

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2022.19.008

2-脱氧葡萄糖联合奥希替尼对非小细胞肺癌细胞株 H1975 耐药性、糖酵解水平表达和增殖活性的影响*

胡海峰, 雒小佳[△]

延安大学附属医院肿瘤科二病区, 陕西延安 716000

摘要:目的 探讨 2-脱氧葡萄糖联合奥希替尼对非小细胞肺癌细胞株 H1975 耐药性、糖酵解水平表达和增殖活性的影响。方法 将非小细胞肺癌细胞株 H1975(美国国家细胞库)经过体外诱导处理后,建立奥希替尼继发性耐药非小细胞肺癌细胞株 H1975-OR。观察细胞株 H1975-OR 与细胞株 H1975 对奥希替尼的敏感性,奥希替尼对细胞株 H1975-OR 和细胞株 H1975 增殖活性的影响,细胞株 H1975-OR 与细胞株 H1975 糖酵解水平,2-脱氧葡萄糖是否可逆转细胞株 H1975-OR 对奥希替尼的耐药性。结果 细胞株 H1975-OR 对奥希替尼的敏感性为 $(0.95 \pm 0.18) \mu\text{mol/L}$,低于胞株 H1975 的 $(6.99 \pm 1.88) \mu\text{mol/L}$,差异有统计学意义($P < 0.05$)。细胞株 H1975-OR 的糖酵解水平为 $(20.87 \pm 0.86) \text{mmol/L}$,低于细胞株 H1975 的 $(25.93 \pm 2.94) \text{mmol/L}$,差异有统计学意义($P < 0.05$)。当 2-脱氧葡萄糖水平为 4 mmol/L 时,细胞株 H1975-OR 对奥希替尼的半抑制浓度(IC₅₀)值为 $(1.39 \pm 0.11) \mu\text{mol/L}$,与奥希替尼敏感细胞株 H1975 的 $(1.01 \pm 0.19) \mu\text{mol/L}$ 相似。奥希替尼对细胞株 H1975-OR 作用后,细胞存活率如下:G1 期, $(0.046 \pm 0.020)\%$;G2 期, $(0.178 \pm 0.028)\%$;G3 期, $(0.395 \pm 0.082)\%$;G4 期, $(0.724 \pm 0.048)\%$ 。结论 2-脱氧葡萄糖逆转非小细胞肺癌细胞对奥希替尼的继发性耐药,其机制与抑制细胞糖酵解进而诱导凋亡增加有关。

关键词:2-脱氧葡萄糖; 奥希替尼; 非小细胞肺癌; 耐药性; 糖酵解

中图法分类号:R734.2

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2022)19-2620-04

Effects of 2-deoxyglucose combined with osimertinib on drug resistance, glycolysis level expression and proliferation activity of non-small cell lung cancer cell line H1975*

HU Haifeng, LUO Xiaojia[△]

Second Ward of Department of Oncology, Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an, Shaanxi 716000, China

Abstract: Objective To investigate the effect of 2-deoxyglucose combined with osimertinib on drug resistance, glycolysis level expression and proliferation activity of non-small cell lung cancer (NSCLC) cell line H1975. **Methods** NSCLC cell line H1975 (US National Cell Bank) was induced in vitro to establish secondary osimertinib resistant NSCLC cancer cell line H1975-OR. The sensitivity of cell line H1975-OR and H1975 to osimertinib, the effect of osimertinib on the proliferation activity of cell line H1975-OR and H1975, the glycolysis level of cell line H1975-OR and H1975, and whether the resistance of cell line H1975-OR to osimertinib reversed by 2-deoxyglucose were observed. **Results** The sensitivity of cell line H1975-OR to osimertinib was $(0.95 \pm 0.18) \mu\text{mol/L}$, which was higher than that of cell line H1975 [$(6.99 \pm 1.88) \mu\text{mol/L}$], difference was statistically significant ($P < 0.05$). The glycolysis level of cell line H1975-OR was $(20.87 \pm 0.86) \text{mmol/L}$, which was lower than that of cell line H1975 [$(25.93 \pm 2.94) \text{mmol/L}$] ($P < 0.05$). When the level of 2-deoxyglucose was 4 mmol/L, the 50% inhibiting concentration (IC₅₀) value of cell line H1975-OR to osimertinib was $(1.39 \pm 0.11) \mu\text{mol/L}$, which was closed to that of osimertinib sensitive cell line H1975 [$(1.01 \pm 0.19) \mu\text{mol/L}$]. The viability of osimertinib on cell line H1975-OR was as following: G1, $(0.046 \pm 0.020)\%$; G2, $(0.178 \pm 0.028)\%$; G3, $(0.395 \pm 0.082)\%$; G4, $(0.724 \pm 0.048)\%$. **Conclusion** 2-deoxyglucose can reverse the secondary resistance of NSCLC cells to osimertinib, and its mechanism is related to the inhibition of cell glycolysis and the increase of apoptosis.

