

肺癌化疗抵抗相关因素研究进展

杜倩宇¹, 李 曼¹, 王效静², 杨 燕¹

(1. 蚌埠医学院第一附属医院, 安徽 蚌埠 233004; 2. 蚌埠医学院第一附属医院呼吸系病临床基础安徽省重点实验室, 安徽 蚌埠 233004)

摘要:肺癌是全球死亡率最高的恶性肿瘤, 治疗方式包括手术治疗、化疗、放疗、靶向治疗、免疫治疗等, 其中化疗仍然是精准医学时代下重要的治疗手段。然而, 耐药性限制了化疗药物的疗效, 影响了肺癌患者的预后。因此, 积极探索肺癌化疗抵抗的发生机制对改善肺癌患者治疗效果和预后具有重要意义。该文对近年来肺癌化疗抵抗相关因素的研究进展进行综述。

关键词:肺癌; 化疗抵抗; 肿瘤异质性; 肿瘤微环境; 上皮间充质转化; microRNAs; 自噬

中图分类号: R734.2 文献标识码: A 文章编号: 1004-0242(2021)11-0875-08

doi: 10.11735/j.issn.1004-0242.2021.11.A012

Research Progress on Chemotherapy Resistance-related Factors in Lung Cancer

DU Qian-yu¹, LI Man¹, WANG Xiao-jing², YANG Yan¹

(1. The First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu 233004, China; 2. Anhui Clinical and Preclinical Key Laboratory of Respiratory Disease, the First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu 233004, China)

Abstract: Lung cancer is the malignant tumor with the highest mortality rate worldwide, chemotherapy remains one of the main treatment modalities in the modern era of precision medicine. However, the drug resistance limits the efficacy of the therapy, and influences the prognosis of lung cancer patients. Therefore, it is of vital importance to explore the mechanism of chemotherapy resistance to improve the treatment efficacy and clinical prognosis. In this article, the recent research progress of chemotherapy resistance-related factors in lung cancer is reviewed.

Key words: lung cancer; chemotherapy resistance; tumor heterogeneity; tumor microenvironment; epithelial mesenchymal transition; microRNAs; autophagy

肺癌是最常见的恶性肿瘤之一, 也是癌症相关死亡的最主要原因。国际癌症研究机构统计数据显, 肺癌发病率在全部恶性肿瘤中排名第2位, 死亡率居全部恶性肿瘤首位^[1]。根据组织学特征, 肺癌可分为两大类型: 非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)和小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC)。近年来, 针对肺癌的治疗取得了巨大进展, 特别是靶

向表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)和间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK)等靶点的靶向药物的应用显著改善了驱动基因阳性 NSCLC 患者的预后^[2]。随着 PD-1/PD-L1 免疫检查点抑制剂的问世, NSCLC 的治疗进入免疫治疗时代, 尤其是驱动基因阴性 NSCLC 患者的治疗效果和预后得到了明显的改善^[3]。然而, 目前对于 SCLC、驱动基因阴性 NSCLC 患者的一线治疗及驱动基因阳性 NSCLC 靶向治疗耐药后的后线治疗, 以铂类为基础的化疗仍是最重要的治疗手段, 其在肺癌综合治疗中的基石地位仍未改变^[4]。遗憾的是, 临床实践显示即使肺癌患者化疗初期有效, 后期仍不可

收稿日期: 2021-07-28; 修回日期: 2021-08-27

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(82072585); 安徽省自然科学基金面上项目(2008085MH238); 蚌埠医学院转化医学重点专项项目(BYTM2019009); 蚌埠医学院“512 人才培养计划”(by51202208); 蚌埠医学院第一附属医院杰出青年科学基金项目(2019byyfyjq02)

通信作者: 杨 燕, E-mail: qianianhupo@163.com

避免地会遭遇耐药,随后出现局部复发和远处转移^[5]。因此,积极探索肺癌化疗抵抗的机制和分子事件具有重要的科学意义和潜在的应用价值。然而,目前关于肺癌化疗应答及抵抗的发生机制尚未完全明确。本文对肺癌化疗抵抗相关因素的研究进展作一综述,为后续进一步研究提供参考。

1 肿瘤异质性

肿瘤异质性是恶性肿瘤的特征之一,是指同一恶性肿瘤不同个体之间或者同一个体不同部位肿瘤细胞间从基因型到表型上存在差异,其差异可表现在细胞形态学、组织学、生长速度、浸润转移能力以及对放、化疗敏感性等方面^[6]。肿瘤异质性可分为肿瘤间异质性和肿瘤内异质性,前者与遗传和表型变异有关,见于同一肿瘤类型的不同个体,可在一定程度上解释同一肿瘤不同个体间的疗效差异。肿瘤内异质性是指在单个瘤体内肿瘤细胞亚群的多样性,可能与基因组不稳定性密切相关,例如脱氧核糖核酸序列改变从而使染色体结构和数量发生异常^[7]。

