

• 综 述 •

鼻咽癌的治疗药物研究进展

陈 洪¹, 陈婉清², 阙慧卿², 李 唯², 马振菁², 林 绥^{2*}

1. 福建省立医院 耳鼻咽喉科, 福建 福州 350001

2. 福建省医学科学研究院 福建省医学测试重点实验室, 福建 福州 350001

摘 要: 鼻咽癌是一种在我国南方地区高发的恶性肿瘤, 中晚期患者生存率低, 患者放射治疗后易复发。鼻咽癌的治疗仍然是个很大的挑战。药物治疗对中晚期鼻咽癌的治疗至关重要。根据药物的抗肿瘤作用机制, 对诱导细胞凋亡、放射增敏、逆转多药耐药性以及分子靶向治疗的抗鼻咽癌药物进行综述, 以期对药物开发和应用提供一定的理论依据。

关键词: 药物治疗; 鼻咽癌; 细胞凋亡; 放射增敏; 多药耐药性; 分子靶向

中图分类号: R979.1; R987 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2017)04-0747-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2017.04.045

Research progress on drugs for treatment of nasopharyngeal carcinoma

CHEN Hong¹, CHEN Wan-qing², QUE Hui-qing², Li Wei², MA Zhen-jing², LIN Sui²

1. Department of Otolaryngology, Fujian Provincial Hospital, Fuzhou 350001, China

2. Fujian Provincial Key Laboratory of Medical Analysis, Fujian Academy of Medical Sciences, Fuzhou 350001, China

Abstract: Nasopharyngeal carcinoma (NPC) is a highly prevalent malignant tumor in southern China. It is found a low survival rate and more likely to recur after radiotherapy for patients with advanced nasopharyngeal carcinoma. Treatment of NPC remains one of the big challenges. Medical therapy has been crucial to the treatments of NPC. The drugs of induced apoptosis, radiosensitization, multidrug resistance and molecular target according to the mechanism of action are reviewed in this paper, in order to provide theoretical basis for drug development and use.

Key words: medical therapy; nasopharyngeal carcinoma; cell apoptosis; radiosensitization; multidrug resistance; molecular target

鼻咽癌是我国常见的头颈部恶性肿瘤, 高发于南方地区。遗传因素、环境因素和 EB 病毒感染被认为是鼻咽癌的主要致病因素。鼻咽癌中低分化鳞癌占的比例大, 因此放射治疗是目前的首选疗法。但Ⅲ~Ⅳ期患者的 5 年生存率仅 30% 左右, 这可能是由于鼻咽癌的局部复发和远处转移所造成的。对早期鼻咽癌, 放射治疗效果良好, 具有较高的治愈率。然而由于早期症状不明显或易误诊, 大多数患者到晚期才得以确诊。相较于单纯放疗, 同期放化疗更能提高晚期鼻咽癌患者的远期生存率, 但同时也会带来较为严重的不良反应^[1]。因此探索能提高

患者生存率和生活质量的药物, 了解其作用机制具有重大意义。本文对近几年来诱导细胞凋亡、放射增敏、逆转多药耐药的抗鼻咽癌药物及分子靶向药物和作用机制进行综述。

1 促细胞凋亡药物

细胞凋亡, 又称 1 型程序性细胞死亡, 由 Kerr 等首次命名^[2]。细胞凋亡是指细胞在生理及一定的病理条件下受到基因调控而引起的主动死亡过程, 其特征是发生形态学和生物化学的改变, 表现为胞膜起泡、细胞皱缩、染色质浓缩、凋亡小体的出现和 DNA 降解等^[3]。诱导肿瘤细胞凋亡是抗癌药物治

收稿日期: 2017-03-02

基金项目: 福建省自然科学基金资助项目 (2017J01141、2017J01142); 福建省科技计划社会发展引导性 (重点) (2014Y0051); 福建省省属公益类科研院所基本科研专项 (2015R1031-4、2015R1031-1); 福建省卫生与计划生育委员会中医药科研项目 (2017FJZYZY101)

