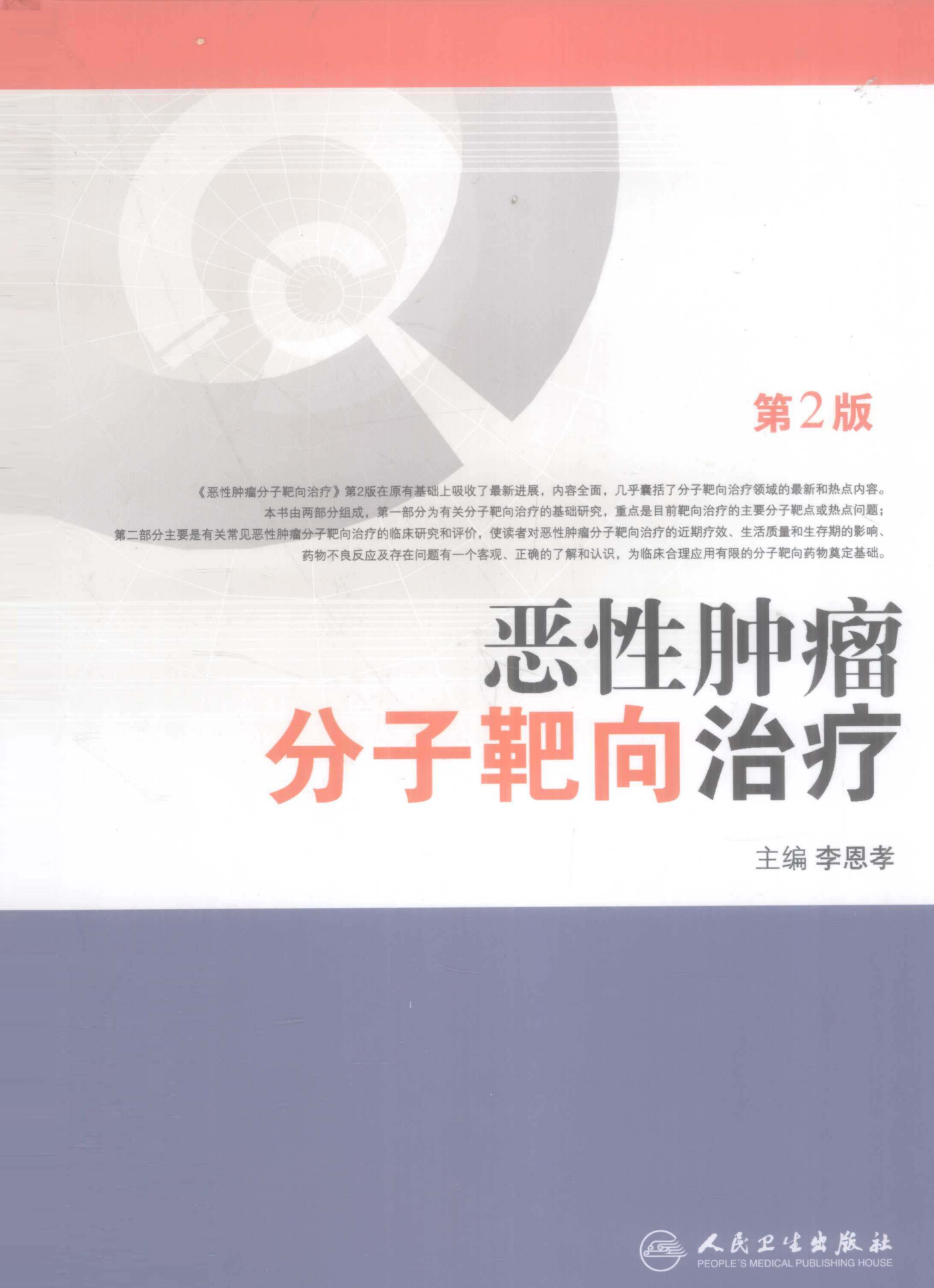




第2版

《恶性肿瘤分子靶向治疗》第2版在原有基础上吸收了最新进展，内容全面，几乎囊括了分子靶向治疗领域的最新和热点内容。

本书由两部分组成，第一部分为有关分子靶向治疗的基础研究，重点是当前靶向治疗的主要分子靶点或热点问题；第二部分主要是有关常见恶性肿瘤分子靶向治疗的临床研究和评价，使读者对恶性肿瘤分子靶向治疗的近期疗效、生活质量和生存期的影响、药物不良反应及存在问题有一个客观、正确的了解和认识，为临床合理应用有限的分子靶向药物奠定基础。

