

Progress in pharmacological studies of osimertinib

Jiahao Zhai Yajie Liu Mingyi Xue Ruijie Cui Juhan Chen

School of Pharmacy, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan, Shandong, 250355, China

Abstract

Lung cancer is the deadliest cancer globally, with non-small cell lung cancer (NSCLC) accounting for approximately 75%-85% of cases. Oxertinib, a third-generation epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI), has become the most competitive drug for lung cancer compared to first-and second-generation TKIs by addressing T790M gene mutation resistance while demonstrating significant efficacy, good tolerability, and minimal side effects. However, challenges remain including limited targeting specificity and resistance development. This paper reviews current research progress from Oxertinib's mechanism of action to pharmacodynamic studies, resistance mechanisms, and countermeasures, providing insights for future combined therapy strategies in Oxertinib treatment.

Keywords

Ohtinib, pharmacological action, research progress, lung cancer, tumor cells

奥希替尼的药理作用研究进展

翟佳浩 刘雅洁 薛鸣一 崔瑞杰 陈举涵

山东中医药大学药学院, 中国·山东 济南 250355

摘要

肺癌是全球致死率最高的癌症, 肺癌中非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 占比最大约75%~85%。奥希替尼是第三代表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂 (Tyrosine kinase inhibitors, EGFR-TKI), 相比较于第一二代酪氨酸激酶抑制剂解决了T790M基因突变而产生的耐药性并且具有疗效显著耐受性好副作用较小, 成为目前针对肺癌最有竞争力的药物。但仍然存在靶向性不强, 产生耐药性的问题。本文从奥希替尼的作用机制研究到药效学研究再到耐药机制与应对策略, 对目前的研究现状加以总结, 提出对未来的奥希替尼药物联合治疗提供启示。

关键词

奥希替尼, 药理作用, 研究进展, 肺癌, 肿瘤细胞

1 引言

癌症严重威胁人类健康, 是全球医学研究焦点, 截止2020年起肺癌成为全球男性癌症估计新发病人占比第一, 约为14.3%, 约为2206771例。^[1]奥希替尼是第三代不可逆表皮生长因子受体 (EGFR) 酪氨酸激酶抑制剂 (TKI), 在肺癌治疗领域备受关注。在非小细胞肺癌 (NSCLC) 治疗中, EGFR 突变常见, 第一代和第二代的 EGFR - TKI 存在耐药问题, T790M 突变耐药影响其长期有效性。奥希替尼可解决 T790M 耐药, 能特异性结合 T790M 突变体, 阻断下游信号传导抑制肿瘤细胞生长。^[2]深入探究奥希替尼药理作用意义重大, 为理解癌症分子机制提供新方向, 有助于开发耐药逆

转策略、推动抗癌药物研发, 促进癌症治疗领域发展。

2 奥希替尼的作用机制研究

Zhang 等^[3]人证明奥希替尼能通过抑制 ABCB1 蛋白将抗癌药物转移出肿瘤细胞, 降低其对抗癌药物紫杉醇秋水仙素的耐药性, 提出奥希替尼是一种临床批准的第三代酪氨酸激酶抑制剂 (EGFR-TKI), 可以逆转 ABCB1 介导的多重耐药性。王如坤等^[4]通过临床采用 RECIST 1.1 分析评价药物治疗 NSCLC 患者的近期疗效研究证明, 奥希替尼能特异性结合特定突变 (如 T790M) 的 EGFR, 阻断其信号通路异常激活, 抑制肿瘤细胞增殖、影响细胞周期进程, 诱导肿瘤细胞凋亡。易雅丽^[5]构建小鼠模型肿瘤模型并进行微血管密度检测验证显示, 奥希替尼联合贝伐珠单抗可使携带特定 EGFR 突变的肿瘤明显消退、生长减慢。

邓彩旧等^[6]通过构建 19 外显子缺失 T790M 突变 NSCLC 小鼠移植瘤模型研究发现, 奥希替尼联合阿帕替尼能高度选择性抑制表皮生长因子受体 (EGFR) 敏感突变与耐药突变 (特别是 T790M 突变), 通过与 EGFR 特定结构

