

综述

曲妥珠单抗在人表皮生长因子受体 2 阳性胃癌治疗中的应用及其耐药机制研究进展[▲]

敖先伟¹ 张 涛² 黄李冰雪¹ 钟 婵¹ 陈远能²

(1 广西中医药大学研究生学院,南宁市 530000,电子邮箱:fdaxw@163.com;

2 广西中医药大学附属瑞康医院消化内科,南宁市 530000)

【提要】 胃癌是全球第五大常见癌症,也是导致肿瘤相关死亡的第三大原因,是消化道常见恶性肿瘤。目前关于胃癌的防治已取得较好的成效,但其预后仍较差。曲妥珠单抗是一种靶向人表皮生长因子受体 2 (HER2) 的人源化单克隆抗体,通过抑制 HER2 介导的信号通路,诱导抗体依赖性细胞毒性发挥抗肿瘤作用。对于 HER2 阳性晚期胃癌患者,曲妥珠单抗联合化疗的治疗方案在疗效和安全性方面明显优于单纯化疗,但相继出现的曲妥珠单抗耐药又影响其临床应用。本文就曲妥珠单抗治疗 HER2 阳性胃癌患者的疗效及耐药机制研究进展进行综述。

【关键词】 胃癌;曲妥珠单抗;人表皮生长因子受体 2;靶向治疗;耐药;综述

【中图分类号】 R 735.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 0253-4304(2020)05-0617-05

DOI: 10.11675/j.issn.0253-4304.2020.05.23

胃癌是全球第五大常见癌症,也是导致肿瘤患者死亡的第三大原因^[1],是消化道常见恶性肿瘤。虽然目前胃癌的治疗技术不断提高,但 3 年和 5 年总生存率仍分别低于 35% 和 25%^[2],而晚期肿瘤的治疗方案主要以化疗和放疗为主,但随着治疗时间的延长,其耐药性也逐渐凸显,导致肿瘤复发率升高,这就需要不断更新疗法^[3]。作用于特定靶点的小分子靶向药物因具有药物不良反应较轻、耐药率低、患者服用方便等优点,成为晚期胃癌的新治疗手段之一。曲妥珠单抗是一种靶向人表皮生长因子受体 2 (human epidermal growth factor receptor 2,HER2) 的人源化单克隆抗体,通过抑制 HER2 介导的信号通路,诱导抗体依赖性细胞毒性发挥抗肿瘤作用。本文就曲妥珠单抗治疗 HER2 阳性胃癌患者的疗效及耐药机制进行综述。

1 HER2 及曲妥珠单抗

HER2 是表皮生长因子受体家族中具有跨膜酪氨酸激酶受体的蛋白,其参与细胞增殖、分化和凋亡的调控,在肿瘤细胞中的表达水平高于非肿瘤细胞^[4]。HER2 过表达与胃癌病情进展、肿瘤大小、侵袭性和转移性有关,影响总生存率,是重要的预后指标^[5]。Sakai 等^[6]在 1986 年首次报道 HER2 在胃癌

中过表达。Jørgensen 等^[7]发现,HER2 阳性状态与不良的生存率和/或临床病理特征(如浆膜浸润、淋巴结转移、疾病分期或远处转移)相关,胃癌患者 HER2 表达水平越高,生存期越短。现有研究显示,胃癌患者中 HER2 过表达者占比为 7%~34%^[8]。曲妥珠单抗是靶向 HER2 的单抗,其抗肿瘤作用机制尚未完全清楚,目前研究显示其可阻断细胞周期进展和细胞信号通路;用抗体启动细胞介导的细胞毒性;诱导抗血管生成作用和增强受体的内吞作用^[9]。

2 曲妥珠单抗在胃癌治疗中的应用

2.1 一线治疗 曲妥珠单抗是第一个用于治疗晚期胃癌的分子靶向药物。Bang 等^[10]的研究显示,卡培他滨或氟尿嘧啶+顺铂联合曲妥珠单抗治疗组的肿瘤应答率、疾病进展时间、应答持续时间、中位无进展生存期(progression-free survival,PFS)、总生存期均优于卡培他滨或氟尿嘧啶+顺铂单纯化疗组,该研究奠定了曲妥珠单抗在 HER2 阳性胃癌一线治疗中的基础地位。目前在化疗方案中加入曲妥珠单抗是 HER2 阳性晚期或复发性胃癌的标准一线治疗方法^[11]。2012 年 8 月,曲妥珠单抗获得中国食品药品监督管理局批准,可与卡培他滨或氟尿嘧啶和顺铂联合用于既往未接受过针对转移性疾病治疗的

