

## Src 及其抑制剂对非小细胞肺癌作用的研究进展

张 洁 综述; 王鸿程\* 审校

**摘要:** Src 酪氨酸激酶家族是非小细胞肺癌 (NSCLC) 细胞生存、增生、游走和黏附的关键调控点。Src 可被黏着斑激酶 (FAK)、表皮生长因子 (EGF)、肝细胞生长因子 (HGF)、血小板衍生生长因子 (PDGF) 等激活并参与多条信号转导途径。Src 的过度激活在 NSCLC 的发生、发展和转移过程中起着非常重要的作用。Src 抑制剂-Dasatinib、AZD0530、SKI-606、XL999 和 M475271 的体外实验和临床应用有抑制 NSCLC 的作用。

**关键词:** 非小细胞肺癌; Src; 靶向治疗; 酪氨酸激酶; 抑制剂

**中图分类号:** R734.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1004-2369(2009)01-0054-05

**Research on development of Src and its inhibitors in treatment of non-small cell lung cancer** ZHANG Jie, WANG Hong-cheng\*. Department of Respiratory Medicine, The Affiliated Hospital, Luzhou Medical College, Luzhou 646000, China; \*Corresponding author

**Abstract:** Src is one of the best studied oncogenes. In non small cell lung cancer (NSCLC), stimulation of STAT-3 (Signal transducers and transcription activators 3) by focal adhesion kinase (FAK), epidermal growth factor (EGF) and hepatic growth factor (HGF) all required activity of Src. In recent years, researches showed that Src was an important messenger in many signal transduction pathways that have been implicated in oncogenesis—from proliferation to invasion and metastatic spread of NSCLC. Src inhibitors could suppress NSCLC in vitro and clinical studies.

**Key words:** Non-small cell lung cancer; Src; Targeted therapy; Tyrosine kinase; Inhibitor

(Int J Intern Med, 2009, 36:54-58)

肺癌是在世界范围内导致肿瘤相关性死亡的首要原因,也是中国致死率居首位的恶性肿瘤,我国每年大约有 60 万人死于肺癌,其中非小细胞肺癌 (Non small cell lung cancer, NSCLC) 占 80% ~ 85%<sup>[1]</sup>。大多数患者被诊断出 NSCLC 时已处于中晚期,伴有局部或远处脏器转移,已经不适合手术治疗。减轻症状、提高生活质量成为中晚期肺癌患者治疗的首要目标。目前治疗 NSCLC 的一线药物由于化疗药物剂量依赖的毒性反应限制了复发和转移患者的应用。因此,特异性靶向肿瘤发生中的异常信号和代谢过程成为 NSCLC 治疗的新焦点。Src (The steroid receptor coactivator gene) 抑制剂可抑制众多胞内信号转导通路,是细胞存活、增生、游走和黏附的关键调控点<sup>[2]</sup>,所以 Src 是一个特别有希望的抗癌分子靶点。本文就 Src 及其抑制剂对 NSCLC 作用的研究进展作一综述。

### 1 Src 结构及功能

细胞蛋白酪氨酸激酶 (Protein tyrosine kinases, PTKs) 主要包括受体酪氨酸激酶 (Receptor tyrosine kinases, RTKs) 和非受体酪氨酸激酶,Src 是非受体酪氨酸激酶之一——膜相关 Src 家族激酶 (Src family kinases, SFKs) 的成员之一<sup>[3]</sup>。Src 基因由 20 号染色体 q12-q13 的 Src 原癌基因编码,由 17 个外显子组成。原癌基因 C-Src 和 Rous 肉瘤逆转录病毒基因 V-Src 共同编码相对分子质量为  $60 \times 10^3$  的磷酸化胞浆蛋白,称为 pp<sup>60</sup>。pp<sup>60</sup> 由 N 端、Src 同源 (Src homology, SH) 域、激酶域和 C 端组成:N 端含有用于结合到内部细胞膜的豆蔻酰化序列,以及非保守的独特区域;SH 域包括 SH3 和 SH2 蛋白区域,两者分别通过结合磷酸化的酪氨酸和富含脯氨酸的序列介导蛋白质间的相互作用;SH1 激酶域含有正调节自主磷酸化位点 Y416,其中 SH2 蛋白区域和 SH1

