

doi: 10.3872/j.issn.1007-385X.2015.04.003

· 基础研究 ·

c-Met 抑制剂 SU11274 在 HGF 诱导不同 EGFR 基因型非小细胞肺癌细胞对厄罗替尼耐药的逆转作用

吴美玉¹, 玄香兰², 王富佳¹, 安昌善¹(1. 延边大学附属医院呼吸内科, 吉林 延吉 133000; 2. 延边第二人民医院呼吸内科, 吉林 延吉 133000)

[摘要] **目的:** 肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)诱导敏感非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)细胞对表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, EGFR-TKI)厄洛替尼耐药,本研究旨在探讨 c-Met 抑制剂 SU11274 逆转 HGF 诱导不同 EGFR 基因型非小细胞肺癌细胞株对厄洛替尼耐药及逆转耐药机制。**方法:** 选择人 NSCLC 细胞株 PC9(EGFR 突变型,敏感株)、H292(EGFR 野生型,敏感株)和 A549(EGFR 野生型,原发性耐药株),应用厄洛替尼和 SU11274(1 μmol/L)单独或联合作用于 HGF(40 ng/ml)诱导的细胞株,实验分为 6 组:C 组(不加药对照组)、H 组(HGF 处理)、E 组(厄洛替尼处理组)、S 组(SU11274 处理组)、HE 组(HGF + 厄洛替尼处理组)、HES 组(HGF + 厄洛替尼 + SU11274 处理组)。MTT 法、流式细胞术分别检测不同药物处理对各细胞增殖、凋亡的影响;应用 Western blotting 检测不同药物处理对各细胞中 c-Met 及其下游通道 Stat3、Akt、Erk1/2 蛋白表达水平。**结果:** 厄洛替尼对 3 种细胞的增殖抑制作用均呈浓度依赖性,HGF 处理能够缓解厄洛替尼的增殖抑制作用($P < 0.05$);不同浓度厄洛替尼联合 SU11274 作用于 HGF 诱导细胞时 3 种细胞株存活率比厄洛替尼单独作用于 HGF 诱导细胞时明显降低($P < 0.05$);HGS 组的细胞凋亡比 HG 组明显增加($P < 0.05$);HGS 组的 c-Met、Stat3、Akt、Erk1/2 活化蛋白量比 HG 组明显减少。**结论:** c-Met 抑制剂 SU11274 和厄洛替尼联合应用可逆转 HGF 诱导不同 EGFR 基因型非小细胞肺癌细胞对厄洛替尼耐药,其机制可能与抑制 HGF 活化的 c-Met 及其下游通道蛋白表达有关。

[关键词] 肝细胞生长因子;厄洛替尼;耐药;SU11274;非小细胞肺癌

[中图分类号] R734.2; R730.54; R730.53

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-385X(2015)04-0427-05

c-Met inhibitor reverses HGF-induced resistance to Erlotinib in non-small lung cancer cells with different EGFR gene types

Wu Meiyu¹, Xuan Xianglan², Wang Fujia¹, An Changshan¹(1. Department of Respiratory Disease, Affiliated Hospital of Yanbian University, Yanji, Jilin 133000, China; 2. Department of Respiratory Disease, Yanbian Second Hospital, Yanji, Jilin 133000, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate whether c-Met inhibitor SU11274 can reverse resistance to Erlotinib, an epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI), induced by HGF in non-small cell lung cancer cells with different EGFR gene types. **Methods:** NSCLC cells with different EGFR gene types, including PC9 (EGFR-activating mutant), H292 (EGFR-wild type), and A549 (EGFR-wild type) were utilized in the study. The experiments for each cell line consisted of six different treatment groups: C group (control), H group (HGF), E group (Erlotinib), S group (SU11274), EH group (Erlotinib + HGF), and ESH group (Erlotinib + SU11274 + HGF). Their effects on cell survival and apoptosis were measured by MTT assay and flow cytometry (FCM). The activation of c-Met, Stat3, Akt, and Erk1/2 protein were examined by immunoblotting. **Results:** Erlotinib inhibited growth of the three cells lines in a dose-dependent manner, and the inhibition was effectively blocked by HGF. The presence of SU11274 significantly decreased the survival rates of cells exposed to HGF and Erlotinib ($P < 0.05$). Apoptosis in cells treated with Erlotinib, SU11274,

