

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2017.07.016

· 综述 ·

## EGFR 介导的自噬在肿瘤发生发展及治疗抵抗中的作用

### Action of EGFR-mediated autophagy in tumorigenesis, development and therapeutic resistance

张妮 综述; 张评浒 审阅 (中国药科大学 江苏省新药筛选重点实验室 & 国家南京新药筛选中心, 江苏南京 210009)

**[摘要]** 细胞表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)是调节细胞周期的关键因子,EGFR突变或过表达与多种肿瘤的发生、发展密切相关。EGFR也是外源信号介导细胞内信号通路级联反应的关键衔接蛋白,EGFR介导的细胞下游信号通路广泛参与调控细胞的增殖、凋亡与自噬。本文就有关EGFR介导的自噬在肿瘤发生、发展与治疗抵抗中的作用的最新研究进展作一综述,以期为以EGFR为靶点的抗肿瘤治疗与新药研发提供参考。

**[关键词]** 表皮生长因子受体;自噬;突变;肿瘤;耐药

**[中图分类号]** R730.3; R730.2; R730.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2017)07-0791-07

#### 本文涉及的英文缩略词表

AMPK	adenosine 5'-monophosphate (AMP)-activated protein kinase	腺苷 5'-磷酸激活的蛋白激酶
ARHI	aplysia ras homolog I	海兔ras同源物I
EGF	epidermal growth factor	表皮生长因子
EGFR	epidermal growth factor receptor	表皮生长因子受体
eIF2 $\alpha$	eukaryotic initiation factor 2 $\alpha$	真核起始因子2 $\alpha$
ERK	extracellular regulated kinases	细胞外调节激酶
FIP200	focal adhesion kinase family interacting protein of 200 kD	分子质量 200 kD的黏着斑激酶家族相互作用蛋白
GPCR	G protein-coupled receptor	G蛋白偶联受体
JAK	Janus kinase	Janus激酶
JNK	c-Jun N-terminal kinase	c-Jun氨基末端激酶(又称SAPK)
LAPTM4B	lysosomal associated transmembrane protein 4B	溶酶体相关跨膜蛋白4B
MAPK	mitogen-activated protein kinase	分裂原活化蛋白激酶(又称ERK)
MEK	mitogen-activated protein kinase kinase	分裂原活化蛋白激酶的激酶
NSCLC	non small-cell lung cancer	非小细胞肺癌
mTOR	mammalian target of rapamycin	哺乳动物雷帕霉素靶蛋白
PDK1	3- inositol phosphate dependent protein kinase 1	3-磷酸肌醇依赖的蛋白激酶1
PI3K	phosphatidylinositol 3- kinase	磷脂酰肌醇3-激酶
PIP3	phosphatidylinositol 3, 4, 5- three phosphate	磷脂酰肌醇3, 4, 5-三磷酸
PKB	protein kinase B	蛋白激酶B(又称AKT)
PKR	protein kinase R	蛋白激酶R
Rheb	Ras homolog enriched in brain	脑内富含的Ras同源物
RSK	ribosomal S6 kinase	核糖体S6激酶

**[基金项目]** 新世纪优秀人才计划资助项目(No.NCET-12-0975),教育部回国留学人才启动项目和江苏省新药筛选重点实验室自主探索资助项目(No. JKLD2015ZZ-8)。Project supported by the New Century Excellent Researcher Award Program from Ministry of Education of China(No. NCET-12-09750), the Startup Program of Talents Returned Oversea from Education Ministry of China, and the Independent Exploration Foundation of Key Laboratory of New Drug Screening of Jiangsu Province (No. JKLD2015ZZ-8)

**[作者简介]** 张妮(1991-),女,硕士生,主要从事自噬与肿瘤的关联性研究,E-mail: npngzn@sina.com

**[通信作者]** 张评浒(ZHANG Pinghu, corresponding author),副研究员,硕士生导师,主要从事自噬与肿瘤的关联性研究,E-mail: zhangpinghu@163.com

RTK	receptor tyrosine kinase	受体酪氨酸激酶
SLC9A3R1	SLC9A3 regulator 1	SLC9A3 调节基因 1
STAT3	signal transduction and activator of transcription 3	信号传导及转录活化蛋白 3
TKI	tyrosine kinase inhibitor	酪氨酸激酶抑制剂
TTF-1	thyroid transcription factor-1	甲状腺转录因子-1
Tyk2	tyrosine kinase 2	酪氨酸激酶 2
TSC2	tuberous sclerosis complex 2	结节性硬化物 2
ULK1	Unc-51-like kinase 1	Unc-51 样激酶 1

表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)属于受体酪氨酸激酶,正常表达的表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)信号系统控制着细胞的增殖、生长、分裂、分化。*EGFR*基因突变常与基因扩增并存而影响*EGFR*表达,从而影响肿瘤的形成。自噬是亚细胞水平的“自我吞食”,在所有真核生物细胞中普遍存在、进化上保守的过程,具有本底水平活性,调控正常细胞器更新,移除功能受损的细胞器,从而维持细胞内环境的稳定<sup>[1]</sup>。而EGFR异常的肿瘤在依赖自噬促进生长和存活中存在明显差异。因此阐明细胞自噬与肿瘤之间的关系,对采用干预自噬途径控制肿瘤具有重要意义。本综述讨论EGFR介导的自噬以及EGFR的异常调控与肿瘤发生、发展以及耐药之间的关系,为临床肿瘤靶向治疗提供方案。

## 1 EGFR介导的主要信号转导通路及其功能

一般而言,活化EGFR信号通路引发级联反应,驱动多级细胞内应答。这些应答包括基因表达的改变、细胞骨架的重构、细胞凋亡的抑制和细胞增殖能力的增强<sup>[2]</sup>。EGFR介导的主要信号通路包括RAS/RAF/MEK/ERK-MAPK通路、PI3K/AKT/mTOR通路和JAK/STAT通路。

### 1.1 RAS/RAF/MEK/ERK-MAPK通路

RAS是在动物细胞和器官中表达的相关蛋白家族,属于一类称为小GTP酶的蛋白质,调控细胞生长、分化和存活。*RAS*基因突变可导致持续产生RAS蛋白,引起细胞内调控细胞生长和分裂的信号意外过度激活,最终可导致肿瘤。人体内3个*RAS*基因(*HRAS*, *KRAS*和*NRAS*)是人类肿瘤最常见的致癌基因,其中*KRAS*对人类癌症影响最大。在20%~25%人类肿瘤中发现*RAS*基因突变,在某些类型肿瘤(如胰腺癌)*RAS*基因突变可高达90%。

