

抗菌药物显示出不同的耐药性^[14],是医院感染常见的条件致病菌^[15]。医疗机构要高度重视 PA 的耐药性监测,严格执行消毒制度,认真执行无菌操作,加强抗菌药物的管理和控制,以细菌培养为前提,微生物抗菌药物敏感性试验结果为依据,合理选用抗菌药物,强化医院感染控制措施,防止多重耐药菌株的产生和播散。

参考文献

[1] 王强,蒋捍东,柴杰.生物膜铜绿假单胞菌产β-内酰胺酶的实验研究[J].中华医院感染学杂志,2007,17(10):1204-1207.

[2] 陈灏珠,林果为,王吉耀.实用内科学[M].14版.北京:人民卫生出版社,2013:569-570.

[3] 胡付品,朱德妹,汪复,等.2013年中国CHINET细菌耐药性监测[J].中国感染与化疗杂志,2014,14(5):365-374.

[4] 胡付品,朱德妹,汪复,等.2011年中国CHINET细菌耐药性监测[J].中国感染与化疗杂志,2012,12(5):321-329.

[5] Bergen PJ, Li J, Nation RL, et al. Comparison of once-, twice- and thrice-daily dosing of colistin on antibacterial effect and emergence of resistance; studies with *Pseudomonas aeruginosa* in an in vitro pharmacodynamic model [J]. J Antimicrob Chemother, 2008, 61(3): 636-642.

[6] Kallel H, Hergafi L, Bahloul M, et al. Safety and efficacy of colistin compared with imipenem in the treatment of ventilator-associated pneumonia; a matched case-control study[J]. Intensive Care Med, 2007, 33(7): 1162-1167.

[7] Fine MJ, Smith MA, Carson CA, et al. Prognosis and outcomes of patients with community-acquired pneumonia. A

meta-analysis[J]. JAMA, 1996, 275(2): 134-141.

[8] El Solh AA, Akinnusi ME, Wiener-Kronish JP, et al. Persistent infection with *Pseudomonas aeruginosa* in ventilator-associated pneumonia[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2008, 178(5): 513-519.

[9] Safdar N, Handelsman J, Maki DG. Does combination antimicrobial therapy reduce mortality in Gram-negative bacteraemia? A meta-analysis [J]. Lancet Infect Dis, 2004, 4(8): 519-527.

[10] Castanheira M, Jones RN, Livermore DM. Antimicrobial activities of doripenem and other carbapenems against *Pseudomonas aeruginosa*, other nonfermentative bacilli, and *Aeromonas* spp[J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 2009, 63(4): 426-433.

[11] 魏广兴. 克拉霉素联合加替沙星治疗慢性阻塞性肺疾病急性发作期铜绿假单胞菌感染[J]. 实用医学杂志, 2005, 21(7): 735-736.

[12] 方颖, 王彦, 于景云, 等. 双黄连溶液与加替沙星联用对铜绿假单胞菌生物被膜的影响[J]. 国际检验医学杂志, 2008, 29(6): 543-544.

[13] 何林, 张立军, 李勇, 等. 铜绿假单胞菌对 22 种抗生素耐药性的差异[J]. 中华医院感染学杂志, 2002, 12(11): 56-58.

[14] 陈日炳, 胡琴. 深圳东部地区临床常见病原菌分布及铜绿假单胞菌的耐药性分析[J]. 国际检验医学杂志, 2010, 31(11): 1276-1277.

[15] 张玮博, 倪语星. 铜绿假单胞菌耐碳青霉烯类抗菌药机制[J]. 微生物与感染, 2008, 3(2): 107-110.