Key words: 2-deoxyglucose; osimertinib; non small cell lung cancer; drug resistance; glycolysis

肺癌是我国发病率和病死率增长最快的恶性肿瘤之一^[1]。非小细胞肺癌(NSCLC)约占肺癌患者的 80%,约 75%的患者发现时已处于中晚期,5 年生

率很低,患者生存时间和生活质量亟待提高^[2-4]。奥希替尼在国内获批的适应证是既往使用表皮生长因子受体(EGFR)酪氨酸激酶抑制剂(TKI)治疗时或治

* 基金项目:陕西省教育厅专项科研计划项目(16JK2031)。

作者简介:胡海峰,男,副主任医师,主要从事肿瘤学方面的研究。△ 通信作者,E-mail:yanyanli090820@163.com。

疗后出现疾病进展,并且经检验确认存在 EGFR T790M 突变阳性的局部晚期或转移性成人 NSCLC^[5]。奥希替尼已经成为各大指南推荐的首选靶向药,可延长肺癌患者生存时间^[6]。但是奥希替尼也存在肿瘤耐药的问题,一旦出现肿瘤耐药,奥希替尼的疗效就明显下降,肺癌开始加重。2-脱氧葡萄糖是天然抗代谢物类抗菌药物,具有能够抑制病毒感染、酵母发酵、病菌及肿瘤细胞生长等多种生理药理效应^[7],具有抗病毒、抗菌、抗癌、抗癫痫、抗衰老等作用,用于预防病毒及病原菌感染等,可防治单纯疱疹病毒(HSV)、人类免疫缺陷病毒(HIV)、流感病毒等病原菌引起的传染病,主要用于各种畜禽病毒病、免疫抑制病的预防和治疗,也可用于细菌及支原体感染的辅助治疗,在医药及化妆品等行业具有广泛的应用前景^[8]。因此,本研究探讨 2-脱氧葡萄糖联合奥希替尼对 NSCLC 细胞株 H1975 耐药性、糖酵解水平表达情况的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将 NSCLC 细胞株 H1975(美国国家细胞库)经过体外诱导处理 48 h 后,37 °C,建立奥希替尼(0.5 μmol/L)继发性耐药 NSCLC 细胞株 H1975-OR^[9]。

1.2 方法 用流式细胞分析仪检测药物处理后的细胞凋亡率,评估药物的促凋亡能力。

1.2.1 MTT 法检测不同细胞对奥希替尼的敏感性^[10] (1)MTT 溶液的配制方法:通常,此法中的 MTT 水平为 5 mg/mL。因此,可以称取 MTT 0.5 g,溶于 100 mL 的磷酸盐缓冲液(PBS)或无酚红的培养基中,用 0.22 μm 滤膜过滤以除去溶液里的细菌,放置于 4 °C 避光保存即可。在配制和保存的过程中,容器最好用铝箔纸包住。(2)配制 MTT 时用 PBS(pH=7.4)溶解。(3)PBS 配方:NaCl 8 g, KCl 0.2 g, Na₂HPO₄ 1.44 g, KH₂PO₄ 0.24 g 调 pH 为 7.4,定容 1 μL。(4)收集对数期细胞,调整细胞悬液浓度,每孔加入 100 μL,铺板使待测细胞密度调整为 1 000~10 000/孔。(5)5%的 CO₂, 37 °C 孵育,至细胞单层铺满孔底(96 孔平底板),加入浓度梯度的药物。一般 5~7 个梯度,每孔 100 μL,设 3~5 个复孔。(6)5%的 CO₂, 37 °C 孵育 16~48 h,倒置显微镜下观察。(7)每孔加入 10 μL MTT 溶液(5 mg/mL,即 0.5% MTT),继续培养 4 h。若药物与 MTT 能够反应,可先离心后弃去培养液,小心用 PBS 冲 2~3 遍后,再加入含 MTT 的培养液。(8)终止培养,小心吸去孔内培养液。(9)每孔加入 100 μL 二甲基亚砜,置摇床上低速振荡 10 min,使结晶物充分溶解。在酶联免疫检测仪波长 490 nm 处测量各孔的吸光度(A)值。(10)同时设置调零孔(培养基、MTT、二甲基亚砜),对照孔(细胞、相同浓度的药物溶解介质、培养液、MTT、二甲基亚砜)。细胞存活率=药物处理组 A 值/对照组 A 值×100%。

