

· 综述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.17.023

PI3K/AKT 信号通路与 EGFR-TKIs 治疗 NSCLC 耐药的相关性研究进展

李 静 综述, 朱 冰[△] 审校

(重庆医科大学附属第二医院胸心外科 400010)

[摘要] 肺癌的发病率和死亡率在全球范围内整体呈上升趋势,其中非小细胞肺癌(NSCLC)的发病率占肺癌发病率的大部分。以表皮生长因子受体(EGFR)为靶点的小分子酪氨酸激酶抑制剂(TKI)对于 EGFR 具有 TKIs 敏感突变的 NSCLC 患者的客观缓解率可达 70% 以上,明显高于传统化疗。然而,近乎所有患者不可避免地会产生耐药。本文就对 PI3K/Akt 信号通路在 EGFR-TKIs 耐药性的研究进展作一综述。

[关键词] PI3K/Akt; EGFR-TKIs; 靶向治疗; 癌, 非小细胞肺; 药物耐受性

[中图分类号] R734.2

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2018)17-2340-04

肺癌的发病率和死亡率在全球范围内整体呈上升趋势,其中 NSCLC 的发病率约占肺癌发病率的 85%^[1-2],包括鳞癌、腺癌、大细胞性肺癌等^[3]。多于一半的 NSCLC 患者被发现时已属晚期,因此系统治疗对于 NSCLC 患者来说尤其重要。近年来,以表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)为靶点的酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI)对于 EGFR 具有 TKI 敏感突变(19 外显子缺失突变及 21 外显子 L858R 点突变)的 NSCLC 患者的客观缓解率达 70% 以上,明显高于传统化疗。然而,临床数据反馈经 TKIs 治疗后,几乎所有患者不可避免地会产生耐药^[4]。其主要机制包括 EGFR 二次突变、c-Met 扩增^[5]、PTEN 表达降低^[6]、胰岛素生长因子受体结合蛋白缺失^[7]等。然而仍有部分患者的获得性耐药的原因仍未可知。最近研究发现 PI3K/Akt 信号通路在 EGFR-TKIs 产生耐药性中也发挥重要作用。

PI3K/Akt 信号通路对细胞的增殖和生存起重要作用,该通路某些成分的突变导致的功能的获得或缺失会引起细胞转化。研究表明,PI3K/Akt 这条信号通路贯穿于 NSCLC 的发生发展过程,活化的 PI3K/Akt 通路通过激活下游多种信号转导而促进肿瘤进展。近期研究发现,肿瘤细胞对 EGFR-TKIs 产生的多种耐药性都与 PI3K/Akt 信号通路的激活紧密相关,因此研究 PI3K/Akt 信号通路在 NSCLC 对 EGFR-TKIs 产生耐药的过程中如何发挥作用或能为解决耐药性问题提供新思路^[8]。本文就对 PI3K/Akt 信号通路在 EGFR-TKIs 耐药性的研究作一综述。

1 膜蛋白与 EGFR-TKIs 的耐药

1.1 腺苷酸转移酶(Adenine nucleotide translocase, ANT)

ANT 属于真核细胞线粒体内膜上转运蛋白家族的成员,其作为代谢物载体参与线粒体的各种代谢活动。ANT 在线粒体内膜上分布最丰富,约为细

胞线粒体总蛋白的 1%~10%,其功能主要是催化细胞质中 ADP 和线粒体内 ATP 进行跨膜交换^[9]。

ANT 也与 BCL2 家族蛋白相互作用,调节线粒体膜渗透性及由线粒体介导的细胞凋亡。人类细胞中发现有 4 种 ANT 异构体,分别编号为 ANT1、ANT2、ANT3、ANT4。ANT 的表达与细胞、组织及细胞、组织的分化发育状态有关。具体来说,ANT3 几乎低表达于所有细胞且与氧化磷酸化有关。ANT1 大量表达于分化末期细胞。相反地,ANT2 高表达于生长增殖能力很强的未分化细胞,如淋巴细胞、肝肾细胞等。并且 ANT2 在几种特殊人类肿瘤中高表达于 ANT1。应当注意的是 ANT1 和 ANT3 扮演前凋亡信号角色,而 ANT2 通过抑制线粒体膜通透性途径扮演抗凋亡信号角色。更近一步说,ANT2 无论在有氧还是厌氧情况下都能促进肿瘤细胞进行糖酵解。这些观察结果表明 ANT2 是一种致癌分子。持续沉默 ANT2 会导致线粒体膜电位增加及肿瘤细胞的化疗增敏。之前研究结果表明,在肝癌和乳腺癌中,经由短发卡 RNA 敲除 ANT2 后具有抗肿瘤效应。