(收稿日期:2016-01-10 修回日期:2016-03-23)

• 综 述 •

EGFR/PI3K/AKT 信号通路在肺癌中的研究进展

王 娜¹综述, 柴材富²审校

(1. 青岛大学, 山东青岛 266000; 2. 青岛大学医学院附属烟台毓璜顶医院, 山东烟台 264000)

关键词:表皮生长因子受体; 磷脂酰肌醇-3 激酶; AKT; 肺癌; 靶向治疗

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2016.14.034

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2016)14-1984-04

肺癌是临床最常见的恶性肿瘤之一,为我国城市肿瘤相关死亡的主要病因,近年来肺癌的发病率和病死率增长迅速,严重危害人类健康和生命。在我国,每年大约有 30 万人被诊断患有肺癌,超过 25 万人因该病死亡^[1]。肺癌从组织学上分为小细胞型肺癌和非小细胞型肺癌(NSCLC),其中 NSCLC 占 85%左右,包括鳞癌、腺癌、大细胞性肺癌^[2]。NSCLC 的传统治疗包括放疗、化疗和手术,但是超过 75%的晚期肺癌患者不适合手术^[3]。近年来肿瘤的靶向治疗迅速发展,为 NSCLC 的治疗提供了机遇。研究发现,EGFR/PI3K/AKT 信号通路的过度激活将促进肺癌细胞增殖、侵袭及转移并抑制细胞凋亡^[4]。

1 EGFR/PI3K/AKT 信号转导通路概述

表皮生长因子受体(EGFR)也被称为 ERBB1 和 HER1,是

一种跨膜酪氨酸激酶受体(RTK),相对分子质量为 170×10^3 ,广泛分布在造血组织细胞、体壁内胚层细胞及成熟骨骼肌细胞外的人体细胞中。EGFR 是参与细胞信号通路的重要成分,由胞外区、跨膜区和胞内区三部分组成,其中胞外区主要与配体结合,而胞内区含有 ATP 结合区和酪氨酸激酶区。EGFR 与配体在胞外区结合后形成二聚体并使胞内区磷酸化,进而激活下游一系列信号通路。EGFR 在正常的胚胎发育、组织损伤修复中发挥着重要作用,它与表皮生长因子和转化生长因子-α 等共同调节人体细胞的增殖、分化、存活和转移等^[5]。研究表明,EGFR 高表达可促进肿瘤细胞增殖、抑制细胞凋亡,并使血管形成加速、细胞黏附性增强,导致肿瘤发生、侵袭和转移^[6]。

磷脂酰肌醇-3 激酶(PI3K)是脂类激酶家族中一员,在细胞增殖、存活等细胞功能方面具有重要的作用^[7]。PI3Ks 根据

结构和功能分为 I、II 和 III 类, I 类又分为 I A 和 I B, 其中 I A 类是异质二聚体蛋白, 在肿瘤形成中发挥重要作用。I A 类 PI3Ks 由 p110(即 PIK3CA)催化亚基和 p85 调节亚基构成, 这两个亚基都能被表皮生长因子酪氨酸激酶(RTKs)激活。p110 亚基由 p110 α 、p110 β 和 p110 δ 3 个亚型组成, 分别被 PIK3CA、PIK3CB 和 PIK3CD 基因编码; p85 亚基由 5 个亚型 p85 α 、p85 β 、p55 α 、p55 γ 和 p50 α 组成。

AKT 是一种丝氨酸/苏氨酸激酶, 也被称为蛋白激酶 B (PKB), 由 N 端 PH 区、中心催化区和 C 端调节区三部分组成。AKT 能够磷酸化 TSC2、FOXO 蛋白、eNOS、BAD 及 IKK α 等多种蛋白底物, 是细胞增殖、存活和代谢的调节器。哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)是一种丝氨酸/苏氨酸激酶, 属于磷脂酰肌醇激酶相关激酶(Pikk)家族, 分为 mTORC1 和 mTORC2。

EGFR 与其配体结合后, 引起自身磷酸化和二聚体化, 激活 PI3K/AKT 下游信号通路, 使 I A 类 PI3Ks 募集到细胞膜上, 使磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸(PIP2)磷酸化为磷脂酰肌醇-3,4,5-三磷酸(PIP3), PIP3 作为第二信使与 AKT 的 PH 区域结合, 随后 AKT 的催化结构域 Thr308 位点被 PDK1 磷酸化, 而 C-末端疏水区域的 Ser473 位点则被 mTORC2 磷酸化, 从而激活 AKT。AKT 活化后使结节性硬化症相关蛋白 2 和 1 (TSC2-TSC1)磷酸化而失活, 从而导致 Rheb GTP 水平升高, 激活 mTORC1, mTORC1 活化后磷酸化多种下游蛋白如核糖体 p70S6 激酶(p70S6K)、eIF4E 结合蛋白(4E-BPs)等, 这些效应蛋白共同促进肿瘤细胞的生长和蛋白质合成^[8-10], 如图 1。