RAS/RAF/MEK/ERK-MAPK通路是由小GTP蛋白连接活化的受体酪氨酸激酶和胞质蛋白质组成的级联反应。信号级联的核心成分是3种激酶,即有

丝分裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK, 又称ERK)、MAPK激酶(mitogen-activated protein kinase kinase, MEK)和MAPK激酶的激酶(又称RAF)<sup>[3]</sup>。该通路的激活是由受体酪氨酸激酶(receptor tyrosine kinase, RTK)、G蛋白偶联受体(G protein-coupled receptor, GPCR)和细胞因子受体触发的。活化的RAS介导RAF、MEK和细胞外调节激酶(extracellular regulated kinases, ERK)的活化,进而磷酸化核糖体S6激酶(ribosomal S6 kinase, RSK),然后RSK转移到细胞核内活化转录因子c-fos。活化的ERK也能直接转移到细胞核内活化转录因子如Elk1和c-fos<sup>[4]</sup>。MAPK系统作为调控细胞信号的主要途径之一,控制着细胞的增殖、分化、凋亡等过程,其某个环节发生问题都可引起细胞生长失控、肿瘤发生<sup>[5]</sup>。因此,以此信号途径为靶点干预肿瘤进程也是肿瘤治疗的策略之一,如Antroquinonol就是针对*KRAS*突变的在研靶向药物,已上市的达拉菲尼用于治疗*RAF*基因中的相关基因*BRAF*突变的晚期黑色素瘤<sup>[6]</sup>,激活RAS/RAF/MEK/ERK信号通路促进肿瘤细胞自噬性死亡可能是肿瘤治疗的潜在新靶点<sup>[7]</sup>。然而,靶向治疗会引起RAS效应分子之间相互活化<sup>[8]</sup>,说明了靶向RAS信号通路的复杂性,基于该现象,组合疗法越来越受到研究者的重视。

### 1.2 PI3K/AKT/mTOR通路

磷脂酰肌醇3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶B(protein kinase B, PKB, 又称AKT)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)通路在细胞生长、增殖、凋亡、血管生成、自噬等过程中发挥极其重要的生物学功能<sup>[9]</sup>。激活后的PI3K产生磷脂酰肌醇3, 4, 5-三磷酸(phosphatidylinositol 3, 4, 5-three phosphate, PIP3),与AKT的PH结构域结合,使AKT从细胞质转移到细胞膜上,在3-磷酸肌醇依赖蛋白激酶1(3-inositol phosphate dependent protein kinase 1, PDK1)的辅助下激活AKT<sup>[10]</sup>。活化的AKT通过直接和间接两种途径激活mTOR,直接磷酸化mTOR,或者通过失活结

节性硬化物2(tuberous sclerosis complex 2, TSC2)从而维持脑内富含的Ras同源物(Ras homolog enriched in brain, Rheb)的GTP结合态,增强mTOR的激活<sup>[10]</sup>。突变或扩增的EGFR能激活mTOR,导致成胶质细胞瘤、非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)、乳腺癌、卵巢癌及胃癌的形成<sup>[11]</sup>。mTOR及其信号途径在许多疾病中发挥重要作用,这给相关疾病的防治提供了新的思路与途径。目前使用新型的mTOR抑制剂及联合其他综合方法的抗肿瘤治疗也是一种值得尝试的新方法。此外,通过识别生物标志物来预测治疗的效果也可为个体化精准治疗提供新的选择<sup>[12]</sup>。

### 1.3 JAK/STAT通路

活化EGFR的第3个主要下游信号中介是信号传导及转录活化蛋白3(signal transduction and activator of transcription 3, STAT3)。Janus激酶(Janus kinase, JAK)是许多细胞因子、生长因子及干扰素的重要信号传感器,包括Janus激酶(JAK)JAK1、JAK2、JAK3和酪氨酸激酶2(tyrosine kinase 2, Tyk2)。JAK催化结合在受体上的STAT蛋白使其磷酸化,活化的STAT蛋白以二聚体形式进入细胞核内与靶基因结合,调控基因的转录<sup>[13]</sup>。目前,在头部和颈部的鳞状细胞癌、乳腺癌、白血病/淋巴瘤、肺癌、肾细胞癌、前列腺癌、黑色素瘤、胰腺癌和卵巢癌中均可检测到STAT的活化<sup>[14]</sup>。尤其是STAT3,可能是一种癌基因,其参与的信号转导途径异常在肿瘤的侵袭、转移中起重要作用,通过调节EGFR等激酶作用,促进肿瘤转移<sup>[14]</sup>。因此,以JAK为靶点的激酶抑制剂已成为药物研究的热点,最近一项研究<sup>[15]</sup>指出,JAK2抑制剂mometinib与西妥昔单抗(cetuximab)联用能有效增强cetuximab抗NSCLC的活性。近年来在肿瘤细胞JAK-STAT3信号转导通路及其相关通路的作用机制研究取得了一定的进展,阻断STAT3相关的信号通路可望成为肿瘤治疗的一个新研究方向。

## 2 与自噬相关的EGFR信号通路

自噬在代谢应激期间是一种存活机制;缺乏细胞凋亡时,自噬可以参与一种与细胞凋亡截然不同的程序性细胞死亡<sup>[1]</sup>。EGFR广泛参与自噬调控,两者之间的联系包括:(1)EGFR信号介导活化PI3K-AKT-mTOR通路,从而抑制自噬;(2)活化的EGFR直接磷酸化并抑制Beclin1介导的自噬起始;(3)Ras的增加;(4)STAT3信号转导;(5)失活的EGFR在自噬起始中的角色。

