

· 综述 ·

## 晚期非小细胞肺癌靶向治疗的研究进展

姜文丽, 黄才国 (第二军医大学基础部生物化学与分子生物学教研室, 上海 200433)

**[摘要]** 生物标志物检测使得许多晚期非小细胞肺癌(NSCLC)患者获益。近年来, 针对表皮生长因子受体(EGFR)和间变性淋巴瘤激酶(ALK)突变呈阳性的 NSCLC 患者, 以吉非替尼、厄洛替尼、阿法替尼为代表的表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKI)和以克唑替尼为代表的 ALK-TKI 取得了卓越的疗效。但是, 大多数第一代 EGFR-TKI 和 ALK-TKI 的疗效因为不可避免的继发性耐药而被减弱。目前, 第三代 EGFR-TKI 正是基于第二代 EGFR-TKI 的耐药机制研发而成。除此之外, 还有许多针对其他突变位点的晚期 NSCLC 维持治疗的靶向抑制剂。遗憾的是, 针对突变比例最大的 K-RAS 突变, 尚无疗效确切的靶向药物。因此, 基于肿瘤驱动基因突变机制的探索和靶向药物的开发是目前 NSCLC 的研究热点。

**[关键词]** 非小细胞肺癌; 靶向药物; 肿瘤

**[中图分类号]** R979.1

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1006-0111(2016)04-0301-05

**[DOI]** 10.3969/j.issn.1006-0111.2016.04.004

## Research progress on target therapy of advanced non-small cell lung cancer

JIANG Wenli, HANG Caiguo (Department of Biochemistry and Molecular Biology, Faculty of Basic Medicine, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

**[Abstract]** Detection of biomarkers benefited many advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients. In recent years, epidermal growth factor (EGFR) tyrosine kinase inhibitors (TKIs) represented by Gefitinib, Erlotinib, Afatinib and anaplastic lymphoma kinase (ALK) TKIs represented by Crizotinib have remarkable efficacy. However, the efficacy for most first-generation EGFR-TKI and ALK-TKI is weakened due to secondary resistance. Currently, the third-generation EGFR-TKI which successfully against drug resistance is based on research and development of the second-generation. In addition, there are many other targeted inhibitors of mutation sites for advanced NSCLC. Unfortunately, the largest proportion of Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog (K-RAS) mutation is not targetable with small molecule inhibitors currently. Therefore, based on mechanisms exploration of tumor driven gene mutation, its target drug research and development will be greatly addressed in the future.

**[Key words]** non-small cell lung cancer (NSCLC); molecular targeting agents; tumour

肺癌作为全球最常见的恶性肿瘤之一, 已成为许多国家致死率最高的恶性肿瘤<sup>[1]</sup>。近年来, 肿瘤生物标志物检测对提高晚期非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)靶向治疗的疗效和耐受性有极大帮助。目前, 已经有 5 个晚期 NSCLC 口服靶向化疗药得到了美国 FDA 的批准, 它们分别是: 针对表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)基因突变呈阳性的晚期 NSCLC 靶向药: 吉非替尼、厄洛替尼和阿法替尼; 针对间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase,

ALK)重排的晚期 NSCLC 靶向药: 克唑替尼和色瑞替尼。NSCLC 靶向治疗药的最新临床应用进展如下: 克唑替尼可用于治疗 ALK 阳性和 MET14 外显子跳跃突变的晚期 NSCLC 患者; 维罗非尼、达拉非尼联合曲美替尼方案可用于治疗 B-Raf 原癌基因突变(BRAF-V600E)的晚期 NSCLC 患者; 卡博替尼用于治疗 RET 重排的晚期 NSCLC 患者; 阿法替尼用于治疗 erb-b2 受体酪氨酸激酶 2(erb-b2 receptor tyrosine kinase 2, ERBB2)基因突变呈阳性的晚期 NSCLC 患者; 塔格瑞斯和 rociletinib 用于治疗 EGFR-T790M 突变的晚期 NSCLC 患者。但不幸的是, NSCLC 中最常见的克拉斯滕大鼠肉瘤病毒同源基因(Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog, K-RAS)突变, 尚未找到有效的靶向抑制剂对其治疗。本文将对目前晚期 NSCLC 靶向治疗药物进行综述。