作者简介: 陈 洪, 副主任医师, 工作于福建省立医院耳鼻咽喉科。

***通信作者** 林 绥, 研究员, 研究方向为中药与天然药物化学。Tel: 13605948318 E-mail: linsui_syy@sina.com.cn

疗癌症的主要方法和手段^[4-6]。而药物诱导肿瘤细胞凋亡涉及多个细胞信号转导通路,如 PI3K/Akt 信号通路^[7-8]、STAT3 信号通路^[9-10]、NF- κ B 信号通路^[11-12]、MAPK 信号通路^[13]等,对其作用机制的研究可为鼻咽癌的治疗提供极为重要的理论依据。

1.1 作用于 PI3K/Akt 信号通路的药物

雷公藤甲素能诱导 CNE-2Z 细胞凋亡,抑制鼻咽癌细胞的增殖,可能与诱导氧化应激,促进活性氧释放,抑制 Akt 的表达及其磷酸化有关^[14]。14-噻吩基亚甲基苦参碱能抑制鼻咽癌细胞 CNE-1、CNE-2 和 HONE1 的增殖,促进 CNE-2 细胞凋亡,发现其能抑制 ERK1/2、Akt 的磷酸化,激活 p38 的磷酸化,增加 Bax 和 Caspase-3 蛋白表达水平,降低 Bcl-2 表达水平,提示 14-噻吩基亚甲基苦参碱可能是通过调控 PI3K/Akt 和 MAPK 信号通路及其下游分子 Bax、Bcl-2 和 Caspase-3 起诱导凋亡的作用^[15]。姜黄素可抑制 CNE-2Z 细胞增殖,这可能与 DNA 双链被破坏有关,且其抗增殖作用具有一定的剂量和时间相关性,同时姜黄素可诱导 CNE-2Z 细胞凋亡,抑制 PI3K 和 Akt 磷酸化水平,起到抗肿瘤的作用^[16]。盐酸米托蒽醌是一种细胞周期非特异性抗癌药物,其作用于鼻咽癌细胞 CNE-2 后,发现能够抑制细胞增殖且促进细胞凋亡,能降低细胞线粒体膜电势及 p-Akt 和 Bcl-2 蛋白的表达,增加 Caspase-3 和 Bax 蛋白表达,表明盐酸米托蒽醌可能是通过 PI3K/Akt 信号通路起促凋亡作用^[17]。

1.2 作用于 STAT3 信号通路的药物

佛手柑内酯是呋喃香豆素类天然产物,为白芷^[18]和北沙参^[19]等的有效成分,能抑制 CNE-2 和 HONE-1 细胞的活性,诱导其凋亡,作用机制可能与细胞线粒体功能被破坏相关,并且其可上调 Bax 表达和下调 Bcl2 表达,抑制 STAT3 磷酸化^[20]。白花地胆草的乙醇提取物 2 β -methoxy-2-deethoxy-8-*O*-deacylphantomolin-8-*O*-tiglate (EM-3) 作用鼻咽癌细胞后,增加 Bax 蛋白表达,减少 p-STAT3 和 STAT3 通路的下游蛋白 Cyclin D1 及 Mcl-1、Bcl-2 表达,并使 CNE-2 细胞发生 G₂/M 期阻滞,提示了 EM-3 抑制鼻咽癌细胞增殖和诱导细胞凋亡的机制是抑制 STAT3 通路^[21]。塞来昔布能抑制鼻咽癌细胞增殖,诱导细胞凋亡和细胞周期 G₀/G₁ 期阻滞,下调 p-STAT3 和下游蛋白 Cyclin D1、Mcl-1、Bcl-2 及 Survivin 表达,其抗鼻咽癌效应可能是通过调控 STAT3 通路^[22]。

1.3 作用于 NF- κ B 信号通路的药物

从苦丁茶老树叶中提取纯化的熊果酸能阻滞鼻咽癌细胞于 G₀/G₁ 期,诱导细胞产生凋亡,同时使 NF- κ B P65 和 CDK2 蛋白的表达下调^[23]。莪术醇是从莪术挥发油中提取出来的活性成分,不同浓度的莪术醇作用于鼻咽癌细胞 CNE-2,发现其可浓度相关性地促进细胞凋亡,降低 NF- κ B 和 Bcl-2 蛋白表达水平,提示了其促凋亡机制可能与抑制 NF- κ B 和凋亡蛋白 Bcl-2 表达有关^[24]。