▲基金项目:国家自然科学基金(81360531);广西一流学科建设重点项目(2018XK081)

作者简介:敖先伟(1982~),男,在读硕士研究生,主治医师,研究方向:消化系统疾病的诊治。

通信作者:陈远能(1964~),男,博士,主任医师,研究方向:消化系统肿瘤的诊治,电子邮箱:cyn60668@aliyun.com。

HER2 阳性转移性胃腺癌或胃食管交界腺癌患者^[12]。

2.2 二线治疗 Li 等^[13]的一项前瞻性研究显示,与单纯二线化疗比较,二线化疗联合曲妥珠单抗治疗胃癌可延长 PFS,提示曲妥珠单抗跨线应用可以让患者获益。Nishikawa 等^[14]报告,应用曲妥珠单抗加紫杉类的化疗方案治疗 5-氟尿嘧啶治疗失败的 HER2 阳性晚期或复发胃癌患者,获得了 5.1 个月的中位 PFS 及 16.8 个月的总生存期。证实曲妥珠单抗 + 紫杉醇的联合方案可以成为氟尿嘧啶类治疗失败后未接受曲妥珠单抗治疗的 HER2 阳性胃癌患者的一种药物选择。由此可知,对一线化疗方案失败的胃癌患者,使用曲妥珠单抗联合二线化疗方案具有较好的治疗效果。

2.3 转化治疗及新辅助化疗 有研究报告,曲妥珠单抗用于术前新辅助化疗,可以将不可切除的 HER2 阳性进展期胃癌转变为可切除,并成功施行了 R0 切除手术^[15-16]。提示曲妥珠单抗在新辅助化疗中具有潜在价值。Kataoka 等^[17]报告,HER2 阳性进展期胃癌患者应用曲妥珠单抗联合 DOX (西他赛 + 奥沙利铂 + 卡培他滨) 方案进行新辅助化疗,可以获得较好的疗效,并可以提高病理缓解率、D2/R0 手术切除率,同时未增加手术风险。

在转化治疗方面,Mitsui 等^[18]报告,对不可手术切除的 HER2 阳性转移性胃癌患者用 DCS (多西他赛 + 顺铂 + 替吉奥) 联合曲妥珠单抗的联合治疗方案,结果显示,纳入的 16 例患者中,没有与治疗相关的死亡病例,总有效率为 93.8% (15/16),可测病灶的总有效率为 100% (15/15),非治疗因素消失 56.3% (9/16),所有病例均行转化手术 (R0 切除),原发灶和转移灶的病理反应率分别为 88.9% (8/9) 和 100% (9/9),提示曲妥珠单抗在 HER2 阳性胃癌转化治疗中具有较高的应答率和手术转化率。曲妥珠单抗联合 DCS 可成为 HER2 阳性不可切除胃癌转化治疗或辅助化疗的药物选择。

3 曲妥珠单抗耐药机制

3.1 p95HER2 过表达与曲妥珠单抗耐药 p95HER2 是缺失氨基末端的 HER2 羧基末端片段 (carboxy-terminal fragments, CTF),是 HER2 裂解或 HER2 mRNA 选择性起始翻译的产物^[19],其可通过激活 HER2 下游信号增强肿瘤侵袭性。研究显示,p95HER2 存在两种表型,即 p95HER2/611CTF 和 p95HER2/678CTF,两种表型中,p95HER2/611CTF 具有更强的促进肿瘤形成和转移的潜能^[20-21]。由于 p95HER2

缺乏曲妥珠单抗结合位点,导致肿瘤细胞对曲妥珠单抗出现耐药^[22]。Chumsri 等^[23]发现,在乳腺癌患者中,较高的 p95HER2/HER2 比值可导致曲妥珠单抗疗效降低。Lee 等^[24]的研究同样也显示,p95HER2 在 HER2 阳性胃癌中的表达率约为 77%,与 p95HER2 阴性的 HER2 阳性患者相比,p95HER2 阳性的 HER2 阳性患者预后更差。

