

· 综 述 ·

细胞凋亡在介导非小细胞肺癌耐药调节中的作用

陈芳芳 综述, 李晓军 审校

【摘要】 肺癌是我国近年来发病率最高的恶性肿瘤之一,是男性癌症死亡的常见原因,在女性癌症死亡原因中亦仅次于乳腺癌。目前,晚期肺癌的一线治疗是以铂类为基础的联合化疗,较为有效,但对于晚期非小细胞肺癌的治疗及预后则不理想。新的生物标志物及新的分子靶点治疗方法的出现有助于肺癌患者的治疗及预后。尽管如此,耐药仍是肺癌治疗失败、病情进展的主要原因。本文旨在综述凋亡在介导非小细胞肺癌耐药调节中的作用,以更好地了解其基本作用机制,为非小细胞肺癌耐药治疗提供一定的理论依据。

【关键词】 非小细胞肺癌;凋亡;耐药

【中图分类号】 R734.2 【文献标志码】 A doi:10.3969/j.issn.1672-271X.2015.03.020

肺癌是当今世界最常见的恶性肿瘤之一,是癌症死亡的首要原因,约占所有男性癌症死亡的24%,女性为20%,女性癌症死亡率甚至超过了乳腺癌^[1]。其中大多数为非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC),外科手术是 NSCLC 早期及局部浸润阶段(I期、II期和部分III期)的主要治疗手段,多模式辅助化疗是 NSCLC 晚期的常规治疗方法,而姑息性化疗主要治疗 NSCLC 晚期转移的患者^[2]。由于多数患者确诊时已为晚期,不符合手术指征,因此以铂类化疗药物为主的化疗方法成为晚期 NSCLC 的一线治疗方案^[3-4]。

顺铂是目前治疗肺癌晚期患者的一线化疗药物,其抗肿瘤效应完全归因于其产生不可修复的 DNA 损伤,而产生诱导永久性的增殖抑制或线粒体凋亡途径。但 NSCLC 患者易产生耐药,化疗药物的细胞毒作用主要是通过肿瘤细胞 DNA 的损伤诱导细胞凋亡,因此凋亡途径的异常与化疗耐药密切相关。

细胞凋亡是细胞在各种死亡信号刺激后发生的一系列级联激活的细胞主动死亡过程。研究表明,肿瘤化疗过程中,药物诱导肿瘤细胞凋亡依赖于正常的细胞凋亡途径,如果肿瘤细胞的凋亡途径出现缺陷或抗凋亡作用增强,则可能表现出对药物的耐药性。本文主要对细胞凋亡在介导 NSCLC 耐药调节中的作用机制综述如下。

1 NSCLC 分子靶向治疗

最近,对于 NSCLC 治疗的重大进展是对已激活

的表皮生长因子受体(EGFR)酪氨酸激酶结构域突变的识别^[5]。研究发现,来自美国和欧洲的 NSCLC 患者10%的样本中,这些突变与增强型 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂厄洛替尼和吉非替尼^[6]存在一定关联。同时还发现,EGFR 基因突变往往伴随基因扩增^[7]。EGFR 基因突变可导致独立配体刺激的信号转导,中继信号通过 PI3K-AKT-mTOR 信号通路参与细胞存活,或通过 RAS-RAF-MEK-ERK 信号通路参与细胞增殖^[8]。有研究证实,酪氨酸激酶抑制通过 EGFR 的突变可导致细胞的凋亡,细胞是通过突变蛋白诱发凋亡的^[9]。这就说明 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂在提高 EGFR 突变的 NSCLC 患者生存率方面发挥重要作用^[10-11]。

