

中图分类号: R979.1 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2023)15-0127-06
doi: 10.3969/j.issn.1006-4931.2023.15.029



第4代小分子表皮生长因子受体-酪氨酸激酶抑制剂研究进展

邓连力

(重庆市秀山土家族苗族自治县人民医院, 重庆 409900)

摘要:目的 总结抗肿瘤药物第4代小分子表皮生长因子受体-酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKIs)的研究与应用进展。方法 计算机检索 PubMed, SCI-hub, CNKI 数据库自建库起至2022年9月第4代小分子 EGFR-TKIs 的相关研究文献, 分析各抑制剂的抗肿瘤活性、作用位点及研究情况。结果 已开展临床研究的第4代小分子 EGFR-TKIs 包括 ES-072, TQB3804, BLU-945, 其中 ES-072 和 BLU-945 治疗非小细胞肺癌安全、有效, 且不良反应较轻; 开展临床前研究的第4代小分子 EGFR-TKIs 包括 EAI045, JBJ-04-125-02, BI-4020, JND3229, CH7233163, AZ7608。除 ES-072 外, 其余抑制剂的半数抑制浓度均为纳摩尔级; 作用机制为 T790M, C797S, L858R, I9Del 等位点的二重或三重突变。结论 各抑制剂的作用位点明确, 但应进一步加强临床研究。

关键词: 抗肿瘤药物; 第4代小分子表皮生长因子受体-酪氨酸激酶抑制剂; 作用位点; 抗肿瘤活性

Research Progress of the Fourth Generation of Small Molecule Epidermal Growth Factor Receptor - Tyrosine Kinase Inhibitors

DENG Lianli

(The People's Hospital of Xiushan Tujia and Miao Autonomous County, Chongqing, China 409900)

Abstract: Objective To summarize the research and application progress of the fourth generation small molecule epidermal growth

第一作者: 邓连力, 男, 苗族, 硕士, 主管药师, 研究方向为临床药学, (电子信箱)319903684@qq.com。

浓度监测现状及影响因素分析[J]. 中国医院药学杂志, 2021, 41(23): 2474-2499.

[7] YANG X, PENG YZ, HE YF, et al. P-glycoprotein mediated interactions between Chinese materia medica and pharmaceutical drugs[J]. Digital Chinese Medicine, 2021, 4(4): 251-261.

[8] 林芝, 卜琴芳, 李宁, 等. 3例氯氮平治疗精神分裂症的药学监护[J]. 医药导报, 2021, 40(5): 674-677.

[9] MILENA S, BRANIMIR R, JOVANOVIĆ M, et al. Risperidone Induced Hyperprolactinemia: From Basic to Clinical Studies[J]. Frontiers in Psychiatry, 2022, 5(13): 1-9.

[10] 汪龙, 程军, 朱玲娜, 等. 克拉霉素与钙拮抗剂联用处方的代谢性药物相互作用分析[J]. 中南药学, 2022, 20(3): 685-688.

[11] 王巧红, 张雅兰, 梁翠绿, 等. 质子泵抑制剂药动学相互作用研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(9): 1140-1147.

[12] 朱秋珍, 倪晓璐, 时扣荣, 等. 一例幽门螺杆菌感染根除治疗致精神异常的药品不良反应分析[J]. 药学服务与研究, 2020, 20(2): 101-106.

[13] BONETE LLÁCER JM, MARTINEZ HORTELANO A, RICHA-ART ALBELDA B. Hyperprolactinemia in psychotic patients treated in monotherapy with long-acting injectable antipsychotics[J]. Int J Psychiatry Clin Pract, 2019, 23(3): 189-193.

[14] 中国神经科学学会精神病学基础与临床分会精神分裂症临床研究联盟. 抗精神病药所致高泌乳素血症干预对策的专家共识[J]. 中华精神科杂志, 2021, 54(3): 163-168.

[15] SALEEM M, MARTIN H, COATES P. Prolactin Biology and Laboratory Measurement: An Update on Physiology and Current Analytical Issues[J]. Clin Biochem Rev, 2018, 39(1): 3-16.

[16] 王振华, 陈海支, 金海英, 等. 血清巨泌乳素水平检测在抗精神病药致高泌乳素血症中的意义[J]. 临床精神医学杂志, 2020, 30(6): 398-400.

[17] 俞锴, 俞悦. 阿立哌唑联合舍曲林治疗精神分裂症患者的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(16): 2122-2124.