1.1 肿瘤异质性与肺癌化疗耐药的相关性

研究发现,对于初次活检 *EGFR* 阴性的晚期 NSCLC 患者,经以铂类为基础的药物化疗 4~6 个周期后,部分患者由 *EGFR* 突变阴性转变为 *EGFR* 突变阳性^[8]。转录组和蛋白质组分析发现,顺铂治疗后的 SCLC 细胞呈现出两种不同的生物学特征,其中顺铂敏感肿瘤表现为清晰的神经元前体特征,而耐药肿瘤细胞迁移和神经元分化的相关基因表达减少,上皮分化相关蛋白表达增加^[9]。对于这种经药物治疗前后出现不同治疗应答的情况,究其原因:一方面可能是药物诱导了新表型细胞群体的出现,如有研究发现,与亲本细胞相比,耐顺铂的 NSCLC 和 SCLC 细胞中 DNA 相关基因状态均发生改变^[10-11];另一方面可能是原发肿瘤本身即含不同表型的细胞亚群,它们对不同治疗手段表现的反应不尽相同,或者富集了某种占据主导地位的表型细胞。而后者发生,包括肿瘤细胞内异质的特性和耐药群体的出现,被认为均与肿瘤干细胞(cancer stem cells, CSCs)有关。

1.2 肿瘤异质性与肺癌 CSCs

CSCs 是指存在于肿瘤细胞群体中的一小部分亚群,具有高致瘤性、自我更新和多向分化潜能。CSCs 是肿瘤发生、复发与化疗耐药的重要生物学基础^[12]。早在 20 世纪 80 年代,就有研究者发现,肺癌组织中存在一小群特殊的细胞群体,能够在体外培养出肺癌细胞集落,将这些细胞集落注射到裸鼠体内,可以形成与原发肿瘤相似的移植瘤,提示肺癌原生环境中存在 CSCs^[13]。对于肺癌 CSCs 的来源,目前主要有两种主流观点:一种观点认为,其来源于正常组织干细胞,由于基因突变导致自我更新和多向分化调节失控,转化为 CSCs;另一种观点认为,肿瘤细胞通过干细胞重编程程序逆分化为 CSCs,随后获得易耐药表型,维持肿瘤异质性的形成^[14]。

1.3 CSCs 与肺癌化疗耐药

研究发现,顺铂化疗后残存的肺癌细胞群体中 CSCs 比例升高,提示这些筛选后生存下来的 CSCs 可能是肺癌患者出现化疗抵抗的重要原因^[15]。而后研究人员发现 CSCs 主要通过增加 ABC(ATP 结合盒)转运蛋白家族成员的表达,进而增强了化疗药物外排能力,逃避细胞毒性药物的杀伤作用^[16]。在肺癌细胞中,ABC 转运蛋白家族成员 ABCG2 和 ABCB1 常常表达升高^[17]。CD133 是一种五跨膜糖蛋白,是鉴定 CSCs 经典且可靠的生物标志物之一^[18]。研究发现,从 NSCLC 细胞中分离的 CD133⁺细胞能够在无血清培养基中悬浮生长,对包括顺铂、紫杉醇在内的常规化疗药物表现出显著的耐药性,且伴随 ABCG2 的高表达^[19]。在 SCLC-H526 细胞中,ABCG2 高表达促进 SCLC 细胞产生伊立替康的耐药性^[20]。在耐长春瑞滨的 NSCLC 细胞中,ABCB1 的高表达有助于肺癌细胞免受化疗药物的损害;相反,抑制 ABCB1 表达可恢复长春瑞滨的敏感性^[21]。

1.4 靶向 CSCs 与逆转肺癌化疗耐药

研究发现,开发靶向 CSCs 或其信号通路的药物,如姜黄素、白藜芦醇、二甲双胍以及 Napabucasin(代号:BBI608)等,有助于减缓或逆转肺癌化疗耐药的发生^[22-24]。姜黄素是一种姜黄根茎提取物,可通过诱导 DNA 损伤或抑制 DNA 修复机制靶向肺癌 CSCs^[25],其与顺铂联用可增加 A549 细胞中 CSCs 亚群对顺铂诱导的细胞凋亡应答^[26]。二甲双胍不仅是

2型糖尿病患者的常用降糖药物之一,近年来人们还发现其在包括肺癌在内的多种肿瘤中具有抗肿瘤作用^[27]。如研究发现,二甲双胍在 *KRAS/LKB1* 共突变的 NSCLC 来源的异种移植瘤中通过抑制细胞增殖、诱导细胞凋亡抑制肿瘤生长,更为重要的是,其还可以通过靶向 CD133⁺ 细胞来延缓肺癌顺铂耐药的发生^[28]。此外, Napabucasin 是通过阻断 STAT3、Nanog、 β -catenin 等多通路靶向 CSCs 的抑制剂,可以抑制 NSCLC 的干性基因表达,在增加耐顺铂 NSCLC 细胞凋亡的同时,显著降低耐药细胞的增殖和存活^[24]。在一项 I b/II 期临床试验(NCT01325441)中, Napabucasin 与紫杉醇联合治疗转移性 NSCLC 患者,疾病控制率达 56%,客观缓解率(objective remission rate, ORR)为 26%,且药物安全性和治疗耐受性良好^[29]。基于此,该药很快进入比较其与紫杉醇联合用药和单用紫杉醇治疗晚期 NSCLC 患者的疗效和安全性的 III 期临床试验(NCT02826161)。然而,由于晚期 NSCLC 标准治疗的演变和治疗方式的变革,该研究被提前终止。尽管在肺癌领域,靶向 CSCs 的药物尚未有突破性进展,但在其他疾病治疗领域,已有针对 CSCs 的靶向药获美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准,其中 Vismodegib 是一种 hedgehog 通路抑制剂,主要靶向皮肤基底细胞癌的 CSCs 亚群^[30]。Ivosidenib 是一种编码异柠檬酸脱氢酶 1 基因的抑制剂,主要通过诱导白血病干细胞及原始细胞分化,用于治疗难治性或复发性白血病^[31]。Venetoclax 则是一种 Bcl-2 抑制剂,主要通过靶向白血病干细胞亚群,用于白血病的治疗^[32]。