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(No. 81160291)。Project supported by the National Natural Science Foundation of China(No. 81160291)

[作者简介] 吴美玉(1965-),女,吉林省珲春市人,副主任医师,主要从事胸部肿瘤基础与临床研究,E-mail: meiyuwu2013@126.com

[通信作者] 安昌善(An Changshan, corresponding author), E-mail: cs_an2003@aliyun.com

[优先发表] <http://www.cnki.net/kcms/detail/31.1725.R.20150728.1148.006.html>

and HGF was also markedly increased compared with these treated with Erlotinib and HGF only ($P < 0.05$). Similarly, the levels of p-Met, p-Stat3, p-Akt, and p-Erk1/2 in the HES group were significantly lower than that in the HE group ($P < 0.05$). **Conclusion:** SU11274 reversed HGF-induced resistance to Erlotinib in non-small lung cancer cells with different EGFR gene type, likely due to the inhibition of HGF-induced activation of c-Met and its downstream signaling pathways.

[**Key words**] hepatocyte growth factor (HGF); Erlotinib; resistance; SU11274; non-small lung cancer(NSCLC)

[Chin J Cancer Biother, 2015, 22(4): 427-431]

表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI)逐渐成为治疗非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)的重要手段^[1-3], 可用于 NSCLC 的一线治疗^[4-6]。多项研究^[7-9]表明, EGFR-TKI 治疗能够延长晚期 NSCLC 患者的无进展生存期(PFS)以及总生存期(OS)。但 EGFR-TKI 治疗有效性与 EGFR 基因型有很大的相关性, EGFR 突变者中约 70% ~ 75% 对 EGFR-TKI 有效, 而 EGFR 野生型患者中只有 10% ~ 15% 对 EGFR-TKI 有效, 对非选择的 NSCLC 患者有效率只 20%, 存在原发性或获得性耐药^[10]。肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)是 c-Met 的配体, 在肿瘤增殖、侵袭过程中起重要作用。在体外, HGF 诱导 NSCLC 细胞对 EGFR-TKI 耐药, 且与 c-Met 激活有关^[11-12]。本研究通过联合应用 c-Met 抑制剂 SU11274 和厄洛替尼, 检测其对细胞增殖、凋亡以及 c-Met 信号通道蛋白的影响, 探讨 c-Met 抑制剂 SU11274 是否克服 HGF 诱导不同 EGFR 基因型 NSCLC 对厄洛替尼耐药, 为临床提供联合用药的理论依据。

1 材料与方法

1.1 主要材料与试剂

人 NSCLC 细胞株 PC9、H292、A549 均由上海市肺科医院中心实验室提供; DMEM 培养液及新生牛血清购自美国 Hyclone 公司, 厄洛替尼原料购自济南汇丰达化工有限公司, HGF 购自美国 Humanzyme 公司, SU11274(相对分子质量为 568.09)购自美国 Sigma 公司, MTT 粉购自美国 Amresco 公司, Annexin V- FITC 凋亡检测试剂盒购自美国 BD PharMingen 公司, 兔抗人 p-Met(Tyr1349 145 kD)、c-Met(190/56 kD)、p-Akt(Ser473 60 kD)、Akt(59 kD)、Erk1(44 kD)、p-Stat3(Ser727 92 kD)、Stat3(92 kD)、GAPDH(35 kD)抗体购自美国 Epitomics 公司, p-Erk1/2(Tyr202/Y204 42/44 kD)抗体购自美国 Cell Signaling Technology 公司, 辣根过氧化物酶标记的羊抗兔购自美国 Jecton 公司, NC 膜购自美国