3.2 β 2-肾上腺素能受体信号通路与曲妥珠单抗耐药 Shi 等^[25]发现,在 HER2 过表达的胃癌细胞中,高浓度的儿茶酚胺可引起 β 2-肾上腺素能受体表达增强。Liu 等^[26]发现,儿茶酚胺激活 β 2-肾上腺素能受体后,激活 HER2 及信号传导及转录激活蛋白 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 上调 miRNA21 和 I 型膜相关糖黏蛋白的表达,并抑制 miRNA 199a/b-3p 表达,诱导雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 活化并激活磷脂酰基醇 3-激酶 (phosphoinositide 3-kinase, PI3K) / 蛋白激酶 B (protein kinase B, AKT) 通路相关的信号转导,引起曲妥珠单抗耐药。同时该研究也证实了曲妥珠单抗联合 β -阻断剂可改善 HER2 阳性乳腺癌转移患者 PFS 和总生存期,但是否存在肿瘤亚型依赖还有待进一步研究。

3.3 ErbB 基因异位与曲妥珠单抗耐药 曲妥珠单抗对 HER2 阳性肿瘤患者的治疗机制主要是作用于细胞膜 ErbB-2 (membrane ErbB-2, MErbB-2) 基因。Schillaci 等^[27]指出,细胞核 ErbB-2 (nuclear ErbB-2, NErbB-2) 阳性是 MErbB-2 过表达患者总体生存率较差的独立危险因素。Russo 等^[28]发现,曲妥珠单抗耐药细胞的 NErbB-2 水平较 MErbB-2 明显增高,NErbB-2 是曲妥珠单抗耐药的主要增殖驱动因子,曲妥珠单抗不能破坏 STAT3/ErbB-2/ErbB-3 复合物是其不能抑制对曲妥珠单抗耐药的乳腺癌细胞生长的基础,并预测 NErbB-2 是克服曲妥珠单抗耐药的一个新靶点。

3.4 HER2 丢失与曲妥珠单抗耐药 HER2 丢失被认为是 HER2 阳性胃癌患者对曲妥珠单抗产生耐药性,导致抗 HER2 治疗失败的生物学原因之一。Pietrantonio 等^[29]的研究显示,约 32% HER2 阳性胃癌患者在初次使用曲妥珠单抗后出现 HER2 丢失。Saeki 等^[11]提出 HER2 丢失可能是由于肿瘤进展过程中 HER2 发生改变引起,但 HER2 丢失是否与治疗前免疫组化评分及疾病状态有关还有待进一步研究。

3.5 结肠癌转移相关因子 1 通过促进 Warburg 效应与曲妥珠单抗耐药 结肠癌转移相关因子 1 (metastasis-associated in colon cancer 1, MACC1) 在几种类型的癌症中的表达均上调,并可作为肿瘤侵袭转移的生

物标志物^[30]。Liu等^[31]发现,MACC1在胃癌中通过腺苷单磷酸活化蛋白激酶信号通路,上调胃癌细胞中一系列糖酵解酶(包括己糖激酶、丙酮酸脱氢酶激酶和乳酸脱氢酶)的活性和表达来促进 Warburg 效应,增加肿瘤细胞对代谢应激的抵抗,从而促进肿瘤进展。进一步研究发现,在曲妥珠单抗耐药的 HER2 阳性胃癌细胞中存在 MACC1-PI3K/AKT-Warburg 效应途径,MACC1 主要通过 PI3K/AKT 信号通路促进 Warburg 效应,增强肿瘤细胞对曲妥珠单抗的耐药性。细胞中 MACC1 表达下调可以逆转这种现象,且当 PI3K/AKT 信号通路受到抑制时,MACC1 对糖酵解的影响减弱^[32]。

3.6 t-Darpp 与曲妥珠单抗耐药 双重激酶/磷酸酶抑制剂多巴胺和调节磷蛋白(dopamine and cAMP-regulated phosphoprotein, Darpp)-32 是蛋白磷酸酶 1 的抑制物,主要存在于中枢神经中,受到多巴胺受体 D1 和 D2 的激活^[33]。t-Darpp 是 Darpp-32 被截短后的一种形式,t-Darpp 在多种肿瘤中均呈过表达,且与曲妥珠单抗耐药有关^[34]。过表达 t-Darpp 的细胞能够在曲妥珠单抗等抗肿瘤药物存在的情况下维持 PI3K/AKT 信号通路的激活,并对细胞毒性药物诱导的凋亡更具抵抗力^[35]。Lenz 等^[36]发现,t-Darpp 通过与表皮生长因子受体和 HER2 的二聚体作用激活胰岛素样生长因子 1 受体信号通路,从而刺激糖酵解,使细胞对曲妥珠单抗产生耐药。