以上研究证实, CSCs 在肺癌进程和化疗抵抗中起关键作用。针对 CSCs 的抗癌治疗是一种有前途的治疗方式,将有助于消除癌症发展的根源,克服化疗耐药并降低复发风险。鉴于靶向 CSCs 的药物在其他瘤种上的临床应用,未来针对肺癌 CSCs 的靶向药物的临床转化前景仍然广阔,值得进一步研究和探索。

2 肿瘤微环境

近年来,肿瘤微环境与耐药的关系越来越受到人们的关注。肿瘤微环境是指肿瘤细胞产生和生活

的内环境,除肿瘤细胞本身,还包括其周围的包括成纤维细胞在内的各种细胞和细胞外基质(extracellular matrix, ECM),它们为肿瘤的发生、发展提供营养和物质基础。

2.1 肿瘤相关成纤维细胞

肿瘤相关成纤维细胞(carcinoma-associated fibroblasts, CAFs)是活化的成纤维细胞,构成肿瘤微环境的主要成分,主要通过表达和分泌多种生长因子和蛋白酶来促进肿瘤细胞生长、血管生成和化疗抵抗。CAFs 在增强乳腺癌^[33]和胰腺癌^[34]等多种肿瘤组织对常规化疗药物的耐药性方面发挥着重要作用,在肺癌化疗抵抗方面也具有类似作用^[35]。研究发现, CAFs 通过分泌 IL-11,诱导 STAT3 磷酸化,增强抗凋亡蛋白 Bcl-2 和 Survivin 的表达,抑制细胞凋亡,进而对顺铂诱导的 NSCLC 细胞凋亡效应具有保护作用^[36]。研究还发现, NSCLC 组织中分离的 CAFs 通过产生纤溶酶原激活物抑制物-1,抑制细胞凋亡来维持 CAFs 的肌成纤维细胞特征,以抵抗化疗药物的杀伤作用^[37]。此外, CAFs 还可通过增强 ECM 沉积、增加炎症因子分泌、刺激血管通透性、防止药物积累等途径促进耐药^[38]。因此,阻断 CAFs 和肺癌细胞之间的相互作用可以作为逆转肺癌化疗抵抗创新治疗的新路径。

2.2 低氧环境

低氧环境是肿瘤微环境的又一大特点,在肺癌化疗抵抗发生中的作用不可忽视。有研究报道,缺氧环境可激活下游多种靶基因,阻断 G₁~G₀ 期的细胞周期进程,抑制细胞增殖,降低 NSCLC 细胞对顺铂的敏感性^[39]。缺氧诱导因子-1(hypoxia-inducible factor, HIF-1)是低氧状态下被激活的重要转录因子,参与包括肿瘤代谢和耐药在内的重要肿瘤生物学事件的基因转录过程。研究发现,低氧环境下, HIF-1 α 可通过激活糖酵解代谢相关的多个缺氧应答基因促进代谢重编程,介导 A549 细胞对长春瑞滨发生抵抗,反之,抑制 HIF-1 α 的表达可恢复长春瑞滨的杀伤作用^[40]。与此同时,一种存在于大蒜中的关键有机硫化物——大蒜素,被发现能有效抑制 A549 细胞中由缺氧所诱导的 HIF-1 α 和 HIF-2 α 的表达,从而克服缺氧诱导的顺铂耐药^[41]。此外,一项 Meta 分析发现,肿瘤组织中 HIF-1 α 表达阳性的 NSCLC 或 SCLC 患者的总生存率低于 HIF-1 α 表达阴性的患

者,提示 HIF-1 α 的表达可能是肺癌预后的生物标志物之一^[42]。

以上研究表明,CAFs 和低氧环境与肺癌细胞产生化疗抵抗相关,也提示了在开发新的癌症治疗方法时,聚焦肿瘤微环境的潜在价值。

3 上皮间充质转化

上皮间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)是指上皮细胞通过特定程序转化为具有间质表型细胞的生物学过程。EMT 涉及许多生物学和病理学过程,包括胚胎发育、伤口愈合、癌细胞转移和耐药等。我们团队的研究结果也证实,EMT 与肿瘤细胞迁移、侵袭^[43]以及治疗耐药相关^[44-45]。

3.1 EMT 与肺癌化疗耐药的相关性

研究发现,与亲本细胞相比,耐顺铂的 NSCLC 细胞上皮标志物 E-cadherin 表达降低,间质标志物 N-cadherin、Vimentin 和 Snail 表达升高,且更易获得转移潜能。进一步研究发现,持续顺铂治疗可激活 JAK/STAT3/PD-L1 途径,诱导 EMT 的发生,促进肺癌细胞对顺铂发生抵抗^[46]。另外,EMT 也参与了 NSCLC 对包括紫杉醇^[47]、培美曲塞^[48]等在内的多种化疗药物的耐药过程,表现为上述化疗耐药的肺癌细胞都具有 EMT 特征。发生 EMT 的 NSCLC 细胞还可通过提高自身抗凋亡能力诱导化疗耐受^[49]。就 SCLC 而言,其肿瘤由圆形或梭形的小的不成熟细胞组成,细胞间黏附能力弱,细胞极性丧失,且比 NSCLC 细胞表达更高的 Snail、Slug、ZEB2 等 EMT 转录因子^[50]。提示了 SCLC 具有 EMT 样特征,可能是 SCLC 易产生化疗耐药的原因之一。与之一致的发现是,依托泊苷可通过激活 Notch 信号,抑制神经内分泌分化,导致 SCLC 细胞对化疗耐受,在此过程中伴有 EMT 的转变^[51]。

