

ALK 融合基因阳性肺癌患者全程化管理

郝 帅,何 勇

(第三军医大学大坪医院野战外科研究所呼吸内科,重庆 400042)

[中图法分类号] R734.2

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2017)22-3025-03



何 勇

目前应用于临床的肺癌驱动基因包括表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)突变、间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK)融合基因、ROS1 基因重排及 c-MET 基因扩增等^[1]。其中,ALK 融合基因是指 ALK 基因与棘皮动物微管相关蛋白 4(echinoderm microtubule associated protein-like4, EML4)等基因

发生融合,在肺癌患者中的发生率约为 3%~7%^[2]。近年来,随着针对驱动基因的分子靶向治疗不断进展,以克唑替尼为代表的各种 ALK-酪氨酸激酶抑制剂(ALK-tyrosine kinase inhibitors, ALK-TKIs)不断出现。针对 ALK 融合基因阳性肺癌患者,如何界定 ALK-TKIs 靶向治疗与传统化疗的优劣、ALK-TKIs 的耐药机制及对策、ALK-TKIs 的序贯优化使用、如何获得全程优化治疗结果成为目前治疗中需要认真思考的问题。

1 ALK 阳性非小细胞肺癌(NSCLC)患者一线治疗的优化

1.1 一线使用克唑替尼较传统化疗优势显著 含铂两药联合化疗对晚期 NSCLC 的疗效已达瓶颈,靶向治疗显著提高了患者的无进展生存率(progression-free survival, PFS)。ALK 阳性晚期 NSCLC 患者占比虽少,但是这类患者接受针对性的靶向治疗后其总生存期(overall survival, OS)可以达到 49.4 个月,甚至优于 EGFR 突变阳性晚期 NSCLC 接受 EGFR-TKIs 治疗的效果^[1,3]。因此,不能忽视对晚期 NSCLC 患者 ALK 融合基因的筛选。

克唑替尼是一代 ALK-TKIs,目前已用于 ALK 融合基因阳性晚期或转移性 NSCLC 患者的临床治疗^[4]。PROFILE1007 研究证实 ALK 融合基因阳性的 III b/IV 期 NSCLC 患者,二线使用克唑替尼明显优于标准化疗,克唑替尼的客观缓解率(objective response rate, ORR)为 65.3%,PFS 为 7.7 个月^[5]。PROFILE1014 结果显示克唑替尼一线治疗 ALK 融

合基因阳性的 III b/IV 期 NSCLC 患者 PFS 达到 10.9 个月,明显优于培美曲塞联合铂类的标准化疗方案 7.0 个月的 PFS,尤其是在亚裔人群,克唑替尼治疗组 PFS 达到 13.6 个月,提示亚裔人群更能从克唑替尼治疗中获益。PROFILE1014 研究奠定了克唑替尼一线治疗的首选地位^[6]。在 2016 年美国临床肿瘤学会(ASCO)年会上公布的 PROFILE1029 研究,进一步对比了东亚人群中一线使用克唑替尼与培美曲塞含铂标准化疗方案的疗效。相对于培美曲塞含铂化疗组 6.8 个月的 PFS,克唑替尼组取得了 11.1 个月的 PFS($P<0.01$),ORR 为 88%,进一步肯定了亚裔患者中克唑替尼的一线治疗地位。同时荟萃分析显示,一线使用克唑替尼比二线以后使用有更高的 ORR 和更长的 PFS^[7]。因此,对于 ALK 融合基因阳性的患者应该建议一线使用克唑替尼,而不要先化疗再用克唑替尼进行二线治疗。同时,克唑替尼在中国的慈善赠药计划亦赋予克唑替尼一线治疗更佳的药物经济学优势。