**[基金项目]** 国家自然科学基金面上项目(41576160, 81473239)

**[作者简介]** 姜文丽, 硕士研究生. Tel: 13122039761; E-mail: jwlsally@163.com

**[通讯作者]** 黄才国, 教授. 研究方向: 海洋药物. Tel: 13003158543; E-mail: huangcaig@hotmail.com

## 1 EGFR 阳性的晚期 NSCLC 靶向治疗

EGFR 是一种跨膜酪氨酸激酶受体,参与调节细胞的增殖和凋亡。美国 15%~20% 的 NSCLC 患者 EGFR 突变呈阳性,亚洲人 EGFR 突变呈阳性的比例为 30%~40%,在黑人中,这一突变的比例为 10%~20%<sup>[2]</sup>。85%~90% 的晚期 NSCLC 患者 EGFR 基因突变类型为:EGFR 19 外显子缺失突变和 EGFR-L858R 代替突变。EGFR19 外显子突变和 21 外显子(L858R 替代突变)突变都发生在酪氨酸激酶 ATP 结合域附近,导致酪氨酸激酶受体被激活。受体酪氨酸激酶抑制剂主要针对这两种敏感突变。EGFR 的突变情况决定了 EGFR-TKI 的最大耐受剂量。卡奈替尼、阿法替尼、奈拉替尼等第二代 EGFR 不可逆抑制剂对 EGFR-T790M 突变体的选择性差,造成其临床耐受剂量低,在其最大耐受剂量下,药物无法在体内达到有效浓度,导致其对多数耐药患者无效。下文将简要讨论 EGFR-TKI 的应用现状。

**1.1 第一、二代口服 EGFR-TKI 吉非替尼、厄洛替尼和阿法替尼被美国 FDA 批准作为 EGFR19 外显子缺失和 21 外显子突变的晚期 NSCLC 的一线用药<sup>[3]</sup>。**LUX-lung6、LUX-lung3、EURTAC、OPTIMAL 等多项随机临床试验证明:对于 EGFR 阳性的晚期 NSCLC 患者,与传统的细胞毒化疗药相比,使用第一代可逆性 EGFR-TKI(吉非替尼、厄洛替尼)和第二代不可逆性 EGFR-TKI(阿法替尼),具有更高的反应率、更好的生存质量、更长的疾病无进展生存期和总生存期<sup>[4-6]</sup>。

吉非替尼和厄洛替尼均为临床常用的可逆性 EGFR 抑制剂,即第一代 EGFR-TKI。针对 EGFR 突变呈阳性的晚期 NSCLC 患者,一线推荐方案为单用一种酪氨酸激酶抑制剂:吉非替尼或厄洛替尼,推荐给药剂量分别为 250 和 150 mg/d<sup>[7]</sup>。虽然对于 EGFR 突变呈阳性的晚期 NSCLC 患者,与常规化疗方案相比,吉非替尼和厄洛替尼可改善其无进展生存率(PFS),但是多数患者因出现继发性耐药而最终复发<sup>[8]</sup>。因此,获得性耐药已成为治疗晚期 NSCLC 的最大挑战。

第二代 EGFR-TKI 是基于第一代 EGFR-TKI 的原发性和获得性耐药机制研发而成。第二代 EGFR-TKI 阿法替尼是一种不可逆性 EGFR 抑制剂,其与半胱氨酸 797(Cys797)残基结合,阻碍 ATP 结合活化 EGFR,从而能够有效抑制 EGFR-T790M 的突变体<sup>[9]</sup>。其推荐给药剂量为 40 mg/d。LUX-

lung2 临床试验结果证明,阿法替尼对 EGFR 突变呈阳性的晚期 NSCLC 有较好的疗效<sup>[10]</sup>。LUX-lung3 试验结果证实,阿法替尼优于培美曲塞联合顺铂的一线疗法。在这项试验中,阿法替尼患者组的疾病无进展生存期为 11.1 个月,而化疗组的无进展生存期为 6.9 个月<sup>[11]</sup>。针对 EGFR 19 外显子缺失或 21 外显子突变的晚期 NSCLC 患者,阿法替尼患者组的无进展生存期达到 13.6 个月,而对照组仅为 6.9 个月,疾病进展延迟,患者气短、咳嗽、呼吸困难等症状改善。此试验结果证实了阿法替尼在 EGFR 突变呈阳性的晚期 NSCLC 患者中有良好的临床获益<sup>[3]</sup>。