恶性肿瘤 分子靶向治疗

主编 李恩孝



人民卫生出版社
PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE

恶性肿瘤分子靶向治疗

(第2版)

主 编 李恩孝

编 者 (以姓氏笔画为序)

马建辉	中国医学科学院肿瘤医院	张 明	西安交通大学医学院第一附属医院
王子平	中国医学科学院肿瘤医院	张连生	兰州大学第二医院
王宁菊	宁夏医科大学附属医院肿瘤医院	张贺龙	第四军医大学第二附属医院
王西京	西安交通大学医学院第二附属医院	陈 玲	西安交通大学医学院第一附属医院
王亚利	西安交通大学医学院第二附属医院	陈 葳	西安交通大学医学院第一附属医院
王茂德	西安交通大学医学院第一附属医院	陈宏伟	西安交通大学医学院第一附属医院
车向明	西安交通大学医学院第一附属医院	罗 峰	四川大学华西医院
付军科	西安交通大学医学院第一附属医院	周小娟	西安交通大学医学院第一附属医院
毕 锋	四川大学华西医院	封卫毅	西安交通大学医学院第一附属医院
华海清	解放军南京八一医院	赵 达	兰州大学第一医院
刘文超	第四军医大学第一附属医院	赵 红	延安大学附属医院
刘云鹏	中国医科大学附属第一医院	赵晓艾	西安交通大学医学院第一附属医院
刘都户	第四军医大学第一附属医院	赵新汉	西安交通大学医学院第一附属医院
刘基巍	大连医科大学附属第一医院	耿倩倩	西安交通大学医学院第一附属医院
杨 谨	西安交通大学医学院第一附属医院	贾宗良	西安交通大学医学院第一附属医院
李 秋	四川大学华西医院	党诚学	西安交通大学医学院第一附属医院
李 毅	西安交通大学医学院第一附属医院	徐建明	北京军事医学科学院附属307医院
李恩孝	西安交通大学医学院第一附属医院	黄 辰	西安交通大学医学院
吴胤瑛	西安交通大学医学院第一附属医院	董丹凤	西安交通大学医学院第一附属医院
宋 娜	中国医科大学附属第一医院		

人民卫生出版社

图书在版编目(CIP)数据

恶性肿瘤分子靶向治疗/李恩孝主编. —2 版. —北京:
人民卫生出版社, 2011. 7

ISBN 978-7-117-14309-7

I. ①恶… II. ①李… III. ①癌-生物疗法
IV. ①R730. 54

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2011)第 062125 号

门户网: www.pmph.com	出版物查询、网上书店
卫人网: www.ipmph.com	护士、医师、药师、中医师、卫生资格考试培训

版权所有, 侵权必究!

恶性肿瘤分子靶向治疗

(第 2 版)

主 编: 李恩孝

出版发行: 人民卫生出版社(中继线 010-59780011)

地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编: 100021

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-67605754 010-65264830

010-59787586 010-59787592

印 刷: 北京铭成印刷有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 787×1092 1/16 印张: 42

字 数: 1042 千字

版 次: 2007 年 12 月第 1 版 2011 年 7 月第 2 版第 2 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-14309-7/R·14310

定 价: 98.00 元

打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com

(凡属印装质量问题请与本社销售中心联系退换)

第 2 版序言一

根据 WHO 的报告 2000 年全球癌症死亡已经超过 700 万大关,占全部死亡人数的 12%,在发展中国家占 9%,在发达国家占 21%。如果这一趋向得不到改善,预期到 2020 年每年新发生的病例将达 1500 万,在发展中国家癌症病例总数将增加 73%,发达国家病例增加 29%,这一趋势很大程度上是老年人口增加的结果。我国是发展中国家,但癌症致死已占人口总死亡原因的 19%,居常见原因之首,已接近发达国家的水平。根据近两年的估计,目前全国每年有 280 多万例新发肿瘤病例,约 190 多万人死于肿瘤。如果这一趋势继续下去,到 2020 年,我国每年的新发肿瘤病例将达 380 多万,肿瘤死亡人数达 270 多万。而且专家预测,由于我国目前环境污染和吸烟问题仍然严重,在 2025 年前癌症总的发病率不大可能下降,因此,肿瘤已成为严重威胁我国居民健康和社会发展的重大疾病,必须采取有效措施进行预防和管理。

