] J.P. Connor, M .C Cristea, N. L .Lewis,et al.A Phase 1b Study of Humanized KS-interleukin-2 (huKS-IL2) Immunocytokine with Cyclophosphamide in Patients with EpCAM-positive Advanced Solid Tumors[J]. *BMC Cancer*, 2013, (13) : 20.
- [44] J.W.Kim, Qinghai Ye, M.Forgues, et al.Cancer-associated Molecular Signature in the Tissue Samples of Patients with Cirrhosis[J]. *Hepatology*, 2004, 39 (2) : 518-527.

- [45] Sungpil.Hong, Jin Wen, S.Park, et al.SYCD44-positive Cells are Responsible for Gemcitabine Resistance in Pancreatic Cancer Cells[J]. Int J Cancer, 2009, (125) : 2323-2331.
- [46] GM.Zou.Cancer Initiating Cells or Cancer Stem Cell in the Gastrointestinal Track of liver[J]. J Cell Physiol, 2008, (217) : 598-604.
- [47] C.Caux, N.Burdin,L.Galibert.Functional CD40 on Blymphocytes and Dendritic Cells[J].Res Immunol, 2014, (5) : 235-239.
- [48] H.Kurahara, Y.Mataki, K.Maemura, et al.CD133 Expression is Correlated with Lymph Node Metastasis and Vascular Endothelial Growth Factor-C Expression in Pancreatic Cancer[J]. Br J Cancer, 2008, (98) : 1389-1397.
- [49] R. Suzuki, D. Omata, Y. Oda.Cancer Therapy with Nanotechnology-Based Drug Delivery Systems: Applications and Challenges of Liposome Technologies for Advanced Cancer Therapy[J]. Int J Nanomedicine, 2008, (3) : 21-29 .
- [50] A.Fischer, Shenhong Wu, L.Alan,et al.The Risk of Hand-foot Skin Reaction to Axitinib, a Novel VEGF Inhibitor: a Systematic Review of Literature and Meta-analysis[J]. Invest New Drugs, 2013, 31 (3) : 787-797.

(收稿日期 2017年9月3日 编辑 邹宇玲)