

## 拉帕替尼对 A549 人肺癌细胞增殖抑制和凋亡机制的实验研究

黄洁, 陈实, 石奕, 李承红, 吴娟娟 (江汉大学附属医院 / 武汉市第六医院呼吸内科, 武汉 430025)

**摘要:** 目的 探讨人表皮生长因子 (ErbB) 抑制剂拉帕替尼对肺癌细胞 A549 凋亡的影响及其作用机理。方法 2, 4, 8  $\mu\text{mol/L}$  的拉帕替尼与 A549 肺癌细胞共培养 48 h, MTT 检测细胞增殖活力, 流式细胞实验检测细胞凋亡与细胞周期, 免疫印迹法 (western blot) 检测细胞中磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3K) / 蛋白激酶 B (AKT) 信号通路相关蛋白表达。结果 与对照组 ( $0.563 \pm 0.056$ ) 比较, 2, 4, 8  $\mu\text{mol/L}$  的拉帕替尼能显著降低 A549 细胞活性 ( $0.492 \pm 0.050$ ,  $0.435 \pm 0.044$ ,  $0.356 \pm 0.025$ ), 差异均有统计学意义 ( $t=2.316$ ,  $4.402$ ,  $8.267$ , 均  $P<0.05$ )。与对照组比较, 2, 4, 8  $\mu\text{mol/L}$  的拉帕替尼能显著提高 A549 细胞早期凋亡率 ( $t=-5.387$ ,  $-17.921$ ,  $-19.981$ , 均  $P<0.05$ ) 及晚期凋亡率 ( $t=-16.174$ ,  $-19.348$ ,  $-20.767$ , 均  $P<0.05$ ), 并使细胞周期 G1 期延长 ( $t=-4.535$ ,  $-7.276$ ,  $-9.831$ , 均  $P<0.05$ ), 差异均具有统计学意义; 与对照组比较, 2, 4, 8  $\mu\text{mol/L}$  的拉帕替尼能显著下调 PI3K 表达 ( $t=2.165$ ,  $5.388$ ,  $17.822$ , 均  $P<0.05$ ) 及 CyclinD1 表达 ( $t=2.449$ ,  $16.634$ ,  $20.208$ , 均  $P<0.05$ ), 下调 p21 表达 ( $t=2.165$ ,  $4.898$ ,  $18.416$ , 均  $P<0.05$ ), 4, 8  $\mu\text{mol/L}$  的拉帕替尼能显著降低 AKT 磷酸化水平 ( $t=2.486$ ,  $18.014$ , 均  $P<0.05$ )。结论 拉帕替尼通过阻断 PI3K/AKT 信号通路诱导 A549 细胞凋亡、抑制细胞增殖、阻滞细胞于 G1 期。

**关键词:** 人类表皮生长因子受体; 拉帕替尼; 肺癌细胞; 增殖; 细胞周期

中图分类号: R734.2; R730.43 文献标识码: A 文章编号: 1671-7414 (2022) 01-154-05

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2022.01.031

### Experimental Study of Lapatinib on Proliferation Inhibition and Apoptosis of A549 Human Lung Cancer Cells

HUANG Jie, CHEN Shi, SHI Yi, LI Cheng-hong, WU Juan-juan (Department of Respiratory Medicine, Wuhan No.6 Hospital, Affiliated Hospital of Jiangnan University, Wuhan 430025, China)

