

· 前沿进展 ·

非小细胞肺癌患者表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂获得性耐药机制及其与微小 RNAs 关系的研究进展

刘清华, 李振华, 李定彪

【摘要】 肺癌是目前世界范围内发病率和病死率增长最快且对居民生命健康威胁最大的恶性肿瘤, 而约 85% 的肺癌为非小细胞肺癌 (NSCLC)。近年研究表明, 采用表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂 (EGFR-TKIs) 作为表皮生长因子受体 (EGFR) 突变的 NSCLC 患者的一线治疗方案在提高客观缓解率及延长无进展生存期方面明显优于含铂双联化疗方案, 但应用 EGFR-TKIs 一段时间后患者不可避免地会出现 EGFR-TKIs 获得性耐药, 进而影响治疗效果, 导致 NSCLC 进展。近年研究证实, 微小 RNAs (miRNAs) 影响 NSCLC 患者对 EGFR-TKIs 的敏感性。本文主要综述了 NSCLC 患者 EGFR-TKIs 获得性耐药机制及其与 miRNAs 的关系, 为开发新一代 EGFR-TKIs 及将 miRNAs 作为 NSCLC 患者诊断和预后判定的生物标志物提供参考。

【关键词】 癌, 非小细胞肺; 受体, 表皮生长因子; 酪氨酸激酶抑制剂; 获得性耐药; 微小 RNAs; 综述

【中图分类号】 R 730.26 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2019.02.003

刘清华, 李振华, 李定彪. 非小细胞肺癌患者表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂获得性耐药机制及其与微小 RNAs 关系的研究进展 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2019, 27 (2): 9-14, 19. [www.syxnf.net]

LIU Q H, LI Z H, LI D B. Progress on acquired drug-resistance mechanism of EGFR-TKIs and its relation with microRNAs in patients with non-small cell lung cancer [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2019, 27 (2): 9-14, 19.

Progress on Acquired Drug-resistance Mechanism of EGFR-TKIs and Its Relation with MicroRNAs in Patients with Non-small Cell Lung Cancer

LIU Qinghua, LI Zhenhua, LI Dingbiao

Department of Thoracic Surgery, Yan'an Hospital Affiliated to Kunming Medical University, Kunming 650051, China

Corresponding author: LI Dingbiao, E-mail: lidb88@163.com

【Abstract】 Lung cancer, as one of malignant tumors, has the fastest increase of morbidity and mortality all of the world at present, with the greatest threat to residents' life and health, while about 85% of lung cancer are non-small cell lung cancer. Recent studies showed that, first-line treatment involved EGFR-TKIs is obviously better than double chemotherapy involved platinum for improving objective remission rate and lengthening progression-free survival in non-small cell lung cancer patients with mutation of EGFR, but patients occurred acquired drug-resistance of EGFR-TKIs inevitably after using EGFR-TKIs for a certain period, which may affect the therapeutic effect and result in progression of disease. Recent studies confirmed that, microRNAs may affect the sensitivity to EGFR-TKIs in patients with non-small cell lung cancer. This paper mainly reviewed the acquired drug-resistance mechanism of EGFR-TKIs and its relation with microRNAs in patients with non-small cell lung cancer, to provide a reference for developing the new generation of EGFR-TKIs and taking microRNAs as diagnostic and prognostic biomarker.

【Key words】 Carcinoma, non-small-cell lung; Receptor, epidermal growth factor; Tyrosine kinase inhibitors; Acquired resistance; MicroRNAs; Review

肺癌是全球范围内癌症死亡的主要原因^[1], 其 5 年生存率仅为 18% 左右, 约 85% 的肺癌为非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC)^[2]。表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 基因是 NSCLC 最常见的驱动基因之一。据统计, 存在 EGFR 基因突变的 NSCLC 患者数

量占我国 NSCLC 患者总数的 38.1%^[3]。目前, EGFR 基因突变的 NSCLC 患者首选治疗药物是表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂 (epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors, EGFR-TKIs), 其在提高客观缓解率 (objective remission rate, ORR) 及延长无进展生存期 (progression-free survival, PFS) 方面明显优于含铂双联化疗方案^[4], 但使用 EGFR-TKIs 治疗一段时间后患者会出现获得性耐药, 从而限制其临床获益持续时间^[5]。因此, 有必要进一步研究 EGFR-

基金项目: 云南省科技厅科技计划重点项目 (2018FA044) 650051 云南省昆明市, 昆明医科大学附属延安医院胸外科
通信作者: 李定彪, E-mail: lidb88@163.com

TKIs 的耐药机制, 以开发新的药物来克服 EGFR-TKIs 的耐药性。

微小 RNAs (miRNAs) 是一类长度为 20~24 个碱基的非编码单链 RNA 分子, 其通过与信使 RNA (mRNA) 的 3'-UTR 结合而发挥调节转录后基因表达的作用。mRNA 的单个 3'-UTR 可以与许多 miRNA 相互作用, 同时 1 种 miRNA 可能靶向多种 miRNAs, 因此 miRNAs 构成了生物信息中复杂而重要的调控网络。近年来, miRNAs 已被证实参与肺癌耐药性的发生发展, 这为 miRNAs 用于治疗肺癌提供了可能性。本文主要综述了 NSCLC 患者 EGFR-TKIs 获得性耐药机制及其与 miRNAs 关系的研究进展, 为开发新一代 EGFR-TKIs 及将 miRNAs 作为 NSCLC 患者诊断和预后判定的生物标志物提供参考。

1 EGFR 依赖的耐药机制——EGFR 基因突变

1.1 T790M 突变 据统计, 50%~60% 的 NSCLC 患者存在 EGFR 基因 20 外显子的氨基酸位置 790 处甲硫氨酸取代苏氨酸的 T790M 突变^[6], 因此 T790M 突变是 NSCLC 患者最常见的获得性耐药机制。由于庞大的甲硫氨酸侧链, T790M 引起构象改变, 导致空间位阻, 进而阻止第一代 EGFR-TKIs 如吉非替尼 (gefitinib) 和厄洛替尼 (erlotinib) 与 ATP 结合; 此外, T790M 突变还增加了三磷酸腺苷 (ATP) 的亲合力, 从而干扰 EGFR-TKIs 的结合并影响其特异性^[7]。HATA 等^[8] 在研究 EGFR-TKIs 治疗前是否存在 T790M 突变的肿瘤细胞时发现, T790M 突变既可以存在于 EGFR-TKIs 治疗前, 也可以于 EGFR 抑制期间由耐药细胞发展而成。