1.2 一线使用克唑替尼可能使脑转移患者获益 脑转移是肺癌常见的转移部位,初诊时脑转移的发生率为 10%左右,而 ALK 融合基因阳性 NSCLC 患者发生脑转移的比例更高,为 15%~35%,且一旦出现脑转移,其生活质量明显下降,预后极差^[8]。PROFILE1014 研究的亚组分析显示,针对 NSCLC 脑转移患者克唑替尼一线治疗较化疗可显著提高颅内疾病控制率(disease control rate, DCR),12 周的颅内病灶 DCR 从 40%提高到 80%($P<0.01$);同时克唑替尼组中位颅内进展时间(time to progression, TTP)比化疗组延长(15.7 个月 vs. 12.5 个月)^[9]。所以,克唑替尼一线治疗可能使 NSCLC 脑转移患者更为获益。

1.3 新一代 ALK-TKIs 为一线治疗提供更多选择 对 ALK 阳性晚期 NSCLC 患者,除了克唑替尼之外,新一代的 ALK-TKIs 也在寻求一线治疗的可能。色瑞替尼(Ceritinib)也是一种新颖的强有力的选择性小分子 ALK-TKIs,已于 2014 年 4 月 29 日在美国获批上市用于治疗 ALK 融合基因阳性、克唑替尼治疗后进展的晚期 NSCLC 患者^[10]。ASCEND-4 研究比较了色瑞替尼和培美曲塞含铂化疗一线治疗 ALK 阳性患者的疗效,结果发现,相较于化疗 8.1 个月的中位 PFS,色瑞替尼的中位 PFS 达到了 16.6 个月,色瑞替尼较化疗下降了 45%的进展风险($P<0.01$)。对于存在脑转移的 NSCLC 患者,色瑞替尼治疗达到了高效、持续的系统缓解及较高的颅内缓解^[11]。

作者简介:郝帅(1987—),在读硕士,主要从事肺癌靶向药物耐药机制的研究。

作者简介:何勇(1972—),教授、主任医师,博士研究生导师。现任第三军医大学大坪医院野战外科研究所呼吸内科主任,中国医师协会呼吸医师分会肺癌工作委员会委员,中华医学会呼吸分会肺癌学组委员,中西医结合学会重庆分会呼吸专委会主任委员,中华医学会重庆分会呼吸专委会副主任委员,中国医师协会重庆呼吸医师分会副会长,中国肺癌防治联盟重庆分联盟常务委员,《Clinical Respiratory Journal》、《重庆医学》杂志编委,《Cancer Letter》等 SCI 杂志评阅人,美国癌症研究协会(AACR)会员。获得国家自然科学基金课题 5 项、863 重大项目分题等课题,在《Clinic Cancer Research》等杂志发表多篇 SCI 论文。

艾乐替尼 (Alectinib) 是另一种新型高度选择性 ALK-TKIs。J-ALEX 研究比较了艾乐替尼 (300 mg, 2 次/天) 和克唑替尼 (250 mg, 2 次/天) 在一线治疗未接受过 ALK-TKIs 治疗的 ALK 阳性 NSCLC 患者的疗效。结果表明相较于克唑替尼 70.2% 的 ORR 和 10.2 个月的中位 PFS, 艾乐替尼的 ORR 达到 85.4%, 在 20.3 个月时仍未达到中位 PFS。同时, 艾乐替尼发生 3~4 级不良事件的比例明显低于克唑替尼 (26.2% vs. 51.9%)^[12]。J-ALEX 研究显示艾乐替尼效果优于克唑替尼、耐受性更好、发生的不良事件少。研究者认为, 艾乐替尼有望成为 ALK 阳性晚期 NSCLC 标准一线治疗方案之一。当然, J-ALEX 研究存在分层因素不平衡、药物剂型等干扰因素, 目前正在进行的全球范围的 ALEX 研究 (NCT02075840), 将对艾乐替尼 (600 mg, 2 次/天) 与克唑替尼 (250 mg, 2 次/天) 在初治晚期 ALK 阳性 NSCLC 中的疗效和安全性给予确定的比较, 其结果值得期待。