### 2.1 EGFR-PI3K-AKT-mTOR通路

mTOR是氧气、能量、营养、生长因子信号的下游调控中心,控制自噬。在营养充分的条件下,高活性的mTOR磷酸化丝/苏氨酸蛋白激酶Unc-51样激酶1(Unc-51-like kinase 1, ULK1) Ser757,从而阻滞ULK1活化,破坏ULK1与腺苷5'-磷酸激活的蛋白激酶[adenosine 5'-monophosphate (AMP)-activated protein kinase, AMPK]之间的相互作用,从而阻断ULK1、分子量200 kD黏着斑激酶家族相互作用蛋白(focal adhesion kinase family interacting protein of 200 kD, FIP200)和ATG13复合体一起抑制自噬活化<sup>[16]</sup>。在饥饿期间,mTOR从ULK1复合体中脱离,ULK1不能磷酸化,而增加了ULK1激酶活性<sup>[17]</sup>。近年来,ULK1对缺氧细胞的激活作用得到证实<sup>[18]</sup>。通过刺激自噬的常用药雷帕霉素是最早发现的mTOR特异性抑制剂,其衍生物依维莫司可能增强EGFR酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI)吉非替尼诱导的肺癌细胞自噬和生长抑制<sup>[19]</sup>。已有研究<sup>[20]</sup>发现,胃癌细胞系中,Ras相关蛋白Rap1b的异常表达能显著上调该信号通路,抑制Rap1b能明显诱导胃癌细胞自噬和凋亡,从而增强对肿瘤细胞的增殖抑制和杀伤作用。

### 2.2 EGFR-Beclin1

Beclin1是酵母Atg6对应的哺乳动物同源基因<sup>[21]</sup>,参与哺乳类动物细胞自噬的调控,是PI3K复合物的组成部分<sup>[22]</sup>,在人类75%卵巢癌、50%乳腺癌、40%前列腺癌和结肠癌中Beclin1单一等位基因缺失,其表达减少的细胞表现出自噬活性下降<sup>[23]</sup>。对早期胚胎发育来说,Beclin1基因是一个必需基因<sup>[24]</sup>。Beclin1/VPS34是自噬调控的中心节点,与各种细胞和病毒的自噬激动或抑制蛋白相互作用,这种作用可将各种环境信号与细胞自噬水平整合到一起。虽然参与生长因子信号传导的细胞表面受体的活化会抑制自噬,但精准的抑制机制现在还了解甚少。有研究<sup>[25]</sup>表明,活化的EGFR与Beclin1相互作用,促进其磷酸化然后失活。这种效应发生在表达野生型EGFR(与EGF结合而活化)的细胞中,也发生在EGFR突变的NSCLC细胞中<sup>[25]</sup>。所以,在正常的有丝分裂信号传导或异常的细胞增殖中,EGFR都是通过与Beclin1相互作用抑制自噬。作为抗凋亡蛋白Bcl-2的搭档,Beclin1也可以提高细胞存活率<sup>[26]</sup>。Bcl-2与Beclin1结合,抑制依赖Beclin1的细胞自噬和自噬性死亡<sup>[27]</sup>。有研究<sup>[28]</sup>显示,EGFR由EGF活化后在3个分别为Y229、Y233和Y352的不同酪氨酸残留物上磷酸化Beclin1,酪氨酸磷酸化支持Beclin1二聚化物

的形成,但无法整合促自噬脂酶VPS34,导致自噬活性的降低。在瘤形成中,EGFR的高表达并不意味着Beclin1的低表达<sup>[29]</sup>。近年有学者发现,在乳腺癌中,SLC9A3调节基因1(SLC9A3 regulator 1,*SLC9A3R1*)能稳定Beclin1的表达<sup>[30]</sup>,但在EGFR异常高表达的同时,Beclin1低表达往往引起肿瘤进展和预后差<sup>[31]</sup>,由此推测EGFR和Beclin1可以作为生物标志物预测肿瘤的临床进程和预后状况,以实现EGFR/Beclin1靶向治疗。

### 2.3 EGFR-RAS 信号通路

RAS致癌基因蛋白是小G蛋白家族中的一个成员,参与细胞存活和生长调控,在肿瘤细胞中频繁被活化<sup>[32]</sup>。有几项研究已经涉及自噬诱导中的RAS活性作用,如致癌的RAS转化后的高自噬潮<sup>[33]</sup>。为了维持高代谢率,在这些细胞中必需增加自噬,阻滞受损伤的线粒体累积,减少耗氧量,阻止代谢底物的消耗<sup>[31]</sup>。在营养剥夺的情况下,RAS转化细胞的自噬抑制导致增加细胞死亡<sup>[33-34]</sup>,这为临床治疗Ras转化肿瘤提供了新的策略,而且RAS在调节细胞氧化还原水平中起重要作用,活性氧簇的结构性产物与RAS诱导的细胞转化有关联,同时通过活化c-Jun氨基端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)和随后上调自噬相关蛋白ATG5和ATG7来调节自噬诱导<sup>[35]</sup>。当前研究已经检测到KRAS/BRAF/PI3Kp110a通路对自噬过程的影响<sup>[36-37]</sup>。同时笔者课题组前期研究<sup>[38]</sup>表明,靶向激活EGFR/RAS/RAF/MEK/ERK信号通路可诱导胃癌细胞发生自噬依赖性凋亡。但基于RAS亚型和肿瘤细胞类型的不同,自噬在RAS诱导的细胞转化中的影响依然需要进一步研究。

### 2.4 EGFR-STAT 信号通路

STAT3属于至少含七个转录因子的家族,该家族共有保守的癌基因*Src*同源结构域和DNA结合区。STAT3是存在于细胞质中的潜在转录因子,通过活化EGFR的穿膜受体介导酪氨酸残基Y705的磷酸化<sup>[39]</sup>,在转录活化和JAK蛋白家族成员的反式激活中是必需的<sup>[40]</sup>,磷酸化引起二聚化,核定位,DNA结合和基因活化<sup>[41]</sup>。近年研究<sup>[42]</sup>已经认可STAT3为新的自噬调控蛋白,通过抑制蛋白激酶R (protein kinase R, PKR)来发挥作用。在正常情况下,细胞质STAT3结合到PKR,抑制参与微管相关蛋白轻链3B和ATG5产物的转录和翻译调节信号流的PKR真核起始因子(eukaryotic initiation factor 2 $\alpha$ , eIF2 $\alpha$ )活性而减少自噬水平<sup>[43]</sup>。因此,STAT3磷酸化后同时二聚化,解离的PKR与STAT3直接相互作用磷酸化eIF2 $\alpha$ <sup>[44]</sup>。STAT3

控制几个与自噬相关的蛋白质表达,包括Bcl-2、Bcl-XL、MCL-1,它们通过阻止Beclin1和III型PI3K的结合来抑制自噬<sup>[43]</sup>。