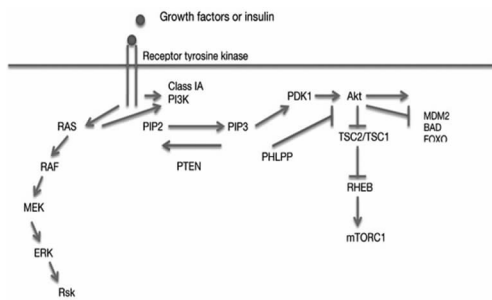


图 1 EGFR/PI3K/AKT/mTOR 信号通路^[11]

2 EGFR/PI3K/AKT 信号传导通路的调控机制

EGFR/PI3K/AKT 信号传导通路受多种因子的调节, 如 Gab1、PTEN 等。Grb2 相关蛋白 1(Gab1)是正调控因子, 在 EGFR/PI3K/AKT 信号通路中发挥着重要作用。当 EGFR 被激活后, 磷酸化 Gab1, 招募大量的 PI3K 等下游信号蛋白, Gab1 的 PH 区能特异的结合 PI3K 激酶产物 PIP3, 促使 Gab1 迁移到细胞膜上, 增强 Gab1 介导的 EGFR/PI3K/AKT 信号通路的传导, 而 C 端特异性酪氨酸磷酸化后可与 PI3K 调节亚基的 p85 结合, 从而使 PI3K 大量激活, 增强 EGFR/PI3K/AKT 信号的传递^[12]。肿瘤抑制基因 PTEN 是 EGFR/PI3K/AKT 信号通路的负调控因子。PTEN 具有磷酸酶活性, 可以使细胞内 PIP3 去磷酸化形成 PIP2, 使其丧失第二信使作用并阻断 PI3K 信号通路。研究发现, PTEN 表达缺失可以导致 p-AKT 活性增强, 促进癌细胞增殖, 抑制细胞凋亡^[13]。此外, Zhong 等^[14]发现嵌合泛素连接酶通过负调控 EGFR 信号通路, 促进 EGFR 泛素化和降解, 阻滞下游的 PI3K/AKT 信号通路, 抑制细胞的增殖和转移, 促进细胞凋亡。Yu 等^[15]研究发现 mTORC1 磷酸化 S6 激酶和 Grb10 后能发挥负反馈效应, 减少 PI3K、AKT 的活化, 从而抑制肿瘤细胞的发展进程。

3 EGFR/PI3K/AKT 信号通路在肺癌中的作用机制

EGFR 作为肿瘤生长的刺激物, 其突变和异常过表达与肺癌的发生有关。RAS/RAF/MEK/ERKS 信号通路和 PI3K/AKT 信号通路是 EGFR 突变的 2 个主要的信号网络系统^[16-17]。其中, PI3K/AKT 作为主要的信号通路可通过直接磷酸化多种转录因子促进肿瘤细胞的增殖、抑制凋亡并增强细胞的侵袭和转移能力。

3.1 EGFR/PI3K/AKT 信号传导通路与肺癌细胞的增殖、凋亡 EGFR/PI3K/AKT 信号通路是重要的抗凋亡通路, 而且与新生血管的生成有关。该通路促增殖和抗凋亡机制主要包括以下 3 种:

3.1.1 转化生长因子(TGF)途径 TGF- α 通过 EGFR/PI3K/AKT 信号通路上调 Sox-2 和生存素蛋白的表达, 促进肿瘤细胞的凋亡^[18]。Liu 等^[19]发现 TGF- β 在转录后水平上通过 EGFR/PI3K/AKT 抑制 TGIF(TG 相互作用因子)的表达, 促进转录细胞凋亡。