约 10% 的 NSCLC 患者存在 20 外显子插入突变。大多数 EGFR 20 外显子插入突变的 NSCLC 患者会对吉非替尼、厄洛替尼、阿法替尼产生抵抗。因此,第一代或者第二代的 EGFR-TKI 对 EGFR 20 外显子插入突变的 NSCLC 患者没有临床获益。90% 以上的 EGFR 突变聚集在 21 外显子这个热点区域,对应该酶的螺旋区<sup>[7]</sup>。21 外显子 L861Q 点突变、18 外显子 G719 点突变、19 外显子缺失的 NSCLC 患者对吉非替尼、厄洛替尼和阿法替尼敏感。

**1.2 第三代口服 EGFR-TKI 由于获得性耐药,第一、二代 EGFR-TKI 通常会在 12 个月之内失去作用<sup>[12]</sup>。**第三代 EGFR-TKI(osimertinib 和 rociletinib)的研发,主要基于 EGFR-T790M 突变和 c-MET 基因扩增这两种获得性基因突变的机制。其中,osimertinib 是针对 EGFR-T790M 的不可逆抑制剂。在两项 I 期多中心、单臂、开放临床试验,包括剂量递增队列和扩大队列研究中进行测试,剂量递增队列中有 31 名患者,扩大队列中有 201 名患者。研究结果显示,在 205 名可评价疗效的患者中,客观缓解率是 53%。各剂量水平间的客观缓解率类似,最高缓解率为 67%,出现在 240 mg 剂量组,总疾病控制率为 83%。在 107 名 EGFR-T790M 阳性患者中,客观缓解率为 64%,在 50 名 T790M 阴性患者中,客观缓解率为 22%<sup>[13]</sup>。然而,无论 EGFR-T790M 是否阳性,rociletinib 对 EGFR 突变呈阳性的 NSCLC 患者均有疗效<sup>[14]</sup>。但是,最新证据显示 EGFR 20 外显子(C797S)突变会导致第三代 EGFR-TKI 获得性耐药<sup>[15]</sup>。因此,新的治疗策略是必要的。

**1.2.1 EGFR-T790M 基因突变 导致 EGFR-TKI 发生继发性耐药的主要原因是在原有 EGFR19 外显子缺失突变的基础上发生了 T790M 基因突**

变。EGFR-T790M 基因突变即 EGFR 20 外显子中第 790 个氨基酸由苏氨酸转变为甲硫氨酸。苏氨酸的空间占位比甲硫氨酸小,突变后形成空间位阻,导致 EGFR-TKI 不能阻断 EGFR 活化,从而失去了作用,导致肿瘤出现进展。

**1.2.2 c-MET 基因扩增** c-MET 是一个与 T790M 互相独立的导致 EGFR-TKI 出现继发性耐药的重要基因。c-MET 基因通过诱导有丝分裂和促进细胞增殖,从而促进细胞转化和肿瘤形成。最终形成对 EGFR-TKI 的耐药<sup>[3,16,17]</sup>。

### 1.3 EGFR 突变呈阳性的晚期 NSCLC 治疗新策略

**1.3.1 EGFR-TKI 与 PI3K/MAPK 抑制剂联用** PI3K/MAPK 信号通路为相对独立地诱发获得性耐药的信号通路,所以 EGFR-TKI 和 PI3K/MAPK 抑制剂联用的治疗方案能延缓晚期 NSCLC 患者获得性耐药的出现。

**1.3.2 EGFR-TKI 与 c-MET-TKI 联用** 研究表明 c-MET 基因扩增能激活 ErB3/PI3K/AKT 信号途径,引发对 EGFR-TKI 的耐药。第一代 EGFR-TKI 获得性耐药的病例中,有 20% 是由于 c-MET 基因扩增所致,所以 EGFR-TKI 和 c-MET 抑制剂联用的治疗方案能延缓晚期 NSCLC 患者获得性耐药的出现。