3.2 EMT 与肺癌化疗疗效的临床相关性

在一项纳入 204 例行根治性手术切除的中国肺鳞癌患者的队列研究中,57%的患者术后行常规辅助化疗,通过免疫组化检测发现 EMT 相关蛋白与患者重要的临床病理特征因素相关,单因素分析发现,上皮标志蛋白 E-cadherin 高表达与患者的总生存(overall survival, OS)和无病生存(disease-free survival, DFS)呈正相关,而间充质标志蛋白 Vimentin

和 S100A4 则与 OS 和 DFS 呈负相关关系。其中 E-cadherin 和 S100A4 更是在多因素分析中得到证实,提示检测 EMT 标志物表达水平有助于鉴别高复发风险和预后差的肺鳞癌患者^[52]。在对放化疗后的 NSCLC 患者临床样本进行研究发现,与未发生 EMT 变化的 NSCLC 患者相比,发生 EMT 的肿瘤患者 DFS 更短,提示 EMT 状态改变可能是预测 NSCLC 患者放、化疗疗效的有效指标^[53]。此外,在人类 SCLC 患者标本中也发现,间充质标志蛋白标志物在化疗耐药的肿瘤表达增多,并与不良的预后相关^[54]。以上研究表明,临床肺癌患者化疗敏感性与 EMT 的状态及其相关标志物的表达密切相关。

3.3 抑制 EMT 与逆转化疗耐药

研究发现,开发抑制 EMT 通路的药物,如黄芩素、蟾毒灵、CX-4945 等有助于逆转或部分逆转化疗耐药,恢复肿瘤细胞的化疗敏感^[55]。黄芩素是一种具有生物活性的类黄酮,已被证实可逆转 EMT 为间充质上皮转化(mesenchymal epithelial transformation, MET),有效抑制 NF- κ B 介导的抗凋亡蛋白表达,增强细胞凋亡,逆转 NSCLC 细胞对顺铂的耐药性^[56]。克唑替尼作为双 MET/ALK 抑制剂,也被发现不仅可用作晚期 ALK 融合 NSCLC 患者的一线治疗^[57],还可通过抑制 MET 降低 SCLC-H69 细胞异种移植瘤中 Snail1、Vimentin 的表达,逆转 EMT,从而部分恢复依托泊苷的敏感性^[54]。

以上研究表明,EMT 参与肺癌的化疗耐药过程,探寻抑制或逆转 EMT 的方法和途径可能为逆转肺癌化疗抵抗的重要思路和策略。

4 miRNAs

microRNAs(miRNAs)是一组小 RNA,单链,由 19~25 个核苷酸(约 22 个核苷酸)组成,在转录后水平上调控基因表达。miRNAs 参与肿瘤细胞生长、分化、增殖、凋亡及侵袭等重要生物学行为。研究发现,miRNAs 在肺癌的发生和耐药中发挥重要作用^[58-59]。

4.1 miRNAs 与肺癌化疗耐药

与健康者相比,肺癌患者 miRNAs(miR-17、miR-190b、miR-19a、miR-19b、miR-26b 和 miR-375)表达异常,提示 miRNAs 可能参与肺癌的发生^[60]。对多西他赛的 NSCLC 细胞系的 miRNAs 进行表达谱

分析发现,与亲本细胞相比,3种 miRNAs(miR-200b、miR-194和miR-212)的表达显著下调,而另外3种 miRNAs(miR-192、miR-424和miR-98)的表达显著上调,提示 miRNAs 参与了 NSCLC 细胞对多西他赛的耐药过程^[61]。同样,在耐顺铂的 NSCLC 组织和细胞中,miR-138-5p 被发现表达下调,而过表达 miR-138-5p 可抑制细胞增殖,诱导耐药肿瘤细胞凋亡^[62]。

4.2 不同亚型 miRNAs 的作用

不同亚型的 miRNAs 在不同类型肺癌组织中的表达状态不同,并且对化疗药物的敏感性呈现不同的应答。如与正常肺组织相比,miR-31 在肺腺癌、鳞状细胞癌、大细胞神经内分泌癌中过表达,但在小细胞癌或类癌中不表达^[63]。在肺腺癌细胞中,敲低 miR-31 可下调 ABCB9,促进了癌细胞中化疗药物的蓄积,从而恢复顺铂对 NSCLC 细胞的敏感性^[64]。miR-21 位于 17 号染色体上,通过下调 PTEN 表达促进 NSCLC 细胞耐药,而抑制 miR-21 表达能提高 NSCLC 细胞对顺铂的敏感性^[65]。另有研究者们对 TCGA 上具有完整生存信息的 486 例 NSCLC 组织样本中的 miR-21 表达水平进行 Kaplan-Meier 生存分析发现,肺腺癌患者中 miR-21 的高表达与患者的 OS 较差相关^[66]。然而,其他 miRNAs 如外泌体中的 miR-539 被报道在顺铂耐药细胞系(A549/DDP 和 H1299/DDP)中显著下调,miR-539 过表达可通过阻滞细胞周期、诱导细胞凋亡等作用增强耐药 NSCLC 细胞对顺铂的敏感性^[67]。

可见,不同亚型 miRNAs 在肺癌化疗抵抗中发挥不同作用,某些 miRNAs 可以促进肺癌化疗抵抗的产生,某些 miRNAs 却可以增强化疗药物的敏感性。因此,miRNAs 在肺癌化疗敏感性中的调节作用以及机制值得深入研究。