**Abstract:** **Objective** To explore effect of human epidermal growth factor receptor (ErbB) inhibitor Lapatinib on proliferation and cell cycle in A549 cell. **Methods** Cell was cultured by 2, 4, 8  $\mu\text{mol/L}$  dose of Lapatinib for 48 h, cell viability was measured by MTT assay. Cell apoptotic rate and cell cycle was detected by flow cytometry. The expression of phosphatidylinositol 3 kinase (PI3K) / protein kinase B protein (AKT) related protein was measured by western blot. **Results** Compared with the control group ( $0.563 \pm 0.056$ ), 2, 4, 8  $\mu\text{mol/L}$  lapatinib significantly reduced the activity of A549 cells ( $0.492 \pm 0.050$ ,  $0.435 \pm 0.044$ ,  $0.356 \pm 0.025$ ), with statistical significance ( $t=2.316$ ,  $4.402$ ,  $8.267$ , all  $P < 0.05$ ). Compared with the control group, 2, 4, 8  $\mu\text{mol/L}$  lapatinib significantly increased the early apoptosis rates ( $t=-5.387$ ,  $-17.921$ ,  $-19.981$ , all  $P < 0.05$ ) and late apoptosis rates ( $t=-16.174$ ,  $-19.348$ ,  $-20.767$ , all  $P < 0.05$ ) of A549 lung cancer cells, made the cell cycle arrested in G1 phase ( $t=-4.535$ ,  $-7.276$ ,  $-9.831$ , all  $P < 0.05$ ), the differences were statistically significant, respectively. Down-regulated the expression of CyclinD1 ( $t=2.449$ ,  $16.634$ ,  $20.208$ , all  $P < 0.05$ ) and PI3K ( $t=2.165$ ,  $5.388$ ,  $17.822$ , all  $P < 0.05$ ), down-regulated the expression of p21 ( $t=2.165$ ,  $4.898$ ,  $18.416$ , all  $P < 0.05$ ). 4, 8  $\mu\text{mol/L}$  dose of lapatinib down-regulated the expression of p-AKT ( $t=2.486$ ,  $18.014$ , all  $P < 0.05$ ). **Conclusion** Lapatinib could induce A549 cell apoptosis and made the cell cycle arrested in G1 phase by blocking PI3K/Akt signaling pathway.

**Keywords:** human epidermal growth factor receptor; lapatinib; lung cell; proliferation; cell cycle

肺癌是全球范围内常见的呼吸道肿瘤之一, WHO 统计分析发现 2018 年全球有超过 209 876 人患有肺癌, 占新发癌症病例的 11.6%, 死亡人数 1 761 007, 占死亡病例的 18.4%, 5 年生存率极低, 因此进一步的探讨肺癌发生机制及新的治疗方法具

有重要意义<sup>[1-3]</sup>。研究发现<sup>[4-6]</sup>, 人类表皮生长因子受体 (human epidermal growth factor receptor, ErbB) 能够诱导细胞的转化及肿瘤的形成。ErbB 与相应的配体结合后构象发生变化, 形成同源二聚体, 激活下游信号通路, 从而达到诱导细胞的转化

**基金项目:** 武汉市卫生健康科研项目 (WX17C30)。

**作者简介:** 黄洁 (1979-), 女, 硕士, 副主任医师, 主要从事慢性气道疾病和呼吸介入治疗。

**通讯作者:** 李承红 (1969-), 女, 硕士, 主任医师, 主要从事慢性气道疾病和呼吸介入治疗, E-mail: 15827636399@163.com。

及肿瘤形成的作用<sup>[7-8]</sup>。因此, ErbB 家族蛋白的异常与癌症的发生发展密切相关, 抑制该家族蛋白信号传导也成为癌症治疗的重要手段<sup>[9-11]</sup>。所以, 为进一步探讨 ErbB 抑制剂对肺癌细胞的凋亡及细胞周期的影响, 本研究采用 ErbB 抑制剂拉帕替尼 (Lapatinib, Lap) 干预肺癌细胞, 进而探讨其作用机制。

## 1 材料和方法

1.1 研究对象 本研究为体外研究, 主要研究对象为 A549 肺癌细胞, 购自通派 (上海) 生物科技有限公司。

1.2 仪器与试剂 拉帕替尼 (孟加拉碧康制药, 批准文号: H20130750); DMEM 培养基、胎牛血清购于美国 Gibco 公司; 二奎啉甲酸法 (bicinchoninic acid, BCA) 蛋白浓度测定试剂盒购于南通碧云天生物技术有限公司; 兔抗人 PI3K, AKT, p-AKT, CyclinD1, p21 及 GAPDH 多克隆抗体购于美国 Abcam 公司; 细胞凋亡检测试剂盒及细胞周期试剂盒均购于南京凯基生物技术有限公司。Epics-XL II 流式细胞仪购于美国 Beckman Coulter 公司; ChemiDoc™ XRS 凝胶成像系统为美国伯乐公司产品。