进入 21 世纪以来,在临床肿瘤学领域内分子靶向治疗(Molecular Targeted Therapy)对很多人来说已经不是一个陌生的名词。2010 年初,ABC News 和 MedPage Today 携手与 800 多名医学专家和德高望重的医学史学家共同评选出了本世纪最初 10 年医学科学领域 10 项重大进展,将分子靶向药物治疗列为重大进展之一。2010 年初,美国临床肿瘤学会评出了 2009 年临床肿瘤学的重大进展,其中靶向治疗占了一半;最近,ASCO 又组织专家盘点了 2010 年临床肿瘤学的进展:在他们选出 53 项最突出的研究成果中,有 12 项被选为重大进展,靶向药物占了 5 项。正是由于靶向治疗的参与,带给很多乳腺癌、淋巴瘤、肺癌、大肠癌、肾癌、白血病和胃肠间质瘤(GIST)的患者更大的生存获益。而更重要的是在一定程度上实现了肿瘤诊疗的“个体化”,人们相信随着分子靶向治疗的发展,将使肿瘤的诊疗模式发生改观,从而较大幅度地提高治愈率。靶向治疗成为临床肿瘤学进展中一个重要的里程碑。

为了推广分子靶向治疗的理念和实践结果,介绍不断更新的试验和临床资料,从 2006 年开始,李恩孝教授等已成功举办了五届国家级继续医学教育项目“恶性肿瘤分子靶向治疗的理论与实践”学习班,使肿瘤分子靶向治疗的新成果得以传授和普及,并积累了一定的临床治疗经验。但是,由于新成果不断涌现,几乎每年都有很多新的靶向药物问世,适应证也不断更新。因此,相关专著必须更新、充实和丰富。

《恶性肿瘤分子靶向治疗》主要由我国中青年临床肿瘤学家编著,第2版在原有基础上吸收了最新进展,内容全面,几乎囊括了分子靶向治疗领域的最新和热点内容。首先是在基础篇中详述了分子靶点如 Wnt 家族、p53 基因、HSP、C-Met 基因、整合素、Ras-MERK-ERK-MAKP 信号传导通路、Notch 通路、末端转移酶、细胞周期、DNA 损伤及修复等与分子靶向治疗的关系及进展,有关生物标志物各种检测分析技术的应用等;第二,在临床篇中,首先介绍了恶性肿瘤流行病学特点、综合治疗原则和内科治疗的现状,目的是使读者对癌症的整体治疗的现状有一全面的认识;其次,对分子靶向治疗进行系统的阐述包括药物分类、作用机制、重要的临床研究结果、不良反应及其处理和展望等;第三,增加了恶性脑胶质瘤、小细胞肺癌、食管癌、胃癌、膀胱癌、前列腺癌、多发性骨髓瘤等新篇章,对宫颈癌疫苗有效的生物预防进行了深入的探讨。

分子靶向治疗开启了肿瘤诊疗的个体化时代,步步实现我国传统医学“同病异治”和“异病同治”的原则。毋庸置疑,由于这一新领域的进展太快,编者的临床经验有限,不足之处在所难免。正如书中所探讨和关注的,有很多亟待解决的问题需要我们在临床工作中去实践和探索,寻求更新解决的途径和方法。希望广大同道能够领会本书的内容,不断丰富靶向治疗的临床经验和有关专家的共识,实现我们的责任“向患者提供最新、最好的诊疗选择”争取达到最好的疗效。



2010 年 12 月 26 日于北京

第 2 版序言二

70 年来,大量的临床研究和实践经验已经充分肯定了化学药物治疗在恶性肿瘤多学科综合治疗中的重要地位。但是,化疗药毕竟属于细胞毒性药物,抑杀肿瘤细胞,抑制其生长的同时影响正常细胞,常常引起不良反应,甚至是严重毒性。积极寻找特异性强、高效低毒的抗癌药物一直是药学家和临床医师高度关注的焦点。因此,分子靶向治疗(molecular targeted therapy)药物应运而生。

所谓分子靶向治疗就是针对肿瘤发生、发展过程中的关键大分子,包括参与肿瘤发生发展过程中的细胞信号传导和其他生物学途径的靶点(参与肿瘤细胞分化、周期调控、凋亡、浸润和转移等过程中,从 DNA 至蛋白、酶水平的任何亚细胞分子);通过特异性阻断肿瘤细胞的信号转导,来控制其基因表达和改变生物学行为,或是通过强力阻止肿瘤血管生成,从而抑制肿瘤细胞的生长和增殖,发挥抗肿瘤作用。1997 年,美国 FDA 批准了全球第一个抗 CD20 的单克隆抗体利妥昔单抗上市;2005 年,我国 SFDA 批准了国产第一个分子靶向新药重组人血管内皮抑素(endonstar)上市;受到了广泛关注,有关研究不断深入。目前,全球已经有数十种分子靶向治疗药物获准上市,具有相当高的特异性和选择性,毒性较小,耐受性良好等特点,高级别的循证医学证据表明在多种肿瘤的姑息治疗、辅助治疗和维持治疗中发挥重大作用;另外还有数百种新药正在进行临床试验,可望在不久的将来用于临床。可以说,今天肿瘤医学已经进入了分子靶向治疗的新时代。