3.1.2 Notch 信号途径 Notch 信号在调节细胞的增殖、分化、凋亡中具有重要作用。Notch 家族在肿瘤细胞中主要通过 EGFR/PI3K/AKT 信号通路发挥作用, 但是各成员扮演的角色不尽相同, Notch2 上调可以抑制细胞生长和侵袭转移, 介导细胞凋亡, 而敲除 Notch1 则可以达到上述同样效果^[20]。

3.1.3 Bcl-2 家族 Bcl-2 家族蛋白是 EGFR 信号通路与凋亡的主要联系枢纽。根据其功能和四种 Bcl-2 同源区域不同分为三大类, 其中 BH3 亚家族(促凋亡蛋白)中的 PUMA 能够促进 EGFR 突变的肺癌细胞的凋亡。PI3K/AKT 信号通路抑制剂能触发 FOXO 转录因子核转移, 反式激活 PUMA, 促使肿瘤细胞凋亡^[21]。

3.2 EGFR/PI3K/AKT 信号传导通路对肺癌细胞的侵袭与转移 肿瘤细胞侵袭和转移到远处器官是一个复杂的过程, 包括多种细胞因子、溶性生长因子、黏附受体和组织重构。EGFR/PI3K/AKT 信号通路在肺癌细胞侵袭和转移中占有重要作用。上皮-间质细胞转变(EMT)是癌细胞侵袭转移的重要机制, 主要表现为带有上皮标记的 E-钙黏蛋白表达下降, 上皮细胞间黏附性和极性降低, 而代表间叶细胞性质的 N-钙黏蛋白和波形蛋白表达升高。E-钙黏蛋白缺失或 N-钙黏蛋白表达升高都能加速 NSCLC 细胞的侵袭和转移^[22-23]。研究发现, EGF/EGFR 信号通过激活 PI3K/AKT 下游通路, 介导 FoxO1 核输出信号, 激活基质蛋白酶 MMP9, 从而加速 NSCLC 的侵袭和转移^[24]。Li 等^[25]研究发现暴露在电离辐射(IR)的肺癌患者其 EGFR 和整联蛋白 α 2 β 1 明显升高, 它们通过介导 PI3K/AKT 信号通路, 共同促进了肿瘤细胞的侵袭和转移。有研究发现肿瘤细胞能够分泌大量的乙酰胆碱, 它可以激活 M3 毒蕈碱受体, 通过 EGFR/PI3K/AKT 信号通路传导促进肿瘤细胞增殖、侵袭和转移^[26]。

4 以 EGFR/PI3K/AKT 信号通路为靶点的药物在肺癌中的治疗应用

EGFR 是驱动肺癌发生和发展的主要病因之一。据报道, 在 NSCLC 中, EGFR 突变频繁发生^[27]。由于 EGFR 在肿瘤发生中有至关重要的作用, 这使 EGFR 被作为最重要的靶点之一来治疗 NSCLC。现在, 已知的 85%~90% EGFR 突变位点位于开放阅读框的第 19 号外显子的 E746_A750 位点和第 21 号外显子的 L858R 位点^[28]。携带这些突变基因的患者用 EGFR-TKIs 如吉非替尼、埃罗替尼或阿法替尼(二代 EGFR 抑制剂)进行治疗后会显著延长其无进展生存期^[29]。对于携带特