JANG 等^[10]发现在 NSCLC 细胞系中,ANT2 低表达于 EGFR-TKIs 敏感细胞中,而高表达于对 EGFR-TKIs 耐药的 H1975 和 HCC827/GR 细胞中。进一步研究发现利用 ANT2 短发卡 RNA 敲除 ANT2 基因后可以下调 miR-221 和 miR-222,恢复 PTEN 表达,下调 PI3K/AKT 途径,抑制热休克蛋白 90 (HSP90)的表达,增加肿瘤细胞对 EGFR-TKIs 的敏感性。临床试验中,利用 HSP90 抑制剂使 EGFR-TKIs 对 NSCLC 致敏也表现出了令人满意的效果。

1.2 整合素(integrin)

整合素是细胞黏附分子中一类重要的细胞表面受体家族,由 α 和 β 两个亚基组成的跨膜异二聚体, α 和 β 亚基均由长的胞外区、跨膜区和短的胞内区组成,主要介导信息从细胞外基质向细胞内传递,调控细胞与细胞外基质的黏附和细胞间的

黏附,并参与调控细胞的增殖、分化、伸展与迁移等。因此整合素的信息传递在促进肿瘤细胞失控制性生长、肿瘤细胞的去分化与远处转移中发挥重要作用。整合素是最重要的黏附分子之一,已有数据表明它与肿瘤细胞耐药^[11]。

DENG 等^[12-13]发现整合蛋白 $\beta 1$ 能够抑制吉非替尼诱导的 PC9/G 细胞凋亡。并且整合蛋白在 PC9/G 细胞内大量表达,而将整合蛋白敲除后,会恢复 PC9/G 细胞对吉非替尼的敏感性。这些结果表明整合蛋白能够促进 EGFR 靶向药物耐药的发展。并且,由整合素基质锚定介导的最重要的下游信号通路是 PI3K/AKT 途径和丝裂原活化蛋白激酶途径。它们在肿瘤的发生和化疗药物耐受性的产生具有重要作用。这些结果表明以整合蛋白 $\beta 1$ 为研究目标或许可以找到克服 NSCLC 对 EGFR-TKIs 耐药的方法,但这仍需更多的实验及临床数据的支持。

2 激酶类

2.1 Anexelekto (AXL) AXL 激酶是酪氨酸激酶受体家族成员的一份子,并与 EGFR 共享下游信号通路,如 PI3K/AKT 途径和 MAPK/ERK 途径。AXL 激酶能介导许多肿瘤耐药的产生,例如,HER2 阳性的乳腺癌细胞对拉帕替尼的耐药,头颈癌细胞对埃罗替尼的耐药,慢性粒细胞性白血病细胞对尼罗替尼的耐药等。研究显示,对 EGFR-TKI 初始反应良好的患者,约有 19% 的患者 AKL 激酶表达水平会升高,并最终会产生耐药。TIAN 等^[14]发现 AXL 激酶在对吉非替尼耐药的 PC9GR 细胞中的表达水平比对照组的 PC9 细胞的表达水平要高。并且通过 AXL 抑制剂或其他特殊方法抑制 AXL 激酶的表达后,其下游信号通路 AKT 和 ERK 的磷酸化水平会相应升高。分析表明 AXL 激酶介导的 NSCLC 对 EGFR-TKI 的耐药是通过 PI3K/AKT 和 MAPK/ERK1/2 的途径激活来实现的。这与给 NSCLC 使用 AUY92 能有效克服 AXL 介导的 EGFR-TKI 耐药的的结果一致。当然这还需要更多的临床研究来探究 AXL 在 NSCLC 对 EGFR-TKI 耐药中的作用。