近年来,随着临床实践和研究经验的积累提高,临床医师更加关注如何能够实现个体化的分子靶向治疗。这就需要积极应用基因组学、药物遗传学和分子生物学高新技术,结合肿瘤患者的分子生物学分型、不同阶段的分子机制变化,筛选患者、找准靶点和用对药物,即参考分子标志物(疗效和毒性预测指标),去选择合适的患者、在合适的时间进行合适的治疗,并且做合适的评价。但是,由于分子靶向治疗的研究和治疗仍然处于起步阶段,新理论、新观点和新进展不断涌现,有些研究结果相互矛盾和解读不同,导致多种观点并存,争议较多。因此,要编写一本“百家争鸣”异常活跃领域的学术专著并非易事,难能可贵的是李恩孝教授

组织有关领域的多位知名专家学者,敢于迎难而上,克服重重困难,在繁忙的工作之余,认真学习和研讨体会,为大家奉献《恶性肿瘤分子靶向治疗》第 2 版。

李恩孝教授主编的这部书,是在连续多年举办国家级继续医学教育项目“恶性肿瘤分子靶向治疗的理论与实践”的基础之上,集体共同撰写和反复修改而成。该书的内容新颖、丰富全面,且文笔流畅,包含了近 5 年来分子靶向治疗重要的基础与临床研究成果,有助于临床医师和肿瘤研究人员形成系统的、全面的和正确的认识,指导临床实践中规范、合理地应用分子靶向药物,为患者提供个体化治疗,有幸先睹,受益匪浅,愿意推荐大家阅读和作为重要参考书。



2010 年 12 月 22 日于南京

第 2 版前言

自第一个分子靶向药物利妥昔单抗获准进入临床应用至今已经过去了 13 年,一方面,在肿瘤分子生物学、分子细胞和遗传学研究的基础上,对细胞信号转导通路中各个靶点上下游基因及其调节或影响因素有了一定的了解和认识,在开发新靶向药物方面做到了有的放矢;另一方面,临床循证医学证据数据日新月异的呈现,临床经验的积累使人们对分子靶向治疗的理论和实践有了更理性的认识,临床医师需要了解对这些循证医学证据合理的解释,并依据其结果在临床实践中规范、合理、有效地应用好这些药物,因此,有四方面的工作就显得非常重要,首先是在生物标志物指导下的临床试验方案设计,以便确定最适合的入组人群,为临床应用提供准确的信息和指导;其次是上市药物疗效预测生物标志物(predictive biomarker)或疗效预测因子(predictor)的寻找和在其指导下的最佳适应证或分层人群的确定,如 IPASS 试验表明,EGFR19 号外显子丢失和 21 号外显子突变是 TKI 一线治疗 NSCLC 的适宜人群;CRYSTAL 和 OPUS 试验表明,Kras 突变状态是西妥昔单抗治疗晚期结直肠癌的疗效预测因子和预后因子等等;第三是基于疗效预测因子指导下的扩大适应证的临床研究,如针对难治性 NSCLC 非常有意义的 BATTLE 试验;最后是加强上市的靶向药物不良反应的监测和报道,为临床医师提供最新的预警信息,以便妥善处理不良反应。

上述问题已经引起了从事肿瘤基础与临床工作的科学研究者及医师的高度重视,但距离问题的解决仍然任重道远,如在第一版中提到的分子靶向药物未能在近期疗效取得令人满意的效果,联合抗癌药物的研究结果仍存在诸多争议;分子靶向药物的疗效评价系统能否采用传统的细胞毒性药物的评定标准或如何建立分子靶向药物疗效评价体系;抑制某一种或几种分子靶点并不能使肿瘤完全消失,是否也与细胞毒药物相同存在耐药问题;分子靶向药物除了已知的作用途径外,是否存在旁路传导途径而起到协同或拮抗的作用,如何选择分子靶向药物与其他细胞毒性药物及放疗联合应用,以产生叠加或协同的作用;新辅助的意义及疗程等一系列问题;为什么分子靶向药物的临床应用的疗效并不是预先想象的那样好?大部分酪氨酸激酶抑制剂联合细胞毒性药物不增加疗效,而单克隆抗体却有相反的临床试验结果以及如何确定分子靶向药物的最佳治疗方案等问题。