3.7 白细胞介素 6/STAT3/Jagged-1/Notch 环路及上皮间质转化与曲妥珠单抗耐药 Yang 等^[37]利用 NCI-N87 和 MKN-45 细胞培育出对曲妥珠单抗耐药的 NCI-N87-R 和 MKN-45-R 细胞株,发现 NCI-N87-R 细胞中 Notch 表达水平增高,激活 Notch 信号后白细胞介素(interleukin, IL)-6 表达增强,而 IL-6 驱使 Notch 特异性配体 Jagged-1 过表达,过表达的 Jagged-1 又可引起 IL-6 及 Notch 靶基因 HEY1 和 HEY2 表达增强。同时,该研究还发现,对曲妥珠单抗耐药的胃癌细胞具有肿瘤干细胞特性,使用 STAT3 及 Notch 抑制剂后,IL-6 及 Jagged-1 表达水平降低,曲妥珠单抗耐药细胞的生长受到抑制,曲妥珠单抗的抗肿瘤活性增强。Li 等^[38]的研究证实,STAT3 还可以通过反馈激活上调黏蛋白 1 和黏蛋白 4 的表达介导曲妥珠单抗耐药。由此可见,IL-6/STAT3/Jagged-1/Notch 在曲妥珠单抗耐药的胃癌细胞中形成正反馈环路,抑制该环路可逆转胃癌对曲妥珠单抗的耐药性。

3.8 糖体蛋白 S6、核因子红系 2 相关因子 2 与曲妥珠单抗耐药 核因子红系 2 相关因子 2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2, NRF2) 是实体肿瘤中重要的抗氧化反应调控因子之一,可增加代谢基因的表

达,驱动增殖程序,并认为其能诱导肿瘤对曲妥珠单抗的耐药性^[39-41]。核糖体蛋白 S6(ribosomal protein S6, RPS6) 是 PI3K/AKT/mTOR 通路的下游效应因子,其能与 NRF2 的 mRNA 结合,促进其翻译^[42]。Gambardella 等^[43]发现,沉默 RPS6 后,NRF2 的表达明显下降,提示 NRF2 和 RPS6 具有相关性。RPS6 激活 NRF2 与胃癌对拉帕替尼和曲妥珠单抗的耐药性有关,而使用 PI3K/西罗莫司受体复合物 1/西罗莫司受体复合物 2 抑制剂后,耐药细胞的存活率明显下降,认为 PI3K/西罗莫司受体复合物 1/西罗莫司受体复合物 2 抑制剂可用来降低胃癌对曲妥珠单抗的耐药性。

3.9 PI3K/AKT 信号通路异常与曲妥珠单抗耐药 PI3K/AKT 信号通路异常引起的曲妥珠单抗耐药机制包括 PIK3 的 CA 基因突变、张力蛋白同源基因缺失、人表皮生长因子受体家族受体介导信号传导的上调等^[44]。

4 总 结

胃癌严重威胁人类的生命健康,作为第一代靶向抗 HER2 阳性肿瘤的药物,曲妥珠单抗在 HER2 过表达转移性乳腺癌及晚期胃癌的治疗中取得了良好效果,目前对 HER2 阳性患者多采取曲妥珠单抗联合化疗药物的治疗方案。然而相继出现的肿瘤获得性耐药问题,已成为影响曲妥珠单抗临床应用的关键因素。由于肿瘤耐药机制具有复杂性和多样性,目前有关胃癌对曲妥珠单抗耐药机制的研究还存在不足,探索耐药细胞的分子机制和表型识别有助于发现新的靶点和开发个性化的胃癌治疗方案。

参 考 文 献

- [1] Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012 [J]. *Int J Cancer* 2015, 136 (5): E359 - E386.
- [2] Afshari F, Soleyman-Jahi S, Keshavarz-Fathi M, et al. The promising role of monoclonal antibodies for gastric cancer treatment [J]. *Immunotherapy* 2019, 11 (4): 347 - 364.
- [3] Soleyman-Jahi S, Zendehelel K, Akbarzadeh K, et al. *In vitro* assessment of antineoplastic effects of deuterium depleted water [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014, 15 (5): 2179 - 2183.
- [4] 顾胜龙, 赵蕊, 应苗法, 等. 曲妥珠单抗对肿瘤靶向治疗的研究进展 [J]. *基础医学与临床*, 2018, 38 (5): 722 - 726.
- [5] Rüschoff J, Dietel M, Baretton G, et al. HER2 diagnostics in gastric cancer-guideline validation and development of