### 2.5 EGFR 与 LAPT4B

EGFR在人类肿瘤细胞中是上调的,抑制EGFR信号转导可诱导肿瘤细胞自噬。溶酶体相关跨膜蛋白4B (lysosomal associated transmembrane protein 4B, LAPT4B)是主要定位于晚期内涵体和溶酶体的四次穿膜蛋白<sup>[45]</sup>,最初在肝细胞癌患者中发现异常过表达,随后发现在乳腺癌、肺癌、卵巢癌和结肠癌等多种癌组织中表达上调<sup>[46]</sup>。LAPT4B异常表达引起正常细胞转化并促进癌细胞增殖、迁移和浸润<sup>[47-48]</sup>。LAPT4B通过上调PI3K/AKT信号转导促进癌细胞增殖<sup>[49]</sup>,并且LAPT4B阻断EGF刺激的EGFR溶酶体降解,导致EGFR信号转导增强和延长<sup>[50]</sup>。LAPT4B可促进或抑制自噬体的形成<sup>[51]</sup>,本底水平和饥饿诱导自噬必需有失活的EGFR、LAPT4B和泡外Sec5亚复合物<sup>[52]</sup>。LAPT4B和Sec5促进EGFR与自噬抑制剂Rubicon结合,使Beclin1与Rubicon脱离,引发自噬。最近又有一项研究<sup>[53]</sup>指出,体外培养细胞的自噬不依赖于EGFR激酶活性,而需要EGFR与另一种癌蛋白LAPT4B的结合。由此说明癌蛋白LAPT4B促进失活的EGFR在自噬中发挥作用。

## 3 自噬缺陷与肿瘤形成、进展

通过研究*Beclin1*基因首次发现自噬作为肿瘤抑制途径的作用。与正常乳腺组织相比,人类乳腺癌细胞中*Beclin1*表达下降,*Beclin1*等位基因缺失小鼠自发肿瘤(包括B细胞淋巴瘤、肝癌和肺腺癌)的发生率较高<sup>[54]</sup>,说明自噬缺陷很可能促进肿瘤形成。但近来的研究对自噬抑制肿瘤的作用提出了质疑,有研究<sup>[55]</sup>显示,自噬调控蛋白Beclin1抑制乳腺癌的发生与原癌基因*Wnt1*的活化有关联,Beclin1在乳腺的发育过程中可能具有非自噬相关作用,这为Beclin1在肿瘤发生中的矛盾作用提供了见解。EGFR在NSCLC中的研究最为深入,Beclin1失活能增强EGFR活性突变的NSCLC细胞生长<sup>[28]</sup>。除了加速细胞生长和增殖外,表达Beclin1酪氨酸磷酸化的肿瘤具有明显去分化的组织病理学特征包括鳞状分化、肿瘤浸润增加以及甲状腺转录因子-1(thyroid transcription factor-1, TTF-1)表达缺陷<sup>[28]</sup>。NSCLC细胞中活化的EGFR突变体引起结构性的Beclin1酪氨酸磷酸化,由此推测内源性Beclin1酪氨酸磷酸化导致的失

活可能和促进肿瘤进展类似。有研究<sup>[56]</sup>指出,自噬增加的NSCLC细胞中细胞死亡数下降,在自噬下降的NSCLC细胞中细胞死亡数增加,这与自噬在代谢应激下具有细胞保护功能的观点一致。但是,在NSCLC肿瘤进展中细胞死亡数量并不是决定性因素。抑制自噬可能增加细胞死亡数量,但同时也会通过阻断其他自噬依赖性途径促进肿瘤进展。Cianfanelli等<sup>[57]</sup>指出,促自噬基因*Beclin1*的缺失促进ERK和原癌基因*c-Myc*的磷酸化,引起肺癌细胞恶性增殖。自噬抑制、克隆形成增加与体外TKI耐药有关<sup>[28]</sup>,使用自噬抑制剂可能对接受EGFR-TKI治疗患者的临床进程不利。

#### 4 自噬诱导与肿瘤进展

在应激情况下,增强自噬水平有助于促进肿瘤细胞的适应性和存活能力。因为肿瘤细胞对营养和氧气的需求较高,特别是血管化不良的实体瘤,因此肿瘤细胞比边缘细胞有较高水平的自噬,以保护肿瘤细胞免于凋亡和坏死<sup>[54]</sup>。另外,自噬的促存活效应也可以推进肿瘤后期的进展,如扩散和转移,这是癌症患者死亡的主要原因。上皮细胞与细胞外基质分离诱导自噬,自噬可以保护细胞免于死亡,也称为失巢凋亡<sup>[58]</sup>。肿瘤细胞为了转移必需克服失巢凋亡<sup>[59]</sup>,而且,在乳腺癌细胞中海兔*ras*同源物I(Aplysia *ras* homolog I, ARHI)抑癌基因上调自噬,提高肿瘤微环境休眠状态细胞的存活率<sup>[60]</sup>。

虽然EGFR的作用似乎主要是自噬抑制,但是,细胞中持续的EGFR信号在正常情况下对自噬活性的抑制并不显著,而在代谢应激情况下刺激自噬活性。例如,稳定转化后的恶性胶质瘤细胞系和表达EGFR VIII的前列腺癌细胞,在饥饿或严重缺氧环境下,可出现更快更显著的自噬应答<sup>[2]</sup>,这种增强的自噬应答给这些细胞提供存活和生长优势。有研究<sup>[61]</sup>显示,EGFR信号是通过ERK1、ERK2和STAT3信号通路转导的,而EGFR VIII支持的信号是通过PI3K和STAT3通路转导的。EGFR对自噬活性的抑制和应激条件下EGFR VIII的促进自噬活性作用可能是不同信号通路转导引起的。

#### 5 自噬与肿瘤耐药

在各种人类肿瘤细胞中频繁发现EGFR信号通路异常,所以很多治疗癌症的药物都是选择性地抑制EGFR功能。TKI广泛应用于EGFR突变癌症的治疗,由此引起的耐药与自噬关系紧密<sup>[62]</sup>。研究<sup>[63-64]</sup>