在临床实践中能发现问题、提出问题,才会有解决问题之道,否则我们的视角犹如井底之蛙,管中窥豹。高兴的是针对这些问题已经有了不同程度的研究报道,看到了解决这些疑

难和问题的一线曙光,希望在不久的将来,它们不再是困惑临床医师的焦点问题。

本书在第一版后已经过去了三年有余,期间有关分子靶向治疗基础与临床研究的变化众所周知,新的概念、新的观念、新的治疗理念虽然受制于新的研究结果,但也由此直接导致了今天以至于将来新的治疗模式的明显转变,这种转化是我们所追求的结果,但也迫使我们不断猎取新知识和不断提高自己。在此期间我们又连续举办了三次国家继续医学教育项目“肿瘤分子靶向治疗的理论与实践”,邀请了国内一些著名的专家共同学习和探讨治疗的新进展和存在的问题。因此,源于上述理由,更新和扩充一版中的内容势在必行。

我们邀请了国内一些志同道合的中青年一线工作者参与基础与临床章节的编撰工作,在编写过程中主要增加了近3年 Medline 和 SCI 收录的有关分子靶向治疗的基础与临床研究试验结果,尤其是2007年以后 ASCO、欧洲肿瘤内科学会(European Society for Medical Oncology, ESMO)和 CSCO 会议文摘和继续教育分册的内容。在编写的内容上力求先进性、新颖性和科学性,因此包含了已发表的以Ⅲ期试验为主、Ⅰ~Ⅱ期临床研究结果存在的、希望能代表肿瘤分子靶向治疗的最新进展和发展方向的内容,希望能促进信息交流,推动临床转化性研究。

本书仍然由两部分组成,第一部分为有关分子靶向治疗的基础研究,重点是目前靶向治疗的主要分子靶点或热点问题:血管及淋巴管生成、血管内皮生长因子及其受体、胰岛素样生长因子家族、ErbB 系统、mTOR 系统、表皮生长因子及其受体、Wnt 家族、PI3k/Akt/mTOR 信号通道、Ras-Raf-MERK-ERK-MAKP 信号传导通路、c-MET 基因、Notch 基因、p53 基因、热休克蛋白、整合素、末端转移酶、细胞周期、DNA 损伤及修复等,使读者对这些分子靶点的研究现状、存在问题和未来研究方向有一个比较系统的了解。同时对现代肿瘤分子靶点的筛查方法、未来很可能成为分子靶向治疗或基因治疗评价方法的分子影像学作了系统的概述。

第二部分主要是有关常见恶性肿瘤分子靶向治疗的临床研究和评价,第2版中我们采纳了大多数同道们的建议增加了“前言”和“内科治疗现状”一节,便于临床医师对恶性肿瘤的流行病学、预后因素和内科治疗现状的了解。撰写分子靶向治疗一节的重点是前瞻性、随机、双盲、多中心、大样本的Ⅱ、Ⅲ期临床研究试验结果的分析、评价和 meta 分析,补充了“肿瘤分子靶向治疗药物(定义、药物分类、作用机制)、肿瘤分子靶向治疗临床应用策略和现有靶向药物不良反应及其处理”,使读者对恶性肿瘤分子靶向治疗的近期疗效、生活质量和生存期的影响、药物不良反应及存在问题有一个客观、正确的了解和认识,为临床合理应用有限的分子靶向药物奠定基础。

本书主要供从事肿瘤基础研究的相关人员、临床肿瘤学专业医师作为参考书使用,也是广大医学院校研究生和临床各科医师的参考资料。由于本书以分子靶向治疗为重点内容,基础与临床研究的报道日新月异,许多现时的研究结果很不成熟,尚在研究发展中。因此,读者在学习和临床实践时不应以本书的结果和数据作为施治依据,而应具体问题具体分析,体现以循证医学证据为指导的个体化治疗,遵循诊疗指南或专家共识。如何真正体现个体化治疗,我引用现任美国临床肿瘤学会主席 George Sledge Jr 提出的“3P”理念(患者、途径

和进展),即“肿瘤患者是第一位的,专业肿瘤科医师应以患者为重,理想的医患关系应该是富于同情心的、真诚的和互相尊重的”,希望同道们共勉。

由于编者的水平和时间有限,在内容上肯定会有许多不足之处和缺陷,真诚地希望广大读者不吝赐教和指正,促使我们把第三版的内容撰写得更加完善。

衷心地感谢著名的肿瘤内科学前辈孙燕院士和 CSCO 现任主任委员秦叔逵教授对编著本书的格式和内容提出的宝贵建议!