2.2 PAKs (p-21 活化激酶) PAKs 相对分子质量为 21×10^3 是 Rho 家族的小 GTP 酶;哺乳动物中 PAK 有 6 种,可分成第 1 组 PAKs (包括 PAK1 ~ 3) 和第 2 组 PAKs (包括 PAK 4~6)。第 1 个被鉴定并且被研究最多的 PAK 家族成员为 PAK1 (p-21 活化激酶 1),PAK 的效应蛋白是 Rac 和 Cdc42,与细胞形成、运动、生存和增殖紧密相关;并且,PKA1 在肿瘤的发生发展过程中,也发挥着重要的作用^[15]。髓样细胞白血病-1 (myeoid cell leukemin-1, Mcl-1) 基因在细胞的生存中起着重要的作用,其他抗凋亡分子在 Mcl-1 缺失的情况下会失去作用。WU 等^[16]发现由 PI3K/AKT/C/EBP-b/miR-145 级联反应产生的 PAK1 能够持续激活 PI3K/AKT 信号通路,进而增加

Mcl-1 的表达,从而导致吉非替尼耐药的发生。当吉非替尼联用 PI3K 抑制剂 LY294002 或联用 AKT 抑制剂哌立福辛时,能够克服 PC9GR 细胞或 PAK1 高表达的 PC9 细胞的耐药。并且在裸鼠 PC9GR 细胞系移植瘤或 PAK1 高表达的 PC9 细胞系移植瘤模型中,使用吉非替尼连用 AKT 抑制剂或 PAK1 抑制剂时,上述两种细胞的生长被完全抑制。

3 核苷酸

3.1 长链非编码 RNA (lncRNAs) lncRNAs 通常是指一组长度超过 200 个核苷酸而不编码蛋白质的核苷酸,它们的作用是调节分子基因和细胞进程,如细胞凋亡,肿瘤的侵入、迁移、远处转移及耐药的产生等。各种研究表明 lncRNAs 包括 UCA1、HOTAIR、H19、CUDR、AK126698 和 MALAT1,与化疗和 EGFR-TKIs 耐药相关。PAN 等^[17]发现在 NSCLC 细胞系中,BC087858 在 TKIs 获得性耐药的细胞 (H1975, PC9/R and PC9/G2) 的表达水平比原发性耐药的 (H23 和 H460) 要高。并且 BC087858 mRNA 水平在已经形成 EGFR-TKIs 耐药的患者体内比还没接受 TKIs 治疗的患者体内明显要高。当统计无进展生存期 (PFS) 的时候,BC087858 高表达的人群的预后明显比低表达的人群要差。进一步研究发现,BC087858 通过上调 Snail 和 ZEB1 来激活 PI3K/AKT、MEK/ERK 及 EMT 通路。并且下调 BC087858 表达会部分减少 PC9/R 和 PC9/G2 细胞对吉非替尼的耐药。同时在离体实验中,敲除 BC087858 后,也会部分恢复 PC9/R 和 PC9/G2 对吉非替尼的敏感性。

3.2 小分子核糖核酸 (miRNAs)-21 miRNAs 是一类长度约 19~22 个核苷酸的单链非编码 RNA,它能够与靶基因 mRNA 3'UTR 区同源结合,抑制 mRNA 翻译或使 mRNA 降解。miRNAs 参与调节多种重要的细胞功能,如细胞分化、增殖、凋亡及肿瘤发生等。miR-21 是一种原癌 miRNAs,在大多数肿瘤中都有表达。miR-21 可通过抑制多种靶基因,来调控细胞增殖、转移、侵袭、凋亡及耐药性的产生。LI 等^[18]发现,相较于对 EGFR-TKIs 敏感的 PC9 细胞系,miR-21 在对 EGFR-TKIs 耐药的 PC9'R 细胞系中呈现过表达状态。PTEN 和 PDCD4 在 PC9'R 表达减少,且 PI3K/Akt 信号通路激活。而 miR-21 抑制剂能够抑制 PC9'R 细胞系的增殖,并同时诱导其凋亡。同时 miR-21 抑制剂能够上调 PTEN 和 PDCD4 的表达及抑制 PI3K/Akt 信号通路的活化。并且这些结果在 PC9'R 移植瘤治疗的过程中得到了再一次证实。上述结果说明 miR-21 与 NSCLC 对 EGFR-TKIs 产生耐药密切相关。

3.3 miR-223 胰岛素样生长因子 1 (IGF1R) 是 miR-223 的靶向受体,上调 miR-223 的表达会导致 IGF1R 的表达受抑制。在 NSCLC 中,IGF1R 是酪氨酸激酶的重要受体,并且 IGF1R 也是 Akt 的上游调