收稿日期:2008-06-10;修回日期:2008-10-30

基金项目:四川省科技厅重点资助基金项目 (2006J13-192)

作者单位:四川泸州医学院附属医院呼吸内科,四川 泸州 646000

\* 通讯作者:王鸿程

激酶域为细胞信号转导必需,SH3 蛋白区域则对细胞骨架的重组和 Src 蛋白转运方面具有重要意义。生理条件下,Src 维持氨基酸 C 端磷酸化的非激活状态。Src 通过其蛋白氨基端的酰基化修饰锚着在细胞质膜的內面,转导细胞表面的蛋白与其他细胞內蛋白及转录因子之间的信号。正常细胞中,Src SH2 蛋白区域与 C 末端负调节磷酸化位点 Y527 结合,后者被 Src 羧基端激酶(CSK)磷酸化,使分子呈头尾卷曲状态,将酶活性中心遮盖,因而 Src 激酶无活性。大多数正常组织细胞中,Src 基因表达水平很低,在调节正常细胞的生长、发育、游走等方面发挥重要作用。激活 Src 蛋白的方式主要有 3 种:负调节磷酸化位点酪氨酸 527 的解磷酸化、缺失或突变;Src 蛋白高亲和力肽竞争 SH2 和 SH3 域,介导分子置换,解除 Src 蛋白的自我抑制;正调节自主磷酸化位点酪氨酸 416 的磷酸化。在某些恶性肿瘤中,Src 基因表达增高与异常表达和肿瘤的发生发展密切相关。

## 2 Src 与肿瘤发生发展的关系

异常激活的 Src 与人类许多肿瘤如肺癌、结肠癌、乳腺癌、前列腺癌和胰腺癌的发生有关。氨基酸脱磷酸化引起 Src 构象发生变化,并导致另一个激活的环化酪氨酸残基自家磷酸化(由底物的酪氨酸激酶催化磷酸从 ATP 转移到其自身序列中的酪氨酸侧链的酚羟基,以作为下游底物的停靠位点)。Src 参与多条信号转导通路:①激活 Ras/MEK/ERK/cyclin/cdk 通路,可以促进 G<sub>1</sub> 期到 S 期的转换;②激活信号转导和转录激活因子 3(Signal transducers and transcription activators 3, STAT3)/c-Myc,促进有丝分裂;③激活磷脂酰肌醇 3 激酶-蛋白激酶 B(P13K/Akt)通路,抑制细胞凋亡,调节细胞存活;④可以通过 p190RhoGAP 和黏着斑激酶的磷酸化调控细胞骨架的重组,调节细胞黏附和运动。Src 活性增强,上调与肿瘤形成和发展有关的信号级联,促进肿瘤细胞生长、转移和侵袭。上皮来源肿瘤的 Src 表达或激活水平通常与疾病的进展相关,转移肿瘤 Src 的激活较原发组织或细胞明显升高。Src 介导的上皮细胞向间质细胞转化(EMT)使肿瘤组织结构改变,EMT 的重要特征之一是上皮细胞标志 E-cadherin 表达缺失和间质标志 N-cadherin 表达出现。E-cadherin 对维持细胞黏附及个体上皮的完整性起重要作用,失去 E-cadherin 介导的细胞黏附是非浸润性癌向浸润性癌转变过程中的一个重要事件。

## 3 Src 与 NSCLC

60% ~ 80% 腺癌和细支气管肺泡癌患者及 50% 鳞状上皮细胞癌的 NSCLC 患者,Src 均高表达,Src 激酶激活处于高水平,并且 Src 激酶激活的程度和肿瘤的体积大小有关。NSCLC 特别是腺癌细胞中 Src 蛋白高度活化而无明显过度表达,这提示 Src 蛋白的活化可能在 NSCLC 进展过程中发挥重要作用。NSCLC 的 Src 信号途径、STAT3 途径和黏着斑激酶(Focal adhesion kinase, FAK)有关,两者都与肿瘤的存活有关。Src 也可以被表皮生长因子(Epidermal growth factor, EGF)、白细胞介素-6(IL-6)、肝细胞生长因子(Hepatocyte growth factor, HGF)激活导致 STAT3 活化。前列腺素 E<sub>2</sub> 也可激活 Src,促进肿瘤生长<sup>[4]</sup>。血管内皮生长因子(Vascular endothelial growth factor, VEGF)在肿瘤细胞缺氧时激活 Src,增加细胞血供。