[18] 侯鑫, 郎小娥, 薛晓燕, 等. 低剂量利培酮片联合低剂量舍曲林片治疗伴血液流变学异常的首发精神分裂症临床研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2020, 18(9): 1471-1476.

[19] MEYER G, FALCAO FARIA CG, BECK M, et al. Suicidality and psychotic episodes after starting aripiprazole: two case reports[J]. Int Clin Psychopharmacol, 2022, 37(5): 225-228.

[20] 章冉冉, 阳国平, 荆宁宁, 等. 食物对细胞色素P450药物代谢酶的影响[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2014, 19(2): 200-206.

[21] 王丽华, 孙秀佳, 于文娟, 等. 精神分裂症患者中的高泌乳素血症研究进展[J]. 现代生物医学进展, 2020, 20(2): 397-400.

[22] 曹钰铃, 陈永刚, 张钦宇, 等. 多巴胺D₂受体基因多态性与利培酮致高泌乳素血症的相关性[J]. 中国医院药学杂志, 2021, 41(24): 2547-2551.

[23] LU Z, SUN YY, ZHANG YY, et al. Pharmacological treatment strategies for antipsychotic-induced hyperprolactinemia: a systematic review and network meta-analysis[J]. Transl Psychiatry, 2022, 12(1): 267.

(收稿日期: 2022-09-05; 修回日期: 2023-03-10)

factor receptor - tyrosine kinase inhibitors (EGFR - TKIs). **Methods** By searching the relevant literature on the fourth generation of small molecule EGFR - TKIs in the PubMed, SCI - hub, and CNKI databases from the inception to September 2022, and the anti - tumor activity, action sites and research progress of these inhibitors were summarized. **Results** The fourth generation of small molecule EGFR - TKIs that have been clinically studied include ES - 072, TQB3804, and BLU - 945. Among them, ES - 072 and BLU - 945 are safe, effective, and have mild adverse drug reactions in the treatment of non - small cell lung cancer (NSCLC). The fourth generation of small molecule EGFR - TKIs in preclinical studies include EAI045, JBJ - 04 - 125 - 02, BI - 4020, JND3229, CH7233163, and AZ7608. Except for ES - 072, the half inhibitory concentration of all other inhibitors is at the nanomolar level. The mechanism is a double or triple mutation at T790M, C797S, L858R, 19Del and other loci. **Conclusion** The action sites of each inhibitor are clear, but further clinical research should be strengthened.

Key words: anti - tumor drugs; fourth generation of small molecule EGFR - TKIs; action site; anti - tumor activity

癌症是全世界人类死亡的主要原因之一,全球癌症的发病率和死亡率均呈上升趋势^[1-2]。表皮生长因子受体(EGFR)在癌细胞的增殖、存活、黏附、迁移和分化过程中起重要作用,是治疗癌症的有效靶点^[3-4],以EGFR为靶点进行药物研发是抗肿瘤药物研究的热点。第1,2,3代表表皮生长因子受体 - 酪氨酸激酶抑制剂(EGFR - TKIs)已被批准用于癌症的治疗,代表药物有吉非替尼、阿法替尼和奥希替尼等,显著提高了癌症患者的客观缓解率,延长了患者的无进展生存期,治疗效果良好^[5],但易产生获得性耐药^[6]。为此,研发第4代小分子EGFR - TKIs是目前急需解决的问题。本研究中检索了PubMed, SCI - hub, CNKI数据库中自建库起至2022年9月第4代小分子EGFR - TKIs的相关研究文献,总结其研究现状。现报道如下。

1 EGFR 概述与常见突变类型

1962年, Stailley Cohen发现了EGFR,并确认其为生长因子^[7]。EGFR是一种跨膜蛋白,将生长因子信号从细胞外部传入到细胞内部,与肿瘤的生长与转移密切相关。EGFR在癌细胞膜表面高度表达,且在肿瘤细胞的生长与分化中起重要作用,是肿瘤诊断和治疗的靶点^[8]。EGFR位于细胞膜表面,通过与配体结合来激活。激活后,EGFR由单体转化为二聚体,并导致酪氨酸残基磷酸化,活化受体的磷酸酪氨酸残基又是靶分子的对接位点。靶分子与靶标的结合导致RAS / RAF和磷脂酰肌醇3激酶 - 丝氨酸 / 苏氨酸蛋白激酶(PI3K - AKT)信号级联通路激活,调节癌细胞的增殖、存活、黏附、转移与分化^[9]。EGFR - TKIs通过与细胞内酪氨酸激酶结构域上三磷酸腺苷(ATP)位点竞争性结合,抑制受体自身磷酸化,阻断酪氨酸激酶的活化,从而抑制肿瘤细胞周期的进程,加速肿瘤细胞凋亡^[10]。