1.2.2 siRNA 细胞转染^[11] (1)提前 1 d 将细胞种植在 24 孔板中,以转染时细胞汇合度在 30%左右为宜,转染前全培养基总量为 0.45 mL。(2)取 0.67 g

(50 pmol)的 siRNA,加入一定量无血清稀释液,充分混匀,制成 RNA 稀释液,终体积为 25 μL。注意:无血清稀释液建议采用 OPTI-MEM、无血清 DMEM 或 1640 培养基。(3)取 1 L 的 Entranster™-R4000,然后加入 24 μL 无血清稀释液,充分混匀,制成 Entranster™-R4000 稀释液,终体积为 25 μL。室温静置 5 min。(4)将 Entranster™-R4000 稀释液和 RNA 稀释液充分混合(可用振荡器振荡或用加样器吹吸 10 次以上)混合,室温静置 15 min。转染复合物制备完成。(5)将 50 L 转染复合物滴入 0.45 mL 全培养基(可含 10%血清和抗菌药物)的细胞上,前后移动培养皿,混合均匀。注意:采用含血清的全培养基有助于提升转染效率。(6)转染后 6 h 观察细胞状态,如状态良好可不必更换培养基,继续培养 24~96 h 得到结果。

1.2.3 糖酵解水平的检测 采用比色法检测细胞外乳酸浓度。将细胞株 H1975-OR、细胞株 H1975 接种于 96 孔板(10⁴/孔,100 μL),待细胞贴壁后加入奥希替尼处理 48 h。收集细胞和培养基,参照试剂盒说明书进行操作,检测培养基中的乳酸浓度。

1.2.4 CCK-8 法检测细胞的耐药性 取对数生长期细胞株 H1975-OR、细胞株 H1975 单细胞悬液接种于 96 孔板,3×10³/孔;培养 24 h 后,加入含相应浓度奥希替尼的培养液每孔 200 μL,每个药物浓度设 5 个复孔;继续培养 72 h,仔细吸弃各孔培养液,每孔加入 RPMI 1640 培养基 100 μL 和 CCK-8 试剂 10 μL,继续培养 1 h;在酶联免疫吸附法检测仪上于 490 nm 波长下检测各孔的 A 值,采用 Graphpad Prism 6.0 软件计算各组细胞的半数抑制浓度(IC50)。

1.3 统计学处理 采用 SPSS18.0 统计分析软件对数据进行分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 *t* 检验;计数资料以百分数表示,两组间比较采用 χ^2 检验。以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 细胞株 H1975-OR 与细胞株 H1975 对奥希替尼的敏感性 细胞株 H1975-OR 对奥希替尼的敏感性为(0.95±0.18)μmol/L,低于细胞株 H1975 的(6.99±1.88)μmol/L,差异有统计学意义(*P*<0.05)。

2.2 奥希替尼对细胞株 H1975-OR 和细胞株 H1975 增殖活性的影响 采用同一水平的奥希替尼(3 μmol/L)处理细胞株 H1975-OR 和细胞株 H1975,细胞株 H1975-OR 增殖活性被抑制程度低于细胞株 H1975。见图 1。

2.3 细胞株 H1975-OR 与细胞株 H1975 糖酵解水平比较 细胞株 H1975-OR 的糖酵解水平为(20.87±0.86)mmol/L,低于细胞株 H1975 的(25.93±2.94)mmol/L,差异有统计学意义(*P*<0.05)。

2.4 2-脱氧葡萄糖可逆转细胞株 H1975-OR 对奥希替尼的耐药性 当 2-脱氧葡萄糖的水平为 4 mmol/L 时,细胞株 H1975-OR 对奥希替尼的 IC50 值为(1.39±0.11)μmol/L,与奥希替尼敏感细胞株 H1975 的(1.01±0.19)μmol/L 相似。

2.5 奥希替尼对细胞株 H1975-OR 抗增殖效果 细

胞株 H1975-OR 的细胞存活率如下:G1 期, (0.046 ± 0.020)%; G2 期, (0.178 ± 0.028)%; G3 期, (0.395 ± 0.082)%; G4 期, (0.724 ± 0.048)%。