1.2 C797S 突变 EGFR 基因 20 外显子的点突变 C797S 是第三代 EGFR-TKIs 最常见的 EGFR 依赖耐药机制^[9-10]。第三代 EGFR-TKIs 通过与 EGFR 797- 半胱氨酸残基共价结合而发挥抗肿瘤作用, 但 C797S 突变 (797- 半胱氨酸残基被丝氨酸取代) 可降低这种结合能力, 从而降低 EGFR-TKIs 治疗效果并增加其耐药性^[9-10]。据报道, 除奥西替尼 (osimertinib) 外, C797S 突变还可介导其他第三代 EGFR-TKIs 耐药, 如奥莫替尼 (olmutinib)^[11]、rociletinib^[12] 和纳扎替尼 (nazartinib)^[13]。CHABON 等^[12] 分析接受 rociletinib 治疗的 43 例肺癌患者发现, 仅 1 例 (占 2%) 患者与 T790M 顺式 (在相等等位基因上) 发生 C797S 突变有关, 该比例远低于接受奥西替尼治疗的肺癌患者 (22%~40%)。PIOTROWSKA 等^[14] 研究发现, 12 例接受 rociletinib 治疗的肺癌患者无一例发生 C797S 突变, 说明 C797S 突变与 rociletinib 耐药机制相关的可能性较小。上述证据表明, 奥西替尼和 rociletinib 的耐药机制可能存在一定差异。PIOTROWSKA 等^[14] 结合 Guardant Health 数据库分析了 61 例 C797S 突变的肺腺癌患者血浆样本, 其中 51 例患者 (占 84%) 至少有一种与 C797S 突变共存的耐药机制 [包括 EGFR 扩增 29 例 (占 48%)、MET 扩增 10 例 (占 16%)、BRAF V600E 3 例 (占 5%)、PIK3CA 突变 9 例 (占 15%)]; 此外, C797S 突变还可以在个体中进行多克隆。因此, C797S 突变共存的耐药机制及多克隆性均突出了 EGFR 基因突变耐药的异质性。NIEDERST 等^[10] 进行的体外研究证实, 存在 C797S 和 T790M 反式突变 (在不同等位基因上) 的肿瘤对第三代

EGFR-TKIs 具有耐药性, 但对第一代 EGFR-TKIs 联合第三代 EGFR-TKIs 治疗敏感。

1.3 其他罕见 EGFR 突变 罕见 EGFR 突变占有 EGFR 突变的 10%~18%, 主要由 20 外显子插入, 点突变 S768I、G719X 及 L861Q 组成。(1) 20 外显子插入是最常见的罕见 EGFR 突变, 占有 NSCLC 患者总数的 1.5%~2.5%, 约占 EGFR 基因突变的 10% (1%~17%)^[15]。最常见的 20 外显子插入突变类型有 V769_D770insASV、D770_N771insNPG、D770_N771insSVD、H773_V774insH 和 A763_Y764insFQEA, 且除 A763_Y764insFQEA 外, 大多数 20 外显子插入突变被认为与 EGFR-TKIs 耐药有关。(2) 单纯 20 外显子点突变 S768I 约占 EGFR 基因突变的 1%, 是次常见 20 外显子突变, 其通常存在于复合突变中。YANG 等^[16] 对 LUX-Lung 2、LUX-Lung 3 及 LUX-Lung 6 分析发现, 8 例伴 S768I 突变的肺癌患者对阿法替尼 (afatinib) 有反应, 但其中 7 例存在复合突变 (5 例共存 G719X 突变, 2 例共存 L858R 突变)。(3) 18 外显子点突变 G719X 占 EGFR 基因突变的 3%~4%, G719X 突变对 EGFR-TKIs 敏感性的影响远低于 T790M 经典突变, 分析其原因可能是从 G 转换为 A、C 或 S 引起的构象变化改变了与吉非替尼的结合。与 T790M 突变患者相比, 18 外显子突变患者中位 PFS 较短 (6.3 个月比 11.1 个月)^[17]。(4) 21 外显子点突变 L861Q 约占 EGFR 突变的 2%, L861Q 突变可导致第一代 EGFR-TKIs 耐药, 但对第三代 EGFR-TKIs 如阿法替尼、奥西替尼仍敏感。

2 EGFR 非依赖的耐药机制

2.1 旁路信号通路激活

2.1.1 MET 基因扩增 既往研究表明, 在未接受治疗的 NSCLC 患者中 MET 基因扩增者仅占 2%~4%^[18], 在存在 EGFR 基因突变的 EGFR-TKIs 获得性耐药肺癌患者中 MET 基因扩增者占 5%~22%^[19]。ENGELMAN 等^[20] 研究表明, 在对吉非替尼敏感的肺癌细胞系 HCC827 中, MET 基因扩增通过驱动人表皮生长因子受体 3 (ERBB3) 而激活下游 PI3K/Akt 信号轴, 从而对吉非替尼产生获得性耐药。NANJO 等^[21] 进行的体外实验表明, MET 抑制剂如克唑替尼 (crizotinib) 可以提高 H1975 (EGFR-L858R/T790M 突变) 和 HCC827ER (EGFR 基因 19 外显子缺失 /c-Met 扩增) 细胞系对不可逆 EGFR-TKIs (如阿法替尼) 的敏感性。GOU 等^[22] 研究表明, 7%~39% 的耐药肺癌患者 MET 基因扩增和 T790M 突变共存; CHABON 等^[12] 研究表明, MET 基因扩增可能与奥西替尼或 rociletinib 获得性耐药的 NSCLC 患者中驱动人表皮生长因子受体 2 (ERBB2) 扩增或 EGFR C797S 突变共存。