表明,在用EGFR-TKI治疗过程中,自噬促进肺腺癌的原发性和获得性耐药。在HCC827移植瘤中,与单用厄洛替尼相比,厄洛替尼和氯喹联用明显抑制肿瘤生长<sup>[65]</sup>。氯喹能克服吉非替尼和顺铂治疗NSCLC过程中的血管再生<sup>[66]</sup>,在吉非替尼耐药NSCLC细胞系中,和氯喹联用能增强吉非替尼的细胞毒性作用<sup>[67]</sup>。含活性EGFR突变体的NSCLC细胞中,EGFR-TKI厄洛替尼可诱导癌细胞凋亡和自噬。抑制自噬能够增强EGFR突变NSCLC细胞对厄洛替尼的敏感性,说明自噬对EGFR突变的NSCLC细胞起保护性作用<sup>[68]</sup>。通过抑制自噬可终止表达野生型EGFR的NSCLC细胞对厄洛替尼的耐药性<sup>[69]</sup>,在舌鳞状细胞癌、卵巢癌和胰腺癌细胞系也有类似结果<sup>[70-72]</sup>。此外,靶向血管内皮细胞生长因子受体、EGFR和原癌基因*RET*的酪氨酸激酶区的小分子激酶抑制剂凡德他尼诱导恶性胶质瘤细胞凋亡,抑制自噬可增强该过程<sup>[73]</sup>。这些研究发现了一个抑制自噬联合传统肿瘤疗法的治疗时机。然而,也存在诱导EGFR-TKI高耐药性细胞自噬失败的可能性<sup>[68]</sup>,但是用自噬诱导剂雷帕霉素处理后,细胞能部分恢复对EGFR-TKI的敏感性<sup>[74]</sup>。有研究<sup>[75]</sup>表明,小干扰RNA介导的自噬相关蛋白ATG7缺失,能进一步抑制耐药性细胞对EGFR-TKI的敏感性。在胶质瘤细胞中自噬促进吉非替尼诱导的细胞生长抑制<sup>[76-77]</sup>。在这类细胞中,自噬缺陷可能是EGFR-TKI的耐药机制,活化自噬可能是增强EGFR-TKI细胞毒性的有效方法。并且,不同EGFR突变类型影响EGFR-TKI的疗效。

#### 6 结语

在过去的几十年里,EGFR已经成为抗肿瘤治疗领域高度关注的研究靶标。从而有了西妥昔单抗和帕尼单抗这样的EGFR靶向抗体和吉非替尼、厄洛替尼和拉帕替尼这样的TKI的研发。在许多肿瘤细胞中EGFR-TKI上调自噬。EGFR靶向治疗活化巨自噬。这种自噬诱导的特异性作用依然存在矛盾,如:促自噬基因*Beclin1*的缺失促进肿瘤细胞进展、代谢应激条件下自噬促进肿瘤细胞存活等。有关自噬作用的矛盾结果反映了自噬在肿瘤治疗中的广泛不确定性。对于在怎样的情况下自噬诱导促进或抑制肿瘤进展以及促进肿瘤耐药性或敏感性还不清楚,例如在胶质瘤细胞中,自噬促进吉非替尼诱导的细胞生长抑制,而在吉非替尼耐药的NSCLC细胞系中,和氯喹联用阻断自噬才能增强吉非替尼的抗肿瘤活性等。多项研究显示,治疗结果的不同与EGFR突变、

细胞类型有关,同时EGFR表达的高低也可能影响肿瘤细胞的自噬作用。EGFR突变或表达的高低是如何影响肿瘤细胞的自噬作用、细胞耐药以及自噬诱导或抑制是药物对细胞的作用还是细胞对药物的反应等都是现阶段要解决的问题。EGFR介导自噬的信号通路研究的进一步深入,其与肿瘤细胞关系的进一步明确,可为其提供相关疾病分子治疗靶标,并为临床治疗提供潜在的策略。