## 1.3 方法

1.3.1 MTT 法检测细胞活力: 将 A549 肺癌细胞平铺于 96 孔板, 培养 24 h, 2, 4, 8  $\mu\text{mol/L}$  的拉帕替尼继续培养 48 h, 加入 MTT 孵育 4 h 后去除上清液, 每孔细胞中加入 150  $\mu\text{l}$  的二甲基亚砜使结晶物溶解, 最后在波长 560 nm 处测定 A 值。

1.3.2 流式细胞术检测细胞凋亡: 将 A549 细胞平铺于 6 孔板, 培养 24 h, 2, 4, 8  $\mu\text{mol/L}$  的拉帕替尼继续培养 48 h, 每组收集  $1 \times 10^6/\text{ml}$  个细胞, 并按顺序分别加入 Annexin V, PI 染液混匀, 于 1 h 上流式细胞仪检测细胞凋亡并分析。

1.3.3 流式细胞术检测细胞周期: 将 A549 细胞平铺于 6 孔板, 培养 24 h, 2, 4, 8  $\mu\text{mol/L}$  的拉帕

替尼继续培养 48 h, 每组收集  $1 \times 10^6/\text{ml}$  个细胞, 并按顺序分别加入 Rnase, PI 染液, 分别于室温下孵育 1.5 h, 最后上流式细胞仪检测细胞周期并分析。

1.3.4 Western blot 检测细胞中 PI3K, p-AKT, CyclinD1, p21 蛋白的表达: 收集细胞, 加入含有 PMSF 的细胞裂解液裂解细胞 30 min, 于 4℃ 离心 30 min, 收集上清液。BCA 试剂盒测定标本蛋白浓度, 并制定蛋白标准曲线。制作 8% 浓缩胶及 12% 分离胶。蛋白样品煮沸变性后, 取 30  $\mu\text{g}$  上样, 进行浓缩及电泳分离, 分离电压 120V, 湿法转聚偏氟乙烯膜。2%BSA 室温封闭 1 h, 一抗工作液 (兔抗人 PI3K, AKT, p-AKT, CyclinD1, p21 及 GAPDH 多克隆抗体, 稀释度 1:500), 4℃ 孵育过夜, 辣根过氧化物酶标记山羊抗兔 IgG(H+L) (稀释度 1:1000), 室温孵育 1 h, 加入化学曝光液后, 在凝胶成像系统中曝光, 并分析电泳条带灰度值。

1.4 统计学分析 应用 SPSS 17.0 软件进行统计分析, 符合正态分布及方差齐性的计量资料采用均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 组间比较采用配对 *t* 检验进行分析。P < 0.05 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

2.1 拉帕替尼对 A549 细胞活力的影响 MTT 实验结果表明: 与对照组 ( $0.563 \pm 0.056$ ) 比较, 2, 4, 8  $\mu\text{mol/L}$  的拉帕替尼能显著降低 A549 细胞活力 ( $0.492 \pm 0.050$ ,  $0.435 \pm 0.044$ ,  $0.356 \pm 0.025$ ), 差异具有统计学意义 ( $t=2.316, 4.402, 8.267$ , 均  $P<0.05$ )。

2.2 拉帕替尼对 A549 细胞凋亡及细胞周期的影响 见表 1 和图 1。流式细胞实验结果表明: 与对照组比较, 2, 4, 8  $\mu\text{mol/L}$  的拉帕替尼能显著提高 A549 细胞早期凋亡率 ( $t=-5.387, -17.921, -19.981$ , 均  $P<0.05$ ) 及晚期凋亡率 ( $t=-16.174, -19.348, -20.767$ , 均  $P<0.05$ ), 并使细胞周期 G1 期延长 ( $t=-4.535, -7.276, -9.831$ , 均  $P<0.05$ ), 差异均具有统计学意义。