1.4 作用于 MAPK 信号通路的药物

柴胡皂苷 A 抑制鼻咽癌 5-8F 细胞 ERK 蛋白的磷酸化,进而诱导肿瘤细胞凋亡,提示了 ERK 参与的 MAPK 信号转导通路可能介导了柴胡皂苷 A 促鼻咽癌细胞凋亡的作用^[25]。吲哚-3-原醇能降低鼻咽癌细胞 CNE-2 的增殖率,提高细胞凋亡率,其机制可能与抑制 ERK 信号转导通路有关^[26]。

上述研究表明药物诱导细胞凋亡可通过不同的细胞信号转导通路起作用,从而达到治疗鼻咽癌的目的。需要注意的是,药物抗鼻咽癌作用可能不止一条信号通路参与,而是由多个信号通路介导。

2 放射增敏药物

放射治疗是治疗鼻咽癌的首选,然而因肿瘤细胞对放射线不那么敏感导致治疗效果下降^[27]。将放射增敏药联合放射治疗则能提高鼻咽癌的放疗疗效,延长患者生命。

2.1 汉防己甲素

最大非毒性剂量的汉防己甲素能够提高人鼻咽癌细胞 CNE-1 和 CNE-2 对 X 射线的敏感性,其放射增敏的机制可能是减轻放射线造成的细胞 G₂/M 期阻滞,削弱细胞 DNA 损伤的修复能力^[28]。

2.2 姜黄素

姜黄素是姜黄中的有效成分,具有广谱的抗癌作用。克隆形成试验发现 10 μ mol/L 姜黄素对 X 射线照射的 GNE-2 细胞有放射增敏作用,作用 24 h 的放射增敏比为 1.03;细胞周期的流式检测结果显示姜黄素联用 X 射线照射可明显增加 G₂ 期细胞,减少 S 期细胞;基因芯片检测结果表明,姜黄素联用放疗处理细胞后部分长链非编码 RNA (lncRNA) 的表达出现显著差异^[29],提示姜黄素的放射增敏作用可能通过改变 lncRNA 表达和细胞周期分布实现。

2.3 人参多糖

有研究报道人参多糖能增强 CNE-2 细胞的放射敏感性,体外实验显示人参多糖联合放疗能使裸鼠

人鼻咽癌移植瘤的瘤块体积减小,质量减轻,提示了二者联合可抑制裸鼠体内鼻咽癌细胞的生长^[30];进一步研究发现,人参多糖联合放疗诱导细胞凋亡增加,从 RNA 和蛋白水平降低 β -catenin 表达。由此推测,人参多糖是通过抑制 β -catenin 表达来增强 CNE-2 细胞的放射敏感性。

2.4 二甲双胍

二甲双胍具有良好的降血糖作用,用于治疗 2 型糖尿病。二甲双胍能够增强鼻咽癌细胞对 X 射线的敏感性,对 SUNE-1、CNE-2、HONE-1 的放射增敏比分别为 1.22、1.12、1.20,作用机制是使细胞阻滞在 G₂/M 期,抑制 DNA 损伤修复而促进细胞凋亡^[31]。二甲双胍价格便宜、安全无毒、不良反应小,患者耐受性好,有望成为有潜力的放射增敏剂。

3 逆转多药耐药性药物

临床上常用的治疗鼻咽癌的化学药物有顺铂、5-氟尿嘧啶、博来霉素、甲氨蝶呤、环磷酰胺等,使用最多的是以铂类为基础的联合化疗方案^[32]。部分患者最初对化学治疗有效,但是大部分晚期鼻咽癌患者因药物的耐药性导致治疗失败。有文献报道顺铂耐药的鼻咽癌细胞对不同的药物产生的耐药性不同,其中对顺铂的耐药性最强,其次是长春新碱、卡铂和紫杉醇,最差的是 5-氟尿嘧啶^[33]。由此可见,鼻咽癌细胞对顺铂产生耐药性,同时对于临床上其他抗肿瘤药物也产生耐药,即所谓的多药耐药性(MDR)。MDR 的产生严重影响临床化疗效果。逆转多药耐药性药物的出现将减轻药物的耐药性,提高药物疗效。