**1.3.3 EGFR-TKI 与西妥昔单抗联用** 有报道称,EGFR-T790M 突变的晚期 NSCLC 采用阿法替尼和西妥昔单抗联合治疗的部分缓解率为 30%,肿瘤缩小比为 76%<sup>[18]</sup>。

## 2 ALK 阳性的晚期 NSCLC 靶向治疗

NSCLC 中有 5% 的病例为 ALK 重排型,通常以年轻、EGFR 未突变和很少吸烟的腺癌患者为主,2007 年 Soda<sup>[19]</sup> 发现了 NSCLC 中最常见的重排是 EML4-ALK 融合,并鉴定出 EML4-ALK 是 NSCLC 的驱动基因。目前,有 3 种 ALK 融合基因检测方法:荧光原位杂交、针对融合蛋白表达的免疫组化,以及高通量测序。

**2.1 第一代 ALK-TKI** 克唑替尼是针对 ALK/ROS1/MET 酪氨酸激酶的多靶点 TKI。2010 年 I 期临床试验结果证明,克唑替尼对 ALK 阳性的晚期 NSCLC 患者有临床获益(定义为肿瘤缩小或稳定)。随后的研究表明:ALK 靶向治疗的晚期 NSCLC 患者的客观缓解率为 60%~75%,无进展生存期为 7.7~11 个月。此研究证实:与标准铂类化疗药物相比,克唑替尼能够明显延长 ALK 阳性而既往无治疗史的晚期 NSCLC 患者的无进展生存

期,客观缓解率也明显提高<sup>[20]</sup>。尽管克唑替尼疗效确切,但在开始治疗 9~12 个月时,多数患者会发生耐药。获得性耐药的生物学机制是 ALK 的继发性耐药突变。耐药突变可以分为 ALK 激酶区突变和 ALK 基因拷贝数扩增,L1196M 突变是最常见的 ALK 激酶区突变。ALK 融合基因拷贝数扩增会导致 ALK 阳性的 NSCLC 患者对克唑替尼耐药。ALK 信号通路在肿瘤生存和耐药过程中发挥一定作用<sup>[21]</sup>。ALK 阳性肿瘤细胞主要通过 ALK 及其下游信号通路来控制肿瘤细胞的生长和迁移。当使用克唑替尼阻断该信号通路时,肿瘤细胞会通过另外一些机制(如转换驱动基因)来激活其他信号通路,取代肿瘤细胞对 ALK 及其下游信号的依赖,导致克唑替尼不能有效地抑制肿瘤细胞的生长。这些驱动基因中最为常见的是 EGFR 突变或磷酸化、K-RAS 突变和 c-KIT 扩增。第二代 ALK 抑制剂的结构和克唑替尼有很大不同,因而对 ALK 继发性耐药突变的 NSCLC 有效。

**2.2 第二代 ALK-TKI** 第二代 ALK-TKI 包括:阿雷替尼(CH5424802)、色瑞替尼(LDK-378)和 AP26113。临床前研究已经证实:第二代 ALK 抑制剂不仅对 ALK 融合基因阳性的肿瘤细胞具有活性,并且对多种 ALK 激酶区耐药突变的 NSCLC 均具有活性。

## 3 晚期 NSCLC 靶向治疗的新靶点

**3.1 ROS1 重排** ROS1 基因重排具有多样性,是 NSCLC 继 EGFR、ALK 靶向治疗的又一新分子亚型。NSCLC 患者中有 1%~2% 的病例为 ROS1 重排型,在年轻、EGFR 未突变和很少吸烟的肺腺癌患者中较多见。目前临床治疗结果表明,克唑替尼对 ROS1 重排的患者具有一定疗效,50 位患者的总治愈率为 72%,中位无进展生存期为 19.2 个月<sup>[22]</sup>。