EGFR基因位于7号染色体短臂上,其中外显子18-21区在治疗过程中常伴有突变。生物标志物和突变分析法研究表明,外显子19区的缺失突变、外显子18区和21区的单核苷酸的替换突变及T790M突变,占据了突

变类型的90%^[11-14];外显子21区的L858R位点突变的发生率为40%^[15]。T790M突变是第1,2代EGFR - TKIs产生耐药最常见的机制,C797S突变是第3代EGFR - TKIs产生耐药的主要机制^[16-19]。上述耐药现象的产生,促进了新一代EGFR - TKIs的诞生。

2 第4代小分子EGFR - TKIs研究进展

2.1 整体研究进展

目前,应用于新型C797S突变的第4代EGFR - TKIs尚未上市,但关于克服此种突变的研究已取得一定进展。大多数第4代小分子EGFR - TKIs通过计算机辅助药物设计得到,其作用机制为药物小分子可与ATP竞争性结合于EGFR的细胞内催化结构域,从而抑制EGFR的磷酸化和下游信号传递^[20],从信号通路上游阻断下游级联反应,最终抑制癌细胞的分化与增殖。详见图1。

2.2 临床研究的第4代小分子EGFR - TKIs

2.2.1 ES - 072

ES - 072是由浙江博生医药有限公司自主研发的第4代EGFR - TKIs,是一种不可逆的突变体选择性EGFR共价抑制剂,可选择性抑制突变的EGFR L858R, 19Del和EGFR T790M,抑制T790M / L858R / C797S突变的NCI - H1975细胞的半数抑制度(IC_{50})为1.06 $\mu\text{mol} / \text{L}$ 。2020年,ZHENG等^[21]在第1,2代EGFR抑制剂治疗失败的T790M突变的非小细胞肺癌(NSCLC)患者中首次完成人体I期临床试验(CTR20180074)。研究结果表明,ES - 072在NSCLC患者中安全且耐受性良好,不良事件多为1级或2级,后续治疗后可逆转;与第1代EGFR - TKIs相比,ES - 072治疗后皮疹和腹泻的发生率分别为15.8%和10.5%,而吉非替尼上述2种不良反应的发生率均为50%,提示ES - 072对突变的EGFR选择性更高。值得注意的是,ES - 072具有与第3代EGFR - TKIs相似的心脏毒性,表现为高发生率(57.9%)的QT间期延长,在后续临床试验中需加强对患者的心脏功能指标的监测。药代动力学方面,ES - 072的半衰期为

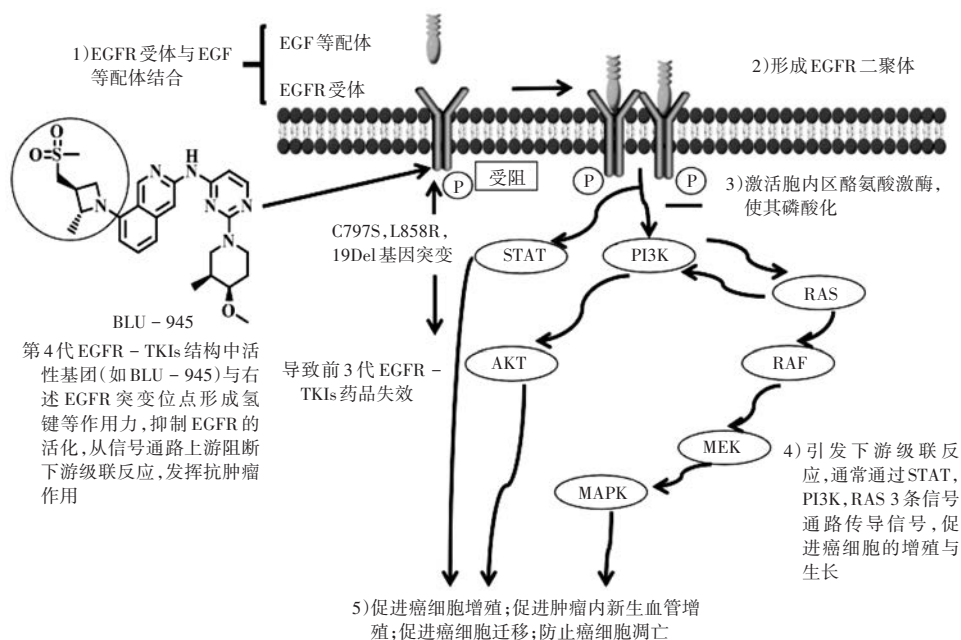
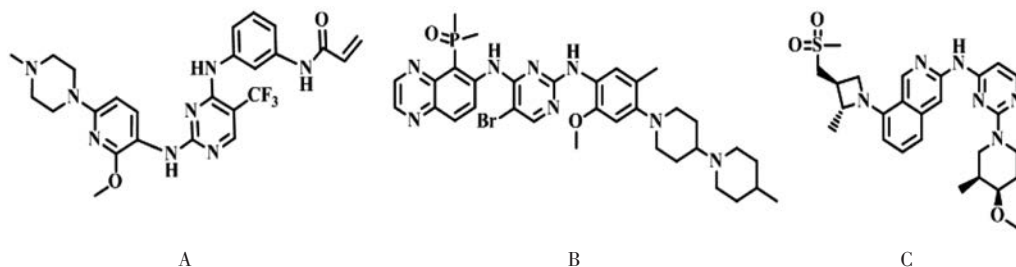