5 自噬

自噬是一种对受损细胞器或错误折叠蛋白进行降解和循环利用的保守代谢过程,负责维持细胞内稳态,适应细胞内或周围环境条件的变化和刺激^[68]。除了在调节蛋白质体内平衡中的细胞保护作用外,自噬作为一种程序性细胞死亡形式与细胞凋亡相关^[69]。包括顺铂在内的化疗药物可通过破坏 DNA 复制等

方式触发自噬性细胞死亡;但也可诱导保护性自噬,从而促进包括肺癌在内的多种肿瘤的耐药性^[69]。

5.1 自噬与肺癌化疗耐药

研究发现,顺铂在 A549 和 H460 细胞中通过经典 Caspase-3 途径诱导细胞凋亡;然而,顺铂也可通过诱导自噬,保护细胞免受自身诱导的凋亡,减轻细胞对内质网的应激反应,从而导致自身获得性耐药^[70]。另外,自噬的激活也参与了 NSCLC 细胞对包括紫杉醇^[71]、吉西他滨^[72]在内的多种化疗药物的耐药过程。在 SCLC 中,与亲本细胞相比,自噬关键因子 Beclin-1 和 LC3-II 在依托泊苷/顺铂(EP)双重耐药细胞 SCLC-H446/EP 中表达升高。而下调 Beclin-1 后,耐药细胞自噬明显减少,凋亡增加,细胞周期 S 期明显减少, G₂/M 期明显增加,耐药细胞对 EP 的敏感性得到部分恢复^[73]。

5.2 抑制自噬与逆转耐药

3-甲基腺嘌呤(3-methyladenine,3-MA)作为早期自噬抑制剂,主要通过抑制自噬的启动阻断自噬体的形成,与顺铂联用可增强 NSCLC 细胞中顺铂诱导的细胞凋亡作用^[70]。氯喹(chloroquine,CQ)一直作为抗疟疾药物广泛用于治疗类风湿性关节炎,但这也是一种晚期自噬抑制剂。研究发现,CQ 可以通过抑制自噬,时间依赖性地阻止 A549 细胞中紫杉醇耐药性的进展,并通过增加受损线粒体中超氧化物的累积,来增强紫杉醇的作用^[71]。与此同时,CQ 还能提高线粒体 ROS 的生成,通过介导 Wnt/ β -catenin 通路,降低紫杉醇耐药细胞的转移潜能,从而增加紫杉醇的敏感性^[71]。CQ 的衍生物羟氯喹(hydroxychloroquine,HCQ)也是一种晚期自噬抑制剂,可通过降低溶酶体酸性,防止自噬体降解,从而抑制自噬^[74]。一项针对转移性 NSCLC 患者的 I b/II 期临床研究(NCT00728845)发现,在卡铂联合紫杉醇方案的基础上增加 HCQ,治疗初治的转移性 NSCLC 患者,肿瘤 ORR 能够达到 33%,与既往卡铂联合紫杉醇治疗方案 15%的 ORR(NCT00021060)^[75]相比,肿瘤治疗效果明显提高。上述三药组合方案在治疗 KRAS 突变阳性的 NSCLC 患者中,ORR 更是达到了 44%^[76]。提示抑制自噬有助于延缓晚期 NSCLC 的化疗耐药,并且在可选择性人群(如 KRAS 突变阳性肿瘤患者)中进行进一步研究是必要的。

以上研究提示,自噬的诱导是抗肿瘤药物耐药

的重要机制,抑制自噬是提高化疗敏感性和改善临床疗效的一种有前途的治疗策略。因此,靶向自噬可能是未来肺癌治疗的新方向。

6 结 语

近年来,随着对肺癌化疗耐药的不断研究,肿瘤异质性、肿瘤微环境、EMT、miRNAs、自噬等多种因素在肺癌化疗耐药中的作用也被不断揭示。不同的耐药机制之间相互影响、互通信号,使得解决肺癌患者耐药成为临床上棘手的难题。目前关于肺癌化疗抵抗的相关机制尚未完全阐明,我们需要进一步探索,以便更好地寻找到提高化疗药物敏感性和逆转耐药的途径和策略,从而改善肺癌患者的整体预后,延长患者的生存期。

参考文献:

