

# 癌症治疗史上里程碑之一

## ——赫赛汀的研发

撰文·供图 郭晓强 隋爱霞

乳腺癌是威胁中青年女性健康的主要杀手之一，随着社会步伐的加快和生活压力的增加，乳腺癌发病率也在逐渐增加，形式变得异常严峻。针对这种状况，一方面应积极加强预防，另一方面在于提升癌症治疗效果。靶向药物赫赛汀（Herceptin）的研发成功为众多乳腺癌女性带来巨大福音，也是癌症治疗史上一个重大奇迹。

### 生长因子及其受体的发现

早在20世纪40年代，意大利女科学家丽塔·莱维·蒙塔尔奇尼（Rita Levi-Montalcini）就以鸡胚胎为材料

发现了神经生长因子（nerve growth factor, NGF），50年代她招募美国生物化学家斯坦利·科恩（Stanley Cohen）来纯化这一因子。当时发现肿瘤也可产生神经生长因子（为将来肿瘤研究埋下伏笔，尽管当时尚未意识到这种关联），而科恩在从肿瘤组织纯化过程中意外发现蛇毒含有更多神经生长因子。科恩推测蛇毒可能来自类似唾液腺一类的腺体，因此他随机测试了一只雄性小鼠唾液腺提取物，结果发现它与蛇毒一样也具有诱导神经生长的功能，从而找到一种更为便利的神经生长因子制备方法（小鼠取材比蛇毒容易的多）。

尽管体外细胞实验表明神经生长因子



意大利女科学家丽塔·莱维·蒙塔尔奇尼

具有重要的生理功能，但科恩决定进一步研究这一因子对动物神经发育的影响。为此，科恩每天为新生小鼠注射含有神经生长因子的雄鼠唾液腺提取物，一段时间后发现这种处理可有效促进小鼠神经系统发育，进一步证实了体外实验。与此同时，科恩却意外发现幼鼠睁眼时间明显提前，难道神经生长因子在体内还有其他生理功能？为证实这一推测，科恩利用抗体阻断神经生长因子活性的唾液腺提取物重复小鼠实验，结果神经发育促进效应消失，但幼鼠睁眼时间提前现象依然如故，意味着粗提液中存在一种未知的活性物质。

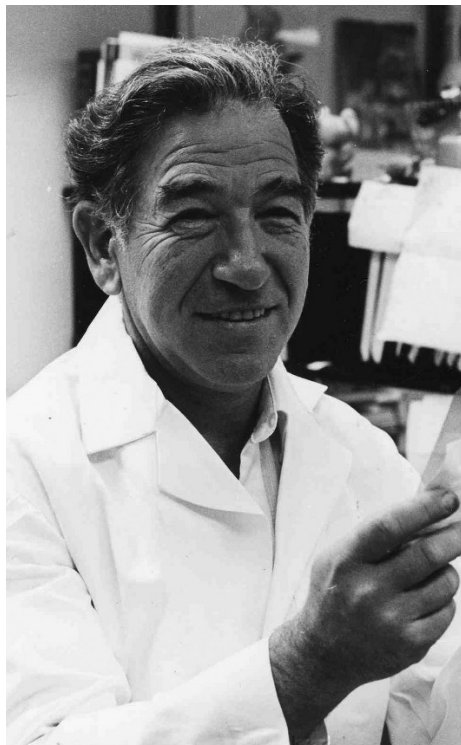
科恩随后独立开展工作，重点在于这一新物质的鉴定，最终将其纯化，由于主要促进表皮细胞生长，命名表皮生长因子（epidermal growth factor, EGF）。科恩还发现小鼠EGF可促进人成纤维细胞生长，据此推测人也应存在类似因子。1975年，科恩从人的尿液发现人EGF，