图1 第4代小分子EGFR-TKIs的作用机制

Fig. 1 Mechanism of the fourth generation of small molecule EGFR-TKIs



A. ES-072 B. TQB3804 C. BLU-945

图2 开展临床研究的第4代小分子EGFR-TKIs的化学结构

A. ES-072 B. TQB3804 C. BLU-945

Fig. 2 Chemical structures of the fourth generation of small molecule EGFR-TKIs that have been studied in clinical studies

24.5 h, 适合每日给药1次, 达峰时间约为4 h; 药效动力学方面, ES-072对NSCLC患者的缓解率和控制率分别为46.2%和76.9%, 而奥希替尼分别为62%和90%, 抗肿瘤效果低于奥希替尼。化学结构见图2 A。

2.2.2 TQB3804

TQB3804是由正大天晴药业集团股份有限公司与药明康德新药开发研究公司联合研发的第四代EGFR-TKIs, 在2019年的美国癌症研究协会(AACR)年会上首次报道。其不仅能克服导致第三代EGFR-TKIs耐药的2种常见三重突变(19Del/T790M/C797S和L858R/T790M/C797S, $IC_{50} < 0.1 \text{ nmol/L}$), 且抑制EGFR T790M突变的效果较其他EGFR-TKIs更佳。提示该药对于第1, 2, 3代EGFR-TKIs耐药都有不错的抑制能力。在EGFR Del746-750/T790M/C797S突变的Ba/F3细胞系异种移植模型实验中, 免疫印迹法分析结果显示, TQB3804通过抑制磷酸化EGFR(p-EGFR)、磷酸化AKT(p-AKT)、磷酸化细胞外信号调节激酶(p-

ERK)靶向三联抑制突变的EGFR, 可较好地抑制移植肿瘤模型生长, 而奥希替尼无法阻止C797S突变肿瘤的生长^[22]。2019年11月, 开始TQB3804的I期临床试验(NCT04128085), 目前尚无安全性及对C797S突变耐药癌症患者的缓解率和控制率的研究报道。化学结构见图2 B。

2.2.3 BLU-945

BLU-945是Blueprint Medicines公司研发的专门针对奥希替尼耐药后继发的T790M/C797S共发突变及其他T790M耐药突变的第四代EGFR抑制剂。ENO等^[23]研究发现, BLU-945抑制L858R/T790M/C797S和19Del/T790M/C797S突变的Ba/F3细胞系的 IC_{50} 分别为3.20 nmol/L和4.00 nmol/L。在Ba/F3 L858R/T790M/C797S和Ba/F3 19Del/T790M/C797S突变的奥希替尼耐药肿瘤模型小鼠中, BLU-945(100 mg/kg, 每日2次)产生了强烈的肿瘤消退作用, 而奥希替尼未显示出任何抗肿瘤作用。在奥希替尼耐药的NSCLC