### 3.1 Src 与 FAK

FAK 是一种非受体酪氨酸激酶,与整合素信号有关,升高的 FAK 水平可增强肿瘤细胞运动、侵袭和细胞增殖<sup>[5]</sup>。FAK 具有 6 个可磷酸化的酪氨酸位点,其中 Tyr397 和 Tyr407 位于 N-端区, Tyr576 和 Tyr577 位于激酶区的活化环内, Tyr861 和 Tyr925 则位于 C-端区,这些区域都是 FAK 发挥信号转导功能的关键部位。Tyr397 是主要的自主磷酸化部位,与 Src 家族直接作用; Tyr576 和 Tyr577 是 Src 家族激酶磷酸化的主要部位。Src 和 FAK 能够相互激活,两者结合后 Src 羧基端的调节性酪氨酸被 FAK 的 Tyr397 取代,消除 Src 的自体抑制,Src 被激活,活化的 Src 催化 FAK 的 Tyr407、576、577 和 925 磷酸化,使 FAK 完全活化:一方面形成 FAK/Src 复合体,导致 FAK 的 Tyr925 磷酸化,为接头蛋白鸟苷酸受体结合蛋白 Grb2 提供泊点,Grb2 再通过结合鸟苷酸交换因子 SOS 激活 Ras 蛋白,活化丝裂原活化蛋白激酶(MAPK);另一方面,FAK/Src 结合,通过磷酸化 Paxillin 和 Cas 后再通过 Crk 连接到 C3G 进入 Ras 途径,从而激活 MAPK,MAPK 信号转导通路可参与基质金属蛋白酶(MMPS)表达的调节。MMPS 能降解基底膜,其活性与肿瘤的迁移浸润密切相关。STAT3 蛋白与细胞周期和凋亡有关,多种 NSCLC 细胞株中都发现 Src 介导的 STAT3 激活,STAT3 蛋白可能通过上调编码凋亡抑制剂和细胞周期调节剂如 Bcl-xL、Mcl-1、CyclinsD1/D2 和 c-Myc 等基因表达参与致癌作用。正常真核细胞,除成熟血细胞外,大多需黏附于特定的细胞外基质才能抑制凋亡而存活,

称为锚着依赖性 (Anchorage dependence), 而肿瘤细胞可以锚着不依赖性生长。NSCLC 的锚着依赖性生长和锚着不依赖性生长均需要 FAK 激活 Src 和 STAT3。

### 3.2 Src 与 EGF 受体 (EGFR)

EGFR 家族即 ErbB 家族是一种酪氨酸激酶受体, 与包括 NSCLC 在内的肿瘤发生有关。Src 不依赖细胞外信号调节蛋白激酶 2 (ERK2) 途径, 通过磷酸化多个位点过度激活 EGFR, 包括唯一的酪氨酸残基 Y845 经 STAT-5b 促进肿瘤发展。Src 抑制剂可转变 EGFR 和 HER-2 (ErbB 家族的另一成员) 的细胞表型。在一个依赖 EGFR 的 NSCLC 亚型中存在 EGFR 持续活化, 并且 EGFR 抑制剂治疗有效<sup>[6]</sup>。

应用裸小鼠研究 NSCLC 显示, EGFR 和 Src 在 NSCLC 进展中起协同作用。联合接种 EGFR 和 Src 过表达的成纤维细胞肿瘤的裸小鼠组, Src 的表达显著高于单独接种 EGFR 过表达组或单独接种 Src 过表达组。对最初应用 EGFR 抑制剂反应良好但最终产生抵抗的 EGFR 依赖的 NSCLC 患者, Src 抑制剂有较好的应用价值, 这可能是由于存在 EGFR 新的突变或其他机制, 需要新的治疗药物提高临床疗效。Src 抑制剂适用于 NSCLC, 并且体外研究显示对于 EGFR 抑制剂抵抗的 NSCLC 也有效果<sup>[7]</sup>。

