

DOI: 10.3724/SP.J.1005.2012.00027

表皮生长因子受体与肺脏发育的关系

李海静^{1,2}, 刘岩², 郝海生², 杜卫华², 赵学明², 王栋², 秦彤², 马友记¹, 朱化彬²

1. 甘肃农业大学动物科学技术学院, 兰州 730070;
2. 中国农业科学院北京畜牧兽医研究所, 北京 100193

摘要: 表皮生长因子受体(Epidermal growth factor receptor, EGFR)是一种跨膜蛋白受体, 是 *ErbB* 家族成员之一, 具有酪氨酸激酶活性。EGFR 与相应的配体结合引起 EGFR 形成同源或异源二聚体启动胞内信号转导, 激活下游多种信号转导途径, 产生物学效应, RAS/RAF/MEK/ERK 通路与细胞增殖、分化和凋亡有关; PI3K/PDK1/AKT 通路与细胞的迁移和粘附有关。EGFR 能促进肺泡 II 型上皮细胞的成熟和肺表面活性物质的合成、分泌。EGFR 对哺乳动物肺脏的作用呈现时空效应及剂量依赖效应, EGFR 的下调表达则会引起肺脏发育不成熟; 而 EGFR 过度表达促进肺肿瘤细胞的增殖、侵袭和转移。文章综述了 EGFR 及其调节信号通路的研究进展, 以及 EGFR 与动物肺脏发育不成熟和肺癌之间的关系。

关键词: EGFR; 肺泡 II 型上皮细胞; 肺脏表面活性物质; 肺癌

Relationship of epidermal growth factor receptor in lung development

LI Hai-Jing^{1,2}, LIU Yan², HAO Hai-Sheng², DU Wei-Hua², ZHAO Xue-Ming², WANG Dong², QIN Tong², MA You-Ji¹, ZHU Hua-Bin²

1. College of Animal Science & Technology, Gansu Agricultural University, Lanzhou 730070, China;
2. Institute of Animal Sciences, Chinese Academy of Agricultural Sciences, Beijing 100193, China

Abstract: The epidermal growth factor receptor (EGFR), a transmembrane protein receptor, is a member of ErbB family with signal-transducing tyrosine kinase activity. After combined with the ligand, EGFR homologous or heterologous dimers are formed to induce intracellular signal transduction, activate downstream signal transduction pathways, and then produce a series of biological effects. RAF/MEK/RAS/ERK pathway is relevant to cell proliferation, differentiation and apoptosis; while PDK1/AKT /PI3K pathway is involved in cell migration and adhesion. EGFR can promote the maturity of pulmonary type II epithelial cells and the synthesis and secretion of pulmonary surfactant. EGFR shows the effect on mammal lungs in a time-space and dose-dependent manner. The down-regulated expression of it will lead to immature lung development, while the over-expression can promote the cell proliferation, invasion and metastasis of the lung cancer cells. This paper reviewed advances in the study for EGFR and its signal pathway, as well as the relationship among EGFR, atelectasis and lung cancer.

Keywords: epidermal growth factor receptor; type alveolar cells; surfactant associated protein; lung cancer

收稿日期: 2011-04-27; 修回日期: 2011-05-18

基金项目: 转基因重大专项(编号: 2009ZX08011-031B 和 2009ZX08010-015B)和基本科研业务费(编号: 2011cj-11)资助

作者简介: 李海静, 硕士, 专业方向: 动物生产与工程。Tel: 18211172506; E-mail: lihj8805963@126.com

通讯作者: 朱化彬, 研究员, 研究方向: 动物遗传与繁殖。E-mail: hubinzh@yaho.com.cn

网络出版时间: 2011-9-23 16:38:08

URL: <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.1913.R.20110923.1638.001.html>

表皮生长因子受体(EGFR)是一种跨膜受体,属于酪氨酸激酶(HER/ErbB)家族,是原癌基因*C-erbB-1(HER-1)*的表达产物,故又名HER-1或ErbB-1。EGFR在哺乳动物肺脏中主要分布于肺泡细胞、支气管上皮细胞、所有血管上皮细胞以及上皮周围软骨组织和间质内^[1]。EGFR受到EGF(Epidermal growth factor)等配体激活后通过二聚化引发胞内域产生酪氨酸激酶活性,激活下游细胞信号转导通路,例如RAS/RAF/MEK/ERK通路、PI3K/PDK1/AKT通路和STAT通路,完成跨膜信号转导过程^[2,3]。EGFR活化以后产生多种生物学效应,参与肺脏上皮细胞的增殖、分化、细胞凋亡、迁移和细胞周期循环;促进胎肺的出芽和生长、肺泡型上皮细胞成熟、肺泡表面活性物质相关蛋白的分泌;同时EGFR的表达还与肿瘤的形成和恶化密切相关^[4,5]。