Whatman 公司, ECL 化学发光试剂购自美国 Thermo 公司, 其他试剂均为国产分析纯。

1.2 细胞培养及药物配制

分别将 PC9、H292、A549 细胞常规培养于含 10% 新生牛血清的 DMEM 培养液中, 置于 5% CO₂、37 °C 恒温细胞培养箱中孵育, 每 3 ~ 4 d 换液传代 1 次。HGF 用含 0.1% BSA 的蒸馏水稀释成 500 μg/ml 的母液。厄洛替尼原料用 DMSO 溶解稀释成浓度为 100 mmol/L 的母液, 用药时 DMSO 终浓度要小于 0.1%。SU11274 用 DMSO 溶解稀释成浓度为 100 mmol/L 的母液, 用药时 DMSO 终浓度要小于 0.1%。

1.3 MTT 法检测 HGF、厄洛替尼、SU11274 单独或联合处理对 NSCLC 细胞增殖的影响

PC9、H292、A549 细胞分别取 100 μl 含细胞数为 1×10^3 个的细胞悬液接种于 96 孔板, 实验分为 3 组: C 组(厄洛替尼处理组)、HE 组(HGF + 厄洛替尼处理组)、HES 组(HGF + 厄洛替尼 + SU11274 处理组), 每组设 5 个复孔。细胞贴壁后, C 组加入浓度为 0、0.01、0.04、0.1、0.4、1、4、10 μmol/L 的厄洛替尼; HE 组在加入与 C 组相同的厄洛替尼基础上, 每孔再加入 40 ng/ml HGF; HES 组在 HE 组基础上每孔再加入 1 μmol/L 的 SU11274。72 h 后, 每孔加入 20 μl MTT(5 mg/ml), 放入细胞培养箱中孵育。4 h 后, 离心、弃上清液, 每孔加入 200 μl DMSO, 摇床上混匀约 30 min 至结晶完全溶解, 用酶标仪测量波长 530 nm 时光密度度 D 值。细胞存活率(%) = (实验组 D 均值 - 空白组 D 均值) / (对照组 D 均值 - 空白组 D 均值) × 100%。实验重复 3 次。用细胞存活率做出量效曲线, 用作图法分析得出厄洛替尼对不同细胞的 IC₅₀。

1.4 流式细胞仪检测 HGF、厄洛替尼、SU11274 单独或联合处理对 NSCLC 细胞凋亡的影响

PC9、H292、A549 细胞分别取 5×10^5 个对数生长期细胞接种于 6 孔板。贴壁后弃原培养液, 实验分为 6 组: C 组(不加药对照组)、H 组(HGF

处理)、E 组(厄洛替尼处理组)、S 组(SU11274 处理组)、HE 组(HGF + 厄洛替尼处理组)、HES 组(HGF + 厄洛替尼 + SU11274 处理组)。各试剂工作浓度为: HGF 40 ng/ml,厄洛替尼 1 $\mu\text{mol/L}$,SU11274 1 $\mu\text{mol/L}$ 。48 h 后,胰酶消化并收集全部细胞到 5 ml 试管,离心、弃上清液,生理盐水洗涤 1 次。加入 1 \times 结合缓冲调整细胞液密度为 1×10^6 个/ml,取 100 μl (1×10^5 个细胞)到新的 5 ml 试管。各管内加入 5 μl FITC 和 5 μl PI,室温、避光 15 min。上机前加入 400 μl 1 \times 结合缓冲液,在 1 h 内进行检测。实验重复 3 次。

1.5 Western blotting 检测 HGF、厄洛替尼、SU11274 单独或联合处理对 NSCLC 细胞内 c-Met 及其下游通道蛋白表达的影响

PC9、H292、A549 细胞分别取 5×10^5 个对数生长期的细胞接种于 6 mm^2 细胞培养皿,每种细胞分 6 组:C 组(control)、H 组(HGF)、S 组(SU11274)、E 组(Erlotinib)、HE 组(HGF + Erlotinib)和 HES 组(HGF + Erlotinib + SU11274)。细胞贴壁后加入 40 ng/ml HGF 或(和)1 $\mu\text{mol/L}$ Erlotinib 或(和)1 $\mu\text{mol/L}$ SU11274,24 h 后,冰上裂解细胞提取总蛋白,用 BCA 法定量,取 30 ~ 40 μg 蛋白,经 8% ~ 10% SDS-PAGE 分离后转印至 NC 膜上,用 5% 脱脂奶粉封闭 1 h,加入一抗孵育 4 $^{\circ}\text{C}$ 过夜,TBST 洗膜 10 min,3 次后二抗室温摇床孵育 1 h,TBST 洗膜 5 min,5 次后加 ECL 化学发光试剂显色、曝光成像。ImageJ2X 软件测定各条带灰度值,检测各组细胞内 c-Met、p-Met、Stat3、p-Stat3、Akt、p-Akt、Erk1/2、p-Erk1/2 蛋白的表达水平。