激活的 Src 诱导上皮细胞钙黏蛋白 (E-cadherin) 复合物的丢失, 这种丢失和 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂 (EGFR tyrosine kinase inhibitors, EGFR-TKIs) 抵抗有关<sup>[8]</sup>。在肺癌细胞中, 恢复 E-cadherin 的表达增加癌细胞对 EGFR-TKIs 的敏感性。E-cadherin 表达分析显示, E-cadherin 染色较强的患者病情进展较缓, 并有这样一种趋势: 埃洛替尼 (Erlotinib) (一种 EGFR-TKI 药物) 加基础化疗的患者比单独基础化疗患者存活时间长<sup>[9]</sup>。

### 3.3 Src 与 HGF/c-met

HGF 主要通过细胞膜上的特异性受体 c-met 发挥生物学效应, HGF/c-met 信号转导通路广泛存在于各种细胞中, 除参与调节正常细胞黏附、分化和迁移外, 也参与细胞的恶性转化, 包括影响肿瘤细胞间的黏附、促进细胞外基质降解、诱导血管发生以及促进细胞增殖等。HGF 可通过磷脂酰肌醇 3 激酶 (PI3K) 通路诱导 VEGF 的表达和分泌, 间接促进血管生成, 起到一种重要的“血管生成开关”的作用<sup>[10]</sup>。

### 3.4 Src 与血小板衍生生长因子 (PDGF)

PDGF 分子通过同时与两个不同受体分子结合

诱导受体二聚化, 受体的二聚化使细胞内激酶结构域聚合, 造成酪氨酸残基磷酸化。信号转导分子与受体结合后, 通过一个特定区域识别磷酸化的 Src 残基 SH2 区域, 每一个 SH2 区域与 PDGF 受体结合发动一个信号转导通道, 最后导致特殊的细胞反应。PDGF 受体通过抑制性信号转导分子相互调节, 用抑制剂抑制 Src 激酶家族可阻断 PDGF 对 STAT3 的激活, 进而遏制 c-myc 基因表达, c-myc 基因表达下降抑制 v-Src 的肿瘤性转化活性。

### 3.5 Src 激活与抵抗失巢凋亡

失巢凋亡 (Anoikis) 是指由于细胞与细胞外基质脱离黏附接触或者接触不完全后出现程序化细胞死亡, 它是机体的一种重要生理防御机制。失巢凋亡的意义在于防止脱落的细胞种植于其他不适当的地方继续生长。抵抗失巢凋亡被认为是肿瘤获得转移增殖功能特性的主要因素, 是癌细胞发生转移的先决条件。原位肿瘤脱离的肿瘤细胞 Src 激活增高, Src 正调控补偿了细胞基质中丢失的生存信号, Src 抑制的脱离细胞则发生失巢凋亡<sup>[11]</sup>。

## 4 Src 抑制剂——靶向治疗 NSCLC

患者对应用的选择靶向制剂反应率低, 尤其是对于随机选择的患者, 其原因可能由于肿瘤发生并非由单一的共同事件引发。NSCLC 和大多数肿瘤一样, 是一种异质性疾病, 具有交互复杂的信号转导系统。一个特殊的分子畸变在目前可能仅仅是肿瘤发生的一小部分, 因此同时靶向多个途径可能比单一靶向一个途径更有效。因此可以联合应用靶向一个途径的制剂, 达到靶向多个途径的目的, 例如抗 VEGF 单克隆抗体贝伐单抗 (免疫调节剂) 联合 EGFR 抑制剂-Erlotinib 治疗 NSCLC (目前正针对进展期 NSCLC 进行 III 期临床试验), 也可以直接应用靶向多个途径制剂。Src 过表达和 (或) 过度激活在 NSCLC 的发生和转移中起作用, 并且 Src 介导多条致癌途径, 因此能够抑制 Src 信号途径的药物对临床是有意义的, 用于治疗 NSCLC 的 Src 抑制剂正在研究中。