1 EGFR 结构与功能

人的EGFR基因位于第7号染色体上,全长200 kb,有28个外显子组成,编码186个氨基酸^[6]。EGFR全蛋白分为胞外域、跨膜区、胞内域3部分(图1)。细胞外氨基末端(N末端)被划分为4个区域,其中第3区是配体结合区;细胞内羧基末端(C末端)是酪氨酸激酶活化区,具有羧基末端调控功能,细胞质近膜区是蛋白酪氨酸激酶活化和自动磷酸化区域。与EGFR特异性结合的配体包括表皮生长因子(EGF)、转化生长因子 α (TGF α)、双向调节蛋白(AR)、 β -细胞素(BTC)、肝素结合EGF样生长因子(HB-EGF)、表皮调节素(EPR)等。EGFR受到EGF等配体激活后通过二聚化引发胞内域产生酪氨酸激酶活性,激活下游细胞信号转导通路,对细胞增殖和细胞分化起到重要调节作用^[7]。

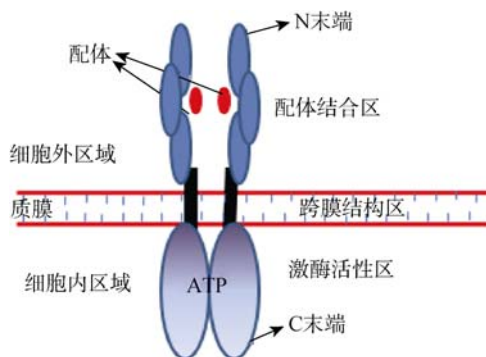


图1 EGFR在细胞膜跨膜分布结构示意图

2 EGFR 信号通路

EGFR作为一种细胞膜跨膜受体,其信号转导通路主要有:RAS/RAF/MEK/ERK通路、PI3K/PDK1/AKT通路和STAT通路(图2)。EGFR与其配体(EGF等)结合后,激活EGFR。首先,EGFR发生同源二聚化或者与其他ErbB受体发生异源二聚化;之后,二聚体的胞内酪氨酸激酶区结合一个ATP分子,引起二聚体自磷酸化或转磷酸化作用,致使EGFR活化^[8]。EGFR活化后主要参与两条信号转导途径:一条是RAS/RAF/MEK/ERK/MAPK途径,生长因子受体结合蛋白2(GRB2)聚集在酪氨酸磷酸化的受体上,鸟苷酸交换因子(SOS)结合GRB2,活化RAS蛋白,随后诱导丝氨酸/苏氨酸激酶(RAF)和丝裂原激活的蛋白激酶(MEK)特异性的激活细胞外信号调节激酶(ERK),ERK进入细胞核最终通过调节转录因子来调控细胞的分化和增殖^[6];另一条是PI3K/PDK1/AKT途径,EGFR磷酸化后激活磷脂酰肌醇3激酶(PI3K),在与配体EGF结合后,刺激PI3K催化二磷酸磷脂酰肌醇(PIP₂)磷酸化形成三磷酸磷脂酰肌醇(PIP₃),进一步作用于苏氨酸激酶(AKT),AKT是PI3K下游的一个重要靶因子^[9,10],通过下游的mTOR信号通路调控细胞生长与增殖。

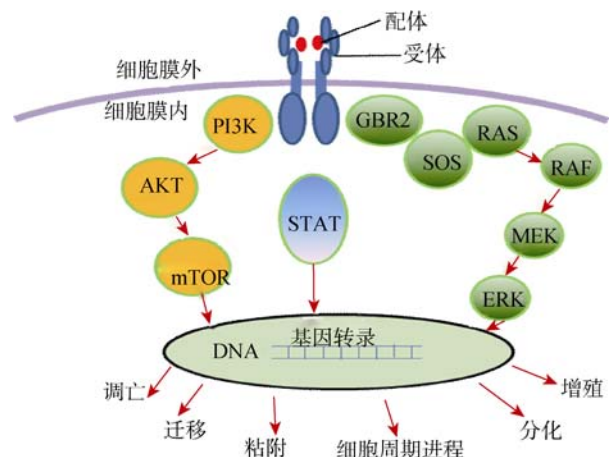


图2 EGFR信号通路示意图

改绘自: <http://www.gzbaozhilin.com/Html/stumour/tucure/3539.html>

3 EGFR 对哺乳动物胎肺发育的作用

EGFR在哺乳动物胎肺发育的5个时期(胚胎期、假腺期、小管期、囊状期和肺泡期)均有表达,主要

分布于肺泡细胞、支气管和血管上皮细胞以及上皮周围软骨组织和间质内。EGFR与特异性配体表皮细胞生长因子(EGF)结合后,刺激受体同源二聚化或异源二聚化而发挥其生理功能。例如:促进胎肺的出芽和生长(胚胎期、假腺期、小管期),加速肺泡型上皮细胞成熟(肺泡期)、增加肺泡表面活性物质相关蛋白的分泌(肺泡期)^[4,11,12]。