诚挚地感谢所有参与编著工作的同道及他们所付出的辛勤劳动!

感谢我的学生谭晖和董旭媛对全文的认真校对,dauharry mokshda 对英文内容的校对和补充!

西安交通大学医学院第一附属医院 李恩孝

2010 年 11 月 29 日于西安

目 录

第一部分 基础篇

第一章 肿瘤血管生成与抗血管生成治疗	3
第一节 肿瘤血管生成的概念及机制	3
一、血管生成的概念	3
二、血管生成的机制	3
第二节 影响血管生成的因素	4
一、促血管生成因子	4
二、血管抑制因子	6
第三节 病理性血管生成	7
一、肿瘤血管生成	7
二、眼新生血管病	8
三、缺血性疾病	8
四、慢性炎症性疾病	8
第四节 抗肿瘤血管生成靶向治疗研究及临床应用	9
一、抗肿瘤血管生成靶向治疗基础研究	9
二、抗 EGFR 治疗药物	12
三、抗 Her2 治疗药物	13
第五节 展望	14
第二章 肿瘤淋巴管生成与抗淋巴管生成治疗	15
第一节 淋巴管生成的概念及基本机制	15
一、淋巴管生成的概念	15
二、淋巴管生成的基本机制	15
第二节 影响淋巴管生成的因素	16
一、VEGF-C	16
二、VEGF-D	17

三、VEGFR-3	17
第三节 病理性淋巴管生成	17
第四节 抗肿瘤淋巴管生成靶向治疗	18
一、功能阻断性抗体	18
二、可溶性 VEGFR-3-Ig	19
三、小分子肽抑制剂	19
四、PCs 抑制剂	19
第五节 展望	19
第三章 抗肿瘤血管生成肽 anginex 的抗肿瘤作用	21
第一节 抗肿瘤血管生成肽 anginex 的研究背景	21
第二节 Anginex 的结构特点及生理功能	22
一、Anginex 的结构特点	22
二、Anginex 的生物学功能	24
第三节 Anginex 的作用机制	26
第四节 Anginex 的研究进展	27
第五节 展望	28
第四章 靶向血管内皮生长因子抗肿瘤治疗	32
第一节 血管内皮生长因子在肿瘤血管生成中的作用	32
第二节 影响血管内皮生长因子活性的因素	32
一、炎症细胞	33
二、环氧酶-2	33
三、DLL4/Notch 通路	33
四、VEGF 反义基因	33
五、成纤维细胞生长因子	33
第三节 抗血管内皮生长因子靶向治疗肿瘤的策略	34
一、单克隆抗体	34
二、核酶	34
三、抗 VEGF 的 PTK 抑制剂	34
四、可溶性 VEGF 受体(sVEGFR)	35
五、血管内皮生长抑制因子	35
六、选择性环氧酶-2 抑制剂	37
七、免疫毒素靶向毒杀	37
八、Aflibercept(VEGF-Trap)	38
九、凝血酶敏感蛋白-1	38
第四节 展望	38
第五章 靶向血管内皮生长因子受体抗肿瘤治疗	40
第一节 血管内皮生长因子受体在肿瘤血管生成中的作用	40

第二节 影响血管内皮生长因子受体活性的因素	40
一、基质金属蛋白酶-1	40
二、蓖麻子凝集素 I	41
三、肝细胞生长因子	41
第三节 抗血管内皮生长因子受体靶向治疗的策略	41
一、抑制血管内皮生长因子受体的表达	41
二、抑制血管内皮生长因子受体的功能	41
三、其他选择性抑制血管内皮生长因子受体与血管内皮生长因子结合的因子	43
四、导向作用	43
五、基因治疗	44
第四节 展望	44
第六章 EGFR 家族与肿瘤分子靶向治疗	46
第一节 EGFR 的概念及基因结构	46
一、EGFR 的概念	46
二、EGFR 家族成员及其基因结构	46
第二节 EGFR 家族生理功能	47
一、EGFR 参与细胞增殖基因的调控	47
二、EGFR 参与细胞凋亡基因的调控	47
三、EGFR 参与肿瘤生长、转移、浸润相关基因的调控	48
第三节 EGFR 家族在恶性肿瘤中的表达及其与恶性肿瘤的关系	48
一、EGFR 家族在恶性肿瘤中的表达	48
二、EGFR 家族与恶性肿瘤的关系	48
第四节 以 EGFR 家族成员为靶点的靶向治疗	49
一、靶向 EGFR 家族药物的分类	49
二、靶向 EGFR 家族药物的作用机制	50
三、靶向 EGFR 家族成员的药物	51
第五节 EGFR 突变的检测及其临床意义	62
一、Kras 基因表达状况与抗 EGFR 单抗的治疗效果	62
二、EGFR 基因突变与 TKIs 的治疗效果	63
三、EGFR-TKIs 耐药产生的原因及其对策	65
四、EGFR 突变的检测方法	65
第六节 展望	66
第七章 ErbB 受体酪氨酸激酶家族与肿瘤分子靶向治疗	71
第一节 ErbB 受体酪氨酸激酶家族	71
第二节 ErbB 受体的配体分类	71
第三节 ErbB 受体的生理功能	71
第四节 ErbB 受体在恶性肿瘤中的表达	72
一、表皮生长因子受体	72