2.1.2 HER2 扩增及突变 HER2 是 ERBB 家族成员, 其扩增产物介导了无 EGFR T790M 突变的 NSCLC 患者对 EGFR-TKIs 的获得性耐药, EGFR-TKIs 获得性耐药患者中 HER2 扩增者约占 13%^[23]。PLANCHARD 等^[24] 研究发现, T790M 突变患者对奥西替尼的耐药与 HER2 扩增有关, 提示 HER2 扩增参与了第三代 EGFR-TKIs 的耐药机制。TAKEZAWA 等^[25] 研究发现, 在厄洛替尼治疗情况下, 采用小干扰 RNA (siRNAs) 抑制 HER2 可阻碍无 EGFR T790M 突变的 PC-9、HCC827、

H3255 细胞系增殖。CHUANG 等^[26]研究发现, 1%~2% 的肺癌患者存在 HER2 基因体细胞突变, 该类型突变常见于女性和非吸烟腺癌患者, 其在 20 外显子插入 YVMA (p.A775 G776insYVMA) 后导致 PI3K-Akt 和 MEK-ERK 下游通路激活。

2.1.3 肝细胞生长因子 (hepatocyte growth factor, HGF) 过表达 MET 与其配体 HGF 结合激活下游 PI3K-Akt 信号轴是 EGFR-TKIs 非可逆获得性耐药的另一机制; 此外, HGF 还可通过促进 MET 扩增^[27]及加强 EGFR 和被 EGFR-TKIs 破坏的 MET 联系而导致 EGFR-TKIs 获得性耐药^[28]。

2.1.4 胰岛素样生长因子 1 受体 (IGF-1R) 激活 胰岛素样生长因子 (IGF) 信号通路由其配体 (如胰岛素、IGF-1、IGF-2)、受体 (如胰岛素受体、IGF-1R、IGF-2R) 和胰岛素样生长因子结合蛋白 (insulin-like growth factor binding proteins, IGFbps) 3 部分组成。IGF-1R 激活是 EGFR 基因扩增和 EGFR 基因突变的肿瘤细胞系对吉非替尼产生获得性耐药的另一种机制: 当 IGF-1R 被配体激活后, 可介导下游 PI3K-Akt-mTOR 通路和 RAS-RAF-MEK-ERK/MAPK 通路激活, 进而参与肿瘤细胞的增殖与抗凋亡^[29]。由 IGF-1R 介导的信号主要参与 EGFR-TKIs 耐药的早期阶段, CORTOT 等^[30]临床前研究表明, 活化的 IGF-1R 通过激活 EGFR 基因突变 NSCLC 细胞中的 PI3K-Akt 通路而介导达克替尼 (dacomitinib) 获得性耐药, 提示 IGF-1R 激活与 EGFR-TKIs 获得性耐药有关。除 IGF-1R 外, IGFBP3 也参与了 EGFR-TKIs 的获得性耐药, YAMAOKA 等^[31]研究表明, 在 PC-9 细胞系中 IGFBP3 水平上调增强了 IGF 的生物活性, 进而激活 IGF-1R, 导致阿法替尼耐药。

2.1.5 AXL 激活 AXL 是一种受体酪氨酸激酶 (receptor tyrosine kinase, RTK), 其高表达与 EGFR-TKIs 如厄洛替尼获得性耐药有关。ZHANG 等^[32]研究发现, 35 例 EGFR-TKIs 耐药 NSCLC 患者中 7 例 (占 20%) 存在 AXL 高表达, 其中 2 例又合并 EGFR T790M 突变; 在 rociletinib 耐药的 H1975 细胞系中观察到 AXL 激活通常伴有上皮-间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT), 而抑制 AXL 激活可恢复细胞对 rociletinib 的敏感性。KIM 等^[33]研究认为, EGFR-TKIs 耐药机制可能与 AXL RNA 或蛋白质高表达有关, 而与遗传改变 (如 AXL 突变或 AXL 扩增) 无关。目前, AXL 抑制剂正在研究中, 包括具有 AXL 活性的多靶点激酶抑制剂 [S49076, 卡博替尼 (cabozantinib), ASLAN002, MGCD265, MGCD516] 及包括 NSCLC 在内的多种实体瘤特异性 AXL 抑制剂 (BGB324)^[34]。

2.1.6 成纤维细胞生长因子受体 1 (fibroblast growth factor receptor 1, FGFR1) 扩增 FGFR1 是一种与细胞增殖相关的膜结合 RTK。据报道, 肺鳞状细胞癌患者中 FGFR1 扩增者约占 19%, 约 4% 的奥西替尼耐药 NSCLC 患者存在局灶性 FGFR1 扩增^[33, 35]。与肺腺癌相比, 肺鳞状细胞癌 FGFR1 高表达更常见^[36]。KIM 等^[33]进行的体外研究发现, FGFR1 扩增介导了阿法替尼、奥西替尼获得性耐药, 在 PC-9 细胞 (阿法替尼耐药) 和 HCC4006 细胞 (奥西替尼耐药) 中, FGFR1 被其配体 FGF2 激活, 且这些耐药细胞系对 FGFR 抑制剂如 PD173074、阿西替尼 (axitinib)、BGJ398 敏感。

2.2 下游信号通路异常激活

2.2.1 RAS-RAF-MEK-MAPK 通路异常激活 MAPK 通路异常激活通常与编码该通路关键蛋白的 RAS (KRAS、NRAS 和 HRAS)、RAF (ARAF、BRAF 和 CRAF) 及 MEK1/2 基因有关, KRAS 突变、扩增及 BRAF、NRAS、MEK1 突变被认为是第三代 EGFR-TKIs (如奥西替尼) 获得性耐药的机制^[12, 37]。KRAS 突变包括 G12S、G12A、G12D、Q61H、G12D 及 AL46T^[12, 37]。EBERLEIN 等^[38]进行的临床前研究结果显示, NRAS 突变包括 NRAS 错义突变 (如新型 E63K 突变) 和 NRAS 拷贝数增加, 且 NSCLC 耐药细胞系对 MEK 抑制剂司美替尼 (selumetinib) 联合 EGFR-TKIs 治疗敏感。HO 等^[39]研究表明, 耐药细胞系对 BRAF 抑制剂康奈非尼 (encorafenib) 与奥西替尼联合治疗较敏感, BRAF V600E 突变是奥西替尼获得性耐药的可能机制。此外, PLANCHARD 等^[40]进行的 II 期临床试验结果显示, 既往接受治疗和未接受治疗的 BRAF V600E 突变转移性 NSCLC 患者均表现出对 BRAF 抑制剂与 MEK 抑制剂的持久反应和可接受的安全性。