### [参考文献]

- [1] YANG Z, KLIONSKY D J. Eaten alive: a history of macroautophagy [J]. *Nat Cell Biol*, 2010, 12(9):814-822. DOI:10.1038/ncb0910-814.
- [2] JUTTEN B, ROUSCHOP K M. EGFR signaling and autophagy dependence for growth, survival, and therapy resistance[J]. *Cell Cycle*, 2014, 13(1):42-51. DOI:10.4161/cc.27518.
- [3] LIU Q, XU X, ZHAO M, et al. Berberine induces senescence of human glioblastoma cells by downregulating EGFR-MEK-ERK signaling pathway[J]. *Mol Cancer Ther*, 2015, 14(2):355-363. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-14-0634.
- [4] KANDOTH C, MCLELLAN M D, VANDIN F, et al. Mutational landscape and significance across 12 major cancer types[J]. *Nature*, 2013, 502(7471):333-339. DOI:10.1038/nature12634.
- [5] LIU Q, DAI Z, LIU Z, et al. Oxidized low-density lipoprotein activates adipophilin through ERK1/2 signal pathway in RAW264.7 cells[J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2010, 42(9):635-645. DOI:10.1093/abbs/gmq070.
- [6] THORBURN A, MORGAN M J. Targeting autophagy in BRAF mutant tumors[J]. *Cancer Discov*, 2015, 5(4):353-354. DOI:10.1158/2159-8290.CD-15-0222.
- [7] 王雪, 张评滢. Ras/Raf/MEK/ERK 信号通路参与自噬调控作用的研究进展[J]. *中国药科大学学报*, 2017, 48(1): 110-116. DOI: 10.11665/j.issn.1000-5048.20170117.
- [8] MANN K M, YING H, JUAN J, et al. KRAS-related proteins in pancreatic cancer[J]. *Pharmacol Ther*, 2016, 168:29-42. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2016.09.003.
- [9] KIM Y M, JUNG C H, SEO M, et al. mTORC1 phosphorylates UVRAG to negatively regulate autophagosome and endosome maturation[J]. *Mol Cell*, 2015, 57(2):207-218. DOI:10.1016/j.molcel.2014.11.013.
- [10] DAZERT E, HALL M N. mTOR signaling in disease[J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2011, 23(6): 744-755. DOI:10.1016/j.ceb.2011.09.003.
- [11] BRITTEN C D. PI3K and MEK inhibitor combinations: examining the evidence in selected tumor types[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2013, 71(6):1395-1409. DOI:10.1007/s00280-013-2121-1.
- [12] LOCHHEAD P, CHAN A T, GIOVANNUCCI E, et al. Progress and opportunities in molecular pathological epidemiology of colorectal premalignant lesions[J]. *Am J Gastroenterol*. 2014, 109(8):1205-1214. DOI:10.1038/ajg.2014.153.
- [13] ARBOUZOVA N I, ZEIDLER M P. JAK/STAT signalling in drosophila: insights into conserved regulatory and cellular functions[J]. *Development*, 2006, 133(14):2605-2616. DOI:10.1242/dev.02411.
- [14] SAYDMOHAMMED M, JOSEPH D, SYED V. Curcumin suppresses constitutive activation of STAT-3 by up-regulating protein inhibitor of activated STAT-3 (PIAS-3) in ovarian and endometrial cancer cells[J]. *J Cell Biochem*, 2010, 110(2):447-456. DOI:10.1002/jcb.22558.
- [15] HU Y, DONG X, LIU X, et al. Enhanced antitumor activity of cetuximab in combination with the Jak inhibitor CYT387 against non-small-cell lung cancer with various genotypes[J]. *Mol Pharm*, 2016, 13(2):689-697. DOI:10.1021/acs.molpharmaceut.5b00927.
- [16] ALERS S, LÖFFLER A S, WESSELBORG S, et al. Role of AMPK-mTOR-Ulk1/2 in the regulation of autophagy: cross talk, shortcuts, and feedbacks[J]. *Mol Cell Biol*, 2012, 32(1):2-11. DOI: 10.1128/MCB.06159-11.
- [17] JUNG C H, SEO M, OTTO N M, et al. ULK1 inhibits the kinase activity of mTORC1 and cell proliferation[J]. *Autophagy*, 2011, 7(10):1212-1221. DOI:10.4161/auto.7.10.16660.
- [18] SCHAAF M B, COJOCARI D, KEULERS T G, et al. The autophagy associated gene, ULK1, promotes tolerance to chronic and acute hypoxia[J]. *Radiother Oncol*, 2013, 108(3):529-534. DOI:10.1016/j.radonc.2013.06.015.
- [19] XU Z, HANG J, HU J, et al. Gefitinib, an EGFR tyrosine kinase inhibitor, activates autophagy through AMPK in human lung cancer cells[J]. *J BUON*, 2014, 19(2):466-473. PMID:24965408.
- [20] LI Y, LIU Y, SHI F, et al. Knockdown of Rap1b Enhances apoptosis and autophagy in gastric cancer cells via the PI3K/Akt/mTOR pathway[J]. *Oncol Res*, 2016, 24(5):287-293. DOI:10.3727/096504016X14648701447779.
- [21] LIANG X H, JACKSON S, SEAMAN M, et al. Induction of autophagy and inhibition of tumorigenesis by beclin 1[J]. *Nature*, 1999, 402(6762):672-676. DOI:10.1038/45257.
- [22] MATSUNAGA K, SAITOH T, TABATA K, et al. Two Beclin 1-binding proteins, Atg14L and Rubicon, reciprocally regulate autophagy at different stages[J]. *Nat Cell Biol*, 2009, 11(4):385-396. DOI:10.1038/ncb1846.
- [23] ERLICH S, MIZRACHY L, SEGEV O, et al. Differential interactions between Beclin 1 and Bcl-2 family members[J]. *Autophagy*, 2007, 3(6):561-568. DOI:10.4161/auto.4713.
- [24] YUE Z, JIN S, YANG C, et al. Beclin 1, an autophagy gene essential for early embryonic development, is a haploinsufficient tumor suppressor[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003, 100(25):15077-15082. DOI: 10.1073/pnas.2436255100.
- [25] BOKOBZA S M, JIANG Y, WEBER A M, et al. Combining AKT inhibition with chloroquine and gefitinib prevents compensatory autophagy and induces cell death in EGFR mutated NSCLC cells [J]. *Oncotarget*, 2014, 5(13):4765-78. DOI:10.18632/oncotarget.2017.
- [26] ITAKURA E, KISHI C, INOUE K, et al. Beclin 1 forms two distinct phosphatidylinositol 3-kinase complexes with mammalian Atg14 and UVRAG[J]. *Mol Biol Cell*, 2008, 19(12):5360-5372. DOI: 10.1091/mbc.E08-01-0080.
- [27] ERLICH S, MIZRACHY L, SEGEV O, et al. Differential interactions between beclin 1 and Bcl-2 family members[J]. *Autophagy*, 2007, 3(6):561-568. DOI:10.4161/auto.4713.