**3.2 BRAF 突变** 鼠类肉瘤病毒癌基因同源物 B1 (BRAF)是 MAPK 通路中的丝氨酸/苏氨酸激酶。NSCLC 中有 0.5%~4.9% 的病例为 BRAF 突变型,在女性肺腺癌患者中多见,其中 50% 为 V600E 突变,这将导致其下游 MAPK 信号通路磷酸化而被激活,进而使患者的疾病无进展生存期和总生存期缩短<sup>[23]</sup>。BRAF 的抑制剂维罗非尼和达拉非尼被美国 FDA 批准用于治疗转移性黑色素瘤,目前它们已经被《中国晚期原发性肺癌诊治专家共识》(2016 年版)<sup>[24]</sup> 列为 BRAF-V600E 突变型的 NSCLC 新疗法。

**3.3 MET 突变和扩增型** MET 是肝细胞生长因

子(HGF)的受体,影响下游 PI3K/AKT 和 MAPK 信号通路。MET 基因扩增型 NSCLC 是其一个亚群,15%~20% 获得性耐药的 EGFR 阳性的 NSCLC 患者存在 MET 扩增,MET 扩增通常会导致糟糕的预后,值得注意的是,它对克唑替尼治疗敏感。

**3.4 RET 重排** NSCLC 患者中有 1%~2% 的病例为 RET 重排型,多见于无吸烟史的 NSCLC 患者,且与其他基因突变(如 EGFR 突变、ALK 突变、K-RAS 突变)共存。已发现的 3 种 RET 融合基因型包括:CCDC6-RET, KIF5B-RET 和 TRIM33-RET。凡德他尼和索拉非尼等抑制剂可抑制 RET 的活性,目前正在进行的 Cabozantinib 治疗 RET 重排的 NSCLC 患者的单臂 II 期临床试验结果是非常值得期待的<sup>[25]</sup>。

**3.5 ERBB2 突变** ERBB2 是 ERBB 家族的一种酪氨酸激酶,NSCLC 患者中有 2%~3% 的病例为 ERBB2 突变型,多见于无吸烟史的肺腺癌患者。ERBB2 突变的 NSCLC 患者用 ERBB2 抑制剂治疗,肿瘤能获得较好的控制。在一项回顾性分析中,4 位 ERBB2 突变的 NSCLC 患者服用阿法替尼单药治疗,疾病控制率达到 100%<sup>[26,27]</sup>。

## 4 展望

NSCLC 是最常见的肺癌类型,是由一系列驱动基因突变形成的恶性肿瘤。不同的基因突变情况需要针对性地给予不同的治疗方案。虽然,NSCLC 靶向治疗取得了一定进展,但是多数晚期 NSCLC 患者的生存期延长仍很有限,靶向疗法始终存在耐药性的问题。生物标志物检测指导下的精准治疗是目前肺癌治疗研究的热点。随着 NSCLC 发生的分子机制及作用靶点的深入研究,我们对 NSCLC 发生发展中失调的信号通路将有更深刻的认识。基因检测、个体化用药能降低治疗的毒副作用,增加疗效,延长患者的生存期。与此同时,免疫治疗正逐渐成为 NSCLC 的主要治疗方式,目前已有的晚期 NSCLC 联合治疗方案包括:西妥昔单抗联合长春瑞滨和顺铂、贝伐单抗与厄洛替尼联用。未来的肿瘤治疗方案将更趋向于靶向治疗与免疫治疗的有效结合,以增强治疗效果。

## 【参考文献】

- [1] Chen W, Zheng R, Baade PD, *et al.* Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2):115-132.
- [2] Jorge S, Kobayashi SS, Costa DB. Epidermal growth factor

receptor (EGFR) mutations in lung cancer: preclinical and clinical data[J]. Brazil J Med Biolog Res, 2014, 47(11): 929-939.