- [1] Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et al. Cancer statistics, 2021[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(1):7-33.
- [2] Herbst RS, Morgensztern D, Boshoff C. The biology and management of non-small cell lung cancer [J]. Nature, 2018, 553(7689):446-454.
- [3] Masuda K, Horinouchi H, Tanaka M, et al. Efficacy of anti-PD-1 antibodies in NSCLC patients with an EGFR mutation and high PD-L1 expression [J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2021, 147(1):245-251.
- [4] Hirsch FR, Scagliotti GV, Mulshine JL, et al. Lung cancer: current therapies and new targeted treatments [J]. Lancet, 2017, 389(10066):299-311.
- [5] Kim ES. Chemotherapy resistance in lung cancer [J]. Adv Exp Med Biol, 2016, 893:189-209.
- [6] Turajlic S, Sottoriva A, Graham T, et al. Resolving genetic heterogeneity in cancer [J]. Nat Rev Genet, 2019, 20(7):404-416.
- [7] Marino FZ, Bianco R, Accardo M, et al. Molecular heterogeneity in lung cancer: from mechanisms of origin to clinical implications[J]. Int J Med Sci, 2019, 16(7):981-989.
- [8] 徐炎良, 陈春香. 化疗对晚期非小细胞肺癌患者表皮生长因子受体基因突变状态的影响[J]. 实用癌症杂志, 2017, 32(3):386-388.
- [9] Xu YL, Chen CX. Influence of chemotherapy on epidermal growth factor receptor gene mutations in patients with advanced non-small cell lung cancer[J]. The Practical Journal of Cancer, 2017, 32(3):386-388.
- [9] Böttger F, Semenova EA, Song JY, et al. Tumor heterogeneity underlies differential cisplatin sensitivity in mouse models of small-cell lung cancer[J]. Cell Rep, 2019, 27(11):3345-3358.e4.
- [10] He L, Luo L, Zhu H, et al. FEN1 promotes tumor progression and confers cisplatin resistance in non-small-cell lung cancer[J]. Mol Oncol, 2017, 11(6):640-654.
- [11] Li M, Lin AQ, Luo P, et al. DNAH10 mutation correlates with cisplatin sensitivity and tumor mutation burden in small-cell lung cancer[J]. Aging (Albany NY), 2020, 12(2):1285-1303.
- [12] Huang T, Song X, Xu D, et al. Stem cell programs in cancer initiation, progression, and therapy resistance[J]. Theranostics, 2020, 10(19):8721-8743.
- [13] Carney DN, Gazdar AF, Bunn PA, et al. Demonstration of the stem cell nature of clonogenic tumor cells from lung cancer patients[J]. Stem Cells, 1982, 1(3):149-164.
- [14] Eun K, Ham SW, Kim H. Cancer stem cell heterogeneity: origin and new perspectives on CSC targeting [J]. BMB Rep, 2017, 50(3):117-125.
- [15] Xu Y, Xu Z, Li Q, et al. Mutated p53 promotes the symmetric self-renewal of cisplatin-resistant lung cancer stem-like cells and inhibits the recruitment of macrophages[J]. J Immunol Res, 2019, 2019:7478538.
- [16] Garcia-Mayea Y, Mir C, Masson F, et al. Insights into new mechanisms and models of cancer stem cell multidrug resistance[J]. Semin Cancer Biol, 2020, 60:166-180.
- [17] Wu CP, Hung CY, Lusvardi S, et al. Overexpression of human ABCB1 and ABCG2 reduces the susceptibility of cancer cells to the histone deacetylase 6-specific inhibitor citarinostat[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(5):2592.
- [18] Barzegar Behrooz A, Syahir A, Ahmad S. CD133: beyond a cancer stem cell biomarker[J]. J Drug Target, 2019, 27(3):257-269.
- [19] Chen YC, Hsu HS, Chen YW, et al. Oct-4 expression maintained cancer stem-like properties in lung cancer-derived CD133-positive cells[J]. PLoS One, 2008, 3(7):e2637.
- [20] 曹亮, 张长洪, 潘磊, 等. miR374b 通过调节 ABCG2 逆转小细胞肺癌对伊立替康的耐药 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2019, 26(19):1436-1442.
- [20] Cao L, Zhang CH, Pan L, et al. MiR374b activates the sensitivity of lung cancer cells to Irinotecan via regulating ABCG2 expression [J]. Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment, 2019, 26(19):1436-1442.
- [21] Nakanishi T, Menju T, Nishikawa S, et al. The synergistic role of ATP-dependent drug efflux pump and focal adhesion signaling pathways in vinorelbine resistance in lung cancer[J]. Cancer Med, 2018, 7(2):408-419.
- [22] Heng WS, Krut FAE, Cheah SC. Understanding lung carcinogenesis from a morphostatic perspective: prevention and therapeutic potential of phytochemicals for targeting cancer stem cells[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(11):5697.
- [23] Saini N, Yang X. Metformin as an anti-cancer agent: actions and mechanisms targeting cancer stem cells[J]. Acta