并发现其结构与小鼠EGF非常类似。

EGF是一种可以分泌到细胞外并具有类似激素功能的小分子量蛋白质，科恩开始考虑它发挥生物功能的机理。当时已知许多激素如胰高血糖素等并不直接进入细胞，而是和细胞膜上一类被称为受体的分子（特异性感“受”激素的物质）结合，然后受体通过细胞内部结构变化而激活一系列分子事件，最终细胞做出应答。科恩认为细胞膜上也应该存在感“受”生长因子的受体。1975年，科恩小组证明成纤维细胞表面存在表皮生长因子受体；1978年后，科恩团队又进一步确定表皮生长因子受体特征，从而勾画出生长因子的作用机制。

1986年，科恩和蒙塔尔奇尼由于“生长因子的发现”而分享诺贝尔生理学或医学奖。生长因子的发现开辟了一个全新研究领域，为多种疾病包括发育异常、癌症发生、伤口愈合及退行性疾病等的机制有

美国生物化学家斯坦利·科恩

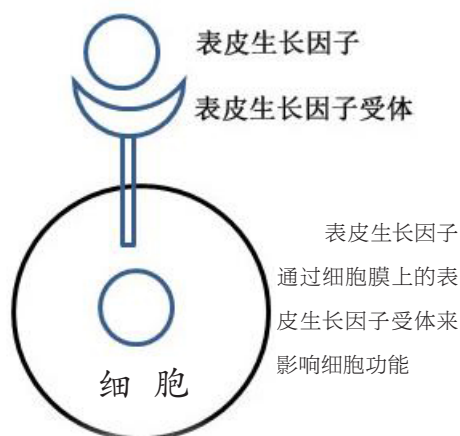


了全新理解，也为这些疾病治疗带来新的机遇，而赫赛汀就是典范之一。

### 人生长因子受体的发现

20世纪70年代末，随着癌症研究的深入和分子生物学技术的成熟，生命科学领域掀起了一场癌基因研究的热潮。几乎所有的癌症研究小组都在寻找新的癌基因，他们的基本思路在于将外援DNA导入细胞内，观察那一部分序列可以将正常细胞转化为癌细胞，具有这种转化能力的DNA片段被称为癌基因。

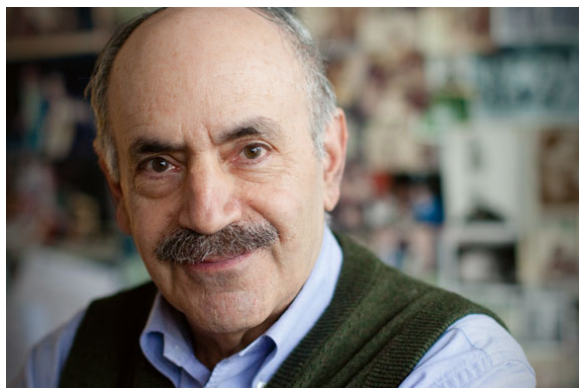
1979年，利用化学诱导的方法成功制备大鼠神经母细胞瘤(neuroblastomas)；1981年，研究人员发现神经母细胞瘤的DNA可将正常细胞转化为癌细胞；进而到1984年，美国科学家罗伯特·温伯格(Robert Weinberg)最终把这一诱导细胞癌变的基因实现分离，将其命名为*neu*，但此时对这种基因致癌原因一无



所知。

1982年，美国科学家迈克尔·毕绍普(Michael Bishop)和同事从一种禽类致癌病毒AEV(avian erythroblastosis virus)中鉴定两种癌基因，分别命名为*v-erbA*和*v-erbB*，其中*v-erbB*功能最为关键。温伯格团队对*neu*基因序列分析表明其与*v-erbB*高度同源，然而在定位人类染色体时却出现差异，*neu*基因对应的人基因位于17号染色体，这一结果意味着*neu*与*v-erbB*不同，因此将人17号染色体上这一基因命名为*ERBB2*。