- standardized immunohistochemical testing [J]. *Virchows Arch* 2010, 457(3):299–307.
- [6] Sakai K, Mori S, Kawamoto T, et al. Expression of epidermal growth factor receptors on normal human gastric epithelia and gastric carcinomas [J]. *J Natl Cancer Inst*, 1986, 77(5):1 047–1 052.
- [7] Jørgensen JT, Hersom M. HER2 as a prognostic marker in gastric cancer—a systematic analysis of data from the literature [J]. *J Cancer* 2012, 3:137–144.
- [8] Tarazona N, Gambardella V, Huerta M, et al. Personalised treatment in gastric cancer: myth or reality? [J]. *Curr Oncol Rep* 2016, 18(7):41.
- [9] Mihmanli M, İlhan E, İdiz UO, et al. Recent developments and innovations in gastric cancer [J]. *World J Gastroenterol* 2016, 22(17):4 307–4 320.
- [10] Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2010, 376(9742):687–697.
- [11] Saeki H, Oki E, Kashiwada T, et al. Re-evaluation of HER2 status in patients with HER2-positive advanced or recurrent gastric cancer refractory to trastuzumab (KSCC1604) [J]. *Eur J Cancer* 2018, 105(12):41–49.
- [12] 张俊, 秦叔逵. HER2 阳性晚期胃癌分子靶向治疗的中国专家共识(2016版) [J]. *临床肿瘤学杂志* 2016, 21(9):831–839.
- [13] Li Q, Jiang HQ, Hong L, et al. Efficacy of trastuzumab beyond progression in HER2 positive advanced gastric cancer: a multicenter prospective observational cohort study [J]. *Oncotarget* 2016, 7(31):50 656–50 665.
- [14] Nishikawa K, Takahashi T, Takaishi H, et al. Phase II study of the effectiveness and safety of trastuzumab and paclitaxel for taxane- and trastuzumab-naïve patients with HER2-positive, previously treated, advanced, or recurrent gastric cancer (JFMC45-1102) [J]. *Int J Cancer* 2017, 140(1):188–196.
- [15] Nakayama Y, Kawasaki H, Wajima N, et al. Two cases of stage IV gastric cancer treated by resection of the primary tumor after chemotherapy combined with trastuzumab [J]. *Gan To Kagaku Ryoho* 2013, 40(12):2 188–2 190.
- [16] Yasuyama A, Mikata S, Soma Y, et al. Two cases of human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced gastric cancer successfully treated with S-1, cisplatin, and trastuzumab combination therapy followed by curative resection [J]. *Gan To Kagaku Ryoho* 2013, 40(12):2 203–2 206.
- [17] Kataoka K, Tokunaga M, Mizusawa J, et al. A randomized Phase II trial of systemic chemotherapy with and without trastuzumab followed by surgery in HER2-positive advanced gastric or esophagogastric junction adenocarcinoma with extensive lymph node metastasis: Japan Clinical Oncology Group study JCOG1301 (Trigger Study) [J]. *Jpn J Clin Oncol* 2015, 45(11):1 082–1 086.
- [18] Mitsui Y, Sato Y, Miyamoto H, et al. Trastuzumab in combination with docetaxel/cisplatin/S-1 (DCS) for patients with HER2-positive metastatic gastric cancer: feasibility and preliminary efficacy [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2015, 76(2):375–382.
- [19] 李娟, 叶斯斯, 白莉. 曲妥珠单抗耐药机制及其逆转策略 [J]. *解放军医学院学报* 2017, 38(6):571–574.
- [20] Anido J, Scaltriti M, Bech Serra JJ, et al. Biosynthesis of tumorigenic HER2 C-terminal fragments by alternative initiation of translation [J]. *EMBO J*, 2006, 25(13):3 234–3 244.
- [21] Pedersen K, Angelini PD, Laos S, et al. A naturally occurring HER2 carboxy-terminal fragment promotes mammary tumor growth and metastasis [J]. *Mol Cell Biol*, 2009, 29(12):3 319–3 331.
- [22] Scaltriti M, Rojo F, Ocaña A, et al. Expression of p95HER2, a truncated form of the HER2 receptor, and response to anti-HER2 therapies in breast cancer [J]. *J Natl Cancer Inst* 2007, 99(8):628–638.
- [23] Chumsri S, Sperinde J, Liu H, et al. High p95HER2/HER2 ratio associated with poor outcome in trastuzumab-treated HER2-positive metastatic breast cancer NCCTG N0337 and NCCTG 98-32-52 (Alliance) [J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(13):3 053–3 058.
- [24] Lee J, Kim S, Kim P, et al. A novel proteomics-based clinical diagnostics technology identifies heterogeneity in activated signaling pathways in gastric cancers [J]. *PLoS One* 2013, 8(1):e54 644.
- [25] Shi M, Yang Z, Hu M, et al. Catecholamine-induced β 2-adrenergic receptor activation mediates desensitization of gastric cancer cells to trastuzumab by upregulating MUC4 expression [J]. *J Immunol* 2013, 190(11):5 600–5 608.
- [26] Liu D, Yang Z, Wang T, et al. β 2-AR signaling controls trastuzumab resistance-dependent pathway [J]. *Oncogene*, 2016, 35(1):47–58.
- [27] Schillaci R, Guzmán P, Cayrol F, et al. Clinical relevance of ErbB-2/HER2 nuclear expression in breast cancer [J]. *BMC Cancer* 2012, 12(1):74.
- [28] Russo RC, Béguelin W, Flaqué MD, et al. Targeting ErbB-2 nuclear localization and function inhibits breast cancer growth and overcomes trastuzumab resistance [J]. *Oncogene* 2015, 34(26):3 413–3 428.
- [29] Pietrantonio F, Caporale M, Morano F, et al. HER2 loss in HER2-positive gastric or gastroesophageal cancer after trastuzumab therapy: implication for further clinical research [J]. *Int J Cancer* 2016, 139(12):2 859–2 864.
- [30] Stein U, Walther W, Arlt F, et al. MACC1, a newly identified key regulator of HGF-MET signaling, predicts colon