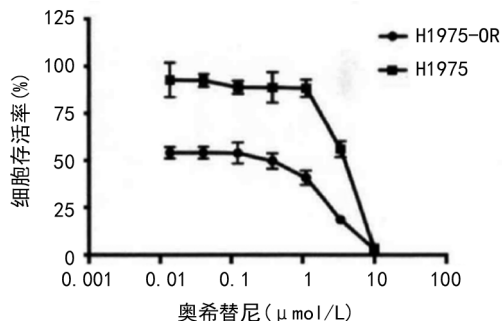


图 1 细胞株 H1975-OR 和细胞株 H1975 在奥希替尼作用后的细胞存活曲线

3 讨 论

自工业时代以来,肺癌的发病率和病死率逐年上升,且速度极为惊人。肺癌是目前中国恶性肿瘤中病死率最高的一种癌症^[12]。NSCLC 相对于小细胞肺癌,发病慢,癌症的扩散速度较慢,但是一般发现即是晚期,非常难以控制和治疗。患者在早期出现肺部症状时,就应该及时就医,以提前预防和干预治疗^[13-14]。NSCLC 主要包括鳞癌、腺癌、大细胞肺癌,与小细胞肺癌相比,癌细胞生长分裂较慢、扩散转移相对较晚。根据最新的统计结果显示,大多数的患者在发现的时候就已处于中晚期,治疗相对不易,存活率也不高^[15]。NSCLC 的发病原因主要有吸烟、职业暴露所致、环境接触、电离辐射、既往肺部慢性感染、遗传等因素,其中吸烟是肺癌成因中最重要的一种因素,因为香烟中含有大量对肺部有害的物质,长期吸烟,对肺部的损伤是不可逆的。总之,NSCLC 由于病情发展较慢,较容易延误治疗,患者在出现早期疑似症状的时候,就应该及时去正规医院进行诊断,通过 X 线检查、支气管镜检查、细胞学检查等现代医疗手段,进行确诊,如果确定是肺癌,也要保持积极乐观的心态,进行治疗干预,防止病情的进一步恶化^[16]。

目前随着多项临床研究的开展,奥希替尼已被推荐用于肺癌的一线治疗。在对奥希替尼耐药的患者进行的基因检测中,H1975 继发突变是常见的耐药突变,占 15%~20%^[17-18]。分顺式突变和反式突变,多以顺式突变为主。但奥希替尼是一种靶向药物,该药耐药之后如何用药对于患者至关重要,因此本研究探讨 2-脱氧葡萄糖联合奥希替尼对 NSCLC 患者细胞株 H1975 耐药性、糖酵解水平的影响^[19]。

2-脱氧葡萄糖的一种衍生物是一种抗代谢物,也是正粘病毒、副粘病毒及疱疹病毒囊膜的重要组成部分,具有干扰病毒特异性糖蛋白的合成,有效抑制疱疹单病毒、RNA 和 DNA 包膜病毒、乳腺癌细胞增殖等功效。

本研究结果显示,细胞株 H1975-OR 对奥希替尼的敏感性为 (0.95 ± 0.18) μmol/L, 低于细胞株

H1975 的 (6.99 ± 1.88) μmol/L (P < 0.05)。细胞株 H1975-OR 的糖酵解水平为 (20.87 ± 0.86) mmol/L, 低于细胞株 H1975 的 (25.93 ± 2.94) mmol/L (P < 0.05)。当 2-脱氧葡萄糖水平为 4 mmol/L 时,细胞株 H1975-OR 对奥希替尼的 IC₅₀ 值为 (1.39 ± 0.11) μmol/L, 接近奥希替尼敏感细胞株 H1975 的 (1.01 ± 0.19) μmol/L。奥希替尼对细胞株 H1975-OR 作用后,细胞存活率如下:G1 期, (0.046 ± 0.020)%; G2 期, (0.178 ± 0.028)%; G3 期, (0.395 ± 0.082)%; G4 期, (0.724 ± 0.048)%。