异长春花碱能提高耐顺铂人鼻咽癌细胞(CNE2/DPP)对顺铂的敏感性,降低 MRP1 和 MDR1 的表达,可能是通过抑制 JNK 磷酸化和 AP-1 活性来逆转 CNE2/DPP 对顺铂的耐药^[34]。苦参碱及其衍生物都可减少 HONE1/DPP 细胞对顺铂的耐药作用,下调 MRP1 和 Bax 表达,上调 Bcl-2 表达,苦参碱将耐药细胞阻滞于 G₀/G₁ 期,而其衍生物减少耐药细胞细胞周期的 S 期^[35]。千金藤素可抑制 CNE2/ADM 细胞中 P-gp 药物泵出功能,下调 P-gp 的表达,提示千金藤素可能通过抑制 P-gp 功能和表达来达到逆转耐药株细胞对阿霉素耐药性作用^[36]。

上述实验显示了目前对药物逆转多药耐药的研究大多使用体外细胞模型,其逆转耐药机制基本与下调 P-gp、MRP 等蛋白表达,调节 Bax、Bcl-2 等相关细胞凋亡蛋白及改变细胞周期分布相关,但目

前的研究尚未能全面的阐述药物逆转多药耐药的机制,还需深入研究。

4 分子靶向药物

在过去十几年,分子靶向治疗用于包括头颈部癌和鼻咽癌的抗肿瘤治疗。虽然与其他主要的实体瘤如乳腺癌、肺癌、结肠癌相比,分子靶向药物用于治疗鼻咽癌相对较少,但是已然成为了研究热点。目前分子靶向药物主要分为单克隆抗体和小分子化合物,包括以血管生成因子(VEGF)、血管生成因子受体(VEGFR)、表皮生长因子受体(EGFR)等为靶点的药物^[37]。

4.1 西妥昔单抗

西妥昔单抗是第 1 个用于临床研究的表皮生长因子受体抑制剂,是抗 EGFR IgG1 嵌合型单克隆抗体^[38]。一项多中心临床研究显示,西妥昔单抗联合卡铂治疗复发转移鼻咽癌的 60 例患者中部分缓解率为 11.7%,病情稳定者达 48.3%,且联合治疗有良好的耐受性,患者中 3~4 级白细胞减少和血小板减少症的发生率分别为 5%、10%^[39]。其中 70% 的患者中位进展期为 2.7 个月,30% 患者前期分别接受过 1 次或超过 1 次的化学治疗^[39]。西妥昔单抗联合紫杉醇对鼻咽癌的治疗具有协同作用,二者联用可通过下调 EGFR 和 MMP-2 表达来抑制鼻咽癌细胞 CNE-1 增殖,诱导其凋亡^[40]。

4.2 吉非替尼

吉非替尼为小分子酪氨酸酶抑制剂,是针对 EGFR 的靶向治疗药物^[38]。吉非替尼可以抑制 CNE-1、CNE-2、HONE-1、SUNE-1、HNE-1 和 HNE-2 鼻咽癌细胞的增殖,并且呈剂量相关性^[41]。有报道认为吉非替尼联合放疗能够提高 CNE-2 细胞的放射敏感性^[42]。在对吉非替尼治疗复发或转移鼻咽癌患者的 II 期临床实验的两项临床研究中,发现吉非替尼 500 mg/d 未能达到客观缓解率,其中一项研究显示 1 名患者持续超过 8 个月病情稳定可能与血浆 EBV 的 DNA 水平下降有关^[43-44]。

4.3 贝伐单抗

贝伐单抗是抗 VEGF 的嵌合型单克隆抗体。局部区域鼻咽癌同期放化疗+贝伐单抗 II 期临床试验(RTOG 0615)表明在局部晚期鼻咽癌患者的标准放化疗中可加入贝伐单抗,在不良反应方面,46 例患者中有 9 例患者出现与治疗相关的 1~2 级出血,发生率为 20%,未见 3~4 级出血病例。2.5 年的平均随访时间中,预计 2 年区域无进展生存期为 83.7%,