【基金项目】山东中医药大学大学生创新训练计划项目 (项目编号: 2025058)。

【作者简介】翟佳浩 (2004-), 男, 中国山东莱州人, 本科, 从事药物化学研究。

域结合干扰下游信号传导,如改变 EGFR 及 VEGF/VEGFR 信号通路关键蛋白磷酸化水平,抑制肿瘤细胞增殖、存活与迁移。

张东明^[7]采用 CIBERSORT 算法比较一线奥希替尼耐药前后肺癌样本中免疫浸润的差异:通过成像质谱流式样本进行空间蛋白组学分析,从单细胞水平描绘一线奥希替尼耐药前后 TIME 中各种细胞频率及空间特征,证明奥希替尼耐药后 PC9 细胞系增殖、迁移、克隆形成能力增强,CD47 及 PD-L1 mRNA 水平增高,促进肿瘤微环境形成,使细胞中奥希替尼浓度降低,降低了奥希替尼治疗效果。此外,奥希替尼在应对肿瘤免疫逃逸方面的机制逐渐明晰,与调节肿瘤细胞表面免疫相关分子表达,增强其免疫原性,促进免疫监视有关。刘剑等^[8]采用奥希替尼靶向治疗与化疗对患者肿瘤标志物及细胞因子加以检测,明确了 CYFRA21-1、CA125、CEA 均为肿瘤标志物,成为了判断患者愈后的标准,对控制肿瘤因子表达具有指导作用。

奥希替尼作用机制研究在细胞内信号通路调控、肿瘤微环境重塑,免疫逃逸对肿瘤标志物及细胞因子的影响方面取得进展,有助于理解其药理作用,为开发更有效的联合治疗方案奠定基础。

3 奥希替尼的药效学研究

3.1 单药治疗效果研究

单药治疗 T790M 阳性的非小细胞肺癌 (NSCLC) 的大量临床试验成果亮眼。熊成芹^[9]指出奥希替尼治疗 T790M 肺癌患者, KPS 评分、初治 EGFR 突变类型、肝转移、远处转移器官数以及既往手术情况可能是服用奥希替尼患者 PFS 差异的影响因素,改善了症状并延长 PFS。奥希替尼单药治疗效果在不同年龄、性别患者群体中相对稳定,有一定普适性,但个体存在差异,部分患者因基础疾病、基因背景等反应不同。长期随访表明,该治疗对维持患者生活质量有积极意义。

3.2 联合治疗效果研究

奥希替尼在癌症治疗中疗效显著,为提升疗效、解决耐药问题,联合治疗成为重要研究方向。众多研究聚焦奥希替尼与其他药物或治疗手段联用,以探寻更佳方案。

王立等^[10]人选取 82 例晚期非小细胞肺癌 (NSCLC) 患者均分。对照组予以培美曲塞联合顺铂化疗,观察组在对照组基础上联合奥希替尼化疗,证明了奥希替尼靶向药联合培美曲塞、顺铂方案化疗对延长晚期 NSCLC 患者的无进展生存期和总生存期具有积极作用,有临床应用价值。

奥希替尼与抗血管生成药物联合也备受关注。刘洋等^[11]人通过体外培养人肺腺癌细胞(贝伐珠单抗或阿帕替尼)单药或联合处理肺腺癌细胞 48 h 后的抑瘤率;蛋白质印迹法检测 EGFR 及其下游 AKT 和 ERK 信号通路蛋白表达情况,得出了联合处理抑瘤率提高及下游通路蛋白表达降低,证明了联合治疗能有效抑制肿瘤细胞生成与下调下游通路活化。

奥希替尼联合贝伐珠单抗或阿帕替尼抑制肺腺癌细胞生长机制是通过下调 EGFR 及其下游 AKT 与 ERK 磷酸化激活导致,为后续研究治疗提供基础。

奥希替尼与免疫治疗药物的联合探索也在积极开展。Lyu 等^[12]人指出 HDAC5 是一种 IIa 类组蛋白脱乙酰酶 (HDAC),是几种 EGFR 突变非小细胞肺癌细胞系表观遗传的调节因子,通过实验发现敲除 HDAC5 基因后,奥希替尼耐药细胞数显著减少,推断奥希替尼耐药可能与 HDAC5 有关,该研究为后续探寻联合免疫治疗药物提供依据。

奥希替尼与传统化疗药物、抗血管生成药物及免疫治疗药物的联合应用,在癌症治疗领域显示出可观的临床价值,有助于提高肺癌患者(主要是 NSCLC 患者)的治疗效果,但此类联合治疗也存在药物相互作用风险加大、不良反应更为复杂等问题。