定 EGFR 突变的肺癌患者来说,吉非替尼等 EGFR-TKIs 无疑给他们带来了福音,遗憾的是经过一段时间治疗后,患者总是不可避免的获得耐药性^[30]。研究发现,多种机制参与了 NSCLC 患者对 EGFR-TKIs 的抵抗,例如 PI3K/AKT 通路异常激活、MET 扩增^[31]、肝细胞生长因子(HGF)过表达^[32]、EGFR 二次突变^[33]及 PTEN 基因缺失^[34]等,其中 PI3K/AKT 通路异常激活是 EGFR-TKIs 的获得性抵抗的最重要机制。研究发现 244-MPT 通过降低 EGFR 的磷酸化,抑制 PI3K/AKT 下游信号通路,从而阻断了吉非替尼的抵抗^[35];去甲斑蝥素(NCTD)通过抑制 Met 磷酸化,从而抑制 PI3K/AKT 下游信号通路,逆转了 HGF 介导的 EGFR-TKIs 抵抗^[36]。除了单个药物的靶向治疗,多药物联合靶向治疗对耐药的肺癌患者也产生了很好的疗效。miR-34a 与吉非替尼联合靶向作用于 MET 克服了 EGFR 突变型肺癌细胞中 HGF 介导的吉非替尼抵抗^[37];Xie 等^[38]研究显示谷氨酰胺酶 C(GAC)抑制剂 968 与埃罗替尼联合应用对 EGFR-TKIs 耐药的 NSCLC 患者有很好的疗效;抗 EGFR 突变的酪氨酸激酶抑制剂 BIBW2992 和抗 MET 扩增的酪氨酸激酶抑制剂 ARQ 197 联合用药,通过抑制 PI3K/AKT 和 MEK/EPK 信号通路,抑制细胞活力,控制细胞进程,从而避免了 T790M-EGFR 介导的埃罗替尼抵抗^[39]。

5 展 望

肺癌作为临床常见的恶性肿瘤,在随着社会发展和环境变化的同时其发病率和病死率逐年提高,这严重威胁着人类的健康和生命。近年来,在肺癌发病机制方面的研究越来越多,但是肺癌的确切发病机制还不是十分清楚。EGFR/PI3K/AKT 信号通路是肿瘤生长的重要通路,它的失调会加快细胞周期进程,促进肿瘤细胞生长并抑制细胞凋亡。阐明 EGFR/PI3K/AKT 信号通路在肺癌尤其是 NSCLC 中相互调节的机制,可能会加深对肺癌发生、发展机制的认识并且为设计 NSCLC 靶向药物提供依据。然而,随着基因的突变,针对 EGFR 突变的单靶点抗肺癌药物已逐渐出现耐药,因此,针对 EGFR/PI3K/AKT 信号通路的多靶点联合用药方案在肺癌治疗中开始实施并取得了良好的疗效,这为肺癌患者的治疗提供了的新发展方向。