1984年，美国基因泰克公司阿克塞尔·乌尔里克(Axel Ullrich)领导的研究小组完成了人表皮生长因子受体(EGF receptor, EGFR)基因的测序。序列比对发现，*EGFR*与*v-erbB*具有极高同源性，说明人的EGFR与癌症发生可能存在密切关联。乌尔里克决定进一步寻找肿瘤细胞中EGFR的突变情况，却意外发现一种EGFR相关基因*HER2*(human EGFR-related gene 2)。当序列比对时发现*HER2*、*neu*和*ERBB2*为同一基因，由于三家实验室最初的研究方向存在一定差异(大鼠诱导肿瘤、禽致癌病毒和表皮生长因子受体鉴定)，但结果却锁定同一基因，这一著名基因也顺其自然地



美国科学家罗伯特·温伯格



美国基因泰克公司阿克塞尔·乌尔里克

拥有了三个名称,即*HER2/neu/ERBB2*,其中*HER2*应用最为广泛。

人类共存在4种生长因子受体,分别命名为*HER1*(其他名称有*EGFR*和*ERBB1*)、*HER2*、*HER3*(其他名称有*ERBB3*)和*HER4*(其他名称有*ERBB2*)。这4种受体的功能异常均与癌症发生有关,其中*HER1*和*HER2*最为常见,这里重点介绍*HER2*的临床应用。

### HER2与乳腺癌

1986年,乌尔里希与加州大学洛杉矶分校癌症研究中心的肿瘤学家丹尼斯·斯朗曼(Dennis Slamon)在机场偶然相遇,共同的研究兴趣使他们决定开展合作,以确定*HER2*与人类癌症的关联,因为早期研究是在细胞系或动物模型中获得,是否适用人类尚不得而知。

斯朗曼对近300名乳腺癌患者开展了研究,结果发现近1/3乳腺癌患者存在*HER2*基因异常。和以前发现的基因点突变或染色体异位不同的是,这些乳腺癌患者*HER2*基因出现扩增现象,即这个基因较正常细胞数量增多。正常情况下一般为2个*HER2*基因,但癌细胞内却出现2个以上的基因,有时达十余个。这一异常的后果是细胞内*HER2*基因表达量较正常水平显著增

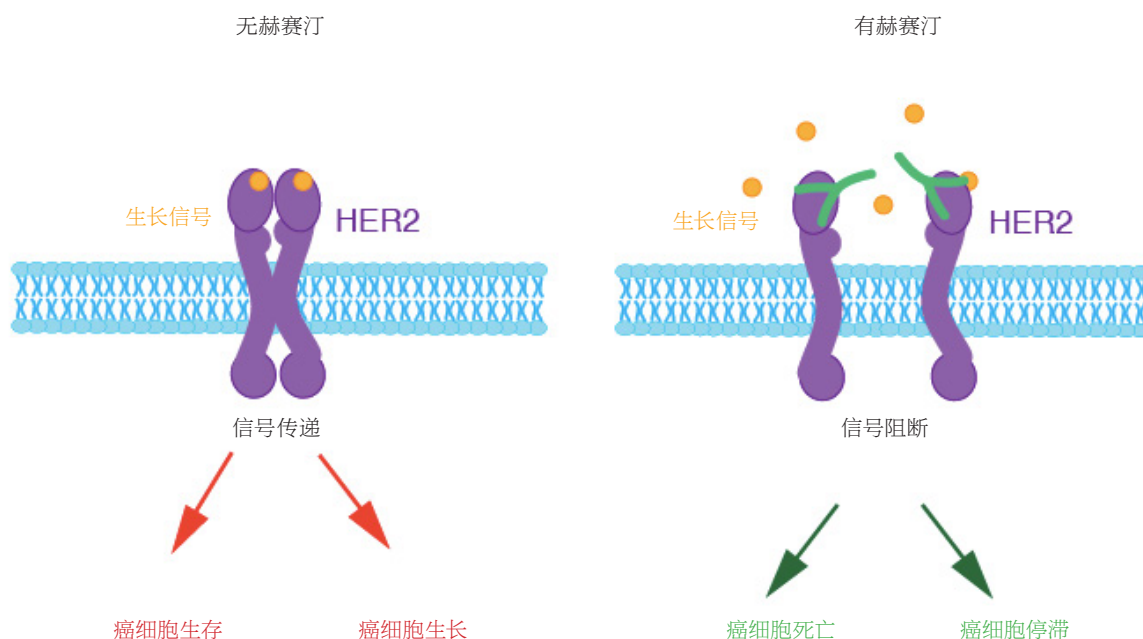
加,因此癌细胞对相同浓度的表皮生长因子其敏感性急剧增加,从而细胞出现增殖能力强、生长速度快、生存时间长等癌细胞特征。