2.2.2 PI3K-Akt-mTOR 通路异常激活、PIK3CA 突变和 PTEN 缺失 PI3K-Akt-mTOR 通路在调节细胞生长、增殖及控制转录和翻译中发挥了重要作用。YIP^[41]研究表明, 50%~70% 的 EGFR-TKIs 获得性耐药 NSCLC 患者存在 PI3K-Akt-mTOR 通路异常激活及磷酸化 Akt 过表达。JACOBSEN 等^[42]研究证实, PI3K-Akt-mTOR 通路激活会导致 EGFR-TKIs 获得性耐药; 此外, Akt 抑制剂联合 EGFR 抑制剂将协同抑制伴有 EGFR 基因突变的 NSCLC 耐药模型的肿瘤生长及下游靶标 PRAS40 和 FOXO1/3A 的磷酸化。

原癌基因 PI3KCA 是 PI3K 的催化亚基, PIK3CA 突变通常与肺腺癌中的 EGFR 和 KRAS 突变共存。PIK3CA 突变导致激酶活性增强, 继而刺激下游 Akt, 促进肿瘤细胞增殖和转移。既往研究表明, 5% 的接受第一代 EGFR-TKIs 治疗的 NSCLC 患者获得性耐药与 PIK3CA 突变有关, 且 PIK3CA 突变与 T790M 突变可共存^[8]。CHABON 等^[12]研究表明, 且 PI3KCA 突变与其他机制导致的 rociletinib 耐药有关, 43 例 rociletinib 耐药患者中 5 例 (占 12%) 发现两种 PIK3CA 基因突变 (E545K 和 E542K)。

PTEN 对 PI3K-Akt-mTOR 通路起负性调节作用, 其缺失可减少厄洛替尼诱导的细胞凋亡, 并通过 Akt 和 EGFR 再激活而诱导 EGFR 基因突变细胞对厄洛替尼耐药。在吉非替尼耐药 PC-9 细胞系中, PTEN 低表达与 Akt 磷酸化增高有关^[43]。

2.3 组织学与表型转化

2.3.1 EMT EMT 是以上皮丧失和间质逐渐形成特征的一种生物学过程, 主要表现为上皮细胞黏附的丧失、间质组分表达及细胞骨架成分改变。EMT 激活与 NSCLC 患者 EGFR-TKIs 获得性耐药有关。BUONATO 等^[44]进行的体外研究发现, EMT 在对阿法替尼耐药的 HCC827 细胞系和 HCC4006 细胞系中被检测到, 其使 EGFR 基因突变的 NSCLC 细胞对吉非替尼敏感性降低, 且采用 MEK 抑制剂司美替尼预处理细胞可以逆转 EMT 并使细胞对 EGFR 抑制剂敏感, 提示 MEK 抑制剂可能有助于减轻 EMT 导致的 EGFR-TKIs 获得性耐药。

MAHMOOD 等^[45]研究发现, EGFR 和 EMT 相关蛋白表达增加与肿瘤预后不良有关, 提示 EMT 可作为肿瘤预后标志物。

2.3.2 小细胞转化 EGFR 基因突变的肺腺癌向小细胞肺癌 (SCLC) 组织学转化是重要而罕见的 EGFR-TKIs 耐药机制, 其在 3%~14% 的 EGFR-TKIs 获得性耐药患者活检中被检测到^[6]。LEE 等^[46]利用全基因组测序分析了 21 例晚期 EGFR 基因突变的 NSCLC 转化为 SCLC 的患者, 发现伴有 EGFR 突变的 EGFR-TKIs 获得性耐药 NSCLC 和 SCLC 患者具有共同的克隆起源, 且克隆差异在 EGFR-TKIs 治疗前已经存在, 通过沉默 Rb 和 p53 的 SCLC 转化在肺腺癌中更常见, 且这种沉默在 NSCLC 早期阶段便可观察到, 提示评估肺腺癌的 Rb 和 p53 状态 (如 Rb 突变和 p53 缺失) 可预测 EGFR-TKIs 耐药后的 SCLC 转化。LI 等^[47]研究表明, 奥西替尼耐药后 SCLC 转化的 NSCLC 患者同时存在 p53、PTEN 和 PIK3CA 突变。

3 miRNAs 与 EGFR-TKIs 耐药性的关系

3.1 miRNAs 与 EMT 的关系 ZHONG 等^[48]研究结果显示, miRNA-30c 和 miRNA-544a 过表达通过下调 E-钙黏蛋白并上调波形蛋白而促进 EMT。KITAMURA 等^[49]研究发现, miRNA-134、miRNA-487b 及 miRNA-23a 可促进 EMT, 诱导肺腺癌细胞对吉非替尼耐药, 而抑制上述 miRNA 可抑制 EMT, 逆转转化生长因子 $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) 诱导的 NSCLC 对吉非替尼耐药。KIM 等^[50]研究发现, 抑制 miRNA-1246 和 miRNA-1290 可降低 NSCLC 患者 EMT 标志物的表达。YAMASHITA 等^[51]研究发现, miRNA-221 和 miRNA-222 通过 TRPS1 上调 ZEB2 (EMT 诱导基因) 而发挥致癌作用, 因此抑制 miRNA-221 和 miRNA-222 可降低 NSCLC 细胞侵袭能力。LEE 等^[52]研究发现, miRNA-147 通过调节细胞侵袭和增殖而逆转 TGF- $\beta 1$ 诱导的 EMT, 通过增加 CDH1 表达和降低 ZEB1 表达而恢复细胞对 EGFR-TKIs 的敏感性; 此外, CRIPTO1 过表达诱导 EGFR 基因突变的 NSCLC 患者对厄洛替尼耐药, 而下调 miRNA-205 可促进 CRIPTO1 过表达, 激活 SRC 和 ZEB1, 进而促进 EMT。GAROFALO 等^[53]研究发现, PKC- ϵ 、SRC 和 Dicer 可通过激活 Akt 而促进吉非替尼耐药, 而 miRNA-103 和 miRNA-203 可抑制 Akt 表达, 减少间质标志物并上调上皮细胞连接蛋白的表达, 从而逆转吉非替尼耐药。最近有研究发现, miRNA-181b-5p 作为一种新型致癌基因, 可通过调节 TGF- $\beta 1$ 而诱导 EMT, miRNA-92a 通过激活 NSCLC 中的 PI3K-Akt-mTOR 通路而诱导 EMT^[54-55]。