节受体。HAN 等^[19]通过实验发现,相比于 PC9 细胞,miR-223 在 PC9/ER 细胞中的表达水平下降 88%。而在 HCC827/ER 中,miR-223 的表达水平则是 HCC827 细胞中的 1.5 倍。并且 IGF1R mRNA 在 PC9/ER 细胞中的表达水平也是大量增加。在 PC9/ER 细胞中,通过病毒载体转导的 miR-223 过表达会抑制 IGF1R/PI3K/Akt 信号通路,并会部分逆转 PC9/ER 细胞对埃罗替尼的耐受性。此外,miR-223 介导的 IGF1R 或 Akt 的磷酸化能够被 IGF1R 激动剂消除,这也表明了 miR-223 介导的 IGF1R mRNA 及蛋白质表达水平的下调会导致 IGF1R/PI3K/Akt/mTOR 信号通路的抑制。这些结果证明 miR-223 表达水平的下调会激活 PC9/ER 细胞中的 IGF1R/PI3K/Akt 信号通路,进而导致 PC9/ER 细胞对埃罗替尼耐药性的产生。在裸鼠移植实验中,经慢病毒转导的过表达 miR-223 同样会抑制 IGF1R/PI3K/Akt 信号通路并部分逆反 PC9/ER 细胞对埃罗替尼的耐药性。

4 胞吐调节蛋白 SCRNI

SCRNI 是分泌素家族中的一员,其相对分子量约 50×10^3 ,是存在于多种正常组织器官中的溶质蛋白,其功能是参与胞吐的调节。这种蛋白在各种恶性肿瘤如胃癌、前列腺癌、结直肠癌等中的表达都有上调^[20]。KIM 等^[21]观察到 SCRNI 在 NSCLC 的 PC9、NCI-1975、NCI-H1650 细胞系接受 EGFR-TKIs 治疗耐药后的表达在呈现上调状态,并且在抑制 SCRNI 的表达后,这些耐药细胞株对 FGFR-TKIs 的敏感性得到恢复。这种结果在裸鼠移植瘤实验中同样得到了证实。

5 中医药

中医药治疗肿瘤历史悠久,其具有毒性小、安全有效、多靶点等优点,伴随着 EGFR-TKIs 在 NSCLC 治疗中越来越多的应用,寻找 EGFR-TKIs 药物获得性耐药的制剂正受到越来越多的关注^[22]。

5.1 蟾毒灵 蟾毒灵是中药蟾皮的主要活性成分之一,具有较好的抗肿瘤活性。研究结果显示,蟾毒灵可以下调 EGFR 和 cMet 的磷酸化水平,阻断下游的 PI3K/AKT 信号通路的激活来逆转吉非替尼耐药达到增强吉非替尼的抗癌作用。康小红等^[23]发现在外源性和内源性肝细胞生长因子 (hepatocyte growth factor, HGF) 存在的情况下,阿法替尼均不能显著抑制 H1975 肺癌细胞增殖,而阿法替尼加用蟾毒灵后却能显著抑制肿瘤细胞生长,与单用阿法替尼或单用蟾毒灵相比,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。Transwell 实验结果也显示,阿法替尼与蟾毒灵联合使用后,可明显抑制 H1975 肺癌细胞的侵袭能力,与单用阿法替尼或蟾毒灵相比,差异有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。蛋白质印迹结果显示,在 HGF 的刺激下,阿法替尼能够抑制 EGFR 活化,抑制 p-EGFR 蛋白的表达,但并

不能阻止 p-cMet 蛋白的表达而阻断 EGFR 下游 PI3K/AKT 和 MAPK/ERK 信号通路的激活;但阿法替尼合用蟾毒灵能显著抑制 p-EGFR、p-cMet、p-AKT、p-ERK 蛋白的表达。这表明蟾毒灵可能经抑制 cMet/PI3K/AKT 和 cMe/MAPK/ERK 信号通路而逆转 HGF 诱导的 H1975 肺癌细胞对阿法替尼的耐药。在临床实验中蟾毒灵是否也有这样的作用,还需进一步探讨^[23-24]。