临床资料还显示*HER2*基因的过表达与乳腺癌不良预后呈正相关,即*HER2*表达量越多,患者传统方法(放化疗等)治疗后复发率越高,生存期越短。后续研究还表明,*HER2*过表达不仅是原发乳腺癌的必要因素,而且还是肺转移的驱动因素。这意味着*HER2*还是乳腺癌恶性程度的一个重要指标,因此可考虑作为临床治疗的药物靶点。丹尼斯发现除乳腺癌外,卵巢癌细胞也存在大约15%的*HER2*过表达。

1988年,斯朗曼和乌尔里希向基因泰克公司申请支持针对*HER2*的进一步研究,但未能获得批准。原因在于当时基因泰克



美国肿瘤学家丹尼斯·斯朗曼



公司开展的干扰素临床治疗癌症实验宣告失败而解散癌症研究团队，因此公司已不再关注癌症治疗。然而事情不久就出现重大转机，峰回路转。几个月后，基因泰克公司一位副总的母亲被诊断患有乳腺癌。为了母亲的病情，这位副总说服同事相信HER2研究非常值得资助，这次意外事情挽救了赫赛汀。

### 赫赛汀的研发

由于HER2数量过多是造成癌症发生的基本原因，治疗策略自然就是想方设法特异性降低这种蛋白的数量或活性。靶向治疗精髓所在就是尽量避免“伤及无辜”前提下实现对“敌人”（即癌细胞）的精准杀伤。能实现这一目标有两种策略，单克隆抗体和小分子抑制剂。HER2的药物应用更多是单克隆抗体（HER1则常用小分子抑制剂，如易瑞沙和特罗凯等）。

1987年，基因泰克公司迈克尔·谢泼德（Michael Shepard）和乌尔里希领导的

团队采用杂交瘤技术开发出针对人HER2的特异性小鼠单克隆抗体，然后利用体外培养的乳腺癌细胞和动物模型的抗癌效果而筛选到一种高活性单克隆抗体——4D5。尽管体外实验非常理想，但临床实验却遇到巨大麻烦。原来应用的单克隆抗体是从小鼠免疫细胞制备而来，进入人体后可被作为外源蛋白质而激发机体免疫反应（体外细胞实验及动物模型实验不存在这一问题），一方面出现剧烈副反应，另一方面抗体被人体破坏而无法发挥抗癌效果。

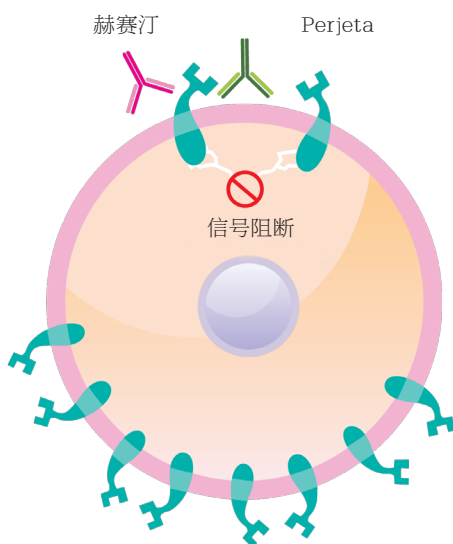
研究人员意识到这一问题后，决定对小鼠单克隆抗体进行人工改造，在保留最关键的HER2识别区域——一小部分小鼠抗体片段基础上，将其他大部分片段替换为人的成分。这一改造称为抗体人源化，可在保留抗体活性基础上最大程度减少机体副作用。改造后的抗体被命名为曲妥珠单抗（Trastuzumab）。曲妥珠单抗在随后开展的研究中显示出明显的安全性，而且还发现放射性标记的抗体主要聚集在乳腺癌病人HER2阳性癌细胞周围，而全身其他组