3.2 miRNAs 与 MET 的关系 GAROFALO 等^[53]研究发现, miRNA-30b 和 miRNA-30c 可促进 EGFR 和 MET 扩增, 抑制细胞凋亡, 促进 NSCLC 患者对吉非替尼耐药; 此外, miRNA-221 和 miRNA-222 除具有上调 EMT 作用外, 还可促进 EGFR 和 MET 扩增, 抑制凋亡酶激活因子 (apoptotic protease activating factor-1, APAF-1), 促进 NSCLC 患者对吉非替尼耐药, 提示抗 miRNA-221、miRNA-222、miRNA-30c 或使用 MET 抑制剂可以减轻 NSCLC 患者对吉非替尼耐药。ACUNZO 等^[56]研究发现, miRNA-27a 可通过下调 Sprouty2 而提高 MET 和 EGFR 蛋白表达, 直接或间接地靶向 MET 和 EGFR。ZHEN 等^[57]研究发现, miRNA-200a 可通过灭活

EGFR 和 MET 而逆转患者对吉非替尼耐药。ZHOU 等^[58]研究 miRNA-34a 在吉非替尼耐药细胞系 (HCC827 和 PC-9 细胞系) 中的作用时发现, miRNA-34a 过表达通过靶向 MET 而抑制细胞生长和促进细胞凋亡。LUO 等^[59]分析 MET 和 miRNA-449a 关系时发现, miRNA-449a 低表达的 NSCLC 组织中 MET 高表达, miRNA-449a 高表达的 NSCLC 组织中 MET 低表达。ACUNZO 等^[60]研究 miRNA-130a 在肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体 (tumor necrosis factor-related apoptosis inducing ligand, TRAIL) 耐药细胞系中的表达时发现, 过表达的 miRNA-130a 可通过降低 MET 水平而减轻 NSCLC 细胞中 TRAIL 耐药性。

3.3 miRNAs 与 PTEN 的关系 KITAMURA 等^[49]进行的体外研究发现, miRNA-134 和 miRNA-487b 除可诱导 EMT 外, 还可以直接靶向 MAGI2, 影响 EGFR-TKIs 获得性耐药, 而抑制 miRNA-134 和 miRNA-487b 可导致 NSCLC 细胞中 PTEN 稳定性的丧失。致癌因子 miRNA-155 靶向细胞因子信号转导抑制因子 1 (suppressor of cytokine signaling 1, SOCS1) 基因, 并通过激活 Akt 及抑制 PTEN 而发挥作用^[61]。LI 等^[62]研究发现, miRNA-21 过表达可通过激活 Akt、ERK 及抑制 PTEN 表达而诱导 NSCLC 对 EGFR-TKIs (如吉非替尼) 耐药, 并促进 NSCLC 细胞增殖。

4 小结与展望

EGFR-TKIs 获得性耐药机制的复杂性给 NSCLC 患者采用 EGFR-TKIs 治疗带来挑战, 目前是否将第三代 EGFR-TKIs 用于 NSCLC 患者一线治疗尚不能确定。第四代 EGFR-TKIs (如 EAI001 和 EAI045) 正在研发中, 其与西妥昔单抗 (cetuximab) 联合应用研究已在细胞和小鼠模型中展开^[9]。不同种类 miRNAs 通过调节不同信号通路而参与 EGFR-TKIs 获得性耐药, 其中抑制 EGFR-TKIs 耐药和逆转 EGFR-TKIs 耐药的 miRNAs 使 NSCLC 患者长期使用 EGFR-TKIs 治疗成为可能, 但 miRNAs 与 EGFR-TKIs 获得性耐药的具体关系尚未完全阐明, 有待进一步研究探索。

参考文献

- [1] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2018 [J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68 (1): 7-30. DOI: 10.3322/caac.21442.
- [2] BOLOKER G, WANG C, ZHANG J. Updated statistics of lung and bronchus cancer in United States (2018) [J]. J Thorac Dis, 2018, 10 (3): 1158-1161. DOI: 10.21037/jtd.2018.03.15.
- [3] YATABE Y, KERR K M, UTOMO A, et al. EGFR mutation testing practices within the Asia Pacific region: results of a multicenter diagnostic survey [J]. J Thorac Oncol, 2015, 10 (3): 438-445. DOI: 10.1097/jto.0000000000000422.
- [4] GEATER S L, XU C R, ZHOU C, et al. Symptom and Quality of Life Improvement in LUX-Lung 6: An Open-Label Phase III Study of Afatinib Versus Cisplatin/Gemcitabine in Asian Patients With EGFR Mutation-Positive Advanced Non-small-cell Lung Cancer [J]. J Thorac Oncol, 2015, 10 (6): 883-889. DOI: 10.1097/JTO.0000000000000517.
- [5] NEEL D S, BIVONA T G. Resistance is futile: overcoming