4 奥希替尼耐药机制与应对策略研究

4.1 耐药机制研究

奥希替尼是重要抗癌药,临床疗效明显,但耐药问题影响其长期使用。早期第一代和第二代 EGFR-TKI 耐药多因 T790M 突变,奥希替尼可抑制该突变,但广泛使用后出现新耐药机制。

刘媛媛^[13]等指出常见的 C797S 突变改变奥希替尼与 EGFR 结合位点导致耐药问题,且其与 T790M 突变相对位置影响耐药情况,顺式构型时耐药更复杂。Papadimitrakopoulou 等^[14]指出旁路激活是耐药机制之一,当 EGFR 信号通路被抑制,其他旁路信号通路如 MET、HER2、KRAS 等基因异常改变激活,维持肿瘤细胞生长存活导致耐药。

肿瘤细胞表型转换也是重要方面,江蓬^[15]指出 GJB3 可通过激活 AKT/mTOR 通路调节 EMT 相关因子的表达细胞增殖、克隆形成、迁移能力增强,并发生上皮间质转化。上皮-间质转化 (EMT) 使肿瘤细胞对奥希替尼敏感性降低,产生耐药性。张东明^[7]通过成像质谱流式分析肿瘤组织中免疫细胞浸润减少,肿瘤细胞及 T 细胞周围富集的肌成纤维细胞增多,TIME 中细胞频率及空间关系改变在奥希替尼耐药中起到重要作用。

奥希替尼耐药机制复杂,受基因突变、旁路激活、表型转换和肿瘤微环境改变等多种因素影响,深入认识这些机制可为开发新治疗策略克服耐药提供理论依据。

4.2 应对耐药策略研究

奥希替尼耐药是临床治疗亟待解决的重大挑战。刘洋等^[11]提出与抗血管生成药物联用能抑制肿瘤血管生成,抑制耐药肿瘤细胞生长增殖,提高杀伤效果、延缓耐药;与不同作用机制靶向药联用可多通路干预肿瘤细胞,减少耐药。Lyu 等^[12]等提出的免疫治疗与奥希替尼联用也是研究热点,二者联用可抑制肿瘤生长,其机制是 HDAC5 作为介导 EGFR 突变非小细胞肺癌细胞系表观遗传调节因子,通过下

调 EGFR 及其下游 AKT 和 ERK 磷酸化激活,干扰上述通路的表达成为阻止奥希替尼耐药,增强抑制肿瘤效果研究的新方向。

5 总结

5.1 目前研究总结

目前,奥希替尼在肿瘤治疗领域的研究在其药理作用、临床疗效、耐药机制与应对策略方面收获颇丰,在学术界具有一定的关注度。科研工作者们的早期研究探索出了奥希替尼的药理作用机制,证明奥希替尼能通过抑制 ABCB1 蛋白将抗癌药物转移出肿瘤细胞,降低其对抗癌药物紫杉醇,秋水仙素的耐药性,并通过实验确定了其能特异性结合特定突变(如 T790M)的 EGFR,阻断其信号通路异常激活,抑制肿瘤细胞增殖、影响细胞周期进程,诱导肿瘤细胞凋亡,为奥希替尼的抗癌功效提供了理论依据。通过构建 19 外显子缺失/T790M 突变 NSCLC 小鼠移植瘤模型研究发现,揭示了奥希替尼联合阿帕替尼能高度选择性抑制表皮生长因子受体(EGFR)敏感突变与耐药突变(特别是 T790M 突变),助于精准掌握药物特性。经临床试验评估与实证,单药治疗 T790M 阳性的非小细胞肺癌(NSCLC)的治疗用于不同年龄不同性别肿瘤患者,患者群体中疗效相对稳定,明显延长了非小细胞肺癌患者的无进展生存期(PFS),生活质量显著提升。探寻其与其他药物的协同作用,为优化治疗方案提供选项,不同药物组合疗效评估助力个性化治疗。奥希替尼耐药机制复杂,受基因突变、旁路激活、表型转换和肿瘤微环境改变等多种因素影响,如常见的 C797S 突变改变奥希替尼与 EGFR 结合位点致耐药,且其与 T790M 突变相对位置影响耐药情况,顺式构型时耐药更复杂。应对策略研究基于耐药机制探索克服耐药的方法,如开发新药、调整方案等,延长患者有效治疗时间。现有研究虽成果众多,但存在局限性,将在下文中进一步阐述。