2年远处无转移期为90.8%，2年无进展生存期为74.7%，2年总生存率为90.9%^[45]。

4.4 其他

舒尼替尼是一种口服的小分子多靶点的酪氨酸激酶抑制剂，对VEGFR-1、VEGFR-2、FLT3、KIT、PDGFR α 和 PDGFR β 等受体的酪氨酸激酶具有抑制作用^[46-47]。苹果酸舒尼替尼可抑制鼻咽癌细胞CNE-2的增殖，其抗增殖作用可能与P27KIP1水平升高和cycling G1水平下降有关^[48]。

5 结语

目前临床上用于抗鼻咽癌的药物主要以传统的抗恶性肿瘤药如顺铂和氟尿嘧啶为主，但是常产生耐药性，且不良反应严重。药物放射增敏和逆转多药耐药的作用可以弥补放射治疗和传统化疗药物治疗鼻咽癌的缺陷。分子靶向药物治疗鼻咽癌的时间尚短，许多临床试验还在进行中，但其作用于特定靶点，特异性强，对正常组织没有损伤或损伤较小，与传统化疗药物作用机制不同，二者联用可能会起到良好的治疗效果。抗鼻咽癌药物作用机制的不断揭示可为药物单独使用或多药联合治疗鼻咽癌提供重要的理论依据。此外，随着分子生物学、基因学、免疫学的快速发展，免疫治疗和基因治疗也为鼻咽癌患者带来了希望。探索多药或多种治疗方式相结合，减少鼻咽癌治疗中的不良反应，提高患者的生存率，改善患者的总体生活质量，使药物治疗发挥出更大的临床价值，是未来治疗鼻咽癌的研究重点。

参考文献

- [1] 司广宇. 局部晚期鼻咽癌行同期放化疗治疗临床分析[J]. 临床医药文献电子杂志, 2016, 3(5): 881.
- [2] Kerr J F, Wyllie A H, Currie A R. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics [J]. *Br J Cancer*, 1972, 26(4): 239-257.
- [3] Fadeel B, Orrenius S. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in human disease [J]. *J Intern Med*, 2005, 258(6): 479-517.
- [4] Hickman J A. Apoptosis induced by anticancer drugs [J]. *Cancer Metast Rev*, 1992, 11(2): 121-139.
- [5] Seo J A, Kim B, Dhanasekaran D N, *et al.* Curcumin induces apoptosis by inhibiting sarco/endoplasmic reticulum Ca^{2+} ATPase activity in ovarian cancer cells [J]. *Cancer Lett*, 2016, 371(1): 30-37.
- [6] Park S Y, Park C, Park S H, *et al.* Induction of apoptosis by ethanol extract of *Evodia rutaecarpa* in HeLa human cervical cancer cells via activation of AMP-activated protein kinase [J]. *Biosci Trends*, 2016; 10(6): 467-476.
- [7] 黄秀兰, 崔国辉, 周克元. PI3K-Akt 信号通路 with 肿瘤细胞凋亡关系的研究进展 [J]. *癌症*, 2008, 27(3): 331-336.
- [8] Kumar D, Shankar S, Srivastava R K. Rottlerin induces autophagy and apoptosis in prostate cancer stem cells via PI3K/Akt/mTOR signaling pathway [J]. *Cancer Lett*, 2014, 343(2): 179-189.