- [28] WEI Y J, ZOU Z J, BECKER N, et al. EGFR-mediated phosphorylation of beclin 1 in autophagy suppression, tumor progression and tumor chemoresistance[J]. *Immunity*, 2013, 154(6): 1269-1284. DOI:10.1016/j.cell.2013.08.015.
- [29] HU Y F, LEI X, ZHANG H Y, et al. Expressions and clinical significance of autophagy-related markers Beclin1, LC3, and EGFR in human cervical squamous cell carcinoma[J/OL]. *Oncotargets Ther*, 2015, 8:2243-2249[2017-05-26]. <https://www.dovepress.com/expressions-and-clinical-significance-of-autophagy-related-markers-peer-reviewed-fulltext-article-OTT>. DOI:https://doi.org/10.2147/OTT.S86844.
- [30] LIU H, MA Y, HE H W, et al. SLC9A3R1 stimulates autophagy via BECN1 stabilization in breast cancer cells[J]. *Autophagy*, 2015, 11(12):2323-2334. DOI:10.1080/15548627.2015.1074372.
- [31] TINI P, BELMONTE G, TOSCANO M, et al. Combined epidermal growth factor receptor and Beclin1 autophagic protein expression analysis identifies different clinical presentations, responses to chemo- and radiotherapy, and prognosis in glioblastoma[J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015:208076. DOI:10.1155/2015/208076.
- [32] SCHUBBERT S, SHANNON K, BOLLAG G. Hyperactive Ras in developmental disorders and cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2007, 7(4): 295-308. DOI:10.1038/nrc2109.
- [33] GUO J Y, CHEN H Y, MATHEW R, et al. Activated Ras requires autophagy to maintain oxidative metabolism and tumorigenesis[J]. *Genes Dev*, 2011, 25(5):460-470. DOI:10.1101/gad.2016311.
- [34] LASHINGER L M, O'FLANAGAN C H, DUNLAP S M, et al. Starving cancer from the outside and inside: separate and combined effects of calorie restriction and autophagy inhibition on Ras-driven tumors[J]. *Cancer Metab*, 2016, 4(1):18-28. DOI:10.1186/s40170-016-0158-4.
- [35] ALEXANDROVA A Y, KOPNIN P B, VASILIEV J M, et al. ROS up-regulation mediates Ras-induced changes of cell morphology and motility[J]. *Exp Cell Res*, 2006, 312(11):2066-2073. DOI:10.1016/j.yexcr.2006.03.004.
- [36] SHINGU T, HOLMES L, HENRY V, et al. Suppression of RAF/MEK or PI3K synergizes cytotoxicity of receptor tyrosine kinase inhibitors in glioma tumor-initiating cells[J]. *J Transl Med*, 2016, 14(1):46-61. DOI:10.1186/s12967-016-0803-2.
- [37] GOULIELMAKI M, KOUSTAS E, MOYSIDOU E, et al. BRAF associated autophagy exploitation: BRAF and autophagy inhibitors synergise to efficiently overcome resistance of BRAF mutant colorectal cancer cells[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(8):9188-9221. DOI:10.18632/oncotarget.6942.
- [38] ZHANG P, ZHENG Z, LING L, et al. w09, a novel autophagy enhancer, induces autophagy-dependent cell apoptosis via activation of the EGFR-mediated RAS-RAF1-MAP2K-MAPK1/3 pathway[J/OL]. *Autophagy*, 2017, 2017[2017-05-26]. <http://dx.doi.org/10.1080/15548627.2017.131903>. DOI:10.1080/15548627.2017.1319039.
- [39] ZHONG Z, WEN Z, Jr DARNELL J E. Stat3: a STAT family member activated by tyrosine phosphorylation in response to epidermal growth factor and interleukin-6[J]. *Science*, 1994, 264(5155): 95-98. DOI:10.1126/science.8140422.
- [40] BOULTON T G, ZHONG Z, WEN Z, et al. STAT3 activation by cytokines utilizing gp130 and related transducers involves a secondary modification requiring an H7-sensitive kinase[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1995, 92(15):6915-6921. PMID: PMC41441.
- [41] LEVY D E, JR D J. STATS: Transcriptional control and biological impact[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2002, 3(9):651-662. DOI:10.1038/nrm909.
- [42] SHEN S, NISO-SANTANO M, ADJEMIAN S, et al. Cytoplasmic STAT3 represses autophagy by inhibiting PKR activity[J]. *Mol Cell*, 2012, 48(5):667-680. DOI:10.1016/j.molcel.2012.09.013.
- [43] ROUSCHOP KM, van den BEUCKEN T, DUBOIS L, et al. The unfolded protein response protects human tumor cells during hypoxia through regulation of the autophagy genes MAP1LC3B and ATG5[J]. *J Clin Invest*, 2010, 120(1):127-141. DOI:10.1172/JCI40027.
- [44] NISO-SANTANO M, SHEN S, ADJEMIAN S, et al. Direct interaction between STAT3 and EIF2AK2 controls fatty acid-induced autophagy[J]. *Autophagy*, 2013, 9(3):415-427. DOI: 10.4161/auto.22910.
- [45] LI Y, ZHANG Q, TIAN R, et al. Lysosomal transmembrane protein LAPT4B promotes autophagy and tolerance to metabolic stress in cancer cells[J]. *Cancer Res*, 2011, 71(24): 7481-7489. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-11-0940.
- [46] KASPER G, VOGEL A, KLAMAN I, et al. The human LAPT4B transcript is upregulated in various types of solid tumours and seems to play a dual functional role during tumour progression[J]. *Cancer Lett*, 2005, 224(1):93-103. DOI:10.1016/j.canlet.2004.10.004.
- [47] LI L, SHAN Y, YANG H, et al. Upregulation of LAPT4B-35 promotes malignant transformation and tumorigenesis in L02 human liver cell line[J]. *Anat Rec(Hoboken)*, 2011, 294(7): 1135-1142. DOI:10.1002/ar.21421.
- [48] YANG H, XIONG F, WEI X, et al. Overexpression of LAPT4B-35 promotes growth and metastasis of hepatocellular carcinoma in vitro and in vivo[J]. *Cancer Lett*, 2010, 294(2):236-244. DOI:10.1016/j.canlet.2010.02.006.
- [49] LI L, WEI X H, PAN Y P, et al. LAPT4B: a novel cancer-associated gene motivates multidrug resistance through efflux and activating PI3K/AKT signaling[J]. *Oncogene*, 2010, 29(43):5785-5795. DOI: 10.1038/onc.2010.303.
- [50] TAN X, Sun Y, THAPA N, et al. LAPT4B is a PtdIns(4,5)P2 effector that regulates EGFR signaling, lysosomal sorting, and degradation[J]. *EMBO J*, 2015, 34(4):475-490. DOI:10.15252/emboj.201489425.
- [51] VERGARAJAUREGUI S, MARTINA J A, PUERTOLLANO R. LAPTMs regulate lysosomal function and interact with mucolipin 1: new clues for understanding mucopolipidosis type IV[J]. *J Cell Sci*, 2011, 124(3):459-468. DOI: 10.1242/jcs.076240.
- [52] TAN X, THAPA N, SUN Y, et al. A kinase-independent role for EGF receptor in autophagy initiation[J]. *Cell*, 2015, 160(1/2):145-160. DOI: 10.1016/j.cell.2014.12.006.
- [53] SUN Y. Study illuminates how cancers evade EGFR inhibitors[J/OL]. *Cancer Discov*, 2015, 5(4)OF1[2017-05-26]. <https://doi.org/>