NSCLC 分子谱揭示还存在其他一些突变,如 EML4-ALK 的易位^[12]。在临床前研究和临床研究中,ALK 激酶抑制剂有很高的临床灵敏度^[13-14]。已发现在肺腺癌中体细胞基因会发生改变,主要包括 BRAF^[15]、Her2^[16] 和 PIK3A^[17] 基因的突变。在 NSCLC 靶向治疗进展中不断有新的分子靶标被发现,但均不能成为 NSCLC 靶向治疗的根治方法^[18],上述的分子靶标只能应用于部分患者的治疗,而多数患者仍依赖于联合铂类为基础的标准化疗方案。除了肿瘤分子标记物,生物标记物亦可能对 NSCLC 的治疗及预后起到关键作用,因此对 NSCLC 相关的生物标记物的研究成为热点。最近,血浆纤维蛋白原与 NSCLC 间的关系引起广泛关注。在肺癌早期经手术切除后,血浆纤维蛋白原的升高预示着手术存在切除不完全的风险^[19]。研究已证实,血清纤维蛋白原是癌症复发和癌症生存率的一个独立预测因子^[20-21]。纤维蛋白原作为肿瘤生物标记物的机制尚不清楚,但作为一种细胞外基质,它在促进血管

基金项目: 国家自然科学基金项目(81171652)

作者单位: 210002 江苏南京,南京军区南京总医院中心实验科

通讯作者: 李晓军, E-mail: xiaojunli@163.com

生成等方面的作用已得到证实^[22-25]。

2 细胞凋亡

凋亡是一种基因编码的细胞程序性死亡,其基本形态特征为:核固缩、核及细胞碎片、胞膜空泡化及炎症坏死细胞的吞噬^[26]。细胞凋亡广泛存在于从蠕虫到人类多细胞生物体内,并对正常发育和体内平衡起到关键作用。凋亡表型是通过激活半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶而产生,半胱氨酸蛋白酶家族被称为半胱天冬酶,其分层级联激活会导致细胞凋亡。

半胱天冬酶分为两类,即触发半胱天冬酶和效应半胱天冬酶。caspase-8、9 和 10 属于触发半胱天冬酶,在凋亡信号早期激活且限制裂解目标,并能有效地限制自身裂解。与之相反,caspase-3、6 和 7 属于效应半胱氨酸蛋白酶,有着上百个切割位点广泛分布于整个细胞^[27],且以无活性二聚体的形式分布在胞质溶胶中。由触发半胱氨酸蛋白酶引起的激活效应,主要是通过在大、小亚基间的连接区域断裂活动转化为具有催化活性的酶,使得分子内重排以形成酶的活性二聚体^[28]。caspase-8、10 参与死亡受体信号通路,caspase-9 则参与线粒体凋亡途径。caspase-3、7 显示高度相似的底物特异性,在小鼠成纤维细胞凋亡中发挥重要作用,主要因为其缺乏抵抗内、外凋亡刺激的影响^[29]。

半胱天冬酶激活是启动凋亡的关键步骤。细胞膜死亡受体(caspase-8)的激活以及线粒体功能障碍(caspase-9)均能激活半胱天冬酶,从而引起细胞凋亡,凋亡过程是通过死亡受体凋亡途径和线粒体凋亡通路来调控的。细胞凋亡通路由多种调节及执行元件组成的复杂且精细的网络系统,任何凋亡相关蛋白的异常表达或功能缺陷均可能引起细胞凋亡抵抗从而导致化疗失败,其中促凋亡因子和抑制凋亡因子的平衡在凋亡发生过程中起着极其重要的作用。

2.1 外源性凋亡途径 外源性凋亡途径是通过表达在哺乳动物细胞表面的死亡受体信号传导发生的。肿瘤坏死因子(TNF)主要通过细胞表面受体结合及活化引起细胞发生凋亡,尤其是肿瘤细胞的凋亡。目前已被确认,人体内含有至少 18 个 TNF 家族的配体和 29 个受体^[30]。TNF 超家族成员通过肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体(TRAIL)及其靶向受体,致多种肿瘤细胞发生凋亡,而对正常细胞无影响。TRAIL 不仅通过结合特定的跨膜受体 TRAIL-R1(DR4)和 TRAIL-R2(DR5)^[31-32],还可通过非功能受体 TRAIL-R3 和 TRAIL-R4(DeR1 和 DeR2)^[32]激活细胞凋亡途径。TRAIL 与死亡受体(DR4 和