5.2 告达庭 告达庭是中药白首乌中的一种 C21 甾体苷元,研究发现它具备较好的抗肿瘤活性。范方田等^[25]发现吉非替尼合用告达庭对外源性 HGF 诱导的 PC-9 获得性耐药有较好的逆转效应,其抑制增殖作用明显强于各单药组。研究发现,告达庭能通过抑制 Met/PI3K/Akt 通路从而恢复 PC-9 细胞对吉非替尼的敏感性。实验结果表明,告达庭对 EGFR 磷酸化水平无显著影响,但能抑制 Met 和 PI3k/Akt 磷酸化水平;吉非替尼合用告达庭能同时显著抑制 EGFR、HGF-Met 信号通路,这表明告达庭通过抑制 Met/PI3K/AKT 通路从而发挥逆转肿瘤细胞的耐药效应^[25]。但告达庭的这种逆转耐药的效应还需体外实验和大量的临床研究进一步证实。

6 总 结

肺癌作为临床最常见的恶性肿瘤之一,发病率和病死率在全球范围内整体呈上升趋势。以吉非替尼为代表的 EGFR-TKIs 对 EGFR 具有 TKIs 敏感突变的 NSCLC 的客观缓解率明显高于传统化疗。然而近乎所有的患者用药后都会不可避免的产生耐药,而产生耐药的机制至今尚不完全清楚。PI3K/AKT 信号通路与肺癌产生耐药的关系密切,阐明 PI3K/AKT 信号通路与肺癌耐药的关系或为肿瘤耐药的治疗指明新的方向。然而国内外关于 PI3K/AKT 信号通路与肺癌耐药的研究证据尚不足,仍需临床科研工作者再接再厉。

参考文献

- [1] COCO S, TRUINI A, ALAMA A, et al. Afatinib resistance in non-small cell lung cancer involves the PI3K/AKT and MAPK/ERK signalling pathways and epithelial-to-mesenchymal transition[J]. *Target Oncol*, 2015, 10(3): 393-404.
- [2] SIN T K, WANG F F, MENG F, et al. Implications of MicroRNAs in the treatment of Gefitinib-Resistant Non-Small cell lung cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(2): 237.
- [3] 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.
- [4] 邓立力, 邓洪滨, 韩红霞, 等. PI3K/Akt 通路在 EGFR/KRAS 不同遗传背景 NSCLC 细胞对 TRAIL 敏感性中