- [3] Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N, *et al.* Phase III study of Afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations[J]. J Clin Oncol, 2013, 31(27): 3327-3334.
- [4] Banno E, Togashi Y, Kobayashi Y, *et al.* Afatinib is especially effective against non-small cell lung cancer carrying an EGFR exon 19 deletion[J]. Anticancer Res, 2015, 35(4): 2005-2008.
- [5] Karachaliou N, Mayo-de las Casas C, Queralt C, *et al.* Association of EGFR L858R mutation in circulating free DNA with survival in the EURTAC trial[J]. JAMA Oncol, 2015, 1(2): 149-157.
- [6] Sadek M, Alexakis A, Fauve S. OPTIMAL length scale for a turbulent dynamo [J]. Phys Rev Lett, 2016, 116(7): 074501.
- [7] Choi SH, Mendrola JM, Lemmon MA. EGF-independent activation of cell-surface EGF receptors harboring mutations found in Gefitinib-sensitive lung cancer[J]. Oncogene, 2007, 26(11): 1567-1576.
- [8] Steuer CE, Ramalingam SS. Targeting EGFR in lung cancer: Lessons learned and future perspectives [J]. Mol Aspects Med, 2015, 45: 67-73.
- [9] Vacondio F, Carmi C, Galvani E, *et al.* Long-lasting inhibition of EGFR autophosphorylation in A549 tumor cells by intracellular accumulation of non-covalent inhibitors[J]. Bioorg Med Chem Lett, 2013, 23(19): 5290-5294.
- [10] Giordano P, Manzo A, Montanino A, *et al.* Afatinib: An overview of its clinical development in non-small-cell lung cancer and other tumors[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2016, 97: 143-151.
- [11] Kato T, Yoshioka H, Okamoto I, *et al.* Afatinib versus cisplatin plus pemetrexed in Japanese patients with advanced non-small cell lung cancer harboring activating EGFR mutations: Subgroup analysis of LUX-Lung 3[J]. Cancer Sci, 2015, 106(9): 1202-1211.
- [12] Soria JC, Felip E, Cobo M, *et al.* Afatinib versus Erlotinib as second-line treatment of patients with advanced squamous cell carcinoma of the lung (LUX-Lung 8): an open-label randomised controlled phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2015, 16(8): 897-907.
- [13] Janne PA, Yang JC, Kim DW, *et al.* AZD9291 in EGFR inhibitor-resistant non-small-cell lung cancer [J]. N Engl J Med, 2015, 372(18): 1689-1699.
- [14] Greig SL. Osimertinib: First global approval [J]. Drugs, 2016, 76(2): 263-273.
- [15] Shea M, Costa DB, Rangachari D. Management of advanced non-small cell lung cancers with known mutations or rearrangements: Latest evidence and treatment approaches [J]. Ther Adv Respir Dis, 2016, 10(2): 113-129.

PTX-SEMDDS,旨在改善药物的溶解性,使其易于口服给药。本研究将其进一步制成滴丸,从而达到将自微乳固化的目的。

在进行基质的选择时,根据药物的性质和基质的选择原则,考虑水溶性、低毒性、价格低廉的基质,故本研究对 PEG-4000、PEG-6000 和泊洛沙姆 188 进行了筛选。在制备滴丸时,冷凝剂应不溶于药物和基质,安全无害,考虑到滴丸基质为水溶性,故选择二甲基硅油和液体石蜡进行实验。

利用正交试验法进行制备工艺的优化时,采用多指标分析对结果进行综合评分。结果表明,应用自微乳技术和固体分散体技术制备 PTX-SM-DP,操作简便,重复性好。溶出度实验结果表明,PTX-SM-DP 在 pH=1.2 HCl 和 pH =6.8 PBS 的条件下都能释药良好,说明该 PTX-SM-DP 从理论上能在胃肠道的 pH 条件下良好释放。

#### 【参考文献】

[1] 郭倩倩.紫杉醇纳米脂质体的研究进展[J].中国药科大学学报,2014,45(5):599-606.  
[2] El-Kareh AW, Labes RE, Secomb TW. Cell cycle checkpoint models for cellular pharmacology of paclitaxel and platinum drugs[J]. AAPS J, 2008, 10(1): 15-34.  
[3] 马雪莲, 查晓, 张国楠. 卵巢癌紫杉醇耐药机制的研究进展[J]. 肿瘤预防与治疗, 2008, 21(4): 436-439.