参考文献

- [1] She J, Yang P, Hong Q, et al. Lung cancer in China: challenges and interventions[J]. Chest, 2013, 143(4): 1117-1126.
- [2] Sakashita S, Mai S, Ming ST. Genes and pathology of non-small cell lung carcinoma[J]. Semin Oncol, 2014, 41(1): 28-39.
- [3] Wu F, Li J, Jang C, et al. The role of Axl in drug resistance and epithelial-to-mesenchymal transition of non-small cell lung carcinoma. [J]. Int J Clin Exper Pathol, 2014, 7(10): 6653-6661.
- [4] 倪琛琛, 于敏, 张志红. EGFR 与 PI3K/AKT 信号通路相关蛋白在非小细胞肺癌组织中的表达及其意义[J]. 安徽医科大学学报, 2011, 46(12): 1264-1266.
- [5] Harari PM. Epidermal growth factor receptor inhibition strategies in oncology[J]. Endocr Relat Cancer, 2004, 11(4): 689-708.
- [6] Tamás P, Solti Z, Bauer P, et al. Mechanism of epidermal growth factor regulation of Vav2, a guanine nucleotide exchange factor for Rac[J]. J Biol Chem, 2003, 278(7): 5163-5171.
- [7] Vanhaesebroeck B, Stephens L, Hawkins P. PI3K signaling: the path to discovery and understanding[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2012, 13(3): 195-203.
- [8] Li Y, Inoki K, Guan KL. Biochemical and functional characterizations of small GTPase Rheb and TSC2 GAP activity[J]. Mol Cell Biol, 2004, 24(18): 7965-7975.
- [9] Sarbassov DD, Guertin DA, Ali SM, et al. Phosphorylation and regulation of Akt/PKB by the rictor-mTOR complex [J]. Science, 2005, 307(5712): 1098-1101.
- [10] Shaw RJ, Cantley LC. Ras, PI(3)K and mTOR signalling controls tumour cell growth[J]. Nature, 2006, 441(792): 424-430.
- [11] Yip PY. Phosphatidylinositol 3-kinase-AKT-mammalian target of rapamycin (PI3K-Akt-mTOR) signaling pathway in non-small cell lung cancer[J]. Transl Lung Cancer Res, 2015, 4(2): 165-176.
- [12] Rodrigues GA, Falasca M, Zhang Z, et al. A novel positive feedback loop mediated by the docking protein Gab1 and phosphatidylinositol 3-kinase in epidermal growth factor receptor signaling[J]. Mol Cell Biol, 2000, 20(4): 1448-1459.
- [13] Velasco A, Bussaglia E, Pallares J, et al. PI3KCA gene mutations in endometrial carcinoma: correlation with PTEN and K-RAS alterations[J]. Hum Pathol, 2006, 37(11): 1465-1472.
- [14] Zhong D, Ru Y, Wang Q, et al. Chimeric ubiquitin ligases inhibit non-small cell lung cancer via negative modulation of EGFR signaling[J]. Cancer Lett, 2015, 359(1): 57-64.
- [15] Yu Y, Yoon SO, Poulgiannis G, et al. Phosphoproteomic analysis identifies Grb10 as an mTORC1 substrate that negatively regulates insulin signaling[J]. Science, 2011, 332(635): 1322-1326.
- [16] Li H, Schmid-Bindert G, Wang D, et al. Blocking the PI3K/AKT and MEK/ERK signaling pathways can overcome gefitinib-resistance in non-small cell lung cancer cell lines[J]. Adv Med Sci, 2011, 56(2): 275-284.
- [17] West L, Vidwans SJ, Campbell NP, et al. A novel classification of lung cancer into molecular subtypes[J]. PLoS One, 2012, 7(2): e31906.
- [18] Lin F, Lin P, Zhao D, et al. Sox2 targets cyclinE, p27 and survivin to regulate androgen-independent human prostate cancer cell proliferation and apoptosis [J]. Cell Prolif, 2012, 45(3): 207-216.
- [19] Liu ZM, Tseng JT, Hong DY, et al. Suppression of TG-interacting factor sensitizes Arsenic trioxide-induced apoptosis in human hepatocellular carcinoma cells[J]. Biochem J, 2011, 438(2): 349-358.
- [20] Xu P, Zhang A, Jiang R, et al. The different role of Notch1 and Notch2 in astrocytic gliomas[J]. PLoS One, 2013, 8(1): e53654.
- [21] Bean GR, Ganesan YT, Dong Y, et al. PUMA and BIM are required for oncogene inactivation-induced apoptosis