1.6 统计学处理

应用 SPSS17.0 统计学软件,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验,以 $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 SU11274 单独处理对肺癌细胞增殖无抑制作用

以不同浓度(0.01、0.04、0.1、0.4、1、4、10 $\mu\text{mol/L}$)SU11274 处理 3 种细胞株,72 h 后 MTT 法检测细胞增殖,结果显示 1 $\mu\text{mol/L}$ 的 SU11274 对 3 种细胞增殖几乎无抑制作用(图 1),且预实验中不同浓度(0.01、0.04、0.1、0.4、1、4、10 $\mu\text{mol/L}$)SU11274 作用于 HGF 诱导的细胞后,浓度为 1 $\mu\text{mol/L}$ 时 c-Met、p-Stat3、p-Akt 蛋白表达均开始受到抑制,故选择 1 $\mu\text{mol/L}$ 进行后续实验。

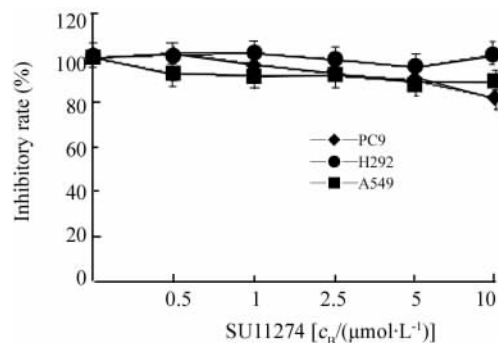


图 1 SU11274 单独处理对肺癌细胞增殖无抑制作用
Fig. 1 Treating with SU11274 alone showed no inhibiting effects on lung cancer cells proliferation

2.2 SU11274 缓解 HGF 诱导的肿瘤细胞厄洛替尼耐药

2.2.1 细胞增殖 厄洛替尼以不同浓度单独作用于 PC9、H292、A549 细胞 72 h 后,MTT 法检测结果显示,均产生细胞生长抑制作用,且呈浓度依赖性。3 种细胞 HE 组 IC_{50} 值均比 E 组明显增高($P < 0.05$),HES 组 IC_{50} 值较 HE 组明显降低($P < 0.05$)。在相同厄洛替尼浓度下,HE 组细胞存活率比 E 组明显提高($P < 0.05$,图 2)。SU11274 联合不同浓度厄洛替尼(0.01、0.04、0.1、0.4、1、4、10 $\mu\text{mol/L}$)作用于 HGF 诱导的细胞 72 h 后,在相同药物浓度下,HES 组细胞存活率比 HE 组细胞存活率明显降低($P < 0.05$)。

2.2.2 细胞凋亡 用 1 $\mu\text{mol/L}$ 厄洛替尼作用于 PC9、H292、A549 细胞 72 h 后,细胞凋亡率分别为 $(6.1 \pm 2.5)\%$ 、 $(43.7 \pm 11.2)\%$ 、 $(9.1 \pm 3.5)\%$ 。用 1 $\mu\text{mol/L}$ 厄洛替尼单独作用于 HGF 诱导的细胞 72 h 后,细胞凋亡率分别为 $(6.9 \pm 2.2)\%$ 、 $(28.0 \pm 6.4)\%$ 、 $(3.9 \pm 2.1)\%$ 。除了 PC9 细胞外,HE 组的凋亡率比 E 组显著减少($P < 0.05$)。HES 组细胞凋亡率比 HE 组显著升高($P < 0.05$,表 1)。