[4] 周丽娟, 陈曦, 刘清飞, 等. 紫杉醇自微乳释药体系的处方工艺及稳定性研究[J]. 医药导报, 2014, 33(8): 1063-1067.  
[5] Malingré MM, Beijnen JH, Schellens JH. Oral delivery of taxanes[J]. Invest New Drugs, 2001, 19(2): 155-162.  
[6] Gursoy RN, Benita S. Self-emulsifying drug delivery systems (SEDDS) for improved oral delivery of lipophilic drugs[J]. Biomed Pharmacother, 2004, 58(3): 173-182.  
[7] Dosio F, Stella B, Arpicco S, et al. Macromolecules as taxane delivery systems[J]. Expert Opin Drug Deliv, 2011, 8(1): 33-55.  
[8] 赵佳丽, 温许, 张晶, 等. 口服固体自微乳化给药系统的研究进展[J]. 药学实践杂志, 2014, 32(4): 257-260.  
[9] 姚依婧, 郭秉玉, 韩静, 等. 星点设计-效应面法优化紫杉醇自微乳给药系统[J]. 中南药学, 2014, 12(5): 1069-1072.  
[10] 宋凤兰, 潘育方, 侯冬枝, 等. 葛根总黄酮滴丸的制备与溶出度研究[J]. 中草药, 2014, 45(9): 1252-1256.  
[11] Wang B. Orthogonal test design for optimisation of extraction of trans-resveratrol from Pinot Noir-grape pomace[J]. Nat Prod Res, 2012, 26(9): 821-829.  
[12] 周丽娟, 曹巍, 刘敏, 等. 正交试验法优化紫杉醇自微乳滴丸的制备工艺[J]. 中成药, 2015, 37(8): 1704-1708.  
[13] 夏海建, 张振海, 徐凤娟, 等. 正交试验法优化黄芩苷缓释滴丸的制备工艺[J]. 中华中医药杂志, 2013, 28(10): 2937-2941.  
[14] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典 2010 年版二部[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2010: 1007-1008, 附录, 85-87.  
[收稿日期] 2015-08-27 [修回日期] 2016-01-08  
[本文编辑] 李睿旻

(上接第 304 页)

[16] Yu HA, Arcila ME, Rekhtman N, et al. Analysis of tumor specimens at the time of acquired resistance to EGFR-TKI therapy in 155 patients with EGFR-mutant lung cancers[J]. Clin Cancer Res, 2013, 19(8): 2240-2247.  
[17] Chong CR, Janne PA. The quest to overcome resistance to EGFR-targeted therapies in cancer[J]. Nat Med, 2013, 19(11): 1389-1400.  
[18] Li D, Ambrogio L, Shimamura T, et al. BIBW2992, an irreversible EGFR/HER2 inhibitor highly effective in preclinical lung cancer models[J]. Oncogene, 2008, 27(34): 4702-4711.  
[19] Soda M, Choi YL, Enomoto M, et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer[J]. Nature, 2007, 448(7153): 561-566.  
[20] Cameron L, Solomon B. New treatment options for ALK-rearranged non-small cell lung cancer[J]. Curr Treat Options Oncol, 2015, 16(10): 49.  
[21] Costa DB, Shaw AT, Ou SH, et al. Clinical experience with crizotinib in patients with advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer and brain metastases[J]. J Clin Oncol, 2015, 33(17): 1881-1888.

[22] Lukas RV, Hasan Y, Nicholas MK, et al. ROS1 rearranged non-small cell lung cancer brain metastases respond to low dose radiotherapy[J]. J Clin Neurosci, 2015, 22(12): 1978-1979.  
[23] Marchetti A, Felicioni L, Malatesta S, et al. Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer harboring BRAF mutations[J]. J Clin Oncol, 2011, 29(26): 3574-3579.  
[24] 石远凯, 孙燕, 于金明, 等. 中国晚期原发性肺癌诊治专家共识(2016年版)[J]. 中国肺癌杂志, 2016, 19(1): 1-15.  
[25] Lipson D, Capelletti M, Yelensky R, et al. Identification of new ALK and RET gene fusions from colorectal and lung cancer biopsies[J]. Nat Med, 2012, 18(3): 382-384.  
[26] Li BT, Ross DS, Aisner DL, et al. HER2 amplification and HER2 mutation are distinct molecular targets in lung cancers[J]. J Thorac Oncol, 2016, 11(3): 414-419.  
[27] Mar N, Vredenburg JJ, Wasser JS. Targeting HER2 in the treatment of non-small cell lung cancer[J]. Lung Cancer, 2015, 87(3): 220-225.  
[收稿日期] 2016-01-26 [修回日期] 2016-03-25  
[本文编辑] 李睿旻