综上所述,2-脱氧葡萄糖逆转 NSCLC 细胞对奥希替尼的继发性耐药,其机制与抑制细胞糖酵解进而诱导凋亡增加有关。

参考文献

- DEBALSI K L, HOFF K E, COPELAND W C. Role of the mitochondrial DNA replication machinery in mitochondrial DNA mutagenesis, aging and age-related diseases[J]. Ageing Res Rev, 2017, 33: 89-104.
- CORBET C, FERON O. Cancer cell metabolism and mitochondria: Nutrient plasticity for TCA cycle fueling[J]. Biochim Biophys Acta Rev Cancer, 2017, 1868(1): 7-15.
- VALBUENA G N, RIZZARDINI M, CIMINI S, et al. Metabolic Analysis Reveals Increased Aerobic Glycolysis and Amino Acid Deficit in a Cellular Model of Amyotrophic Lateral Sclerosis[J]. Mol Neurobiol, 2016, 53(4): 2222-2240.
- DENG P, HAYNES C M. Mitochondrial dysfunction in cancer: Potential roles of ATF5 and the mitochondrial UPR[J]. Semin Cancer Biol, 2017, 47: 43-49.
- ERIKSSON M, AMBROISE G, OUCHIDA A T, et al. The effect of Mutant p53 Proteins on Glycolysis and Mitochondrial Metabolism[J]. Mol Cell Biol, 2017, 37(24): e00328-17.
- YAN X, YUAN F, SHI Z F, et al. Glutamate Impairs Mitochondria Aerobic Respiration Capacity and Enhances Glycolysis in Cultured Rat Astrocytes[J]. Biomed Environ Sci, 2017, 30(1): 44-51.
- LING G, YI Z, ZHANG Y, et al. Low dose of 2-deoxy-D-glucose kills acute lymphoblastic leukemia cells and reverses glucocorticoid resistance via N-linked glycosylation inhibition under normoxia[J]. Oncotarget, 2017, 8(19): 30978-30991.
- ZHANG L, REYES A, WANG X. The Role of DNA Repair in Maintaining Mitochondrial DNA Stability[J]. Adv Exp Med Biol, 2017, 1038: 85-105.
- ERRICHELLO E, VENESIO T. Mitochondrial DNA variants in colorectal carcinogenesis: Drivers or passengers? [J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2017, 143(10): 1905-1914.
- 庞清阳, 王婷, 陈芳源, 等. 2-脱氧-D-葡萄糖对非霍奇金淋巴瘤细胞株 Namalwa 和 SU-DHL-4 糖酵解通路的干预研究[J]. 诊断学理论与实践, 2012, 11(2): 116-120.
- SHEN Y, TIAN Y, SHI X, et al. Exposure to high glutamate concentration activates aerobic glycolysis but inhibits ATP-linked respiration in cultured cortical astrocytes[J]. Cell Bio Funct, 2014, 32(6): 530-537.

测胃液体积结果显示两组胃液体积差异无统计学意义($P > 0.05$),提示术前口服碳水化合物具有安全性。相关研究证实,术前口服 400 mL 碳水化合物约需 90 min 即可消化至安全的胃内残留量^[17-18]。在进一步探究行 ESD 前口服碳水化合物对上、下消化道早癌患者排气、排便时间、主观舒适度及糖代谢等的影响时,发现以上指标在两亚组间差异无统计学意义($P > 0.05$),提示术前口服碳水化合物对患者的影响并不受病灶所在部位的制约。

综上所述,消化道早癌患者行 ESD 时,术前口服碳水化合物可缓解患者焦虑、抑郁、饥饿感受,稳定血糖、减少胰岛素抵抗的危害,可促进术后胃肠道功能恢复,值得在临床推广。

参考文献

[1] TAKAO M, BILGIC E, WASCHKE K, et al. Defining competencies for endoscopic submucosal dissection (ESD) for gastric neoplasms[J]. Surg Endosc, 2019, 33(4):1206-1215.

[2] 张颖,张燕,王晶晶. 择期手术前禁食禁饮时间的 Meta 分析[J]. 临床外科杂志, 2020, 28(2):151-154.

[3] GÜMÜS K, PIRHAN Y, AYDIN G, et al. The effect of preoperative oral intake of liquid carbohydrate on postoperative stress parameters in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy: an experimental study[J]. J Perianesth Nurs, 2021, 36(5):526-531.

[4] 陈鑫容,李卡,冯金华. 胃癌胃切除患者术前口服碳水化合物的研究进展[J]. 护理学杂志, 2018, 33(16):102-105.

[5] ONYANGO A N. Cellular stresses and stress responses in the pathogenesis of insulin resistance[J]. Oxid Med Cell Longev, 2018, 2018:4321714.

[6] 张振美,郭晓宇,史冬立,等. 术前口服不同浓度含糖液对围手术期患者应激反应的影响[J]. 护理学杂志, 2020, 35(16):38-41.