- cancer metastasis [J]. *Nat Med* 2009, 15(1): 59–67.
- [31] Lin L, Huang H, Liao W, et al. MACC1 supports human gastric cancer growth under metabolic stress by enhancing the Warburg effect [J]. *Oncogene* 2015, 34(21): 2700–2710.
- [32] Liu J, Pan C, Guo L, et al. A new mechanism of trastuzumab resistance in gastric cancer: MACC1 promotes the Warburg effect via activation of the PI3K/AKT signaling pathway [J]. *J Hematol Oncol* 2016, 9(1): 76.
- [33] Nishi A, Shuto T. Potential for targeting dopamine/DARPP-32 signaling in neuropsychiatric and neurodegenerative disorders [J]. *Expert Opin Ther Targets* 2017, 21(3): 259–272.
- [34] Hong J, Katsha A, Lu P, et al. Regulation of ERBB2 receptor by t-DARPP mediates trastuzumab resistance in human esophageal adenocarcinoma [J]. *Cancer Res*, 2012, 72(17): 4504–4514.
- [35] Denny EC, Kane SE. t-Darpp promotes enhanced EGFR activation and new drug synergies in Her2-positive breast cancer cells [J]. *PLoS One* 2015, 10(6): e0132267.
- [36] Lenz G, Hamilton A, Geng S, et al. t-Darpp activates IGF-1R signaling to regulate glucose metabolism in trastuzumab-resistant breast cancer cells [J]. *Clin Cancer Res* 2018, 24(5): 1216–1226.
- [37] Yang Z, Guo L, Liu D, et al. Acquisition of resistance to trastuzumab in gastric cancer cells is associated with activation of IL-6/STAT3/Jagged-1/Notch positive feedback loop [J]. *Oncotarget* 2015, 6(7): 5072–5087.
- [38] Li GC, Zhao LK, Wei L, et al. Feedback activation of STAT3 mediates trastuzumab resistance via upregulation of MUC1 and MUC4 expression [J]. *Oncotarget*, 2014, 5(18): 8317–8329.
- [39] Basak P, Sadhukhan P, Sarkar P, et al. Perspectives of the Nrf-2 signaling pathway in cancer progression and therapy [J]. *Toxicol Rep* 2017, 4: 306–318.
- [40] Dai B, Yoo SY, Bartholomeusz G, et al. KEAP1-dependent synthetic lethality induced by AKT and TXNRD1 inhibitors in lung cancer [J]. *Cancer Res*, 2013, 73(17): 5532–5543.
- [41] Denicola GM, Karreth FA, Humpton TJ, et al. Oncogene-induced Nrf2 transcription promotes ROS detoxification and tumorigenesis [J]. *Nature* 2011, 475(7354): 106–109.
- [42] Zhang J, Dinh TN, Kappeler K, et al. La autoantigen mediates oxidant induced de novo Nrf2 protein translation [J]. *Mol Cell Proteomics* 2012, 11(6): M111.015032.
- [43] Gambardella V, Gimeno-Valiente F, Tarazona N, et al. NRF2 through RPS6 activation is related to anti-HER2 drug resistance in HER2-amplified gastric cancer [J]. *Clin Cancer Res* 2019, 25(5): 1639–1649.
- [44] 常晋霞, 李兴妍, 刘文虎, 曲受珠单抗获得性耐药机制及应对策略 [J]. *中国肿瘤* 2018, 27(4): 299–305.
(收稿日期: 2019-12-11 修回日期: 2020-02-17)