- 的作用[J]. 中国肿瘤, 2016, 25(1): 70-75.
- [5] 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.
- [6] ASHKTORAB H, BIDKHORI G, MOEINI A. Modeling of tumor progression in NSCLC and intrinsic resistance to TKI in loss of PTEN expression[J]. PLoS One, 2012, 7(10): e48004.
- [7] GUIX M, FABER A C, WANG S E, et al. Acquired resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors in cancer cells is mediated by loss of IGF-binding proteins[J]. Journal of Clinical Investigation, 2008, 118(7): 2609-2619.
- [8] 刘姣, 李明春. PI3K/Akt 通路及表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂产生耐药性的关系研究进展[J]. 中国药理学通报, 2013, 29(12): 1648-1650.
- [9] 李冰玥, 朱冬发, 邱锡尔, 等. 三疣梭子蟹腺苷酸转移酶 (ANT) 基因的克隆与分析[J]. 生物技术通报, 2016, 32(5): 124-130.
- [10] JANG J Y, KIM Y G, NAM S J, et al. Targeting adenine nucleotide translocase-2 (ANT2) to overcome resistance to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor in Non-Small cell lung cancer[J]. Mol Cancer Ther, 2016, 15(6): 1387-1396.
- [11] BAI J, ZHONG X, TANG H. Effect of Integrin alpha5beta1-mediated ERK signal pathway on proliferation and migration of A549 cells[J]. Zhongguo Fei Ai Za Zhi, 2011, 14(7): 568-74.
- [12] DENG Q F, SU B, ZHAO Y M, et al. Integrin beta 1-mediated acquired gefitinib resistance in non-small cell lung cancer cells occurs via the phosphoinositide 3-kinase-dependent pathway[J]. Oncol Lett, 2016, 11(1, B): 535-542.
- [13] DENG Q F, SU B O, ZHAO Y M, et al. Integrin beta 1-mediated acquired gefitinib resistance in non-small cell lung cancer cells occurs via the phosphoinositide 3-kinase-dependent pathway[J]. Oncol Lett, 2016, 11(1): 535-542.
- [14] TIAN Y, ZHANG Z, MIAO L, et al. Anexelektro (AXL) increases resistance to EGFR-TKI and activation of AKT and ERK1/2 in Non-Small cell lung cancer cells[J]. Oncol Res, 2016, 24(5): 295-303.
- [15] 周晓华, 陈小伍. PAK1 在结直肠癌增长和转移中的作用[J]. 广东医学, 2012, 33(3): 425-427.
- [16] WU D W, WU T C, CHEN C Y, et al. PAK1 is a novel therapeutic target in tyrosine kinase Inhibitor-Resistant lung adenocarcinoma activated by the PI3K/AKT signaling regardless of EGFR mutation[J]. Clin Cancer Res, 2016, 22(21): 5370-5382.
- [17] PAN H, JIANG T, CHENG N, et al. Long non-coding RNA BC087858 induces non-T790M mutation acquired resistance to EGFR-TKIs by activating PI3K/AKT and MEK/ERK pathways and EMT in non-small-cell lung cancer[J]. Oncotarget, 2016, 7(31): 49948-49960.
- [18] 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.
- [19] HAN J, ZHAO F Y, ZHANG J, et al. miR-223 reverses the resistance of EGFR-TKIs through IGF1R/PI3K/Akt signaling pathway[J]. Int J Oncol, 2016, 48(5): 1855-1867.
- [20] 朱元庆, 樊军卫, 任雷, 等. 胞吐作用调节蛋白 SCRNI 在结肠癌中的表达及意义[J]. 中国现代普通外科进展, 2013, 16(6): 432-437.
- [21] KIM N, CHO A, WATANABE H, et al. Integrated genomic approaches identify upregulation of SCRNI as a novel mechanism associated with acquired resistance to erlotinib in PC9 cells harboring oncogenic EGFR mutation[J]. Oncotarget, 2016, 7(12): 13797-13809.
- [22] 蔡鹏涛, 吴志强, 郭会, 等. 中药抑制非小细胞肺癌 PI3K/Akt/mTOR 信号通路克服 EGFR-TKIs 获得性耐药研究进展[J]. 中草药, 2015, 46(12): 1849-1852.
- [23] 康小红, 路平, 崔艳慧, 等. 蟾毒灵对肝细胞生长因子诱导阿法替尼耐药的逆转作用[J]. 中华肿瘤杂志, 2015, 37(7): 490-496.
- [24] KANG X H, XU Z Y, GONG Y B, et al. Bufalin reverses HGF-Induced resistance to EGFR-TKIs in EGFR mutant lung cancer cells via blockage of Met/PI3k/Akt pathway and induction of apoptosis[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2013(10): 243859.
- [25] 范方田, 卞庆亚, 吴红雁. 告达庭联合吉非替尼逆转 HGF 诱导的非小细胞肺癌对 EGFR-TKI 的获得性耐药研究[J]. 中国生化药物杂志, 2016, 36(6): 56-59.

(收稿日期: 2017-12-17 修回日期: 2018-02-16)

(上接第 2339 页)

- [27] 黎介寿. 营养支持治疗与加速康复外科[J]. 肠外与肠内营养, 2015, 22(2): 65-67.
- [28] 芮祖琴, 李雷, 龚菊霞. 术后早期下床活动在开胸手术患者中的应用[J]. 齐鲁护理杂志, 2016, 22(2): 9-11.
- [29] 张银文, 潘亚男, 毛晓博, 等. 快速康复外科指导下胸腔镜手术围术期处理的重建[J]. 中国医药导报, 2017, 14(8): 115-119.
- [30] PACI P, MADANI A, LEE L, et al. Economic Impact of an Enhanced Recovery Pathway for Lung Resection[J]. The Annals of Thoracic Surgery, 2017.
- [31] MADANI A, FIORE J F, WANG Y, et al. An enhanced recovery pathway reduces duration of stay and complications after open pulmonary lobectomy[J]. Surgery, 2015, 158(4): 899-908, 910.
- [32] 杜娜, 郭成林, 杨梅, 等. 加速康复外科在中国大陆胸外科临床现状——基于胸外科医生及护士调查分析[J]. 中国肺癌杂志, 2017, 20(3): 157-162.

(收稿日期: 2017-12-28 修回日期: 2018-03-10)