[7] ONO H, YAO K S, FUJISHIRO M, et al. Guidelines for

endoscopic submucosal dissection and endoscopic mucosal resection for early gastric cancer[J]. Dig Endosc, 2021, 33(1):4-20.

[8] 赵凡. 术前口服含碳水化合物饮料的方法及作用机制[J]. 肠外与肠内营养, 2018, 25(2):120-122.

[9] 高小茹,吴长毅. 老年急诊手术患者麻醉相关胃内容物反流误吸 2 例[J]. 中国微创外科杂志, 2019, 19(7):663-665.

[10] TANG J X, WANG L, NIAN W Q, et al. Aspiration pneumonia during general anesthesia induction after esophagectomy: a case report[J]. World J Clin Cases, 2020, 8(21):5409-5414.

[11] SIMPAO A F, WU L, NELSON O, et al. Preoperative fluid fasting times and postinduction low blood pressure in children: a retrospective analysis[J]. Anesthesiology, 2020, 133(3):523-533.

[12] 蒋鹏,郭琪,吴进,等. 麻醉前饮用碳水化合物导致胃排空延迟的危险因素分析[J]. 临床麻醉学杂志, 2019, 35(4):348-351.

[13] 徐钢,杨程,邹蓉,等. 两种禁饮禁食方案对围术期胃内容量的影响[J]. 临床麻醉学杂志, 2020, 36(5):495-496.

[14] 左红霞,张超,黄健健,等. 不同术前禁食禁饮时间对我国择期全身麻醉患者围手术期影响的系统评价[J]. 华西医学, 2018, 33(8):1005-1014.

[15] 赵蕾,万勇,李卫,等. 术前口服碳水化合物研究新进展[J]. 国际麻醉学与复苏杂志, 2018, 39(11):1059-1062.

[16] LIN M W, CHEN C, CHENG T T, et al. Prolonged preoperative fasting induces postoperative insulin resistance by ER-stress mediated Glut4 down-regulation in skeletal muscles[J]. Int J Med Sci, 2021, 18(5):1189-1197.

[17] 朱阿芳,黄宇光. 加速胃肠功能康复的麻醉和围手术期策略[J]. 协和医学杂志, 2018, 9(6):496-500.

[18] 陈慧霞,陈永学,王新波,等. 术前口服碳水化合物对胃肠道手术患者麻醉诱导和术后康复的影响[J]. 中国临床医生杂志, 2022, 50(2):211-213.

(收稿日期:2021-12-16 修回日期:2022-04-08)

(上接第 2622 页)

[12] 赵梓彤,倪羽,李里,等. 奥希替尼在非小细胞肺癌靶向治疗中的获得性耐药机制[J]. 中国肺癌杂志, 2020, 23(4):274-281.

[13] 李晓晴. 非小细胞肺癌第三代 EGFR-TKI 奥希替尼获得性耐药细胞株的建立及耐药机制初探[D]. 天津:天津医科大学, 2019.

[14] 郝帅,卢从华,林采余,等. 2-脱氧葡萄糖逆转非小细胞肺癌细胞对奥希替尼继发性耐药的作用及机制[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2019, 42(3):198-205.

[15] 刘伟,李蔷薇,王静,等. 奥希替尼联合槲皮素对 H1975 细胞增殖的协同抑制作用[J]. 安徽医科大学学报, 2019, 54(8):1184-1188.

[16] 董静,王倩,罗凯,等. 奥希替尼耐药非小细胞肺癌细胞系

的建立及耐药机制的初步研究[J]. 中国医师杂志, 2020, 22(5):645-650.

[17] 赵天宇,尹震宇. 非小细胞肺癌接受奥希替尼靶向治疗后出现间质性肺炎 1 例报道[J]. 实用老年医学, 2021, 35(2):211-214.

[18] 邓镇生,林青,田作春,等. 奥希替尼联合贝伐珠单抗对 EGFR-TKIs 耐药 H1975 细胞增殖的抑制作用及机制研究[J]. 广西医科大学学报, 2021, 38(6):1136-1142.

[19] 胡先华,赵春艳,张海迪,等. 2-脱氧-D-葡萄糖通过诱导人非小细胞肺癌细胞线粒体功能障碍抑制肿瘤细胞增殖[J]. 中国免疫学杂志, 2021, 37(7):829-833.

(收稿日期:2021-12-16 修回日期:2022-04-08)