- Biochim Biophys Sin (Shanghai), 2018, 50(2): 133–143.
- [24] MacDonagh L, Gray SG, Breen E, et al. BBI608 inhibits cancer stemness and reverses cisplatin resistance in NSCLC[J]. *Cancer Lett*, 2018, 428: 117–126.
 - [25] Mirza S, Vasaiya A, Vora H, et al. Curcumin targets circulating cancer stem cells by inhibiting self-renewal efficacy in non-small cell lung carcinoma [J]. *Anticancer Agents Med Chem*, 2017, 17(6): 859–864.
 - [26] Hong Y, Che S, Hui B, et al. Combination therapy of lung cancer using layer-by-layer cisplatin prodrug and curcumin co-encapsulated nanomedicine[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2020, 14: 2263–2274.
 - [27] 张丹丹, 刘芳. 二甲双胍的多重抗癌机制[J]. *中华医学杂志*, 2013, 93(12): 956–958.
Zhang DD, Liu F. Multiple anticancer mechanisms of metformin[J]. *National Medical Journal of China*, 2013, 93(12): 956–958.
 - [28] Moro M, Caiola E, Ganzinelli M, et al. Metformin enhances cisplatin-induced apoptosis and prevents resistance to cisplatin in co-mutated KRAS/LKB1 NSCLC[J]. *J Thorac Oncol*, 2018, 13(11): 1692–1704.
 - [29] Becerra C, Conkling PR, Richey SL, et al. A phase I b/II study of cancer stemness inhibitor napabucasin (BB608) combined with weekly paclitaxel in advanced non-small cell lung cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34 (2016): 9093.
 - [30] Meiss F, Andrlóv H, Zeiser R. Vismodegib [J]. *Recent Results Cancer Res*, 2018, 211: 125–139.
 - [31] Golub D, Iyengar N, Dogra S, et al. Mutant isocitrate dehydrogenase inhibitors as targeted cancer therapeutics [J]. *Front Oncol*, 2019, 9: 417.
 - [32] Pollyea DA, Stevens BM, Jones CL, et al. Venetoclax with azacitidine disrupts energy metabolism and targets leukemia stem cells in patients with acute myeloid leukemia[J]. *Nat Med*, 2018, 24(12): 1859–1866.
 - [33] Amornsupak K, Insawang T, Thuwajit P, et al. Cancer-associated fibroblasts induce high mobility group box 1 and contribute to resistance to doxorubicin in breast cancer cells[J]. *BMC Cancer*, 2014, 14: 955.
 - [34] Duluc C, Moatassim-Billah S, Chalabi-Dchar M, et al. Pharmacological targeting of the protein synthesis mTOR/4E-BP1 pathway in cancer-associated fibroblasts abrogates pancreatic tumour chemoresistance[J]. *EMBO Mol Med*, 2015, 7(6): 735–753.
 - [35] 黄崇标, 徐杰, 李增勋. 肿瘤相关成纤维细胞在肺癌中的研究进展[J]. *中国肺癌杂志*, 2020, 23(4): 267–273.
Huang CB, Xu J, Li ZX. Research progress of cancer-associated fibroblasts in lung cancer[J]. *Chinese Journal of Lung Cancer*, 2020, 23(4): 267–273.
 - [36] Tao L, Huang G, Wang R, et al. Cancer-associated fibroblasts treated with cisplatin facilitates chemoresistance of lung adenocarcinoma through IL-11/IL-11R/STAT3 signaling pathway[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 38408.
 - [37] Masuda T, Nakashima T, Namba M, et al. Inhibition of PAI-1 limits chemotherapy resistance in lung cancer through suppressing myofibroblast characteristics of cancer-associated fibroblasts[J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(4): 2984–2994.
 - [38] Domen A, Quatannens D, Zanivan S, et al. Cancer-associated fibroblasts as a common orchestrator of therapy resistance in lung and pancreatic cancer [J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(5): 987.
 - [39] Wang J, Tian L, Khan MN, et al. Ginsenoside Rg3 sensitizes hypoxic lung cancer cells to cisplatin via blocking of NF-kappaB mediated epithelial-mesenchymal transition and stemness[J]. *Cancer Lett*, 2018, 415: 73–85.
 - [40] Sowa T, Menju T, Chen-Yoshikawa TF, et al. Hypoxia-inducible factor 1 promotes chemoresistance of lung cancer by inducing carbonic anhydrase IX expression [J]. *Cancer Med*, 2017, 6(1): 288–297.
 - [41] Pandey N, Tyagi G, Kaur P, et al. Allicin overcomes hypoxia mediated cisplatin resistance in lung cancer cells through ROS mediated cell death pathway and by suppressing hypoxia inducible factors [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2020, 54(4): 748–766.
 - [42] Yang SL, Ren QG, Wen L, et al. Clinicopathological and prognostic significance of hypoxia-inducible factor-1 alpha in lung cancer: a systematic review with meta-analysis[J]. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*, 2016, 36(3): 321–327.
 - [43] Yang Y, Zhang N, Zhu J, et al. Downregulated connexin32 promotes EMT through the Wnt/beta-catenin pathway by targeting Snail expression in hepatocellular carcinoma[J]. *Int J Oncol*, 2017, 50(6): 1977–1988.
 - [44] Yang Y, Yao JH, Du QY, et al. Connexin 32 downregulation is critical for chemoresistance in oxaliplatin-resistant HCC cells associated with EMT [J]. *Cancer Manag Res*, 2019, 11: 5133–5146.
 - [45] Liu Y, Li Y, Wang R, et al. MiR-130a-3p regulates cell migration and invasion via inhibition of Smad4 in gemcitabine resistant hepatoma cells [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2016, 35: 19.
 - [46] Shen M, Xu Z, Xu W, et al. Inhibition of ATM reverses EMT and decreases metastatic potential of cisplatin-resistant lung cancer cells through JAK/STAT3/PD-L1 pathway [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38(1): 149.
 - [47] Cui H, Amst K, Miller DD, et al. Recent advances in elucidating paclitaxel resistance mechanisms in non-small cell lung cancer and strategies to overcome drug resistance[J]. *Curr Med Chem*, 2020, 27(39): 6573–6595.
 - [48] Shen HT, Chien PJ, Chen SH, et al. BMI1-mediated pemetrexed resistance in non-small cell lung cancer cells is associated with increased SP1 activation and cancer stemness[J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(8): 2069.