DR5)结合,会导致受体三聚体以及死亡诱导信号复合物(DISC)的形成,这为后续引发的 caspase 的激活起到关键性作用。

2.2 内源性凋亡途径 另一个主要的细胞凋亡途径是导致半胱天冬酶激活和细胞死亡的内源性(线粒体)凋亡途径。死亡诱导信号复合物(DISC)的形成是外源性凋亡途径的关键步骤,而线粒体外膜透化作用(MOMP)是细胞凋亡蛋白酶活化以及线粒体凋亡途径的关键因素。顾名思义,这种细胞凋亡途径主要是由于细胞内部压力如 DNA 损伤、内质网(endoplasmic reticulum,ER)应激所致^[27]。

在细胞凋亡过程中,MOMP 主要由 BCL2 蛋白家族控制^[33]。促细胞凋亡成员包括:BAX^[34]、BAK^[35]和 BH1-3 结构域。BAX 和 BAK 为激活线粒体外膜上 MOMP 的主要效应蛋白^[36]。DNA 损伤、生长因子缺乏会导致 BCL2 蛋白家族抗凋亡和促凋亡平衡的转变。“多结构域的”促凋亡成员,如 BAX 或 BAK,是细胞死亡致线粒体功能障碍所需的重要通道^[36]。在收到死亡信号后,BAX 易位到 BAK 已经存在的线粒体表面^[37-38]。已明确,BAX 和(或)BAK 的活化是导致 MOMP 的前提条件,但具体机制尚不清楚。MOMP 关键特性是半胱天冬酶的激活以及细胞色素 C 的释放。已有研究表明,由于细胞缺乏细胞色素 C,因此未能激活对紫外线辐照、血清或星形孢菌素做出应答的半胱天冬酶^[39]。细胞色素 C 是电子传递链的重要组成部分,其主要功能是氧化磷酸化。在 MOMP 作用过程中释放的其他重要的线粒体膜间隙蛋白质是第二线粒体源细胞凋亡蛋白酶激活物(SMAC),也称低等电点的直接 IAP 结合蛋白(DIABLO),它结合 XIAP,抵消其抑制细胞凋亡蛋白酶的能力^[40-41]。

3 顺铂与细胞凋亡

顺铂(顺式-顺铂 II)是治疗 NSCLC 最有效的以铂类为基础的一线化疗药物^[42]。顺铂形成铂类共价复合物抑制 DNA 的复制、RNA 的转录以及蛋白的表达,从而引起 DNA 的损伤,致细胞周期紊乱并导致细胞凋亡的活化^[43]。顺铂主要通过诱发凋亡引起细胞死亡,同时凋亡信号缺陷也会产生顺铂耐药性。凋亡主要有两种途径:配体结合 TNF- α 受体超家族及 procaspase-8 通过适配器形成死亡诱导信号复合物(DISC)从而启动外源性凋亡途径;内源性凋亡途径是由细胞应激引发,如 DNA 损伤,导致细胞色素 C 从线粒体中释放,通过相互作用与细胞凋亡活化因子-1(APAF-1)引起 procaspase-9 的活化并

形成凋亡复合体。Bcl-2 家族蛋白是通过释放线粒体内细胞色素 C 来调节 DNA 损伤引起的细胞凋亡。

细胞凋亡可以作为癌症发生发展的一个天然屏障^[44]。通常情况下,细胞周期紊乱引起的基因突变和肿瘤的发生发展会触发细胞发生凋亡^[45]。因此,癌症的一个重要特征即癌细胞逃避凋亡的能力^[46],癌细胞失去细胞凋亡的能力,就会促进肿瘤的发生,同时还会引起癌细胞产生耐药性^[47]。NSCLC 细胞对多种细胞毒治疗产生抗性提示癌细胞存在凋亡信号的缺陷,进一步了解癌细胞抗细胞凋亡的机制对于更合理的使用抗癌药物的治疗至关重要。