患者细胞来源的异种移植模型中,用BLU-945(75, 100 mg/kg, 每日2次)治疗模型小鼠56 d,观察到抑制肿瘤生长的作用。

2021年6月,开始该药的I期/II期临床试验(NCT04862780)。研究表明,BLU-945(25~400 mg, 每日1次)在奥希替尼耐药的NSCLC患者中安全且耐受性良好,未发现4级和5级不良反应,也未发现QT间期延长不良事件,皮疹和腹泻的发生率均不超过10%;高剂量(200~400 mg, 每日1次)BLU-945治疗患者的肿瘤明显缩小,抗肿瘤活性强。通过测序分析患者血浆中的ctDNA发现,BLU-945治疗后14 d,患者血样中T790M和C797S突变丰度下降,表明BLU-945对于T790M和C797S突变的患者具有抑制作用。相比其他在研的第4代EGFR-TKIs,BLU-945研究进展最快,安全性、有效性较好。化学结构见图2 C。

2.3 临床前研究的第4代小分子EGFR-TKIs

2.3.1 EAI045

JIA等^[24]用纯化的EGFR L858R/T790M激酶筛选出的化合物中,鉴定出1种新的EGFR变构抑制剂-1(EAI001),且对EGFR L858R/T790M突变有活性。进一步优化得到变构抑制剂EAI045^[25],该抑制剂抑制EGFR L858R/T790M突变的 IC_{50} 为3.00 nmol/L。在L858R/T790M突变的肺癌模型小鼠中,EAI045与西妥昔单抗联合治疗L858R/T790M突变的模型小鼠,观察到肿瘤明显消退,而单用EAI045未见肿瘤消退,且在L858R/T790M/C797S突变的肺癌模型小鼠中观察到相似的效果。上述结果表明,EAI045可克服T790M和

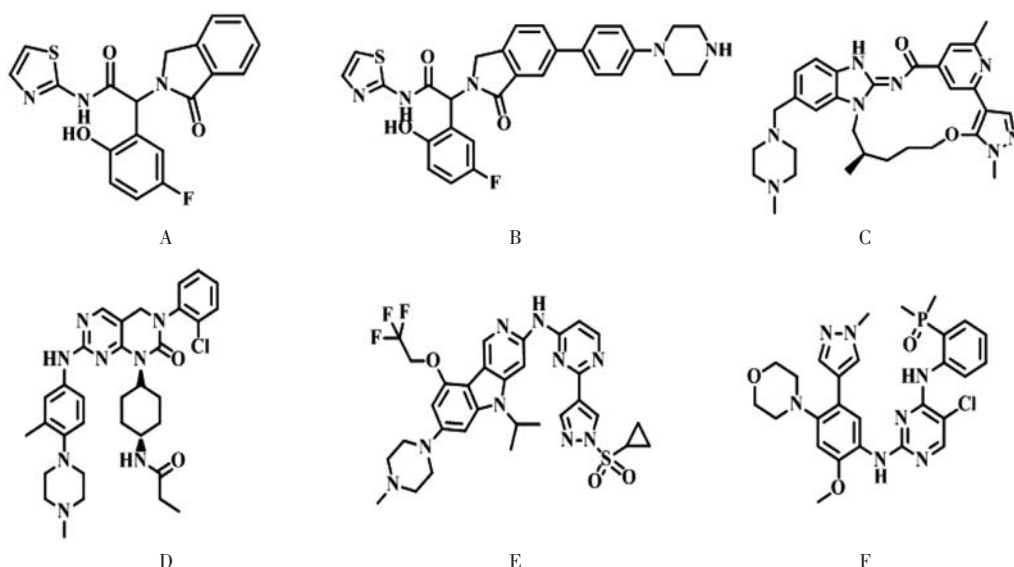
C797S突变的耐药性,必须联用西妥昔单抗才有效^[24,26],但联合用药的不良反应较大,故EAI045的临床试验未能成功开展^[27]。化学结构见图3 A。

2.3.2 JBJ-04-125-02

TO等^[28]在变构抑制剂EAI045的基础上优化改造,得到了变构抑制剂JBJ-04-125-02。用L858R, L858R/T790M, L858R/T790M/C797S突变稳定转染的Ba/F3细胞系测试结果表明,与EAI045联用或不联用西妥昔单抗相比,JBJ-04-125-02是可以作为单一药物抑制细胞增殖的化合物,且抑制上述3种突变的 IC_{50} 分别为1.00, 0.26, 0~0.10 nmol/L。在L858R/T790M/C797S突变基因工程小鼠中的研究表明,50 mg/kg JBJ-04-125-02可较好抑制肿瘤生长,提示JBJ-04-125-02对C797S突变具有抑制能力。另外,基于JBJ-04-125-02及奥希替尼的结构,两药联用能发挥协同增效作用,奥希替尼能促使JBJ-04-125-02更多、更好地与癌细胞结合,起到增敏效果,且两药联用对癌细胞生长的抑制能力更强,能更有效地缩小肿瘤体积。提示共价突变选择性ATP竞争抑制剂(如奥希替尼)联用变构抑制剂可能是EGFR突变癌症患者的有效治疗方法,后续仍需进行大量的临床研究。化学结构见图3 B。