- [49] Siddiqui MA, Gollavilli PN, Ramesh V, et al. Thymidylate synthase drives the phenotypes of epithelial-to-mesenchymal transition in non-small cell lung cancer[J]. *Br J Cancer*, 2021, 124(1):281–289.
- [50] Fischer KR, Durrans A, Lee S, et al. Epithelial-to-mesenchymal transition is not required for lung metastasis but contributes to chemoresistance[J]. *Nature*, 2015, 527(7579):472–476.
- [51] Ito T, Kudoh S, Ichimura T, et al. Small cell lung cancer, an epithelial to mesenchymal transition(EMT)-like cancer: significance of inactive Notch signaling and expression of achaete-scute complex homologue 1[J]. *Hum Cell*, 2017, 30(1):1–10.
- [52] Zhang H, Liu J, Yue D, et al. Clinical significance of E-cadherin, beta-catenin, vimentin and S100A4 expression in completely resected squamous cell lung carcinoma[J]. *J Clin Pathol*, 2013, 66(11):937–945.
- [53] Shintani Y, Okimura A, Sato K, et al. Epithelial to mesenchymal transition is a determinant of sensitivity to chemoradiotherapy in non-small cell lung cancer [J]. *Ann Thorac Surg*, 2011, 92(5):1794–1804; discussion 804.
- [54] Canadas I, Rojo F, Taus A, et al. Targeting epithelial-to-mesenchymal transition with Met inhibitors reverts chemoresistance in small cell lung cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(4):938–950.
- [55] Otsuki Y, Saya H, Arima Y. Prospects for new lung cancer treatments that target EMT signaling [J]. *Dev Dyn*, 2018, 247(3):462–472.
- [56] Yu M, Qi B, Xiao XW, et al. Baicalein increases cisplatin sensitivity of A549 lung adenocarcinoma cells via PI3K/Akt/NF-kappaB pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 90:677–685.
- [57] Arbour KC, Riely GJ. Systemic therapy for locally advanced and metastatic non-small cell lung cancer: a review[J]. *JAMA*, 2019, 322(8):764–774.
- [58] Iqbal MA, Arora S, Prakasam G, et al. MicroRNA in lung cancer: role, mechanisms, pathways and therapeutic relevance[J]. *Mol Aspects Med*, 2019, 70:3–20.
- [59] 姜安祺, 张明辉, 张锐, 等. MicroRNA 在肺癌耐药中的作用[J]. *肿瘤学杂志*, 2020, 26(5):444–447.
- Jiang AQ, Zhang MH, Zhang R, et al. The role of microRNAs in drug resistance to lung cancer [J]. *Journal of Chinese Oncology*, 2020, 26(5):444–447.
- [60] Lu SH, Kong H, Hou YY, et al. Two plasma microRNA panels for diagnosis and subtype discrimination of lung cancer[J]. *Lung Cancer*, 2018, 123:44–51.
- [61] Ma X, Liang AL, Liu YJ. Research progress on the relationship between lung cancer drug-resistance and microRNAs[J]. *J Cancer*, 2019, 10(27):6865–6875.
- [62] Pan X, Chen Y, Shen Y, et al. Knockdown of TRIM65 inhibits autophagy and cisplatin resistance in A549/DDP cells by regulating miR-138-5p/ATG7 [J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(6):429.
- [63] Davenport ML, Echols JB, Silva AD, et al. miR-31 displays subtype specificity in lung cancer [J]. *Cancer Res*, 2021, 81(8):1942–1953.
- [64] Dong Z, Zhong Z, Yang L, et al. MicroRNA-31 inhibits cisplatin-induced apoptosis in non-small cell lung cancer cells by regulating the drug transporter ABCB9[J]. *Cancer Lett*, 2014, 343(2):249–257.
- [65] Xu L, Huang Y, Chen D, et al. Downregulation of miR-21 increases cisplatin sensitivity of non-small-cell lung cancer[J]. *Cancer Genet*, 2014, 207(5):214–220.
- [66] Bica-Pop C, Cojocneanu-Petric R, Magdo L, et al. Overview upon miR-21 in lung cancer: focus on NSCLC[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2018, 75(19):3539–3551.
- [67] Qin X, Yu S, Zhou L, et al. Cisplatin-resistant lung cancer cell-derived exosomes increase cisplatin resistance of recipient cells in exosomal miR-100-5p-dependent manner [J]. *Int J Nanomedicine*, 2017, 12:3721–3733.
- [68] Yu L, Chen Y, Tooze SA. Autophagy pathway: cellular and molecular mechanisms[J]. *Autophagy*, 2018, 14(2):207–215.
- [69] Liu G, Pei F, Yang F, et al. Role of Autophagy and apoptosis in non-small-cell lung cancer [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(2):367.
- [70] Shi S, Tan P, Yan B, et al. ER stress and autophagy are involved in the apoptosis induced by cisplatin in human lung cancer cells[J]. *Oncol Rep*, 2016, 35(5):2606–2614.
- [71] Datta S, Choudhury D, Das A, et al. Autophagy inhibition with chloroquine reverts paclitaxel resistance and attenuates metastatic potential in human nonsmall lung adenocarcinoma A549 cells via ROS mediated modulation of beta-catenin pathway[J]. *Apoptosis*, 2019, 24(5–6):414–433.
- [72] Usman RM, Razzaq F, Akbar A, et al. Role and mechanism of autophagy-regulating factors in tumorigenesis and drug resistance[J]. *Asia Pac J Clin Oncol*, 2021, 17(3):193–208.
- [73] Yang X, Bai F, Xu Y, et al. Intensified Beclin-1 mediated by low expression of miR-30a-5p promotes chemoresistance in human small cell lung cancer[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 43(3):1126–1139.
- [74] Pellegrini P, Strambi A, Zipoli C, et al. Acidic extracellular pH neutralizes the autophagy-inhibiting activity of chloroquine: implications for cancer therapies [J]. *Autophagy*, 2014, 10(4):562–571.
- [75] Sandler A, Gray R, Perry MC, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2006, 355(24):2542–2550.
- [76] Malhotra J, Jabbour S, Orlick M, et al. Phase I b/II study of hydroxychloroquine in combination with chemotherapy in patients with metastatic non-small cell lung cancer(NSCLC) [J]. *Cancer Treat Res Commun*, 2019, 21:100158.