另一个 ALK-TKIs—Brigatinib, 目前已被 FDA 授予治疗克唑替尼耐药的 ALK 阳性 NSCLC 患者的突破性药物资格和孤儿药资格。ALTA-1L 研究 (NCT02737501) 已经在进行 Brigatinib 和克唑替尼一线治疗的比较研究^[13]。

随着这些研究的完成, 新一代 ALK-TKIs 很可能不仅应用于克唑替尼耐药后的治疗, 也将在一线治疗中给临床更多的选择。在 ALK-TKIs 一线治疗的选择中, 今后不仅要考虑一线应用某一 ALK-TKIs 后主要的耐药机制, 更要考虑这些耐药发生后二线治疗的可选择性, 综合考虑一线、二线治疗的序贯和优化, 以使患者达到更长的治疗控制和生存时间。

2 ALK-TKIs 的获得性耐药机制

ALK-TKIs 目前应用于临床的主要还是克唑替尼, 与 EGFR-TKIs 耐药不可避免一样, 克唑替尼也难以避免耐药的发生。其耐药机制可分为两类: ALK 通路依赖的耐药突变和其他信号通路的转换 (即信号旁路的激活)^[14]。

ALK 通路依赖的耐药突变: 与 EGFR-TKIs 最主要的耐药机制是 T790M 突变相似, ALK 激酶区突变的点突变如 G1202R、L1196M、G1269A、S1206Y、I1151Tins、L1152R 和 C1156Y 等也会导致 ALK-TKIs 耐药。克唑替尼耐药机制中 ALK 通路依赖的耐药突变约占 20%, 最常见的耐药突变是 L1196M, 不同点突变可以单独出现也可以同时出现^[14-15]。ALK 融合基因拷贝数增加也会导致克唑替尼耐药。耐药突变的多样性使得耐药机制更为复杂, 常规的 ALK 融合基因检测方法如免疫组化、原位杂交等难以明确突变存在与否。因此, 采用更精确、敏感的检测方法如二代测序 (next generation sequencing, NGS) 是发现耐药机制的关键。

另一类耐药是由其他信号旁路的激活所致, 该类型耐药又被称为 ALK 通路非依赖型耐药。旁路活化取代了肿瘤细胞对 ALK 通路的依赖, 导致 ALK-TKIs 不能充分抑制肿瘤细胞生长。这些异常激活的信号通路包括 EGFR、SRC、IGF-1R、HGF、MAPK、KIT 等^[16]。目前体外研究和少数的病例报道显示, 联合使用相关通路的抑制剂可能会恢复对克唑替尼的敏感性。

目前发现色瑞替尼、艾乐替尼、Brigatinib 的主要耐药机制是 ALK 通路依赖的耐药突变, 其耐药机制中依赖 ALK 通路的比例分别为色瑞替尼 54%、艾乐替尼 53%、Brigatinib 71%, 明显高于克唑替尼的 20%。这可能与克唑替尼更多的是一线应用, 而色瑞替尼等二代 ALK-TKIs 更多是二线应用有关。

如果色瑞替尼、艾乐替尼、Brigatinib 在一线应用后发生的耐药也更多地依赖于 ALK 通路, 将是其一线应用的重要优势。另外, 色瑞替尼最常见的耐药突变位点是 G1202R (21%) 和 F1174L/C (17%); 艾乐替尼最常见的耐药突变位点是 G1202R (29%) 和 I1171T/N/S (12%); Brigatinib 最常见的耐药突变位点是 G1202R (43%) 和 E1210K (29%)^[17]。

3 ALK-TKIs 获得性耐药后的治疗策略

3.1 克唑替尼耐药后 NSCLC 进展特点 克唑替尼治疗的 ALK 阳性 NSCLC 患者耐药后更多出现局部进展和缓慢进展, 而全身爆发性进展和快速进展的患者约占所有耐药患者的 5% 左右。Crizotinib Beyond PD (CBPD) 研究证实, PROFILE 1001 和 PROFILE 1005 研究的患者在疾病进展后继续使用克唑替尼, 患者进展 (progressive disease, PD) 后中位生存时间 (median overall survival, mOS) 明显长于停用克唑替尼的患者 (16.4 个月 vs. 3.9 个月, HR=0.27, 95% CI 0.17~0.42, $P<0.01$)^[18]。因此, 在出现缓慢、局部进展时, 持续使用克唑替尼能让患者继续获益, 克唑替尼治疗需要持续, 直至开始新的有效的治疗。