4 凋亡阻断与肿瘤细胞耐药

在肿瘤发生发展过程中,癌细胞逐渐获得了抵抗凋亡的能力,从而导致肿瘤细胞耐药的产生。线粒体凋亡阻断大致分为三类^[48]:A 类阻断发生在当异常行为抑制促凋亡激活物产生时,异常行为包括基因组不稳定、致癌基因的激活、BH3-only 蛋白产生的死亡信号通路等;B 类阻断发生在 BCL2 家族(BAX 和 BAK)的感受器有重大损伤时;C 类阻断发生在当抗凋亡 BCL2 家族蛋白的高表达抑制或阻断了促凋亡蛋白 BH3-only 的表达。在这种情况下,细胞会产生一定的 BH3-only 死亡信号,然而却被抗凋亡分子所抑制。细胞在这种状态时被称为“准备死亡”,或者是对过表达的抗凋亡蛋白“上瘾”。凋亡阻断可为不同的化疗药物对癌细胞有着不同敏感性以及多药耐药现象的产生作出解释^[33]。C 类阻断多出现于肿瘤细胞中,有助于解释为什么化疗法通常对癌症治疗更具毒性^[33]。促凋亡蛋白 BAX 和 BAK 的缺失会触发 B 类凋亡阻断,有研究^[49]表明,BAX 或 BAK 可作为 NSCLC 的预后标志物,而且化疗药物敏感性会随着 BAX 表达量的增加而增高。

BH3 分析法是一种新兴技术,主要用于区分肿瘤过程中凋亡阻断类型^[48],其技术方法涉及线粒体从肿瘤细胞的 BH3 肽段分离,通过评估反应的模式来确定凋亡阻断的类型。BH3 分析法可为选择一种靶向肿瘤抗凋亡蛋白,提高肿瘤药物治疗提供一定的帮助。

NSCLC 中 BAX 和 BAK 蛋白的双重缺失,会导致细胞凋亡耐药表型的出现,由此对 NSCLC 的放化疗疗效及其生存率产生重大影响。线粒体 B 类凋亡阻断很可能成为抵抗 NSCLC 靶向治疗因素之一。体外研究证明,由于 BAX 和 BAK 蛋白的缺失,线粒体内 VDAC 产生出己糖激酶导致细胞色素 C 的释放,从而介导细胞死亡^[50],AKT 的激活以及 Bcl-2

家族抗凋亡与促凋亡蛋白表达的平衡是治疗癌症的有效方法。

事实上,几乎所有的肿瘤细胞都有细胞凋亡的缺陷^[51],任何凋亡相关蛋白的异常表达或功能缺陷均可能引起细胞凋亡抵抗从而导致化疗失败。越来越多的证据证明细胞凋亡在肿瘤生物学中发挥着重要作用,因此,了解细胞凋亡的分子机制将有助于我们开发有效的药物,通过诱导细胞死亡,从而阻止失控的恶性细胞的扩散。

5 结 论

化疗耐药是 NSCLC 临床治疗失败的主要原因,也是当前有待解决的世界性难题。目前,以铂类为基础的联合化疗是 NSCLC 的标准化治疗手段,细胞凋亡抑制是肺癌顺铂耐药的主要原因之一。因此,了解 NSCLC 中抗细胞凋亡机制,可为 NSCLC 的临床新靶点治疗提供一定的理论基础。

【参考文献】

- [1] Ramalingam S, Belani C. Systemic chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer: recent advances and future directions[J]. *Oncologist*, 2008, 13(1): 5-13.
- [2] Dempke WC, Suto T, Reck M. Targeted therapies for nonsmall cell lung cancer[J]. *Lung Cancer*, 2010, 67(3): 257-274.
- [3] Belani CP, Langer C. First-line chemotherapy for NSCLC: an overview of relevant trials[J]. *Lung Cancer*, 2002, 38(4): 13-19.
- [4] Srenson S, Glimelius B, Nygren P. A systematic overview of chemotherapy effects in non-small cell lung cancer[J]. *Acta Oncol*, 2001, 40(2-3): 327-339.
- [5] Paez JG, Jänne PA, Lee JC, et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy[J]. *Science*, 2004, 304(5676): 1497-1500.
- [6] Pao W, Girard N. New driver mutations in non-small-cell lung cancer[J]. *Lancet Oncol*, 2011, 12(2): 175-180.
- [7] Ladanyi M, Pao W. Lung adenocarcinoma: guiding EGFR targeted therapy and beyond[J]. *Mod Pathol*, 2008, 21(2): S16-S22.
- [8] Pao W, Iafrate AJ, Su Z. Genetically informed lung cancer medicine[J]. *J Pathol*, 2011, 223(2): 230-240.
- [9] Riely GJ, Politi KA, Miller VA, et al. Update on epidermal growth factor receptor mutations in non-small cell lung cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2006, 12(24): 7232-7241.
- [10] Rosell R, Moran T, Queralt C, et al. Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(10): 958-967.
- [11] Rosell R, Carcereny E, Gervais R, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EUR-TAC): a multicentre, open-label, randomized phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(3): 239-246.
- [12] Soda M, Choi YL, Enomoto M, et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer[J]. *Nature*, 2007, 448(7153): 561-566.