- resistance to targeted therapies in lung adenocarcinoma [J]. *NPJ Precis Oncol*, 2017, 1, pii: 3. DOI: 10.1038/s41698-017-0007-0.
- [6] YU H A, ARCILA M E, 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. DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-12-2246.
- [7] KOBAYASHI S, BOGGON T J, 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. DOI: 10.1056/NEJMoa044238.
- [8] HATA A N, NIEDERST M J, ARCHIBALD H L, et al. Tumor cells can follow distinct evolutionary paths to become resistant to epidermal growth factor receptor inhibition [J]. *Nat Med*, 2016, 22 (3): 262-269. DOI: 10.1038/nm.4040.
- [9] JIA Y, YUN C H, PARK E, et al. Overcoming EGFR (T790M) and EGFR (C797S) resistance with mutant-selective allosteric inhibitors [J]. *Nature*, 2016, 534 (7605): 129-132. DOI: 10.1038/nature17960.
- [10] NIEDERST M J, HU H, MULVEY H E, 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. DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-15-0560.
- [11] SONG H N, JUNG K S, YOO K H, et al. Acquired C797S Mutation upon Treatment with a T790M-Specific Third-Generation EGFR Inhibitor (HM61713) in Non-Small Cell Lung Cancer [J]. *J Thorac Oncol*, 2016, 11 (4): e45-47. DOI: 10.1016/j.jtho.2015.12.093.
- [12] CHABON J J, SIMMONS A D, LOVEJOY A F, et al. Circulating tumour DNA profiling reveals heterogeneity of EGFR inhibitor resistance mechanisms in lung cancer patients [J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 11815. DOI: 10.1038/ncomms11815.
- [13] TAN D S W, KIM D W, LEIGHL N B, et al. Genomic profiling of resistant tumor samples following progression on EGF816, a third generation, mutant-selective EGFR tyrosine kinase inhibitor (TKI), in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35 (15_Suppl): 11506. DOI: 10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.11506.
- [14] PIOTROWSKA Z, NIEDERST M J, KARLOVICH C A, et al. Heterogeneity Underlies the Emergence of EGFR T790M Wild-Type Clones Following Treatment of T790M-Positive Cancers with a Third-Generation EGFR Inhibitor [J]. *Cancer Discov*, 2015, 5 (7): 713-722. DOI: 10.1158/2159-8290.cd-15-0399.
- [15] WU J Y, WU S G, YANG C H, et al. Lung cancer with epidermal growth factor receptor exon 20 mutations is associated with poor gefitinib treatment response [J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14 (15): 4877-4882. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-07-5123.
- [16] YANG J C, SEQUIST L V, GEATER S L, et al. Clinical activity of afatinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring uncommon EGFR mutations: a combined post-hoc analysis of LUX-Lung 2, LUX-Lung 3, and LUX-Lung 6 [J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16 (7): 830-838. DOI: 10.1016/S1470-2045 (15) 00026-1.
- [17] JIANG J, GREULICH H, JÄNNE P A, et al. Epidermal growth factor-independent transformation of Ba/F3 cells with cancer-derived epidermal growth factor receptor mutants induces gefitinib-sensitive cell cycle progression [J]. *Cancer Res*, 2005, 65 (19): 8968-8974. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-1829.
- [18] SCHILDHAUS H U, SCHULTHEIS A M, RUSCHOFF J, et al. MET amplification status in therapy-naïve adeno- and squamous cell carcinomas of the lung [J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21 (4): 907-915. DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-14-0450.
- [19] SCHEFFLER M, MERKELBACH-BRUSE S, BOS M, et al. Spatial Tumor Heterogeneity in Lung Cancer with Acquired Epidermal Growth Factor Receptor-Tyrosine Kinase Inhibitor Resistance: Targeting High-Level MET-Amplification and EGFR T790M Mutation Occurring at Different Sites in the Same Patient [J]. *J Thorac Oncol*, 2015, 10 (6): e40-43. DOI: 10.1097/jto.0000000000000503.
- [20] ENGELMAN J A, 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. DOI: 10.1126/science.1141478.
- [21] NANJO S, YAMADA T, NISHIHARA H, et al. Ability of the Met kinase inhibitor crizotinib and new generation EGFR inhibitors to overcome resistance to EGFR inhibitors [J]. *PLoS One*, 2013, 8 (12): e84700. DOI: 10.1371/journal.pone.008470.
- [22] GOU L Y, LI A N, YANG J J, et al. The coexistence of MET over-expression and an EGFR T790M mutation is related to acquired resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors in advanced non-small cell lung cancer [J]. *Oncotarget*, 2016, 7 (32): 51311-51319. DOI: 10.18632/oncotarget.9697.
- [23] SAAD S, HUANG K, HALMOS B. Overcoming resistance to EGF receptor tyrosine kinase inhibitors in EGFR-mutated NSCLC [J]. *Lung Cancer Management*, 2014, 3 (6): 459-476.
- [24] 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. DOI: 10.1093/annonc/mdv319.
- [25] TAKEZAWA K, PIRAZZOLI V, ARCILA M E, et al. HER2 amplification: a potential mechanism of acquired resistance to EGFR inhibition in EGFR-mutant lung cancers that lack the second-site EGFR T790M mutation [J]. *Cancer Discov*, 2012, 2 (10): 922-933. DOI: 10.1158/2159-8290.cd-12-0108.
- [26] CHUANG J C, STEHR H, LIANG Y, et al. ERBB2-Mutated Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: Response and Resistance to Targeted Therapies [J]. *J Thorac Oncol*, 2017, 12 (5): 833-842. DOI: 10.1016/j.jtho.2017.01.023.
- [27] TURKE A B, ZEJNULLAHU K, WU Y L, et al. Preexistence and