3.2 针对肿瘤进展结合多种方法系统治疗 基于不同的临床进展模式, 结合多种方法系统治疗也值得考虑。对于局部颅内或颅外进展的患者, 局部放疗或者手术治疗能使患者受益; 改变或者增加克唑替尼的剂量可以增加局部转移灶的药物浓度进而延缓进展。尤其是对脑转移的患者, 较高的剂量可以增加克唑替尼对血脑屏障的穿透性, 进而延缓颅脑进展。对于 ALK-TKIs 确实无法继续获益的患者, 可以考虑改为传统的含铂类二联化疗方案; 当然, 二代和三代 ALK-TKIs 的出现使酪氨酸激酶位点突变造成耐药患者的预后有了巨大的改善, 根据耐药基因突变将克唑替尼替换为新一代 ALK-TKIs 的序贯治疗成为目前获得性耐药的主要治疗方法^[16]。

3.3 针对耐药基因突变的全程管理模式 针对 ALK 突变靶点的新一代 ALK-TKIs 研发成为近年来靶向治疗研究的热点。色瑞替尼和艾乐替尼已经获得了 FDA 批准临床应用, Brigatinib 也进入 III 期临床研究, TSR-011、X-396、RXDX-101、CEP-37440 及 Lorlatinib 也都进入临床前期研究阶段^[19]。

目前研究显示, 克唑替尼耐药后二线使用色瑞替尼、艾乐替尼、Brigatinib 的 PFS 分别为 6.9、8.9、13.4 个月, ORR 也分别达到了 56%、50% 和 71%^[20-22]; 克唑替尼耐药后二线使用色瑞替尼和艾乐替尼的 OS 分别达到 49.4 个月^[3] 和 51.1 个月^[23], 后续二代 ALK-TKIs 给克唑替尼耐药患者带来长期生存。因此, NCCN 指南推荐, ALK 融合基因阳性 NSCLC 患者一线使用克唑替尼出现耐药后, 二线可以根据耐药突变选用色瑞替尼或艾乐替尼治疗。

值得注意的是, 几个二代 ALK-TKIs 二线使用后 ORR 和 PFS 的差异可能与其对克唑替尼耐药突变位点是否敏感有关。比如, 色瑞替尼对 L1152P/R、G1123S、I1151Tins、C1156Y/T、F1174L/C、G1202R、L1198F 耐药; 艾乐替尼则对 I1151Tins、I1171T/N、V1180L、G1202R、L1198F 耐药; 而 Brigatinib 目前发现对 S1206Y/C、G1202R、L1198F 耐药; Lorlatinib 仅对 L1198F 耐药^[17, 24-25]。Lorlatinib 是克服目前已知的耐药突变位点最多、敏感性最高的 ALK-TKIs。

研究表明, 在克唑替尼耐药后, 二线序贯使用色瑞替尼或艾乐替尼, 患者的治疗失败时间 (time to failure, TTF) 和 OS 都明显优于单一使用某种 ALK-TKIs^[26]。在当前克唑替尼作