- [13] Shaw AT, Yeap BY, Solomon BJ, et al. Effect of crizotinib on overall survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring ALK gene rearrangement: a retrospective analysis[J]. *Lancet Oncol*, 2011, 12(11):1004-1012.
- [14] 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.
- [15] Brose MS, Volpe P, Feldman M, et al. BRAF and RAS mutations in human lung cancer and melanoma[J]. *Cancer Res*, 2002, 62(23):6997-7000.
- [16] Cappuzzo F, Bemis L, Varella-Garcia M. HER2 mutation and response to trastuzumab therapy in non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2006, 354(24):2619-2621.
- [17] Stephens P, Hunter C, Bignell G, et al. Lung cancer: intragenic ERBB2 kinase mutations in tumours[J]. *Nature*, 2004, 431(7008):525-526.
- [18] Bean J, Riely GJ, Balak M, et al. Acquired resistance to epidermal growth factor receptor kinase inhibitors associated with a novel T854A mutation in a patient with EGFR-mutant lung adenocarcinoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(22):7519-7525.
- [19] Jones JM, McGonigle NC, McAnespie M, et al. Plasma fibrinogen and serum C-reactive protein are associated with non-small cell lung cancer[J]. *Lung Cancer*, 2006, 53(1):97-101.
- [20] Zhu JF, Cai L, Zhang XW, et al. High plasma fibrinogen concentration and platelet count unfavorably impact survival in non-small cell lung cancer patients with brain metastases[J]. *Chin J Cancer*, 2014, 33(2):96-104.
- [21] Sheng L, Luo M, Sun X, et al. Serum fibrinogen is an independent prognostic factor in operable nonsmall cell lung cancer[J]. *Int J Cancer*, 2013, 133(11):2720-2725.
- [22] Simpson-Haidaris PJ, Rybarczyk B. Tumors and fibrinogen. The role of fibrinogen as an extracellular matrix protein[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2001, 936:406-425.
- [23] Dvorak HF. Tumors: wounds that do not heal. Similarities between tumor stroma generation and wound healing[J]. *N Engl J Med*, 1986, 315(26):1650-1659.
- [24] Biggerstaff JP, Seth NB, Meyer TV, et al. Fibrin monomer increases platelet adherence to tumor cells in a flowing system: a possible role in metastasis[J]. *Thromb Res*, 1998, 92(6 Suppl):53-58.
- [25] Palumbo JS, Potter JM, Kaplan LS, et al. Spontaneous hematogenous and lymphatic metastasis, but not primary tumor growth or angiogenesis, is diminished in fibrinogen-deficient mice[J]. *Cancer Res*, 2002, 62(23):6966-6972.
- [26] Wyllie AH, Kerr JF, Currie AR. Cell death: the significance of apoptosis[J]. *Int Rev Cytol*, 1980, 68:251-306.
- [27] Tait SW, Green DR. Mitochondria and cell death: outer membrane permeabilization and beyond[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2010, 11(9):621-632.
- [28] Chai J, Wu Q, Shiozaki E, et al. Crystal structure of a procaspase-7 zymogen: mechanisms of activation and substrate binding[J]. *Cell*, 2001, 107(3):399-407.
- [29] Fuentes-Prior P, Salvesen GS. The protein structures that shape caspase activity, specificity, activation and inhibition[J]. *Biochem J*, 2004, 384(2):201-232.
- [30] Zhang G. Tumor necrosis factor family ligand-receptor binding[J]. *Curr Opin Struct Biol*, 2004, 14(2):154-160.
- [31] Pan G, O'Rourke K, Chinnaiyan AM, et al. The receptor for the cytotoxic ligand TRAIL[J]. *Science*, 1997, 276(5309):111-113.