- [J]. *Sci Signal*, 2013, 6(268):ra20.
- [22] Mateen S, Raina K, Agarwal C, et al. Silibinin synergizes with histone deacetylase and DNA methyltransferase inhibitors in upregulating E-cadherin expression together with inhibition of migration and invasion of human non-small cell lung cancer cells[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2013, 345(2):206-214.
- [23] Zhang X, Liu G, Kang Y, et al. N-cadherin expression is associated with acquisition of EMT phenotype and with enhanced invasion in erlotinib-resistant lung cancer cell lines[J]. *PLoS One*, 2013, 8(3):e57692.
- [24] Pei J, Lou Y, Zhong R, et al. MMP9 activation triggered by epidermal growth factor induced FoxO1 nuclear exclusion in non-small cell lung cancer[J]. *Tumour Biol*, 2014, 35(7):6673-6678.
- [25] Li X, Ishihara S, Yasuda M, et al. Lung cancer cells that survive ionizing radiation show increased integrin $\alpha 2\beta 1$ - and EGFR-dependent invasiveness[J]. *Lab Dis Paper*, 2013, 8(8):24-47.
- [26] Xu R, Shang C, Zhao J, et al. Activation of M3 muscarinic receptor by acetylcholine promotes non-small cell lung cancer cell proliferation and invasion via EGFR/PI3K/AKT pathway[J]. *Tumour Biol*, 2015, 36(6):4091-4100.
- [27] Kobayashi K, Hagiwara K. Epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation and personalized therapy in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC)[J]. *Targ Oncol*, 2013, 8(1):27-33.
- [28] da Cunha Santos G, Shepherd FA, Tsao MS. EGFR mutations and lung cancer[J]. *Annu Rev Pathol*, 2011, 6:49-69.
- [29] 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.
- [30] Jackman D, Pao W, Riely GJ, et al. Clinical definition of acquired resistance to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in non-small-cell lung cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(2):357-360.
- [31] Engelman JA, Zejnullahu K, Mitsudomi T, et al. Met amplification leads to gefitinib resistance in lung cancer by activating ERBB3 signaling[J]. *Science*, 2007, 316(5827):1039-1043.
- [32] Takeuchi S, Wang W, Li Q, et al. Dual inhibition of Met kinase and angiogenesis to overcome HGF-induced EGFR-TKI resistance in EGFR mutant lung cancer [J]. *Am J Pathol*, 2012, 181(3):1034-1043.
- [33] Kobayashi S, Boggon TJ, Dayaram T, et al. EGFR mutation and resistance of non-small-cell lung cancer to gefitinib. [J]. *N Engl J Med*, 2005, 352(8):786-792.
- [34] Yamamoto C, Basaki Y, Kawahara A, et al. Loss of PTEN expression by blocking nuclear translocation of EGR1 in gefitinib-resistant lung cancer cells harboring epidermal growth factor receptor-activating mutations[J]. *Cancer Res*, 2010, 70(21):8715-8725.
- [35] Zhang Y, Yao K, Shi C, et al. 244-MPT overcomes gefitinib resistance in non-small cell lung cancer cells[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(42):44274-44288.
- [36] Wu H, Fan F, Liu Z, et al. Norcantharidin combined with EGFR-TKIs overcomes HGF-induced resistance to EGFR-TKIs in EGFR mutant lung cancer cells via inhibition of Met/PI3k/Akt pathway[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2015, 76(2):307-315.
- [37] Zhou JY, Chen X, Zhao J, et al. MicroRNA-34a overcomes HGF-mediated gefitinib resistance in EGFR mutant lung cancer cells partly by targeting Met [J]. *Cancer Lett*, 2014, 351(2):265-271.
- [38] Xie C, Jin J, Bao X, et al. Inhibition of mitochondrial glutaminase activity reverses acquired erlotinib resistance in non-small cell lung cancer[J]. *Oncotarget*, 2015, 7(1):610-621.
- [39] Qu G, Liu C, Sun B, et al. Combination of BIBW2992 and ARQ 197 is effective against erlotinib-resistant human lung cancer cells with the EGFR T790M mutation[J]. *Oncol Rep*, 2014, 32(1):341-347.

(收稿日期:2016-01-11 修回日期:2016-03-24)

(上接第 1978 页)

- D, et al. Differential expression of HPV16 L2 gene in cervical cancers harboring episomal HPV16 genomes: influence of synonymous and non-coding region variations[J]. *PLoS One*, 2013, 8(6):e65647.
- [10] Sheng WH, Chiang BL, Chang SC, et al. Clinical manifestations and inflammatory cytokine responses in patients with severe acute respiratory syndrome[J]. *J Formos Med Assoc*, 2005, 104(10):715-723.
- [11] 李佩霞, 许见钗, 李志海. 探讨糖尿病前期患者血浆 IL-18、PAI-1 水平变化与胰岛素抵抗的相关性[J]. *国际检验医学杂志*, 2012, 33(3):305-306.
- [12] Esposito K, Nappo F, Giugliano F, et al. Cytokine milieu tends toward inflammation in type 2 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2003, 26(5):1647.
- [13] Aso Y, Okumura K, Takebayashi K, et al. Relationships of plasma interleukin-18 concentrations to hyperhomocysteinemia and carotid intimal-media wall thickness in patients with type 2 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2003, 26(9):317-319.
- [14] 肖有为, 李华, 翟绍忠. 白细胞介素 18 与 2 型糖尿病患者大血管病变的相关性研究[J]. *中国误诊学杂志*, 2004, 4(12):1972-1974.

(收稿日期:2016-01-16 修回日期:2016-03-18)