2.3 SU11274 抑制 HGF 诱导的细胞 c-Met 及其下游通道蛋白的活化

Western blotting 检测结果(图 3)显示,与对照组相比,厄洛替尼单独作用于诱导前细胞时,细胞中 p-Stat3、p-Akt、p-Erk1/2 表达均明显下降;而 HE 组细胞中 p-Met、p-Stat3、p-Akt、p-Erk1/2 表达水平均较 E 组明显升高;当 SU11274 和厄洛替尼联合作用于 HGF 诱导的细胞时,细胞中 p-Met、p-Stat3、p-Akt、p-Erk1/2 表达水平均较 HE 组明显下降。

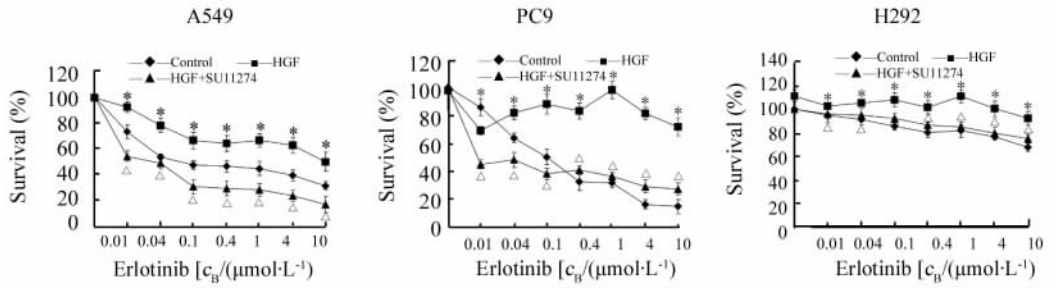


图 2 SU11274 缓解 HGF 诱导的细胞生长抑制

Fig. 2 SU11274 relieved inhibition of cell proliferation induced by HGF

* $P < 0.05$ vs control group; $\Delta P < 0.05$ vs HGF group

表 1 SU11274 缓解 HGF 诱导的细胞凋亡减少(%)

Tab. 1 SU11274 relieving the decreasing of cell apoptosis induced by HGF(%)

Cell	Control	H	E	HE	HES
PC9	2.6 ± 1.1	2.1 ± 1.3	6.1 ± 2.5	6.9 ± 2.2	11.9 ± 4.6*
H292	11.2 ± 3.2	10.7 ± 0.2	43.7 ± 11.2	28.0 ± 6.4 Δ	35.0 ± 12.3*
A549	5.6 ± 2.4	3.0 ± 1.2	9.1 ± 3.5	3.9 ± 2.1 Δ	11.6 ± 3.7*

* $P < 0.05$ vs HE group; $\Delta P < 0.05$ vs E group

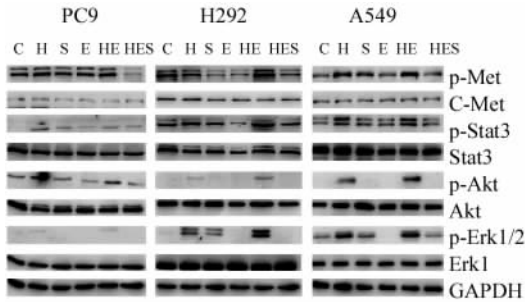


图 3 SU11274 抑制 HGF 诱导的细胞 c-Met 及其下游通道蛋白的活化

Fig. 3 SU11274 inhibiting the phosphorylation of c-Met and its downstreams signaling pathways induced by HGF

3 讨论

EGFR 含有酪氨酸激酶的穿膜受体, 是近年来作为 NSCLC 靶向分子治疗的热点研究对象。其与配体结合后, 通过自身磷酸化激活细胞内重要通道, 促进细胞增殖、分化、血管形成、迁移^[13-14]。厄洛替尼是小分子酪氨酸激酶抑制剂, 阻止 EGFR 自身磷酸化, 阻断 EGFR 介导的下游通道活性, 表现为抑制肿瘤细胞生长、迁移及侵袭和肿瘤血管生成等, 对非选择性的 NSCLC 患者有效率只有 20%, 也就是说 80% 的 NSCLC 患者对 EGFR-TKI 治疗存在原发性