5.2 研究不足与展望

本文中奥希替尼在药理作用、临床疗效、耐药机制和应对策略方面对前文进行了综述,但局限性仍然存在。对于奥希替尼在缺氧,酸性条件下,肿瘤微环境如何影响奥希替尼的渗透性及靶点活性缺少深入研究,缺少与现代计算机药物辅助相结合的药动力学研究,对于奥希替尼结合靶点时构想改变状况及动力认识不足。本文为后期探明详细机制提供启迪。在治疗方面,联合抗血管生成药物对其耐药性进行了探索,提高了临床适用性,但是上述研究仍处在探索阶段未能将各种联合疗法加以分类和比较,总结出抑癌率最高的方法,从而可以结合奥希替尼和另一药物的关键药效基团形成靶点药物。单一药物无法应对所有临床患者,这需要我们利用如现代基因检测技术加以辅助治疗,联合如 HDAC 免疫抑制剂做到针对病人的精准医疗。

参考文献

[1] 刘宗超,李哲轩,张阳,等.2020全球癌症统计报告解读[J].肿瘤综

合治疗电子杂志,2021,7(02):1-14.

- [2] 吴国明,钱桂生.非小细胞肺癌靶向治疗研究进展及新理念[J].中华肺部疾病杂志(电子版),2019,12(04):405-408.
- [3] Zhang X ,Zhang Y ,Wang Y , et al.Osimertinib (AZD9291), a Mutant-Selective EGFR Inhibitor, Reverses ABCB1-Mediated Drug Resistance in Cancer Cells[J].Molecules,2016,21(9):1236.
- [4] 王如坤,张振亮,邱斌,等.奥希替尼治疗EGFR T790M阳性非小细胞肺癌的临床疗效[J].临床肺科杂志,2019,24(07):1257-1260.
- [5] 易雅丽.奥希替尼与贝伐珠单抗联合治疗EGFR突变非小细胞肺癌脑膜转移的疗效及机制[D].南昌大学,2021.DOI:10.27232/d.cnki.gnchu.2021.000350.
- [6] 邓彩日,樊艳华,罗希,等.奥希替尼联合阿帕替尼延缓T790M突变非小细胞肺癌奥希替尼耐药的研究[J].智慧健康,2024,10(05):167-170.DOI:10.19335/j.cnki.2096-1219.2024.05.042.
- [7] 张东明.EGFR突变非小细胞肺癌一线奥希替尼治疗疗效及肿瘤免疫微环境探索[D].北京协和医学院,2024.DOI:10.27648/d.cnki.gzxhu.2024.000013.
- [8] 刘剑,张燕,刘春桂,等.奥希替尼靶向治疗联合化疗对晚期非小细胞肺癌患者肿瘤标志物及细胞因子的影响[J].吉林医学,2023,44(08):2260-2262.
- [9] 熊成芹.奥希替尼治疗T790M阳性肺腺癌生存差异影响因素分析[D].昆明医科大学,2023.DOI:10.27202/d.cnki.gkmyc.2023.001187.
- [10] 王立,姜忠干,胡春秀,等.奥希替尼联合培美曲塞、顺铂方案化疗对晚期非小细胞肺癌患者无进展生存期及总生存期的影响[J].广东医学,2022,43(04):412-415.DOI:10.13820/j.cnki.gdyx.20211979.
- [11] 刘洋,熊志成,孙鑫,等.奥希替尼联合抗血管生成靶向药对人肺腺癌细胞抑制作用的实验研究[J].现代肿瘤医学,2018,26(19):3003-3008.
- [12] Lyu H ,Ishimura A ,Suzuki R , et al.HDAC5, an early osimertinib-responsive gene, is a novel therapeutic target for the drug resistance in EGFR-mutant lung adenocarcinoma cells[J].Biochemistry and Biophysics Reports,2025,42102016-102016.
- [13] 刘媛媛,王建功.第三代EGFR-TKIs在EGFR敏感突变非小细胞肺癌靶向治疗中的耐药机制及治疗策略研究进展[J].肿瘤预防与治疗,2020,33(09):792-798.
- [14] Papadimitrakopoulou VA , Wu YL , Han JY , et al. Analysis of resistance mechanisms to osimertinib in patients with EGFR T790M advanced NSCLC from the AURA3 study [J] . Ann Oncol , 2018 : i741.
- [15] 江蓬.GJB3在促进肺腺癌EMT及奥希替尼获得性耐药中的作用及机制研究[D].青岛大学,2024.DOI:10.27262/d.cnki.gqdau.2024.002942.