- 10.1158/2159-8290.CD-NB2015-023. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-NB2015-023.
- [54] DEGENHARDT K, MATHEW R, BEAUDOIN B, et al. Autophagy promotes tumor cell survival and restricts necrosis, inflammation, and tumorigenesis[J]. *Cancer Cell*, 2006, 10(1): 51-64. DOI:10.1016/j.ccr.2006.06.001.
- [55] CICCHINI M, CHAKRABARTI R, KONGARA S, et al. Autophagy regulator BECN1 suppresses mammary tumorigenesis driven by WNT1 activation and following parity[J]. *Autophagy*, 2014, 10(11): 2036-2052. DOI:10.4161/auto.34398.
- [56] RUBINSZTEIN D C, CODOGNO P, LEVINE B. Autophagy modulation as a potential therapeutic target for diverse diseases[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2012, 11(9):709-730. DOI:10.1038/nrd3802.
- [57] CIANFANELLI V, D'ORAZIO M, CECCONI F. AMBRA1 and BECLIN 1 interplay in the crosstalk between autophagy and cell proliferation[J]. *Cell Cycle*, 2015, 14(7):959-963. DOI:10.1080/15384101.2015.1021526.
- [58] YOUNG A R, NARITA M, FERREIRA M, et al. Autophagy mediates the mitotic senescence transition[J]. *Genes Dev*, 2009, 23(7): 798-803. DOI: 10.1101/gad.519709.
- [59] CAO Z, LIVAS T, KYPRIANOU N. Anoikis and EMT: lethal "Liaisons" during cancer progression[J]. *Crit Rev Oncog*. 2016, 21(3-4):155-168. DOI:10.1615/CritRevOncog.2016016955.
- [60] LU Z, LUO R Z, LU Y, et al. The tumor suppressor gene ARHI regulates autophagy and tumor dormancy in human ovarian cancer cells[J]. *J Clin Invest*, 2008, 118(12): 3917-3929. DOI:10.1172/JCI35512.
- [61] JIA L T, ZHANG R, SHEN L, et al. Regulators of carcinogenesis: emerging roles beyond their primary functions[J]. *Cancer Lett*, 2015, 357(1): 75-82. DOI:10.1016/j.canlet.2014.11.048.
- [62] van der WEKKEN A J, SABER A, HILTERMANN T J, et al. Resistance mechanisms after tyrosine kinase inhibitors afatinib and crizotinib in non-small cell lung cancer, a review of the literature[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2016, 100: 107-116. DOI:10.1016/j.critrevonc.2016.01.024.
- [63] NIHIRA K, MIKI Y, IIDA S, et al. An activation of LC3A-mediated autophagy contributes to de novo and acquired resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors in lung adenocarcinoma[J]. *J Pathol*, 2014, 234(2): 277-288. DOI: 10.1002/path.4354.
- [64] LIU D, YANG Y, ZHAO S. Autophagy facilitates the EGFR-TKI acquired resistance of non-small-cell lung cancer cells[J]. *J Formos Med Assoc*, 2014, 113(3):141-142. DOI:10.1016/j.jfma.2012.10.017.
- [65] LI Y Y, LAM S K, ZHENG C Y, et al. The effect of tumor microenvironment on autophagy and sensitivity to targeted therapy in EGFR-mutated lung adenocarcinoma[J]. *J Cancer*, 2015, 6(4): 382-386. DOI:10.7150/jca.11187.
- [66] LIU J T, LI W C, GAO S, et al. Autophagy inhibition overcomes the antagonistic effect between gefitinib and cisplatin in epidermal growth factor receptor mutant non-small-cell lung cancer cells[J/OL]. *Clin Lung Cancer*, 2015, 16(5):e55-66 [2017-05-26]. [http://www.clinical-lung-cancer.com/article/S1525-7304\(15\)00081-9/full-text](http://www.clinical-lung-cancer.com/article/S1525-7304(15)00081-9/full-text). DOI:10.1016/j.clc.2015.03.006.
- [67] TANG M C, WU M Y, HWANG M H, et al. Chloroquine enhances gefitinib cytotoxicity in gefitinib-resistant nonsmall cell lung cancer cells[J/OL]. *PLoS One*. 2015, 10(3):e0119135[2017-05-26]. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0119135>. DOI:10.1371/journal.pone.0119135.
- [68] LI Y Y, LAM S K, MAK J C, et al. Erlotinib-induced autophagy in epidermal growth factor receptor mutated non-small cell lung cancer [J]. *Lung Cancer*, 2013, 81(3):354-361. DOI:10.1016/j.lungcan.2013.05.012.
- [69] SUGITA S, ITO K, YAMASHIRO Y, et al. EGFR-independent autophagy induction with gefitinib and enhancement of its cytotoxic effect by targeting autophagy with clarithromycin in non-small cell lung cancer cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 461(1): 28-34. DOI:10.1016/j.bbrc.2015.03.162.
- [70] MUKAI S, MORIYA S, HIRAMOTO M, et al. Macrolides sensitize EGFR-TKI-induced non-apoptotic cell death via blocking autophagy flux in pancreatic cancer cell lines[J]. *Int J Oncol*, 2016, 48(1): 45-54. DOI:10.3892/ijo.2015.3237.
- [71] YANG Z, LIU Y, WEI X, et al. Co-targeting EGFR and autophagy impairs ovarian cancer cell survival during detachment from the ECM[J]. *Curr Cancer Drug Targets*, 2015, 15(3):215-226. DOI:10.2174/1568009615666150126161939.
- [72] HUANG K, LIU D. Targeting non-canonical autophagy overcomes erlotinib resistance in tongue cancer[J]. *Tumor Biol*, 2016, 37(7): 9625 - 9633. DOI:10.1007/s13277-015-4689-z.
- [73] SHEN J, ZHENG H, RUAN J, et al. Autophagy inhibition induces enhanced proapoptotic effects of ZD6474 in glioblastoma[J]. *Br J Cancer*, 2013, 109(1):164-171. DOI:10.1038/bjc.2013.306.
- [74] WOLF-YADLIN A, HAUTANIEMI S, LAUFFENBURGER D A, et al. Multiple reaction monitoring for robust quantitative proteomic analysis of cellular signaling networks[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007, 104(14):5860-5865. DOI:10.1073/pnas.0608638104.
- [75] FUNG C, CHEN X, GRANDIS J R, et al. EGFR tyrosine kinase inhibition induces autophagy in cancer cells[J]. *Cancer Biol Ther*, 2012, 13(14):1417-1424. DOI:10.4161/cbt.22002.
- [76] CHANG C Y, KUAN Y H, OU Y C. Autophagy contributes to gefitinib-induced glioma cell growth inhibition[J]. *Exp Cell Res*, 2014, 327(1): 102-112. DOI:10.1016/j.yexcr.2014.05.011.
- [77] PALUMBO S, TINI P, TOSCANO M, et al. Combined EGFR and autophagy modulation impairs cell migration and enhances radiosensitivity in human glioblastoma cells[J]. *J Cell Physiol*, 2014, 229(11): 1863-1873. DOI:10.1002/jcp.24640.

[收稿日期] 2016-12-20

[修回日期] 2017-05-13

[本文编辑] 宋关鸿