或获得性耐药, 即使开始对 EGFR-TKI 明显疗效的患者一段时间后也逐渐出现获得性耐药^[15]。

EGFR 二次突变(T790M)和 MET 基因扩增是 EGFR-TKI 耐药的两大主要分子机制, 其他可能的机制有胰岛素样生长因子 1 受体(IGF-1R)过表达^[16]、蛋白酪氨酸磷酸酶基因(PTEN)缺失^[17]、BIM 下调^[18]及 NSCLC 向小细胞肺癌的组织学转化以及上皮间充质转化(EMT)^[19]等。HGF/c-Met 信号通路参与 EGFR-TKI 获得性耐药^[11-12]。Senguta 等^[20]等测定高侵袭状态肺癌患者血清中 HGF 含量明显升高, 血清 HGF 含量升高可能与 EGFR-TKI 耐药有关。细胞除了表达 EGFR 外同时还表达其他含酪氨酸激酶活性的穿膜受体, 称之为 EGFR 旁路酪氨酸激酶信号。c-Met 属于受体酪氨酸激酶家族的一员, c-Met 与其配体 HGF 结合, 激活细胞内 MAPK、PI3K/Akt 和 c-Src/FAK、STAT 信号通路。本研究中, 厄洛替尼对 PC9、H292、A549 的生长抑制作用呈浓度依赖性, HGF 诱导后厄洛替尼抑制细胞的生长曲线往右移。HGF 诱导后厄洛替尼对 PC9、H292、A549 细胞的 IC₅₀ 值明显升高, 使不同基因型肺癌细胞存活率升高。40 ng/ml HGF 和不同浓度厄洛替尼及 1 μmol/L SU11274 作用后, PC9、H292、A549 的存活率回复到原来的水平。在 EGFR 野生型细胞中, HGF 能明显减少厄洛替尼对肺癌细胞的凋亡, 而在 EGFR 突变型细胞中, HGF 不能明显减

少厄洛替尼作用引起的肺癌细胞的凋亡。在 SU11274 联合作用下,厄洛替尼对 HGF 诱导 3 种肺癌细胞的凋亡率显著提高。

HGF 与 c-Met 结合后 c-Met 发生自身磷酸化,激活 Met 下游通道(MAPK、PI3K/Akt 和 c-Src/FAK、STAT 等)。本研究发现,厄洛替尼在无 HGF 刺激下明显抑制 PC9、H292、A549 细胞内 Akt、Stat3、Erk1/2 的活化,但在 HGF 诱导下不能抑制 PC9、H292、A549 细胞内 c-Met、Akt、Stat3、Erk1/2 活化,同时检测到非磷酸化的 c-Met、Akt、Stat3、Erk1/2 总量无明显变化,说明 c-Met 及其下游通道蛋白磷酸化参与了 HGF 诱导厄洛替尼耐药机制。本研究中,在 HGF 诱导的 PC9、H292、A549,厄洛替尼联合 SU11274 组比单用厄洛替尼组 HGF 激活的 c-Met 及其下游通道蛋白 c-Met、Akt、Stat3、Erk1/2 的磷酸化表达减少。在厄洛替尼作用下,PC9、H292、A549 中 HGF 诱导激活的 c-Met 及其下游通道蛋白 c-Met、Akt、Stat3、Erk1/2 被 SU11274 抑制。

综上,c-Met 抑制剂 SU11274 可逆转 HGF 诱导不同 EGFR 基因型 NSCLC 细胞株对厄洛替尼耐药,其机制与逆转 c-Met 及下游通道 c-Met、Akt、Stat3、Erk1/2 的激活有关。联合应用 EGFR-TKI 与 HGF 拮抗剂或 c-Met 抑制剂对分泌 HGF 或表达 c-Met 及厄洛替尼耐药的 NSCLC 患者可能更加有效,其临床疗效令人期待。

[参 考 文 献]