2.3.3 BI-4020

ENGELHARDT等^[29]从选择性激酶抑制剂库中筛选优化出一种高选择性苯并咪唑化合物BI-4020。BI-4020是一种非共价大环TKIs,抑制EGFR 19Del/T790M/C797S突变的Ba/F3细胞的 IC_{50} 为0.20 nmol/L。



A. EAI045 B. JBJ-04-125-02 C. BI-4020 D. JND3229 E. CH7233163 F. AZ7608

图3 开展临床前研究的第4代小分子EGFR-TKIs的化学结构

A. EAI045 B. JBJ-04-125-02 C. BI-4020 D. JND3229 E. CH7233163 F. AZ7608

Fig. 3 Chemical structures of the fourth generation of small molecule EGFR-TKIs in preclinical studies

EGFR 19Del / T790M / C797S突变的PC-9细胞异种移植肿瘤模型小鼠中, BI-4020组(10 mg/kg, 每日1次, 灌胃)小鼠治疗19 d后的肿瘤明显消退[肿瘤抑制率(TGI)为121%]。结果表明, BI-4020诱导肿瘤消退明显, 且耐受性良好, 而奥希替尼组(25 mg/kg, 每日1次, 灌胃)模型小鼠的肿瘤消退作用并不明显。提示BI-4020对T790M和C797S突变均有抑制作用, 可能会在奥希替尼耐药且目前没有TKIs靶向治疗选择的临床环境中发挥作用。化学结构见图3 C。

2.3.4 JND3229

JND3229是一种可逆的EGFR突变抑制剂, 对L858R / T790M / C797S突变的 IC_{50} 为5.80 nmol/L。在小鼠实验中, JND3229可明显抑制BaF3 19Del / T790M / C797S异种移植BALB/c小鼠肿瘤的生长(IGF = 42.2%), 效果优于EAI045联用西妥昔单抗(IGF = 22.3%)。此外, JND3229耐受性良好, 在小鼠中没有明显的体质量减轻或其他毒性迹象。通过X射线发现, JND3229被容纳在具有可逆“U形”构型的C797S突变EGFR的ATP结合位点中, 其吡啶[2,3-d]嘧啶环与EGFR蛋白的第793位甲硫氨酸残基形成双氢键相互作用, 吡啶[2,3-d]嘧啶环的羰基与EGFR蛋白745位赖氨酸残基的氮原子通过水分子介导形成氢键, 丙酰胺基团中的氨基与EGFR蛋白718位亮氨酸通过另1个水分子介导形成氢键, 左侧甲基取代的苯基通过范德华力与796位甘氨酸相互作用^[30]。该抑制剂为开发第4代C797S突变的EGFR-TKIs提供了重要的结构和化学基础。化学结构见图3 D。

2.3.5 CH7233163

KASHIMA^[31]等设计合成了CH7233163, 该化合物抑制19Del / T790M / C797S突变的 IC_{50} 为0.28 nmol/L, 呈剂量依赖性地阻断19Del / T790M / C797S NIH3T3细胞中的EGFR及下游AKT和ERK1/2的磷酸化。在体内试验中, CH7233163[100 mg/(kg·d)]治疗19Del / T790M / C797S NIH3T3异种移植的肿瘤模型小鼠, 14 d后肿瘤明显缩小。晶体结构分析结果显示, CH7233163是一种非共价ATP竞争的EGFR 19Del / T790M / C797S抑制剂, 利用与EGFR的 α C-螺旋构象的多重相互作用, 有效抑制活性和突变选择性。化学结构见图3 E。

2.3.6 AZ7608

FLOCH等^[32]设计合成了化合物AZ7608, 该化合物抑制PC9(19Del), PC9-TM(19Del / T790M / C797S), H1975(L858R / T790M), H1975-TM(L858R / T790M / C797S)4种耐药细胞系的 IC_{50} 分别为7.3, 7.0, 6.5, 6.5 nmol/L, 其抗肿瘤活性与布加替尼相似。AZ7608可