- [9] Feng Y, Ke C, Tang Q, *et al.* Metformin promotes autophagy and apoptosis in esophageal squamous cell carcinoma by downregulating Stat3 signaling [J]. *Cell Death Dis*, 2014, 5: e1088.
- [10] Siveen K S, Sikka S, Surana R, *et al.* Targeting the STAT3 signaling pathway in cancer: role of synthetic and natural inhibitors [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1845(2): 136-154.
- [11] 苏剑东, 吴灵飞. NF- κ B 与细胞凋亡 [J]. *世界华人消化杂志*, 2007, 15(12): 1411-1416.
- [12] Wang L H, Li Y, Yang S N, *et al.* Gambogic acid synergistically potentiates cisplatin-induced apoptosis in non-small-cell lung cancer through suppressing NF- κ B and MAPK/HO-1 signalling [J]. *Br J Cancer*, 2014, 110(2): 341-352.
- [13] Hsieh M J, Chien S Y, Chou Y E, *et al.* Hispolon from *Phellinus linteus* possesses mediate caspases activation and induces human nasopharyngeal carcinomas cells apoptosis through ERK1/2, JNK1/2 and p38 MAPK pathway [J]. *Phytomedicine*, 2014, 21(12): 1746-1752.
- [14] 王秀, 张竞竞, 张配, 等. 雷公藤甲素诱导鼻咽癌细胞凋亡作用 [J]. *中国药理学通报*, 2014, 30(8): 1147-1150.
- [15] Xie M, Yi X, Wang R, *et al.* 14-Thienyl methylene matrine (YYJ18), the derivative from matrine, induces apoptosis of human nasopharyngeal carcinoma cells by targeting MAPK and PI3K/Akt pathways *in vitro* [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2014, 33(5): 1475-1483.
- [16] 王桂秋. 姜黄素对人鼻咽癌株 CNE-2Z 细胞凋亡的影响及机制研究 [J]. *实用药物与临床*, 2013, 16(12): 1126-1129.
- [17] 王炜, 刘星言, 程小广, 等. 盐酸米托蒽醌通过 PI3K 途径诱导人鼻咽癌 CNE-2 细胞凋亡 [J]. *现代肿瘤医学*, 2015, 23(2): 153-156.
- [18] 邓瑞, 张静, 罗维早, 等. RRLC-UV 同时测定川白芷中 6 种香豆素类成分的含量 [J]. *中国中药杂志*, 2010, 35(23): 3184-3187.
- [19] 董芳, 刘汉柱, 孙阳, 等. 北沙参中佛手柑内酯的分离鉴定及体外抗肿瘤活性的初步测定 [J]. *植物资源与环境学报*, 2010, 19(1): 95-96.
- [20] 林碧华, 马晓娟, 万树伟, 等. 佛手柑内酯对鼻咽癌细胞凋亡的影响 [J]. *肿瘤防治研究*, 2014, 41(11): 1163-1170.