表 1 拉帕替尼对 A549 细胞凋亡及细胞周期的影响 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 项 目   | 对照组  | 拉帕替尼 ( $\mu\text{mol/L}$ ) |                  |                  | F      | P     |
|-------|------|----------------------------|------------------|------------------|--------|-------|
|       |      | 2                          | 4                | 8                |        |       |
| 细胞凋亡率 | 早期细胞 | $3.25 \pm 0.33$            | $7.47 \pm 1.89$  | $13.56 \pm 1.37$ | 8.391  | 0.000 |
|       | 晚期细胞 | $2.78 \pm 0.28$            | $9.32 \pm 0.95$  | $14.29 \pm 1.43$ | 13.412 | 0.000 |
| 细胞周期  | G1   | $28.45 \pm 2.45$           | $36.62 \pm 3.67$ | $43.23 \pm 4.33$ | 10.219 | 0.000 |
|       | S    | $46.52 \pm 4.48$           | $40.21 \pm 4.29$ | $32.18 \pm 3.24$ | 9.557  | 0.000 |
|       | G2   | $25.03 \pm 2.50$           | $23.17 \pm 2.35$ | $24.59 \pm 2.46$ | 6.678  | 0.000 |

2.3 拉帕替尼对 A549 细胞中 PI3K/AKT 信号通路相关蛋白表达量的影响 见表 2 和图 2。Western blot 实验结果表明: 与对照组比较, 2, 4, 8  $\mu\text{mol/L}$

的拉帕替尼能显著下调 PI3K 表达 ( $t=2.165, 5.388, 17.822$ , 均  $P<0.05$ ) 及 CyclinD1 表达 ( $t=2.449, 16.634, 20.208$ , 均  $P<0.05$ ), 下调 p21 表达 ( $t=2.165,$

4.898, 18.416, 均  $P < 0.05$ ), 4, 8  $\mu\text{mol/L}$  的拉帕替尼能显著降低 AKT 磷酸化水平 ( $t = 2.486$ ,

表2 拉帕替尼对 A549 细胞中 PI3K/AKT 信号通路相关蛋白表达量的影响 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 项目         | 对照组             | 拉帕替尼 ( $\mu\text{mol/L}$ ) |                 |                 | <i>F</i> | <i>P</i> |
|------------|-----------------|----------------------------|-----------------|-----------------|----------|----------|
|            |                 | 2                          | 4               | 8               |          |          |
| PI3K/GAPDH | $0.43 \pm 0.04$ | $0.38 \pm 0.04$            | $0.32 \pm 0.03$ | $0.13 \pm 0.01$ | 10.482   | 0.000    |
| P-AKT/AKT  | $0.98 \pm 0.10$ | $0.97 \pm 0.10$            | $0.85 \pm 0.08$ | $0.23 \pm 0.02$ | 7.781    | 0.000    |
| CyclinD1   | $0.51 \pm 0.03$ | $0.36 \pm 0.03$            | $0.13 \pm 0.01$ | $0.08 \pm 0.00$ | 9.325    | 0.000    |
| p21        | $0.45 \pm 0.04$ | $0.40 \pm 0.04$            | $0.35 \pm 0.03$ | $0.14 \pm 0.01$ | 8.338    | 0.000    |