- [32] Sheridan JP, Masters SA, Pitti RM, et al. Control of TRAIL-induced apoptosis by a family of signaling and decoy receptors[J]. *Science*, 1997, 277(5327):818-821.
- [33] Letai AG. Diagnosing and exploiting cancer's addiction to blocks in apoptosis[J]. *Nat Rev Cancer*, 2008, 8(2):121-132.
- [34] Oltvai ZN, Millman CL, Korsmeyer SJ. Bcl-2 heterodimerizes in vivo with a conserved homolog, Bax, that accelerates programmed cell death[J]. *Cell*, 1993, 74(4):609-619.
- [35] Chittenden T, Harrington EA, O'Connor R, et al. Induction of apoptosis by the Bcl-2 homologue Bak[J]. *Nature*, 1995, 374(6524):733-736.
- [36] Wei MC, Zong WX, Cheng EH, et al. Proapoptotic BAX and BAK: a requisite gateway to mitochondrial dysfunction and death[J]. *Science*, 2001, 292(5517):727-730.
- [37] Gao CF, Ren S, Zhang L, et al. Caspase-dependent cytosolic release of cytochrome c and membrane translocation of Bax in p53-induced apoptosis[J]. *Exp Cell Res*, 2001, 265(1):145-151.
- [38] De Giorgi F, Lartigue L, Bauer MK, et al. The permeability transition pore signals apoptosis by directing Bax translocation and multimerization[J]. *FASEB J*, 2002, 16(6):607-609.
- [39] Li K, Li Y, Shelton JM, et al. Cytochrome c deficiency causes embryonic lethality and attenuates stress-induced apoptosis[J]. *Cell*, 2000, 101(4):389-399.
- [40] Verhagen AM, Ekert PG, Pakusch M, et al. Identification of DIABLO, a mammalian protein that promotes apoptosis by binding to and antagonizing IAP proteins[J]. *Cell*, 2000, 102(1):43-53.
- [41] Du C, Fang M, Li Y, et al. Smac, a mitochondrial protein that promotes cytochrome c-dependent caspase activation by eliminating IAP inhibition[J]. *Cell*, 2000, 102(1):33-42.
- [42] Hotta K, Matsuo K, Ueoka H, et al. Meta-analysis of randomized clinical trials comparing cisplatin to carboplatin in patients with advanced nonsmall-cell lung cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22(19):3852-3859.
- [43] Wang G, Reed E, Li QQ. Molecular basis of cellular response to cisplatin chemotherapy in non-small cell lung cancer (Review)[J]. *Oncol Rep*, 2004, 12(5):955-965.
- [44] Adams JM, Cory S. The Bcl-2 apoptotic switch in cancer development and therapy[J]. *Oncogene*, 2007, 26(9):1324-1337.
- [45] Lowe SW, Cepero E, Evan G. Intrinsic tumour suppression[J]. *Nature*, 2004, 432(7015):307-315.
- [46] Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer[J]. *Cell*, 2000, 100(1):57-70.
- [47] Johnstone RW, Ruefli AA, Lowe SW. Apoptosis: a link between cancer genetics and chemotherapy[J]. *Cell*, 2002, 108(2):153-164.
- [48] Deng J, Carlson N, Takeyama K, et al. BH3 profiling identifies three distinct classes of apoptotic blocks to predict response to ABT-737 and conventional chemotherapeutic agents[J]. *Cancer Cell*, 2007, 12(2):171-185.
- [49] Olausson KA, Dunant A, Fourret P, et al. DNA repair by ERCC1 in non-small-cell lung cancer and cisplatin-based adjuvant chemotherapy[J]. *N Engl J Med*, 2006, 355(10):983-991.
- [50] Majewski N, Nogueira V, Bhaskar P, et al. Hexokinase-mitochondria interaction mediated by Akt is required to inhibit apoptosis in the presence or absence of Bax and Bak[J]. *Mol Cell*, 2004, 16(5):819-830.
- [51] Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation[J]. *Cell*, 2011, 144(5):646-674.

(收稿日期:2015-03-25;修回日期:2015-04-09)

(本文编辑:张仲书)