- [21] 李振华, 李翠平, 张相强, 等. EM-3 通过 Stat3 通路诱导鼻咽癌细胞凋亡和 G₂/M 期阻滞并降低 SP 细胞比例 [J]. 中国生物工程杂志, 2016, 36(3): 1-10.
- [22] Liu D, Hu G, Long G, *et al.* Celecoxib induces apoptosis and cell-cycle arrest in nasopharyngeal carcinoma cell lines via inhibition of STAT3 phosphorylation [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2012, 33(5): 682-690.
- [23] 李世生, 农朝赞. 苦丁茶熊果酸对鼻咽癌细胞凋亡的诱导及对 NF- κ B P65 及 CDK2 表达的影响 [J]. 广西医科大学学报, 2014, 31(2): 200-202.
- [24] 刘健翔, 王 娟, 蒋晓山, 等. 莪术醇诱导鼻咽癌 CNE-2 细胞凋亡作用及其抗肿瘤机制探讨 [J]. 时珍国医国药, 2012, 23(6): 1339-1341.
- [25] 王 薇. 柴胡皂苷 A 诱导鼻咽癌细胞凋亡及其机制研究 [J]. 环球中医药, 2014, 7(8): 587-590.
- [26] 王 茜, 杜敬东, 毛华东, 等. 呋喃-3-原醇对人鼻咽癌 CNE-2 细胞增殖和凋亡的影响 [J]. 广州中医药大学学报, 2015, 32(2): 331-335.
- [27] 周小军, 安 辉. 中医药防治鼻咽癌研究进展 [J]. 中医药导报, 1997, 3(4): 34-35.
- [28] 王 凯, 张革化, 常利红, 等. 最大非毒性剂量汉防己甲素对人鼻咽癌细胞放疗增敏作用的研究 [J]. 中华耳鼻喉头颈外科杂志, 2014, 49(3): 227-231.
- [29] 王启瑞, 范昊宇, 殷志新, 等. 姜黄素对 CNE-2 细胞放射敏感性及其机制的影响 [J]. 中国中药杂志, 2014, 39(3): 507-510.
- [30] 范家铭, 李 静, 姜 蓉, 等. 人参多糖对鼻咽癌细胞 CNE-2 裸鼠移植瘤的放疗增敏作用及其可能的机制 [J]. 中国生物制品学杂志, 2014, 27(4): 538-543.
- [31] 李海文. 二甲双胍对鼻咽癌细胞放射增敏作用及其机制的研究 [D]. 湛江: 广东医学院, 2014.
- [32] 王树森, 管忠震. 鼻咽癌化学治疗研究现状与展望 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2004, 11(4): 422-424.
- [33] 唐三元, 黄卫国, 朱 媛, 等. 鼻咽癌顺铂耐药细胞系的建立及其耐药性变化 [J]. 中南医学科学杂志, 2013, 41(5): 437-439.
- [34] 韩建庚. 异长春花碱对耐顺铂人鼻咽癌细胞多药耐药的逆转作用及其机制 [J]. 中国药房, 2014, 25(1): 19-21.
- [35] 张 俊, 唐安洲. 苦参碱及其衍生物对人鼻咽癌细胞的耐药逆转作用 [J]. 中药材, 2012, 35(12): 1989-1994.
- [36] 戢太阳. 人鼻咽癌多药耐药细胞株 CNE2/ADM 的建立及千金藤素逆转耐药性的初步研究 [D]. 成都: 成都医学院, 2016.
- [37] 胡宏祥, 王学清, 张 华, 等. 分子靶向抗肿瘤药物的作用机制及临床研究进展 [J]. 药学报, 2015, 50(10): 1232-1239.
- [38] Tsang J, Lee V H, Kwong D L. Novel therapy for nasopharyngeal carcinoma — where are we [J]. *Oral Oncol*, 2014, 50(9): 798-801.
- [39] Chan A T, Hsu M M, Goh B C, *et al.* Multicenter, phase II study of cetuximab in combination with carboplatin in patients with recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma [J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(15): 3568-3576.
- [40] 刘 洋, 张幸平, 杨 帆, 等. 西妥昔单抗联合紫杉醇对人鼻咽癌 CNE-1 细胞抑制作用及其分子机制研究 [J]. 重庆医科大学学报, 2014, 38(5): 626-629.
- [41] 彭培建, 林 忠, 廖 海, 等. 吉非替尼对鼻咽癌细胞抑制作用及其对 EGFR 表达影响的探讨 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2009, 16(13): 978-981.
- [42] 何本夫, 孙爱民, 黄碧燕, 等. 吉非替尼对鼻咽癌细胞株 CNE2 放疗增敏作用 [J]. 南方医科大学学报, 2011, 31(6): 991-994.
- [43] Chua D T, Wei W I, Wong M P, *et al.* Phase II study of gefitinib for the treatment of recurrent and metastatic nasopharyngeal carcinoma [J]. *Head Neck*, 2008, 30(7): 863-867.
- [44] Ma B, Hui E P, King A, *et al.* A phase II study of patients with metastatic or locoregionally recurrent nasopharyngeal carcinoma and evaluation of plasma Epstein-Barr virus DNA as a biomarker of efficacy [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2008, 62(1): 59-64.
- [45] Lee N Y, Zhang Q, Pfister D G, *et al.* Addition of bevacizumab to standard chemoradiation for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma (RTOG 0615): a phase 2 multi-institutional trial [J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(2): 172-180.
- [46] Abrams T J, Lee L B, Murray L J, *et al.* SU11248 inhibits KIT and platelet-derived growth factor receptor β in preclinical models of human small cell lung cancer [J]. *Mol Cancer Ther*, 2003, 2(5): 471-478.
- [47] Mendel D B, Laird A D, Xin X, *et al.* *In vivo* antitumor activity of SU11248, a novel tyrosine kinase inhibitor targeting vascular endothelial growth factor and platelet-derived growth factor receptors [J]. *Clin Cancer Res*, 2003, 9(1): 327-337.
- [48] 金巧智, 叶星星, 陈武兵, 等. SU11248 对鼻咽癌 CNE-2 细胞增殖的影响及其机制 [J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2013, 29(1): 22-26.