显著抑制PC9-TM和H1975细胞的异种移植模型的肿瘤生长, AZ7608联用西妥昔单抗可缩小82%的PC9-TM异种移植模型的肿瘤体积, 成功克服C797S突变诱导的获得性耐药。该抑制剂可作为第4代EGFR-TKIs的研究方向。化学结构见图3 F。

3 结语

目前已上市的EGFR-TKIs虽有治疗效果, 但均会出现耐药性。第1,2代抑制剂耐药的主要机制为T790M突变, 第3代抑制剂耐药的主要机制为C797S突变。以耐药机制为切入点, 并将其作为相应位点可研制出新的治疗药物^[24]。已报道的第4代小分子EGFR-TKIs中, 各抑制剂对肿瘤突变均有较好的抑制作用。已完成I期临床试验的ES-072和BLU-945的安全性、有效性均较好, 不良反应较轻, 耐受性好。其余抑制剂尚未在人体中进行相关试验, 但EAI045, JBJ-04-125-02等变构抑制剂联用共价突变选择性ATP竞争抑制剂(如奥希替尼)起到了增敏作用, 为第4代EGFR-TKIs克服肿瘤耐药的研究提供了参考。未来的临床试验仍是各抑制剂被关注的重点, 相信随着各种新EGFR-TKIs临床试验的开展, EGFR耐药难题将得到逐步解决。