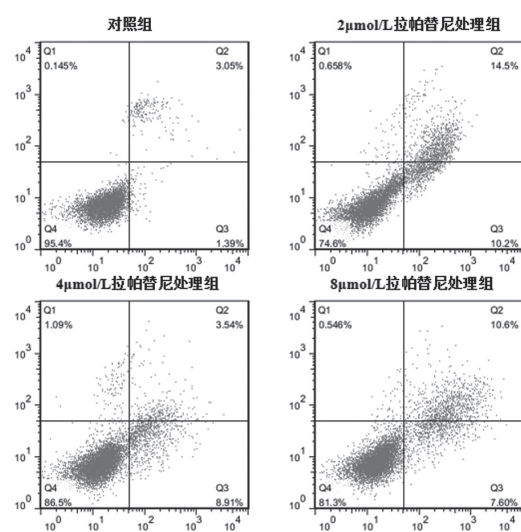


图1 四组流式细胞图

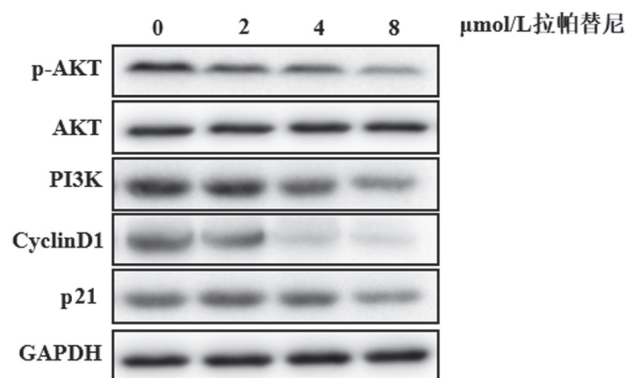


图2 拉帕替尼对 A549 细胞中 PI3K/AKT 信号通路相关蛋白表达量

### 3 讨论

随着肺癌患者的逐年增多,临床上对于肺癌治疗方法的探索至关重要。多项研究发现<sup>[12-14]</sup>,拉帕替尼是 ErbB2 及 ErbB3 蛋白的抑制剂,已推广到多种肿瘤的临床治疗上,特别是乳腺癌,但对于肺癌的治疗报道较少,因此本研究将从理论上证实拉帕替尼对肺癌的抑制作用。

为进一步探讨 ErbB 抑制剂对肺癌细胞的凋亡及细胞周期的影响,本研究采用 ErbB 抑制剂拉帕替尼干预肺癌细胞,首先通过 MTT 实验检测 2, 4, 8  $\mu\text{mol/L}$  的拉帕替尼对 A549 肺癌细胞活力的影响,结果表明 2, 4, 8  $\mu\text{mol/L}$  的拉帕替尼 A549 细胞活力显著低于对照组,说明拉帕替尼能显著的降低 A549 肺癌细胞活力,并有利于后续实验的研究。流式细胞实验结果表明拉帕替尼能显著提高细胞早期及晚期凋亡率,使细胞周期阻滞于 G1 期。陈涛等<sup>[15]</sup>发现,拉帕替尼联合紫杉醇能抑制食管癌细胞 EC109 的增殖和侵袭、阻滞细胞周期、诱导细胞凋亡,本研究与此结果一致。在其他癌细胞的研究中,也得出相似的作用效果<sup>[16]</sup>,说明拉帕替尼能显著的降低 A549 细胞活力,诱导细胞凋亡,阻

滞细胞周期。国内学者研究表明<sup>[17]</sup>:拉帕替尼用于实体瘤中,常联合卡培他滨治疗,药物能抑制表皮生长因子受体 (ErbB1) 与人表皮生长因子受体 2 (ErbB2),均能抑制肿瘤细胞的增殖,其主要作用机制为 ErbB 家族蛋白与其相应配体结合后,其构象发生变化,促进受体二聚化,使受体细胞内的酪氨酸激酶互相靠近,活性上升并发生磷酸化,进而将信号传递给磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3K) / 蛋白激酶 B (AKT)、丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK)、Janus 激酶 / 信号转导与转录激活子 (JAK/STAT) 等下游信号通路,促进癌症的发生发展<sup>[4-5]</sup>。

用拉帕替尼作用 A549 肺癌细胞,检测其对 PI3K/AKT 信号通路相关蛋白表达量的影响,结果表明拉帕替尼能显著下调 A549 肺癌细胞中 PI3K 及 CyclinD1 表达,下调 p21 表达,降低 AKT 的磷酸化水平。刘路等<sup>[22]</sup>报道拉帕替尼通过抑制 PI3K/AKT 信号通路、激活 P38MAPK 信号通路,从而抑制 NB4 细胞增殖、促进 NB4 细胞凋亡,且该过程常伴有 PI3K/AKT 信号通路异常,国外学者研究表明:PI3K/AKT 信号通路是“抗凋亡通路”信号传导途径,能直接参与多种实体瘤的发生、