二、ErbB ₂	72
三、ErbB ₃	73
四、ErbB ₄	73
第五节 ErbB 受体与恶性肿瘤的关系	73
一、ErbB 受体与恶性肿瘤的发生	73
二、ErbB 受体与恶性肿瘤的生长及转移	73
第六节 以 ErbB 受体为靶点的分子靶向治疗	74
一、单克隆抗体治疗	75
二、酪氨酸激酶抑制剂	76
第七节 展望	76
第八章 Wnt 基因家族与肿瘤分子靶向治疗	78
第一节 Wnt 基因家族的成员及其基因结构	78
一、概念	78
二、Wnt 基因家族	78
第二节 Wnt 信号传导通路的组成和作用	78
一、Wnt 通路	78
二、Wnt 信号传导通路的组成和作用	79
三、WntP β 连环蛋白信号传导通路的转导过程	80
四、Wnt 信号传导通路的调控	81
五、Wnt 基因家族在恶性肿瘤中的表达	82
第三节 Wnt 基因家族的生物学功能	82
第四节 Wnt 基因家族与恶性肿瘤的关系	82
第五节 靶向 Wnt 系统治疗	82
一、以 Wnt 通路为靶点的治疗	83
二、细胞膜水平的抗肿瘤治疗	83
三、胞内通路成员蛋白水平的抗肿瘤治疗	83
四、 β 连环蛋白水平的抗肿瘤治疗	83
五、核内 TCF/ β -catenin 复合体水平的抗肿瘤治疗	83
第六节 展望	83
第九章 环氧化酶-2 与恶性肿瘤	86
第一节 环氧化酶-2 的基因结构	86
第二节 环氧化酶-2 的分布及生物学特点	87
第三节 环氧化酶-2 在肿瘤发生、发展中的作用	87
一、在前列腺癌中表达	87
二、在膀胱癌中表达	87
三、在胃癌中表达	87
四、在结直肠癌中表达	88
五、在肺癌中表达	88

六、在乳腺癌中表达	88
七、在胆囊癌中表达	89
八、在胸腺瘤中表达	89
九、在原发性肝癌中表达	89
十、在肾细胞癌中的表达	89
第四节 环氧化酶-2 的致癌机制	90
第五节 展望	90
第十章 环氧化酶-2 抑制剂与恶性肿瘤分子靶向治疗	92
第一节 环氧化酶-2 抑制剂的分类	92
一、依据环氧化酶-2 抑制作用的选择性分类	92
二、依据环氧化酶-2 抑制剂的化学结构分类	92
第二节 环氧化酶-2 选择性作用的结构基础	93
第三节 环氧化酶-2 抑制剂抗肿瘤作用机制	93
第四节 环氧化酶-2 抑制剂在常见肿瘤中的研究现状	93
一、环氧化酶-2 抑制剂在结肠癌中的应用	93
二、环氧化酶-2 抑制剂在胃癌中的应用	93
三、环氧化酶-2 抑制剂在胰腺癌中的应用	94
四、环氧化酶-2 抑制剂在乳腺癌中的应用	94
五、环氧化酶-2 抑制剂在膀胱癌中的应用	94
六、环氧化酶-2 抑制剂在非小细胞肺癌中的应用	95
七、环氧化酶-2 抑制剂在卵巢癌中的应用	96
八、环氧化酶-2 抑制剂在前列腺癌中的应用	96
第五节 展望	96
第十一章 胰岛素样生长因子家族与肿瘤分子靶向治疗	98
第一节 胰岛素样生长因子的概念及其基因结构	98
一、胰岛素样生长因子的概念	98
二、胰岛素样生长因子家族成员及其基因结构	98
第二节 胰岛素样生长因子蛋白的结构和生物学功能	99
一、胰岛素样生长因子蛋白的结构和生物学特性	99
二、胰岛素样生长因子受体的结构与生物学功能	101
三、胰岛素样生长因子家族的生物学功能	104
第三节 胰岛素样生长因子家族在恶性肿瘤中的表达	107
一、胰岛素样生长因子蛋白与肿瘤	107
二、胰岛素样生长因子受体与肿瘤	107
三、IGFBPs 与肿瘤	108
第四节 胰岛素样生长因子家族与恶性肿瘤的发生发展	108
第五节 以胰岛素样生长因子系统为靶点的靶向治疗	109
一、抑制性抗体和模拟胰岛素样生长因子的肽类物质	110