参考文献

- [1] DONG RF, ZHU ML, LIU MM, et al. EGFR mutation mediates resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors in NSCLC: From molecular mechanisms to clinical research[J]. *Pharmacol Res*, 2021, 167: 105583.
- [2] FITZMAURICE C, AKNYEMIJU TF, ALAMI FH, et al. Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 29 cancer groups, 1990 to 2016: a systematic analysis for the global burden of disease study [J]. *JAMA Oncology*, 2018, 4(11): 1553-1568.
- [3] JOTTE RM, SPIGEL DR. Advances in molecular-based personalized non-small-cell lung cancer therapy: targeting epidermal growth factor receptor and mechanisms of resistance [J]. *Cancer Med*, 2015, 4(11): 1621-1632.
- [4] CHAN BK, HANAN EJ, BOWMAN KK, et al. Discovery of a Noncovalent, Mutant-Selective Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitor [J]. *J Med Chem*, 2016, 59(19): 9080-9093.
- [5] WU YL, CHENG Y, ZHOU XD, et al. Dacomitinib versus gefitinib as first-line treatment for patients with EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer (ARCHER 1050): a randomised, open-label, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(11): 1454-1466.
- [6] 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.
- [7] 杨洁, 王玉德, 周述浩, 等. 小分子选择性表皮生长因子受体抑制剂的研究进展[J]. *中南药学*, 2016, 14(9):904 - 912.
- [8] KRAUSE DS, VAN ETTEN RA. Tyrosine kinases as targets for cancer therapy [J]. *N Engl J Med*, 2005, 353(2): 172 - 187.
- [9] CHEN HY, LIU CH, CHANG YH, et al. EGFR - activating mutations, DNA copy number abundance of ErbB family, and prognosis in lung adenocarcinoma [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(8): 9017 - 9025.
- [10] NGUYEN KS, NEAL JW. First - line treatment of EGFR - mutant non - small - cell lung cancer: the role of erlotinib and other tyrosine kinase inhibitors [J]. *Biologics*, 2012, 6: 337 - 345.
- [11] KRZYSTANEK M, MOLDAVAY J, SZUTS D, et al. A robust prognostic gene expression signature for early stage lung adenocarcinoma [J]. *Biomark Res*, 2016, 4:4.
- [12] SUN ZY, CHEN XF, WANG G, et al. Identification of functional metabolic biomarkers from lung cancer patient serum using PEP technology [J]. *Biomark Res*, 2016, 4:11.
- [13] MA ML, SHI CL, QIAN JL, et al. Comparison of plasma and tissue samples in epidermal growth factor receptor mutation by ARMS in advanced non - small cell lung cancer [J]. *Gene*, 2016, 591(1):58 - 64.
- [14] CHUNG C. Tyrosine kinase inhibitors for epidermal growth factor receptor gene mutation - positive non - small cell lung cancers: an update for recent advances in therapeutics [J]. *J Oncol Pharm Pract*, 2016, 22(3):461 - 476.
- [15] SEQUIST LV, BELL DW, LYNCH TJ, et al. Molecular predictors of response to epidermal growth factor receptor antagonists in non - small - cell lung cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(5):587 - 595.
- [16] PLANCHARD D, LORIOT Y, ANDRÉ F, et al. EGFR - independent mechanisms of acquired resistance to AZD9291 in EGFR T790M - positive NSCLC patients [J]. *Ann Oncol*, 2015, 26(10):2073 - 2078.
- [17] THRESS KS, PAWELETZ CP, FELIP E, et al. Acquired EGFR C797S mutation mediates resistance to AZD9291 in non - small cell lung cancer harboring EGFR T790M [J]. *Nat Med*, 2015, 21(6):560 - 562.
- [18] NIEDERST MJ, HU HC, MULVEY HE, et al. The Allelic Context of the C797S Mutation Acquired upon Treatment with Third - Generation EGFR Inhibitors Impacts Sensitivity to Subsequent Treatment Strategies [J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(17):3924 - 3933.
- [19] YU HA, TIAN SK, DRILON AE, et al. Acquired Resistance of EGFR - Mutant Lung Cancer to a T790M - Specific EGFR Inhibitor: Emergence of a Third Mutation (C797S) in the EGFR Tyrosine Kinase Domain [J]. *JAMA Oncol*, 2015, 1(7): 982 - 984.
- [20] SINCLAIR JKL, DENTON EV, SCHEPARTZ A. Inhibiting epidermal growth factor receptor at a distance [J]. *J Am Chem Soc*, 2014, 136(32):11232 - 11235.
- [21] ZHENG J, SHEN LS, JIANG N, et al. First - in - Human Phase 1 Study of ES - 072, an Oral Mutant - Selective EGFR T790M Inhibitor, in Non - Small - Cell Lung Cancer [J]. *Clin Lung Cancer*, 2020, 21(6):509 - 519.
- [22] LIU XL, ZHANG XQ, YANG L, et al. Preclinical evaluation of TQB3804, a potent EGFR C797S inhibitor [J]. *Cancer Res*, 2019, 79:1320.
- [23] ENO MS, BRUBAKER JD, CAMPBELL JE, et al. Discovery of BLU - 945, a Reversible, Potent, and Wild - Type - Sparing Next - Generation EGFR Mutant Inhibitor for Treatment - Resistant Non - Small - Cell Lung Cancer [J]. *J Med Chem*, 2022, 65(14):9662 - 9677.
- [24] JIA Y, YUN CH, PARK E, et al. Overcoming EGFR (T790M) and EGFR (C797S) resistance with mutant - selective allosteric inhibitors [J]. *Nature*, 2016, 534(7605):129 - 132.
- [25] 刘媛媛, 李义慧, 王建功. 三代后的新一代 EGFR - TKIs 研究进展 [J]. *中国肺癌杂志*, 2020, 23(11):970 - 975.
- [26] WANG SH, SONG YP, LIU DL. EAI045: The fourth - generation EGFR inhibitor overcoming T790M and C797S resistance [J]. *Cancer Lett*, 2017, 385:51 - 54.
- [27] KANNAN S, VENKATACHALAM G, LIM HH, et al. Conformational landscape of the epidermal growth factor receptor kinase reveals a mutant specific allosteric pocket [J]. *Chem Sci*, 2018, 9(23):5212 - 5222.
- [28] TO C, JANG J, CHEN T, et al. Single and Dual Targeting of Mutant EGFR with an Allosteric Inhibitor [J]. *Cancer Discov*, 2019, 9(7):926 - 943.
- [29] ENGELHARDT H, BÖSE D, PETRONCZKI M, et al. Start Selective and Rigidify: The Discovery Path toward a Next Generation of EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors [J]. *J Med Chem*, 2019, 62(22):10272 - 10293.
- [30] LU XY, ZHANG T, ZHU SJ, et al. Discovery of JND3229 as a New EGFR Mutant Inhibitor with *In Vivo* Monodrug Efficacy [J]. *ACS Med Chem Lett*, 2018, 9(11):1123 - 1127.
- [31] KASHIMA K, KAWAUCHI H, TANIMURA H, et al. CH7233163 Overcomes Osimertinib - Resistant EGFR - Del19 / T790M / C797S Mutation [J]. *Mol Cancer Ther*, 2020, 19(11):2288 - 2297.
- [32] FLOCH N, FINLAY MRV, BIANCO A, et al. Abstract 4451: Evaluation of the therapeutic potential of phosphine oxide pyrazole inhibitors in tumors harboring EGFR C797S mutation [J]. *Cancer Res*, 2019, 79:4451.

(收稿日期:2022 - 09 - 08;修回日期:2023 - 03 - 13)