发展,亦可参与 CyclinD1, p21 等细胞周期蛋白的翻译转录<sup>[18-21]</sup>。

总之,本研究发现 2, 4, 8  $\mu\text{mol/L}$  的拉帕替尼能显著降低 A549 肺癌细胞的增殖活力,诱导细胞凋亡,阻滞细胞于 G1 期,下调 A549 细胞中 CyclinD1 表达,下调 A549 细胞中 p21 表达,提示拉帕替尼通过影响 PI3K/AKT 信号通路能降低 A549 肺癌细胞增殖,促进癌细胞凋亡。此研究为拉帕替尼临床用药治疗肺癌提供了最初的理论依据,为进一步的研究提供了实践支撑。

本研究为体外实验,相较于临床研究,仍属于基础研究,再加上研究时间相对较短,均需要进一步研究与探讨。同时,本研究中对数据进行分析与处理时,存在一定的人为误差,下一步将继续深入进行临床研究,为肺癌患者临床用药提供依据。

#### 参考文献:

- [1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA-A Cancer Journal for Clinicians, 2018, 68(6): 394-424.
- [2] 赵格,高琼,余宗涛,等. 肺癌患者血浆 miR-3151 表达水平与临床病理特征的相关性研究[J]. 现代检验医学杂志, 2020, 35(5): 28-32.  
ZHAO Ge, GAO Qiong, YU Zongtao, et al. Study on the correlation between the expression of miR-3151 in plasma and clinicopathological features in patients with lung cancer [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2020, 35(5): 28-32.
- [3] 丁贤彬,唐文革,曾永胜,等. 2010~2017 年重庆市肺癌发病和死亡趋势变化[J]. 中国肿瘤, 2019, 28(8): 577-582.  
DING Xianbin, TANG Wenge, ZENG Yongsheng, et al. Trend of the incidence and mortality of lung cancer in Chongqing municipality from 2010 to 2017 [J]. China Cancer, 2019, 28(8): 577-582.
- [4] WEE P, WANG Zhixiang. Epidermal growth factor receptor cell proliferation signaling pathways[J]. Cancers (Basel), 2017, 9(5): 52.
- [5] 黄芳玲,彭争荣,陈主初,等. ErbB 家族蛋白与肿瘤放射敏感性的研究进展[J]. 中国医师杂志, 2020, 22(12): 1917-1920, F3.  
HUANG Fangling, PENG Zhengrong, CHEN Zhuchu, et al. Study on the relationship between ErbB family proteins and tumor radiosensitivity [J]. Journal of Chinese Physician, 2020, 22(12): 1917-1920, F3.
- [6] 杨超. 人类表皮生长因子受体 2 抑制剂在膀胱癌靶向治疗中的研究进展[J]. 国际泌尿系统杂志, 2020, 40(6): 1123-1126.  
YANG Chao. Research progress of HER2 inhibitors in targeted therapy of bladder cancer [J]. International Journal of Urology and Nephrology, 2020, 40(6): 1123-1126.
- [7] 张锦锦. 表皮生长因子受体在肿瘤发生、发展中的研究进展[J]. 中国生物制品学杂志, 2018, 31(4): 425-430.  
ZHANG Jinjin. Progress in research on role of epidermal growth factor receptor in tumorigenesis and tumor development [J]. Chinese Journal of Biologicals, 2018, 31(4): 425-430.
- [8] 汪霖. 人类表皮生长因子受体 2 阳性肿瘤靶向药物研究进展[J]. 实用肿瘤学杂志, 2016, 30(3): 266-270.  
WANG Lin. Research progress on targeted drugs of human epidermal growth factor receptor 2 positive tumours [J]. Practical Oncology Journal, 2016, 30(3): 266-270.
- [9] 王生淋,余凤强,林建华. 表皮生长因子受体家族在骨肉瘤中的研究进展[J]. 中华实验外科杂志, 2018, 35(4): 793-798.  
WANG Shenglin, YU Fengqiang, LIN Jianhua. The role of epidermal growth factor receptor family in osteosarcoma [J]. Chinese Journal of Experimental Surgery, 2018, 35(4): 793-798.
- [10] 杨伟斌,刘志毅,曹宽,等. 表皮生长因子受体家族特点及与肿瘤关系的研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2019, 27(2): 346-351.  
YANG Weibin, LIU Zhiyi, CAO Kuan, et al. Research progress on the characteristics of epidermal growth factor receptor family and its relationship with tumors [J]. Journal of Modern Oncology, 2019, 27(2): 346-351.
- [11] 柳韵,冯继锋,焉兆玥. 表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂治疗非小细胞肺癌的耐药机制[J]. 国际肿瘤学杂志, 2015, 42(3): 206-209.  
LIU Yun, FENG Jifeng, YAN Zhaoyue. Research progression on resistance mechanisms of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in non-small cell lung cancer [J]. Journal of International Oncology, 2015, 42(3): 206-209.
- [12] 黄文发,严颖,张如艳,等. 曲妥珠单抗和拉帕替尼在辅助曲妥珠单抗治疗后一线复发的 HER2 阳性晚期乳腺癌治疗中疗效的比较[J]. 肿瘤, 2020, 40(9): 641-649.  
HUANG Wenfa, YAN Ying, ZHANG Ruyan, et al. Efficacy comparison of first-line trastuzumab and lapatinib in HER2-positive advanced breast cancer relapsed from prior adjuvant trastuzumab treatment[J]. Tumor, 2020, 40(9): 641-649.
- [13] 徐婷,陈鹏,郭丹,等. 依维莫司协同拉帕替尼降低 HER2+ 乳腺癌对拉帕替尼耐药[J]. 基因组学与应用生物学, 2020, 39(5): 2411-2417.  
XU Ting, CHEN Peng, GUO Dan, et al. Everolimus synergize with lapatinib reduced the resistance of HER2+ breast cancer to lapatinib[J]. Genomics and Applied Biology, 2020, 39(5): 2411-2417.