### 4.1 Dasatinib (达沙替尼 BMS-354825)

Dasatinib 是 Src 家族的激酶抑制剂, 是一种 Src-ABL 双重抑制剂。Dasatinib 能够与 ABL 激酶结构域的活性和非活性构象结合, 从而抑制 ABL 激酶。此外, 它也抑制 Kit、PDGF 受体和 Ephrin 受体型酪氨酸激酶。该药是一种有效的多靶位口服 Src 抑制剂, 可以抑制 5 种酪氨酸激酶: Src 家族激酶、BCR-ABL、C-Kit、Eph 受体酪氨酸激酶 A2 (EphA2)、

PDGF- $\beta$ 。Dasatinib 治疗慢性髓性白血病和费城染色体阳性的急性淋巴细胞白血病均有效<sup>[12-13]</sup>,用于治疗实体瘤亦有效。Johnson 等<sup>[14]</sup>研究显示应用 Dasatinib 可使 NSCLC A549 及 H322 细胞株细胞周期停滞于 G<sub>1</sub>-S 期,细胞生长减慢,增殖受抑制,并诱导细胞凋亡,阻止肿瘤侵袭和转移。初期临床药物代谢动力学显示实体肿瘤应用 Dasatinib 治疗后大量 Src 激活被抑制,且对实体肿瘤患者进行剂量递增的研究<sup>[15]</sup>显示 Dasatinib 无剂量限制毒性,耐受性好。

#### 4.2 AZD0530

AZD0530 是一种高选择性的 Src 和 BCR-ABL 双通道抑制剂。Gautschi 等<sup>[16]</sup>研究显示,AZD0530 对多种 NSCLC 细胞株有阻滞作用,且该作用呈时间和浓度依赖性。AZD0530 在亚微摩尔浓度至微摩尔浓度抑制细胞生长,在微摩尔浓度可导致细胞凋亡。AZD0530 可降低 Bcl-xL 蛋白水平从而提高化疗药物的敏感性。在体外 AZD0530 可以通过减少 FAK 和 Paxillin 的激活,抑制细胞侵袭,从而抑制 NSCLC 乳腺癌的生长,联合应用 EGFR 抑制剂具有累加效应;此外,AZD0530 还可以抑制膀胱癌和胰腺癌模型中肿瘤的侵袭和运动,并可抑制 MCF-7 乳腺癌 Src 磷酸化减少 Src 激活<sup>[17-18]</sup>。

#### 4.3 SKI-606(伯舒替尼 Bosutinib)

SKI-606 也是一种口服的高选择性 Src 和 BCR-ABL 双通道抑制剂,但与 Dasatinib 不同的是,SKI-606 不抑制 Kit 和 PDGF 受体,抑制转录因子 STAT5。Messersmith 等<sup>[19]</sup>临床前研究显示 SKI-606 可诱导 EGFR 依赖的 NSCLC HCC827 和 H3255 细胞株凋亡,对于晚期恶性实体瘤,包括 NSCLC 初步临床研究结果显示 SKI-606 可减少肿瘤细胞迁移、增加细胞凋亡,且该作用呈剂量依赖<sup>[20]</sup>,目前研究还在继续。

#### 4.4 XL999

XL999 是 Src 酪氨酸激酶 VEGF 受体 2、PDGF 受体、Kit 和成纤维生长因子受体 1 (FGFR1) 等多种激酶的小分子抑制剂,这些酶与肿瘤的血管生成有关。Cooper 等<sup>[21]</sup>进行的 I 期临床试验提示 XL999 对于进展期恶性实体瘤作用明确。Giaccone 等<sup>[22]</sup>组织的 II 期临床试验正在进行中,但约 131 例患者中 16 例(12%)发生心血管有害事件。