(上接第616页)

参 考 文 献

- [1] 吴安华, 黄 勋, 李春辉, 等. 医疗机构新型冠状病毒肺炎防控中的若干问题 [J/OL]. *中国感染控制杂志*, 2020, 19(2): 99–104 [2020-03-12]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/43.1390.R.20200220.1419.002.html>.
- [2] 国家卫生健康委员会. 关于加强应对新冠肺炎疫情工作中心理援助与社会工作服务的通知 [EB/OL]. (2020-03-05) [2020-03-10]. <http://www.nhc.gov.cn/jkj/s3577/202003/a9b0becb3bb7445298c480c5003c51d6d.shtml>.
- [3] 国家卫生健康委员会. 关于印发新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第六版)的通知 [EB/OL]. (2020-02-19) [2020-03-12]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202002/8334a8326dd94d329df351d7da8aefc2.shtml>.
- [4] 中国政府网. 国务院应对新型冠状病毒感染肺炎疫情联防联控机制2020年2月14日新闻发布会文字实录 [EB/OL]. (2020-02-14) [2020-03-12]. <http://www.nhc.gov.cn/xcs/yqfkd/202002/5329d7ab7af24690a1d5b66982333af3.shtml>.
- [5] 刘祯帆, 代 萍, 严晓婷, 等. 新型冠状病毒肺炎突发公共卫生事件医务人员核心应急能力的调查 [J/OL]. *重庆医学*: 1–8 [2020-03-12]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.r.20200220.1108.002.html>.
- [6] 付 强, 张秀月, 李诗文. 新型冠状病毒感染医务人员职业暴露风险管理策略 [J/OL]. *中华医院感染学杂志*, 2020, 30(6): 1–5 [2020-03-12]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3456.r.20200219.1629.008.html>.
- [7] 梅俊华, 张 琦, 龚 雪, 等. 新型冠状病毒肺炎感染医护人员心理及睡眠状态分析 [J/OL]. *医药导报*: 1–16 [2020-03-12]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/42.1293.R.20200215.0150.002.html>.
- [8] 周小东. 抗击新型冠状病毒肺炎疫情心理防线要点 [J/OL]. *解放军医药杂志*, 2020, 32(2): 1–2 [2020-03-12]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/13.1406.r.20200217.1736.002.html>.
- [9] 黄素云, 周立军, 丁立东, 等. 目标管理在临床科室精细化管理中的应用与效果 [J]. *江苏卫生事业管理*, 2018, 29(9): 1023–1025.
- [10] 叶 青. 医院中医务处的职责 [J]. *中国现代医生*, 2016, 54(22): 141–144, 149.
- [11] 赵 宁, 朱永忠. 流程管理在医疗安全管理中的应用体会 [J]. *中国卫生产业*, 2016, 13(22): 165–167.
- [12] 柯颖达. 营造良好氛围让医务人员轻松执业 [J]. *中国卫生人才*, 2019(8): 20–23.
(收稿日期: 2020-03-01 修回日期: 2020-03-13)