二、胰岛素样生长因子受体/胰岛素受体	111
三、反义分子技术	112
四、显性负性突变体	112
五、小分子酪氨酸激酶抑制剂	113
六、RNA 干扰	113
七、其他	114
第六节 展望	114
第十二章 PI3K/Akt/mTOR 信号传导通路与肿瘤分子靶向治疗	117
第一节 PI3K/Akt/mTOR 信号通路的结构	117
一、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白	117
二、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白的结构及其功能	118
第二节 PI3K/Akt/mTOR 信号通路传导通路	118
一、上游信号传导	118
二、下游信号传导	119
第三节 mTOR 的生物学功能	119
一、调控蛋白质合成	119
二、调控细胞生长和增殖	120
第四节 PI3K/Akt/mTOR 信号传导通路在肿瘤发生发展中的作用	120
一、抑制细胞凋亡、促进细胞生存	121
二、促进细胞周期进展	121
三、促进血管形成	122
四、促进肿瘤侵袭	122
第五节 PI3K/Akt/mTOR 信号传导通路分子靶向治疗	122
第六节 展望	123
第十三章 p53 基因与肿瘤分子靶向治疗	126
第一节 p53 抑癌基因与蛋白的结构	127
第二节 p53 抑癌基因与蛋白的生理功能	127
一、p53 基因上游激活信号网络	127
二、p53 基因的下游功能网络	128
三、参与细胞周期调节、促进损伤修复	128
四、诱导细胞凋亡	129
五、抑制肿瘤细胞的分化、转移	129
六、抑制肿瘤血管生成	129
七、抑制多药耐药基因的转录	130
第三节 影响 p53 基因功能的因素	130
一、p53 蛋白稳定性的调节	130
二、p53 蛋白活性调节	132
第四节 p53 抑癌基因与恶性肿瘤	134

第五节 以 p53 基因为靶点抗肿瘤治疗的策略	135
一、p53 基因替代治疗	135
二、以脂质体为载体进行 p53 基因治疗	135
三、重新激活 p53 蛋白的功能	136
四、阻断 mtp53 基因表达	136
五、p53 疫苗	136
第六节 以 p53 基因为靶点抗肿瘤治疗的基础与临床研究	136
一、腺病毒为载体的 p53 基因治疗	137
二、重新激活野生型 p53	137
三、重新激活突变型 p53 基因	138
四、RNA 干扰技术	140
五、肿瘤疫苗	140
第七节 展望	140
第十四章 c-Met 基因与肿瘤分子靶向治疗	143
第一节 c-Met 基因的概念及其结构	143
第二节 c-Met 基因的生理功能	143
一、生长因子受体结合蛋白 2 和 Ras-MAPK 信号通路	144
二、Grb2 相关结合蛋白 1 及其下游分子结合蛋白	144
三、SHIP-1, Src 和 Stat3	144
四、c-Cbl 和 c-Met 终止信号	144
第三节 影响 c-Met 基因功能的因素	146
第四节 c-Met 基因与恶性肿瘤的关系	146
第五节 c-Met 基因在恶性肿瘤中的表达	147
一、肺癌	147
二、原发性肝癌	147
三、胃癌	148
四、乳腺与甲状腺疾病	148
五、卵巢癌	148
六、骨肉瘤	148
第六节 以 c-Met 基因为靶点抗肿瘤治疗策略	148
第七节 以 c-Met 基因为靶点抗肿瘤治疗的研究	149
一、抑制 HGF 和 c-Met 结合的拮抗剂	150
二、c-Met 酪氨酸激酶小分子抑制剂	151
三、HGF/c-Met 信号通路下游信号分子抑制剂	151
四、其他 c-Met 抑制剂	151
第八节 展望	152
第十五章 热休克蛋白与肿瘤分子靶向治疗	155
第一节 热休克蛋白的概念及基因结构	155