- clonal selection of MET amplification in EGFR mutant NSCLC [J] . *Cancer Cell*, 2010, 17(1) : 77-88.DOI: 10.1016/j.ccr.2009.11.022.
- [28] YAMADA T, MATSUMOTO K, WANG W, et al.Hepatocyte growth factor reduces susceptibility to an irreversible epidermal growth factor receptor inhibitor in EGFR-T790M mutant lung cancer [J] .*Clin Cancer Res*, 2010, 16 (1) : 174-183.DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-09-1204.
- [29] LI H, BATH I S, QU X, et al.IGF-IR signaling in epithelial to mesenchymal transition and targeting IGF-IR therapy: overview and new insights [J] .*Mol Cancer*, 2017, 16 (1) : 6.DOI: 10.1186/s12943-016-0576-5.
- [30] CORTOT A B, REPELLIN C E, SHIMAMURA T, et al.Resistance to irreversible EGF receptor tyrosine kinase inhibitors through a multistep mechanism involving the IGF1R pathway [J] .*Cancer Res*, 2013, 73 (2) : 834-843.DOI: 10.1158/0008-5472.can-12-2066.
- [31] YAMAOKA T, OHMORI T, OHBA M, et al.Distinct Afatinib Resistance Mechanisms Identified in Lung Adenocarcinoma Harboring an EGFR Mutation [J] .*Mol Cancer Res*, 2017, 15 (7) : 915-928.DOI: 10.1158/1541-7786.mcr-16-0482.
- [32] ZHANG Z, LEE J C, LIN L, et al.Activation of the AXL kinase causes resistance to EGFR-targeted therapy in lung cancer [J] .*Nat Genet*, 2012, 44 (8) : 852-860.DOI: 10.1038/ng.2330.
- [33] KIM T M, SONG A, KIM D W, et al.Mechanisms of Acquired Resistance to AZD9291: A Mutation-Selective, Irreversible EGFR Inhibitor [J] .*J Thorac Oncol*, 2015, 10 (12) : 1736-1744. DOI: 10.1097/jto.0000000000000688.
- [34] GAY C M, BALAJI K, BYERS L A.Giving AXL the axe: targeting AXL in human malignancy [J] .*Br J Cancer*, 2017, 116 (4) : 415-423.DOI: 10.1038/bjc.2016.428.
- [35] PIOTROWSKA Z, THRESS K S, MOORADIAN M, et al.MET amplification (amp) as a resistance mechanism to osimertinib [J] . *J Clin Oncol*, 2017, 35 (15_suppl) : 9020.DOI: 10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.9020.
- [36] DUTT A, RAMOS A H, HAMMERMAN P S, et al.Inhibitor-sensitive FGFR1 amplification in human non-small cell lung cancer [J] .*PLoS One*, 2011, 6 (6) : e20351.DOI: 10.1371/journal.pone.0020351.
- [37] RAMALINGAM S S, YANG J C, LEE C K, et al.Osimertinib As First-Line Treatment of EGFR Mutation-Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer [J] .*J Clin Oncol*, 2018, 36 (9) : 841-849.DOI: 10.1200/jco.2017.74.7576.
- [38] EBERLEIN C A, STETSON D, MARKOVETS A A, et al.Acquired Resistance to the Mutant-Selective EGFR Inhibitor AZD9291 Is Associated with Increased Dependence on RAS Signaling in Preclinical Models [J] .*Cancer Res*, 2015, 75 (12) : 2489-2500.DOI: 10.1158/0008-5472.can-14-3167.
- [39] HO C C, LIAO W Y, LIN C A, et al.Acquired BRAF V600E Mutation as Resistant Mechanism after Treatment with Osimertinib [J] .*J Thorac Oncol*, 2017, 12 (3) : 567-572.DOI: 10.1016/j.jtho.2016.11.2231.
- [40] PLANCHARD D, SMIT E F, GROEN H J M, et al.Dabrafenib plus trametinib in patients with previously untreated BRAFV600E-mutant metastatic non-small-cell lung cancer: an open-label, phase 2 trial [J] .*Lancet Oncol*, 2017, 18 (10) : 1307-1316. DOI: 10.1016/s1470-2045 (17) 30679-4.
- [41] YIP P Y.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.DOI: 10.3978/j.issn.2218-6751.2015.01.04.
- [42] JACOBSEN K, BERTRAN-ALAMILLO J, MOLINA M A, et al.Convergent Akt activation drives acquired EGFR inhibitor resistance in lung cancer [J] .*Nat Commun*, 2017, 8 (1) : 410. DOI: 10.1038/s41467-017-00450-6.
- [43] 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.DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-10-0043.
- [44] BUONATO J M, LAZZARA M J.ERK1/2 blockade prevents epithelial-mesenchymal transition in lung cancer cells and promotes their sensitivity to EGFR inhibition [J] .*Cancer Res*, 2014, 74(1) : 309-319.DOI: 10.1158/0008-5472.can-12-4721.
- [45] MAHMOOD M Q, WARD C, MULLER H K, et al.Epithelial mesenchymal transition (EMT) and non-small cell lung cancer (NSCLC) : a mutual association with airway disease [J] .*Med Oncol*, 2017, 34 (3) : 45.DOI: 10.1007/s12032-017-0900-y.
- [46] LEE J K, LEE J, KIM S, et al.Clonal History and Genetic Predictors of Transformation Into Small-Cell Carcinomas From Lung Adenocarcinomas [J] .*J Clin Oncol*, 2017, 35 (26) : 3065-3074.DOI: 10.1200/jco.2016.71.9096.
- [47] LI L, WANG H, LI C, et al.Transformation to small-cell carcinoma as an acquired resistance mechanism to AZD9291: A case report [J] .*Oncotarget*, 2017, 8 (11) : 18609-18614. DOI: 10.18632/oncotarget.14506.
- [48] ZHONG Z, XIA Y, WANG P, et al.Low expression of microRNA-30c promotes invasion by inducing epithelial mesenchymal transition in non-small cell lung cancer [J] .*Mol Med Rep*, 2014, 10 (5) : 2575-2579.DOI: 10.3892/mmr.2014.2494.
- [49] KITAMURA K, SEIKE M, OKANO T, et al.MiR-134/487b/655 cluster regulates TGF- β -induced epithelial-mesenchymal transition and drug resistance to gefitinib by targeting MAGI2 in lung adenocarcinoma cells [J] .*Mol Cancer Ther*, 2014, 13 (2) : 444-453.DOI: 10.1158/1535-7163.mct-13-0448.
- [50] KIM G, AN H J, LEE M J, et al.Hsa-miR-1246 and hsa-miR-1290 are associated with stemness and invasiveness of non-small cell lung cancer [J] .*Lung Cancer*, 2016, 91: 15-22. DOI: 10.1016/j.lungcan.2015.11.013.