- [1] Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma [J]. N Engl J Med, 2009, 361(10): 947-957.
- [2] Zhou C, Wu YL, Chen G, et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): A multicentre, open-label, randomised, phase 3 study [J]. Lancet Oncol, 2011, 12(8): 735-742.
- [3] Miller VA, Riely GJ, Zakowski MF, et al. Molecular characteristics of bronchioloalveolar carcinoma and adenocarcinoma, bronchioloalveolar carcinoma subtype, predict response to erlotinib [J]. J Clin Oncol, 2008, 26(9): 1472-1478.
- [4] Jackman DM, Miller VA, Cioffredi LA, et al. Impact of epidermal growth factor receptor and KRAS mutations on clinical outcomes in previously untreated non-small cell lung cancer patients: Results of an online tumor registry of clinical trials [J]. Clin Cancer Res, 2009, 15(16): 5267-5273.
- [5] Sequist LV, Joshi VA, Jänne PA, et al. Response to treatment and survival of patients with non-small cell lung cancer undergoing somatic EGFR mutation testing [J]. Oncologist, 2007, 12(1): 90-98.
- [6] Inoue A, Kobayashi K, Usui K, et al. First-line gefitinib for patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring epidermal growth factor receptor mutations without indication for chemotherapy [J]. J Clin Oncol, 2009, 27(9): 1394-1400.
- [7] Yool A, Barochia A, Belai K, et al. Primary and acquired resistance to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in non-small cell lung cancer: An update [J]. Cancer Invest, 2012, 30(5): 433-446.
- [8] Wu YL, Zhou C, Hu CP, et al. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): An open-label, randomised phase 3 trial [J]. Lancet Oncol, 2014, 15(2): 213-222.
- [9] Cufer T, Knez L. Update on systemic therapy of advanced non-small-cell lung cancer [J]. Expert Rev Anticancer Ther, 2014, 14(10): 1189-203.
- [10] Lee JK, Shin JY, Kim S, et al. Primary resistance to epidermal growth factor receptor(EGFR) tyrosine kinase inhibitors(TKIs) in patients with non-small-cell lung cancer harboring TKI-sensitive EGFR mutation: An exploratory study [J]. Ann Oncol, 2013, 24(8): 2080-2087.
- [11] 玄香兰, 安昌善, 周彩存. 肝细胞生长因子诱导敏感非小细胞肺癌细胞对吉非替尼耐药及机制的研究 [J]. 中国肺癌杂志, 2013, 16(1): 1-6.
- [12] 玄香兰, 安昌善, 周彩存. C-Met 信号通道参与 HGF 诱导不同基因型非小细胞肺癌细胞株对吉非替尼耐药 [J]. 中国肺癌杂志, 2013, 16(9): 464-469.
- [13] Scagliotti GV, Selvaggi G, Novello S, et al. The biology of epidermal growth factor receptor in lung cancer [J]. Clin Cancer Res, 2004, 10(12 Pt 2): 4227s-4232s.
- [14] Mendelsohn J, Baselga J. The EGF receptor family as targets for cancer therapy [J]. Oncogene, 2000, 19(56): 6550-6565.
- [15] Rosell R, Carcereny E, Gervais R, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EUR-TAC): Amulticentre, open-label, randomised phase 3 trial [J]. Lancet Oncol, 2012, 13(3): 239-246.
- [16] Gualberto A, Pollak M. Emerging role of insulin-like growth factor receptor inhibitor in oncology early clinical trial results and future directions [J]. Oncogene, 2009, 28(34): 3009-3021.
- [17] Bianco R, Shin I, Ritter CA, et al. Loss of PTEN/MMAC1/TEP in EGF receptor-expressing tumor cells counteracts the antitumor action of EGFR tyrosine kinase inhibitors [J]. Oncogene, 2003, 22(18): 2812-2822.
- [18] Ng KP, Hillmer AM, Chuah CT, et al. A common BIM deletion polymorphism mediates intrinsic resistance and inferior responses to tyrosine kinase inhibitors in cancer [J]. Nat Med, 2012, 18(4): 521-528.
- [19] 刘晓晴, 郭万峰, 陈克能, 等. 2014 年 NSCLC 指南更新解读 [N]. 中国医学论坛报, 2014-04-18.
- [20] Senguta S, Gherardi E, Sellers LA, et al. Hepatocyte growth factor/scatter factor can induce angiogenesis independently of vascular endothelial growth factor [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2003, 23(1): 69-75.

[收稿日期] 2015 - 01 - 30 [修回日期] 2015 - 06 - 10

[本文编辑] 黄静怡