织含量极低,说明这种抗体具有极高靶向性,可减少对正常组织的损伤。1993年,曲妥珠单抗开始Ⅱ期临床,一个为单独抗体实验,另一个与传统化疗联合应用。1996年3月,一个研究小组显示对HER2过表达的转移性乳腺癌具有重要作用,可使癌症显著缩小。

### 赫赛汀的应用

1998年5月,曲妥珠单抗被美国FDA以绿色通道的方式快速批准,其联合紫杉醇用于HER2阳性转移乳腺癌的治疗,商品名赫赛汀。与此同时,DAKO公司借助荧光原位杂交技术鉴定HER2阳性乳腺癌的诊断试剂亦被批准临床应用。首先鉴别出HER2阳性乳腺癌患者,然后使用赫赛汀加紫杉醇治疗。赫赛汀是第一个批准应用于实体瘤治疗的单克隆抗体(1997年批准了第一个治疗淋巴瘤的单克隆抗体美罗华)。赫赛汀在乳腺癌治疗中的应用是癌症治疗领域的一项重大革新,显著改变了癌症研究和治疗状况,作为一种新的治疗模式(单克隆抗体治疗)扩展了癌症临床治疗手段,目前已有七十多种单克隆抗体应用于特定类型癌症的治疗。

赫赛汀本身极大延长乳腺癌患者的生存期和提升患者生存质量,并将乳腺癌这一致死疾病转化为可有效干预措施的疾病。赫赛汀也成为21世纪几大畅销药之一。当然,多家公司还对赫赛汀的治疗措施进行了进一步完善,以提升治疗效果,如基因泰克公司(已并入罗氏公司)开发的帕妥珠单抗(Pertuzumab,商品名Perjeta)和Trastuzumab emtansine(商品名Kadcyla)也被美国FDA批准用于乳腺癌治疗。Perjeta与赫赛汀靶向的位点存在差异,因此赫赛汀初次治疗无效或者长期治疗产生耐药性的HER2阳性乳腺癌患者



可进一步应用Perjeta治疗。Kadcyla是一种二合一药物,将赫赛汀与细胞毒性药物DM1(主要抑制细胞微管系统,药效类似于紫杉醇)连接在一起,一方面利用赫赛汀特异结合HER2阳性乳腺癌而抑制细胞生长,另一方面可精准携带DM1进入HER2阳性细胞进一步杀死细胞,以实现治疗效果最大化。

药物研发是一件极其艰难的事情,往往要经过长时间的辛苦探索历程。从HER2的发现到乳腺癌患者HER2基因扩增的阐明,再到小鼠单克隆抗体4D5的筛选与人源化改造、赫赛汀的临床实验及FDA批准、赫赛汀的临床应用与改进等,前后近几十年时间,许多科研人员参与其中并付出艰辛的劳动。赫赛汀研究过程的这一精神也将鼓舞更多研究人员努力探索,以寻找更多、更好的癌症治疗药物。

#### 作者简介

郭晓强,石家庄职业技术学院化学工程系,基础医学博士后,生物化学专业,专长为肿瘤史和表观遗传学。

隋爱霞,河北省人民医院肿瘤一科,肿瘤内科副主任医师,专长为肿瘤粒子植入治疗在内的联合治疗。

(责编 桑新华)