#### 4.5 M475271

M475271 是一种有效的可口服 Src 激酶抑制剂,M475271 对 NSCLC 细胞系中 Src 蛋白的自主磷

酸化呈剂量依赖性的抑制作用,特别是 PC-9 和 A549 细胞对 M475271 非常敏感。它能减少肺腺癌细胞的增生,抑制 NSCLC 细胞 VEGF 的产生,进而抑制皮下肿瘤和实验性肺转移瘤中 VEGF 的表达,抑制肿瘤的血管形成,从而抑制皮下肿瘤的增殖以及微小转移肿瘤的增殖浸润<sup>[23]</sup>。此外 M475271 可使严重联合免疫缺陷(SCID)小鼠皮下肿瘤生长缓慢,通过抑制局部增生和浸润抑制 A549 细胞诱导的肺转移。这些研究支持 Src 抑制剂是治疗实体肿瘤的有效手段,并且其在正进行的 Src 抑制剂单一靶向和联合药物多个靶向治疗 NSCLC 的试验中可望得到满意结果。Giaccone 等<sup>[22]</sup>正在进行的前瞻性 III 期临床试验也将会证实,这些制剂将会提高 NSCLC 的临床治疗效果。

#### 5 结语与展望

大量研究表明 Src 介导的信号转导通路在多种肿瘤中起重要作用。体外实验及临床试验均表明 Src 抑制剂对 NSCLC 患者有效。抑制 Src 治疗在联合靶向治疗中发挥作用,例如 Src 抑制剂联合 EGFR 抑制剂可以防止 EGFR 抑制剂抵抗克隆的产生。Src 的表达或激活水平与肿瘤进展相关,Src 可以作为 NSCLC 愈后的指标。但也存在一些问题,NSCLC 中 Src 异常表达和激活水平与肿瘤发生和发展的关系还需定量研究。成功的靶向治疗很大程度上依赖于选择正确的患者及合适的给药剂量和给药方式。于是如何选择最优给药剂量、选择合适的患者是靶向治疗这一新治疗形势下需要解决的关键问题。Src 酪氨酸激酶在肺癌进展中的作用及其机制,Src 抑制剂临床疗效还有待进一步研究,但也使人们对未来肿瘤的治疗充满了期待。

#### 参考文献:

- 1 中华人民共和国卫生部. 2006 年中国“吸烟与健康”报告-控烟与肺癌防治. 中国“吸烟与健康”报告,2006,5, 26.
- 2 Zeng L, Si X, Yu WP, et al. PTP alpha regulates integrin-stimulated FAK autophosphorylation and cytoskeletal rearrangement in cell spreading and migration. J Cell Biol, 2003, 160(1):137-146.
- 3 Warmuth M, Damoiseaux R, Liu Y, et al. SRC family kinases: potential targets for the treatment of human cancer and leukemia. Curr Pharm Des, 2003, 9(25):2043-2059.
- 4 Song L, Turkson J, Karras JG, et al. Activation of Stat3 by receptor tyrosine kinases and cytokines regulates survival in human non-small cell carcinoma cells. Oncogene, 2003, 22(27):4150-4165.