为一线标准选择的情况下,根据基因检测明确耐药突变位点,选择敏感的二线治疗药物色瑞替尼、艾乐替尼、Brigatinib 等,三线则应用 Lorlatinib 等敏感药物,一定能使患者获得更长的 PFS 和 OS。甚至在三代 ALK-TKIs Lorlatinib 发生 L1198F 耐药突变后,一代 ALK-TKIs 可能再次发挥作用^[25]。提示 ALK-TKIs 的耐药是动态演变的过程,不同 ALK-TKIs 耐药突变谱不同,所能克服的耐药突变谱也各异,当使用一种 ALK-TKIs 出现耐药后,及时进行基因检测分析耐药机制,有利于选择有针对性的序贯治疗方案。随着临床研究的开展,二、三代 ALK-TKIs 可能会被应用于一线治疗,耐药发生的机制、序贯治疗对策及疗效如何尚不可知。但可以预见的是,重复活检非常必要,结合分子检测精确了解耐药机制及动态演变,根据基因检测结果有目的地选用 ALK-TKIs 药物是应遵循的原则。在此基础上,综合考虑取得更优 PFS 和 OS 目标、对脑转移的疗效、不同耐药发生的概率、耐药后可选对策、安全性及费用疗效比,以使患者最大程度获益。

4 结 语

精准医学的提出为晚期 NSCLC 患者的治疗带来了新的思路,基于驱动基因的分子靶向治疗已经成为肺癌个体化治疗的成功范例。给予 ALK 融合基因阳性晚期 NSCLC 患者恰当的药物以实现效益最大化、随着耐药动态演变及时进行基因检测、根据耐药机制合理安排各代 ALK-TKIs 序贯治疗,将是 ALK 融合基因阳性肺癌患者全程化管理的最优模式。ALK 融合基因阳性 NSCLC 患者治疗中 ALK-TKIs 的完美接力,为实现 NSCLC“慢性病化”提供了很大可能。

参考文献

- [1] Kris MG, Johnson BE, Berry LD, et al. Using multiplexed assays of oncogenic drivers in lung cancers to select targeted drugs[J]. JAMA, 2014, 311(19): 1998-2006.
- [2] Horn L, Pao W. EML4-ALK: honing in on a new target in non-small-cell lung cancer[J]. J Clin Oncol, 2009, 27(26): 4232-4235.
- [3] Gainor JF, Tan DS, De Pas T, et al. Progression-Free and overall survival in ALK-Positive NSCLC patients treated with sequential crizotinib and ceritinib[J]. Clin Cancer Res, 2015, 21(12): 2745-2752.
- [4] Blackhall F, Cappuzzo F. Crizotinib: from discovery to accelerated development to front-line treatment[J]. Ann Oncol, 2016, 27(Suppl 3): S35-41.
- [5] Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer[J]. N Engl J Med, 2013, 368(25): 2385-2394.
- [6] Solomon BJ, Mok T, Kim DW, et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer[J]. N Engl J Med, 2014, 371(23): 2167-2177.
- [7] Hu H, Qing Lin W, Zhu Q, et al. Is there a benefit of first- or second-line crizotinib in locally advanced or metastatic anaplastic lymphoma kinase-positive non-small cell lung cancer? a meta-analysis[J]. Oncotarget, 2016, 7(49): 81090-81098.
- [8] Guérin A, Sasane M, Zhang J, et al. Brain metastases in patients with ALK+ non-small cell lung cancer: clinical symptoms, treatment patterns and economic burden[J]. J Med Econ, 2015, 18(4): 312-322.
- [9] Solomon BJ, Cappuzzo F, Felip E, et al. Intracranial efficacy of crizotinib versus chemotherapy in patients with advanced ALK-Positive Non-Small-Cell lung cancer: results from PROFILE 1014[J]. J Clin Oncol, 2016, 34(24): 2858-2865.
- [10] Khozin S, Blumenthal GM, Zhang L, et al. FDA approval: ceritinib for the treatment of metastatic anaplastic lymphoma kinase-positive non-small cell lung cancer[J]. Clin Cancer Res, 2015, 21(11): 2436-2439.
- [11] Soria JC, Tan DS, Chiari R, et al. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study[J]. Lancet, 2017, 389(10202): 917-929.
- [12] Avrillon V, Pérol M. Alectinib for treatment of ALK-positive non-small-cell lung cancer[J]. Future Oncol, 2017, 13(4): 321-335.
- [13] Sullivan I, Planchard D. Editorial on the article entitled "brigatinib efficacy and safety in patients with anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive non-small cell lung cancer in a phase I/II trial"[J]. J Thorac Dis, 2016, 8(10): E1287-1292.
- [14] Matikas A, Kentepozidis N, Georgoulas V, et al. Management of resistance to crizotinib in anaplastic lymphoma Kinase-Positive Non-Small-cell lung cancer[J]. Clin Lung Cancer, 2016, 17(6): 474-482.
- [15] Camidge DR, Doebele RC. Treating ALK-positive lung cancer—early successes and future challenges[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2012, 9(5): 268-277.
- [16] Camidge DR, Pao W, Sequist LV. Acquired resistance to TKIs in solid tumours: learning from lung cancer[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2014, 11(8): 473-481.
- [17] Gainor JF, Dardaei L, Yoda S, et al. Molecular mechanisms of resistance to first- and Second-Generation ALK inhibitors in ALK-Rearranged lung cancer[J]. Cancer Discov, 2016, 6(10): 1118-1133.
- [18] Ou SH, Jänne PA, Bartlett CH, et al. Clinical benefit of continuing ALK inhibition with crizotinib beyond initial disease progression in patients with advanced ALK-positive NSCLC[J]. Ann Oncol, 2014, 25(2): 415-422.
- [19] Pall G. The next-generation ALK inhibitors[J]. Curr Opin Oncol, 2015, 27(2): 118-124.
- [20] Kim DW, Mehra R, Tan DS, et al. Activity and safety of ceritinib in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-1): updated results from the multicentre, open-label, phase 1 trial[J]. Lancet Oncol, 2016, 17(4): 452-463.
- [21] Ou SH, Ahn JS, De Petris L, et al. Alectinib in Crizotinib-Refractory ALK-Rearranged Non-Small-Cell lung cancer: a phase II global study[J]. J Clin Oncol, 2016, 34(7): 661-668.