- [14] 陈鹏, 徐婷, 郭丹, 等. YAP 蛋白在 HER2 阳性乳腺癌拉帕替尼耐药中的作用 [J]. 第三军医大学学报, 2020, 42(7): 692-698.  
CHEN Peng, XU Ting, GUO Dan, et al. Role of yes-associated protein in resistance of HER2+ breast cancer to lapatinib [J]. Journal of Third Military Medical University, 2020, 42(7): 693-698.
- [15] 陈涛, 李雄伟, 孙晓东. 拉帕替尼和紫杉醇在食管癌细胞中的抗肿瘤活性及其作用机制 [J]. 肿瘤防治研究, 2021, 48(1):19-23.  
CHEN Tao, LI Xiongwei, SUN Xiaodong. Synergistic antitumor activity and mechanism of lapatinib and paclitaxel in esophageal cancer cells [J]. Cancer Research on Prevention and Treatment, 2021, 48(1): 19-23.
- [16] LEE H J, SHIN S, KANG J, et al. HSP90 inhibitor, 17-DMAG, alone and in combination with lapatinib attenuates acquired lapatinib-resistance in ER-positive, HER2-overexpressing breast cancer cell line[J]. Cancers, 2020, 12(9): 2630.
- [17] 豆巧华, 郭晓芳, 朱小飞, 等. 拉帕替尼联合顺铂抗食管鳞癌的作用及机制 [J]. 肿瘤防治研究, 2019, 46(9):766-772.  
DOU Qiaohua, GUO Xiaofang, ZHU Xiaofei, et al. Antitumor efficacy and mechanisms of lapatinib in combination with cisplatin on esophageal squamous cancer cells [J]. Cancer Research on Prevention and Treatment, 2019, 46(9): 766-772.
- [18] MOURA A C, ASSAD D X, AMORIM DOS SANTOS J, et al. Worldwide prevalence of PI3K-AKT-mTOR pathway mutations in head and neck cancer: A systematic review and meta-analysis [J]. Critical Reviews in Oncology Hematology, 2021, 160: 103284.
- [19] BARKER R M, HOLLY J M P, BIERNACKA K M, et al. Mini review: Opposing pathologies in cancer and alzheimer's disease: does the pi3k/akt pathway provide clues[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2020,11:403.
- [20] SHORNING B Y, DASS M S, SMALLEY M J, et al. The PI3K-AKT-mTOR pathway and prostate cancer:at the crossroads of AR,MAPK,and WNT signaling[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2020, 21(12): 57-62.
- [21] 汪蕾华, 庞青, 王学故, 等. 肝癌细胞 PI3K/Akt 信号通路在干扰素 2 $\alpha$  上调 ISG15 表达中的作用 [J]. 中华全科医学, 2021, 19(2):182-185, 269.  
WANG Qianghua, PANG Qing, WANG Xuegu, et al. The role of PI3K/Akt signaling pathway in upregulation of ISG15 induced by interferon 2 $\alpha$  in hepatocellular carcinoma cells [J]. Chinese Journal of General Practice, 2021, 19(2):182-185,269.
- [22] 刘路, 刘北忠, 赵毅, 等. 拉帕替尼通过激活 P38MAPK 信号通路促进 NB4 细胞凋亡 [J]. 中国细胞生物学报, 2017, 39(11):1390-1396.  
LIU Lu, LIU Beizhong, ZHAO Yi, et al. Effects of lapatinib on cell proliferation and apoptosis in NB4 cells[J]. Chinese Journal of Cell Biology, 2017,39(11):1390-1396.