- 5 周 军, 丁彦青. 整合素激活 FAK 介导的信号转导通路  
与肿瘤的侵袭转移. 医学综述, 2003, 9(6): 321-323.
- 6 Kloth MT, Laughlin KK, Biscardi JS, et al. STAT5b, a  
mediator of synergism between c-Src and the epidermal  
growth factor receptor. *J Biol Chem*, 2003, 278(3): 1671-  
1679.
- 7 Boerner JL, Demory ML, Silva C, et al. Phosphorylation of  
Y845 on the epidermal growth factor receptor mediates bind-  
ing to the mitochondrial protein cytochrome c oxidase subunit  
II. *Mol Cell Biol*, 2004, 24(16): 7059-7071.
- 8 Witta SE, Gemmill RM, Hirsch FR, et al. Restoring E-cad-  
herin expression increases sensitivity to epidermal growth  
factor receptor inhibitors in lung cancer cell lines. *Cancer  
Res*, 2006, 66(2): 944-950.
- 9 Yauch RL, Januario T, Eberhard DA, et al. Epithelial ver-  
sus mesenchymal phenotype determines in vitro sensitivity  
and predicts clinical activity of erlotinib in lung cancer pa-  
tients. *Clin Cancer Res*, 2005, 11(24 Pt 1): 8686-8698.
- 10 凌跃新, 锁 涛, 童赛雄. HGF/SF-c-Met 通路在肿瘤进  
展过程中的作用及其阻断的研究进展. 中国癌症杂志,  
2007, 17(1): 84-87.
- 11 刘改云, 孟祥宁, 王佳曦, 等. 肺癌细胞系 A549 抗失巢凋  
亡的研究. 国际遗传学杂志, 2007, 30(4): 244-248.
- 12 Hochhaus A, Kantarjian HM, Baccarani M, et al. Dasatinib  
induces notable hematologic and cytogenetic responses in  
chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of ima-  
tinib therapy. *Blood*, 2007, 109(6): 2303-2309.
- 13 Guilhot F, Apperley J, Kim DW, et al. Dasatinib induces  
significant hematologic and cytogenetic responses in patients  
with imatinib-resistant or -intolerant chronic myeloid leu-  
kemia in accelerated phase. *Blood*, 2007, 109(10): 4143-  
4150.
- 14 Johnson FM, Saigal B, Talpaz M, et al. Dasatinib (BMS-  
354825) tyrosine kinase inhibitor suppresses invasion and  
induces cell cycle arrest and apoptosis of head and neck  
squamous cell carcinoma and non-small cell lung cancer  
cells. *Clin Cancer Res*, 2005, 11(19 Pt 1): 6924-6932.
- 15 Evans TR, Morgan JA, van den Abbeele AD, et al. Phase I  
dose-escalation study of the SRC and multi-kinase inhibitor  
BMS-354825 in patients (pts) with GIST and other solid  
tumors. *J Clin Oncol*, 2005, 23(16S): 3034.
- 16 Gautschi O, Purnell P, Evans CP, et al. Preclinical evalua-  
tion of the dual specific Src/Abl kinase inhibitor AZD0530  
in lung cancer. *J Clin Oncol*, 2006, 24(18S): 13108.
- 17 Hiscox S, Morgan L, Green TP, et al. Elevated Src activity  
promotes cellular invasion and motility in tamoxifen resistant  
breast cancer cells. *Breast Cancer Res Treat*, 2006, 97(3):  
263-274.
- 18 Hennequin LF, Allen J, Breed J, et al. N-(5-chloro-1,3-  
benzodioxol-4-yl)-7-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy]-5-  
tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy) quinazolin-4-amine, a novel,  
highly selective, orally available, dual-specific c-Src/Abl  
kinase inhibitor. *J Med Chem*, 2006, 49(22): 6465-6488.
- 19 Messersmith WA, Krishnamurthi S, Hewes BA, et al. Bosu-  
tinib (SKI-606), a dual Src/Abl tyrosine kinase inhibitor:  
preliminary results from a phase I study in patients with ad-  
vanced malignant solid tumours. *J Clin Oncol*, 2007, 25  
(18S): 3552.
- 20 Zhang J, Kalyankrishna S, Wislez M, et al. SRC-family ki-  
nases are activated in non-small cell lung cancer and promote  
the survival of epidermal growth factor receptor-dependent  
cell lines. *Am J Pathol*, 2007, 170(1): 366-376.
- 21 Cooper J, Mita MM, Curtright J, et al. A phase I study ex-  
amining weekly dosing and pharmacokinetics (PK) of a novel  
spectrum selective kinase inhibitor, XL999, in patients  
(pts) with advanced solid malignancies (ASM). *J Clin On-  
col*, 2006, 24(18S): 13024.
- 22 Giaccone G, Zucali PA. Src as a potential therapeutic target  
in non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol*, 2008, 19(7):  
1219-1223.
- 23 Zheng R, Yano S, Matsumori Y, et al. SRC tyrosine kinase  
inhibitor, m475271, suppresses subcutaneous growth and  
production of lung metastasis via inhibition of proliferation,  
invasion, and vascularization of human lung adenocarcinoma  
cells. *Clin Exp Metastasis*, 2005, 22(3): 195-204.

(编辑: 刘建华)