相关性肠炎、新生儿黄疸中已取得了良好的效果。笔者前期研究也表明,酪酸梭菌能够上调应激小鼠肠道上皮细胞 occludin,zo-1,claudin-1 的表达,改善小鼠肠道屏障功能^[14]。本研究中,为了模仿临床患者的脱敏治疗,给予了过敏小鼠 SIT 治疗。而单独给予 SIT 治疗改善了过敏小鼠的上皮屏障功能和过敏反应,单独使用酪酸梭菌或者丁酸钠也是如此。但给予过敏小鼠 SIT 和酪酸梭菌或者 SIT 和丁酸钠联合治疗,肠道 Trek1 蛋白的表达显著上调,并且明显修复了肠道屏障功能,同时 SIT 抑制肠道过敏反应也显著增强。为了解酪酸梭菌或者丁酸钠改善肠道屏障和过敏反应的作用是否是通过上调 Trek1 实现的,在联合治疗中加入了 Trek1 的抑制剂 spadin,发现抑制过敏反应和改善肠道屏障功能的作用被拮抗了,这个现象提示 Trek1 是酪酸梭菌治疗的作用靶点,酪酸梭菌可通过提高 Trek1 的表达显著降低肠道上皮屏障的通透性,进而改善过敏反应。

综上所述,小鼠肠道上皮细胞表达 Trek1,抑制 Trek1 的表达会导致肠道上皮屏障障碍。暴露于过敏介质会抑制上皮细胞 Trek1 的表达。酪酸梭菌辅助 SIT 治疗能够上调肠道上皮细胞 Trek1 的表达,最终修复受损的肠道屏障功能,并且抑制肠道过敏反应。这对食物过敏的益生菌治疗提供了有力的依据,开拓了新的思路。

参考文献

[1] Groschwitz KR, Hogan SP. Intestinal barrier function: molecular regulation and disease pathogenesis[J]. J Allergy Clin Immunol,2009,124(1):3-20.

[2] Weber CR. Dynamic properties of the tight junction barrier[J]. Ann N Y Acad Sci,2012,1257(1):77-84.