收稿日期: 2021-07-15

修回日期: 2021-09-27

(上接第96页)

- [13] GONG Shipeng, CHEN Yongning, MENG Fanliang, et al. RCC2, a regulator of the RalA signaling pathway, is identified as a novel therapeutic target in cisplatin-resistant ovarian cancer[J]. FASEB Journal, 2019, 33(4): 5350-5365.
- [14] 靳庆娥, 苏建荣. 北京地区汉族女性人群 SYK 基因启动子区 -803A>T(rs290987)单核苷酸多态性与乳腺癌易感性分析 [J]. 现代检验医学杂志, 2018, 33(2):5-7.  
JIN Qing'e, SU Jianrong. Associations of SYK promoter-803A >T(rs290987) single nucleotide polymorphisms with susceptibility to breast cancer of han female population in Beijing area[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2018, 33(2):5-7.
- [15] HUA Tian, LI Yan, LI Xiaofei, et al. Hypermethylation of mismatch repair gene hMSH2 associates with platinum-resistant disease in epithelial ovarian cancer [J]. Clinical Epigenetics, 2019, 11(1): 153.
- [16] 辛毅娟, 史皆然, 杨柳, 等. ICUs 分离的三种重要病原菌的耐药特性与基因型分析 [J]. 现代检验医学杂志, 2015, 30(5):24-27.  
XIN Yijuan, SHI Jieran, YANG Liu, et al. Drug resistance and homological analysis of important clinical bacterial pathogens [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2015, 30(5):24-27.
- [17] 张素仙, 王妍妍, 张琴, 等. 血根碱对紫杉醇耐药卵巢癌 A2780/Taxol 细胞生长及 TGF- $\beta$  1/Smad 通路抑制的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 2018, 38(6):717-720.  
ZHANG Suxian, WANG Yanyan, ZHANG Qin, et al. Sanguinarine inhibited A2780/Taxol cell growth and TGF-beta1/Smad pathway in paclitaxel resistant ovarian cancer [J]. Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine, 2018, 38(6):717-720.
- [18] 王恩平, 杨茜, 尹默, 等. 卵巢癌耐药相关信号通路及因子的研究进展 [J]. 现代妇产科进展, 2017, 26(12):943-946.  
WANG Enping, YANG Qian, YIN Mo, et al. Research progress of drug resistance related signaling pathways and factors in ovarian cancer[J] Progress in Obstetrics and Gynecology, 2017, 26(12):943-946.

收稿日期: 2021-08-01

修回日期: 2021-09-02