- [38] 陈东科, 周海健. 耐碳青霉烯类抗生素肺炎克雷伯菌种群结构和耐药机制研究 [J]. 中国抗生素杂志, 2018, 43 (5): 507-512. DOI: 10.3969/j.issn.1001-8689.2018.05.003.
- [39] ZHAO S, TYSON G, CHEN Y, et al. Whole-genome sequencing analysis accurately predicts antimicrobial resistance phenotypes in *Campylobacter* spp [J]. *Appl Environ Microb*, 2016, 82 (2): 459-466. DOI: 10.1128/AEM.02873-15. DOI: 10.1128/AEM.02873-15.
- [40] CLARK T G, MALLARD K, COLL F, et al. Elucidating emergence and transmission of multidrug-resistant tuberculosis in treatment experienced patients by whole genome sequencing [J]. *PLoS One*, 2013, 8 (12): e83012. DOI: 10.1371/journal.pone.0083012.
- [41] 李秀, 强斌, 徐正中, 等. 全基因组测序在细菌耐药性分析中的应用 [J]. 中国人兽共患病学报, 2016, 32 (8): 696-699. DOI: 10.3969/j.issn.1002-2694.2016.08.003.
- [42] DELEO F R, CHEN L, PORCELLA S F, et al. Molecular dissection of the evolution of carbapenem-resistant multilocus sequence type 258 *Klebsiella pneumoniae* [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, 111 (13): 4988-4993. DOI: 10.1073/pnas.1321364111.
- [43] 朱健铭, 姜如金, 吴康乐, 等. 肺炎克雷伯菌泛耐药株的质粒耐药元件研究 [J]. 疾病监测, 2015, 30 (2): 134-139. DOI: 10.3784/j.issn.1003-9961.2015.02.013.
- [44] 徐安, 卓超, 苏丹虹, 等. 2005—2014年 CHINET 克雷伯菌属细菌耐药性监测 [J]. 中国感染与化疗杂志, 2016, 16 (3): 267-274. DOI: 10.16718/j.1009-7708.2016.03.006.
- [45] GHEITANI L, FAZELI H, MOGHIM S, et al. Frequency Determination of Carbapenem-Resistant *Klebsiella Pneumoniae* (CRKP) Isolated from hospitals in Isfahan of Iran and Evaluation of Synergistic Effect of Colistin and Meropenem on them [J]. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*, 2018, 64 (1). DOI: 10.14715/cmb/2018.64.1.13.
- [46] KARAMPATAKIS T, TSENGOULI K, IOSIFIDIS E, et al. Impact of active surveillance and infection control measures on carbapenem-resistant Gram-negative bacterial colonization and infections in intensive care [J]. *J Hosp Infect*, 2018, 99 (4): 396-404. DOI: 10.1016/j.jhin.2018.05.010.
- [47] 刘晓翠, 元小冬, 许亚茹, 等. NICU 患者肺炎克雷伯菌感染的环境传播与定植状态研究 [J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26 (21): 4820-4823. DOI: 10.11816/cn.ni.2016-160537.
- (收稿日期: 2018-10-19; 修回日期: 2019-02-16)
(本文编辑: 刘新蒙)

(上接第14页)

- [51] YAMASHITA R, SATO M, KAKUMU T, et al. Growth inhibitory effects of miR-221 and miR-222 in non-small cell lung cancer cells [J]. *Cancer Med*, 2015, 4 (4): 551-564. DOI: 10.1002/cam4.412.
- [52] LEE C G, MCCARTHY S, GRUIDL M, et al. MicroRNA-147 induces a mesenchymal-to-epithelial transition (MET) and reverses EGFR inhibitor resistance [J]. *PLoS One*, 2014, 9 (1): e84597. DOI: 10.1371/journal.pone.0084597.
- [53] GAROFALO M, ROMANO G, DI LEVA G, et al. EGFR and MET receptor tyrosine kinase-altered microRNA expression induces tumorigenesis and gefitinib resistance in lung cancers [J]. *Nat Med*, 2011, 18 (1): 74-82. DOI: 10.1038/nm.2577.
- [54] LI X, HAN J, ZHU H, et al. miR181b5p mediates TGF- β 1-induced epithelial-to-mesenchymal transition in non-small cell lung cancer stem-like cells derived from lung adenocarcinoma A549 cells [J]. *Int J Oncol*, 2017, 51 (1): 158-168. DOI: 10.3892/ijo.2017.4007.
- [55] LU C, SHAN Z, HONG J, et al. MicroRNA-92a promotes epithelial-mesenchymal transition through activation of PTEN/PI3K/AKT signaling pathway in non-small cell lung cancer metastasis [J]. *Int J Oncol*, 2017, 51 (1): 235-244. DOI: 10.3892/ijo.2017.3999.
- [56] ACUNZO M, ROMANO G, PALMIERI D, et al. Cross-talk between MET and EGFR in non-small cell lung cancer involves miR-27a and Sprouty2 [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110 (21): 8573-8578. DOI: 10.1073/pnas.1302107110.
- [57] ZHEN Q, LIU J, GAO L, et al. MicroRNA-200a Targets EGFR and c-Met to Inhibit Migration, Invasion, and Gefitinib Resistance in Non-Small Cell Lung Cancer [J]. *Cytogenet Genome Res*, 2015, 146 (1): 1-8. DOI: 10.1159/000434741.
- [58] ZHOU J Y, 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. DOI: 10.1016/j.canlet.2014.06.010.
- [59] LUO W, HUANG B, LI Z, et al. MicroRNA-449a is downregulated in non-small cell lung cancer and inhibits migration and invasion by targeting c-Met [J]. *PLoS One*, 2013, 8 (5): e64759. DOI: 10.1371/journal.pone.0064759.
- [60] ACUNZO M, VISONI R, ROMANO G, et al. miR-130a targets MET and induces TRAIL-sensitivity in NSCLC by downregulating miR-221 and 222 [J]. *Oncogene*, 2012, 31 (5): 634-642. DOI: 10.1038/onc.2011.260.
- [61] XUE X, LIU Y, WANG Y, et al. MiR-21 and MiR-155 promote non-small cell lung cancer progression by downregulating SOCS1, SOCS6, and PTEN [J]. *Oncotarget*, 2016, 7 (51): 84508-84519. DOI: 10.18632/oncotarget.13022.
- [62] LI B, REN S, LI X, et al. MiR-21 overexpression is associated with acquired resistance of EGFR-TKI in non-small cell lung cancer [J]. *Lung Cancer*, 2014, 83 (2): 146-153. DOI: 10.1016/j.lungcan.2013.11.003.
- (收稿日期: 2018-11-23; 修回日期: 2019-02-20)
(本文编辑: 谢武英)