[3] Roan E, Waters CM, Teng B, et al. The 2-pore domain potassium channel TREK-1 regulates stretch-induced detachment of alveolar epithelial cells[J]. PLoS One,2014,9(2):e89429.

[4] Hund TJ, Snyder JS, Wu X, et al. beta(IV)-Spectrin regulates TREK-1 membrane targeting in the heart[J]. Cardiovasc Res,2014,102(1):166-175.

[5] Gil V, Gallego D, Moha OMH, et al. Relative contribution of SKCa and TREK1 channels in purinergic and nitrergic

neuromuscular transmission in the rat colon[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol,2012,303(3):G412-423.

[6] Bittner S, Ruck T, Schuhmann MK, et al. Endothelial TWIK-related potassium channel-1 (TREK1) regulates immune-cell trafficking into the CNS[J]. Nat Med,2013,19(9):1161-1165.

[7] 王玉玉,郑鹏远,陈东晖,等. 双歧杆菌、酪酸梭菌及谷氨酰胺对慢性应激模型小鼠肠黏膜屏障的影响[D]. 郑州大学学报,2014.

[8] Liu ZQ, Wu Y, Song JP, et al. Tolerogenic CX3CR1+ B cells suppress food allergy-induced intestinal inflammation in mice[J]. Allergy,2013,68(10):1241-1248.

[9] Zhang HP, Wu Y, Liu J, et al. TSP1-producing B cells show immune regulatory property and suppress allergy-related mucosal inflammation[J]. Sci Rep,2013,3:3345.

[10] Yang PC, Jury J, Soderholm JD, et al. Chronic psychological stress in rats induces intestinal sensitization to luminal antigens[J]. Am J Pathol,2006,168(1):104-114.

[11] La JH, Gebhart GF. Colitis decreases mechanosensitive K2P channel expression and function in mouse colon sensory neurons[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol,2011,301(1):G165-174.

[12] Fischer A, Gluth M, Pape UF, et al. Adalimumab prevents barrier dysfunction and antagonizes distinct effects of TNF-alpha on tight junction proteins and signaling pathways in intestinal epithelial cells[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol,2013,304(11):G970-979.

[13] Colgan SP, Resnick MB, Parkos CA, et al. IL-4 directly modulates function of a model human intestinal epithelium[J]. J Immunol,1994,153(5):2122-2129.

[14] 陈东晖,于泳,刘志强,等. 酪酸杆菌联合谷氨酰胺对应激小鼠肠道紧密连接蛋白表达的影响[J]. 中华消化杂志,2014,34(8):544-549.

(收稿日期:2016-12-18 修回日期:2017-03-06)

(上接第 3027 页)

[22] Gettinger SN, Bazhenova LA, Langer CJ, et al. Activity and safety of brigatinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer and other malignancies:a single-arm,open-label,phase 1/2 trial[J]. Lancet Oncol,2016,17(12):1683-1696.

[23] Watanabe S, Hayashi H, Okamoto K, et al. Progression-Free and overall survival of patients with ALK Rearrangement-Positive Non-Small cell lung cancer treated sequentially with crizotinib and alectinib [J]. Clin Lung Cancer,2016,17(6):528-534.

[24] Bayliss R, Choi J, Fennell DA, et al. Molecular mecha-

nisms that underpin EML4-ALK driven cancers and their response to targeted drugs[J]. Cell Mol Life Sci,2016,73(6):1209-1224.

[25] Shaw AT, Friboulet L, Leshchiner I, et al. Resensitization to crizotinib by the lorlatinib ALK resistance mutation L1198F[J]. N Engl J Med,2016,374(1):54-61.

[26] Ito K, Hataji O, Kobayashi H, et al. Sequential therapy with crizotinib and alectinib in ALK-Rearranged Non-Small cell lung Cancer-A multicenter retrospective study [J]. J Thorac Oncol,2017,12(2):390-396.

(收稿日期:2017-02-18 修回日期:2017-04-23)