Sibilia等^[13]研究缺失*EGFR*基因小鼠模型发现,缺失*EGFR*基因的小鼠生长迟缓,一部分在妊娠中期死亡,一部分出生后 20 d内死亡,并且肺脏发育不成熟。实验表明小鼠缺乏*EGFR*基因影响肺脏的发育从而导致死亡。同时Miettinen等^[14]也发现同样的现象,*EGFR*基因缺失的小鼠出生后至多存活 8 d,并且肺脏发育不成熟。

4 EGFR对肺泡型上皮细胞成熟和表面活性物质分泌的作用

EGFR与肺脏发育密切相关,EGFR与配体EGF的结合能够激活下游信号通路,促进肺泡II型上皮细胞的成熟并加强肺泡表面活性物质的分泌。

肺泡上皮细胞分为I型上皮细胞、II型上皮细胞、未分化细胞。成熟的II型上皮细胞中含有板层小体,是合成、分泌、肺表面活性物质(Pulmonary surfactant, PS)的场所。肺表面活性物质分布于肺泡液体分子层的表面,有降低肺泡表面张力;增加肺的顺应性;维持大小肺泡容积的相对稳定;防止肺泡萎陷而利于肺扩张;防止肺泡内形成组织液而利于肺换气的生理意义。PS主要包括二棕榈酰卵磷脂(约占 40%)、其他磷脂(约占 40%)、胆固醇及其他痕量物质(约占 5%)、表面活性物质相关蛋白(约占 5%)。其中表面活性物质相关蛋白(Surfactant associated protein, SP)又可以分为 4 类,包括 2 种疏水蛋白:SPB和SPC,其功能是促进磷脂在肺泡气-液界面吸附及扩散分布^[15]; 2 种亲水蛋白:SPA和SPD,与肺的防御功能有关,能对抗细菌、病毒入侵^[16]。肺脏呼吸功能的建立依赖于II型上皮细胞的成熟及肺泡扩张相关重要表面活性物质SPB和SPC生成。

哺乳动物从胚胎到成年,肺泡型细胞中都有EGFR分布,EGFR能够促进肺泡型上皮细胞成熟和肺表面活性物质分泌。Miettinen等^[17]研究表明,*EGFR*基因缺失导致肺分支形态改变,肺泡及分隔

缺失,肺泡容量下降 50%,气体交换界面显著减小,肺泡II型上皮细胞不成熟,板层小体数量减少。受到配体EGF刺激后,EGFR缺陷小鼠肺脏不分泌SPC等重要表面活性物质。

在体外培养的人胎肺细胞中利用反义寡核苷酸抑制EGFR,肺脏细胞培养到 3 d后用RT-PCR检测EGFR mRNA表达量明显下降,免疫细胞化学检测肺表面活性物质相关蛋白(SPA)表达量下降了 50%^[18]。

Sanchez-Esteban等^[19]研究胎儿肺泡上皮细胞发现,利用中和抗体结合EGFR引起SPC mRNA的表达量显著下降。静态环境下培养基中加入EGF 16 h后SPC mRNA的表达量增加 1 倍,表明EGFR通过激活下游通路中的ERK蛋白促进了肺泡II型上皮细胞分化和成熟,促进了细胞中肺泡表面活性物质SPC的表达。

Inoue等^[20]将EGFR抑制剂(EGFR-TKI)徐徐滴入患肺炎的小鼠体内 1 w后,小鼠肺支气管灌注液中SPA表达下降,小鼠肺炎加重。

Wang等^[21]研究小鼠胎肺发育时发现,胎肺II型上皮细胞在体外孵化 19 d后,用人肝素结合类表皮生长因子(Heparin-binding EGF-like growth factor, HB-EGF)转染,HB-EGF能够促进II型上皮细胞的分化,SPB和SPC的 mRNA和蛋白表达量上调。新生儿血清中EGF浓度和新生儿肺脏发育程度成正相关,而产前给予EGF可增加肺泡表面活性物质的产生,减少肺脏发育不成熟的发病率^[22]。

5 EGFR与肺脏肿瘤发生的关系

EGFR对哺乳动物肺脏的作用呈现时空效应及剂量依赖效应,EGFR过度表达则可能促进肺肿瘤细胞的增殖、侵袭和转移。研究表明,45%~70%的肺癌患者癌组织高度表达EGFR^[23,24],EGFR高表达的肿瘤患者易发生转移、复发时间短,复发率高、存活期短等现象^[5]。

Dziedziszko等^[25]利用荧光原位杂交技术和免疫组织化学法对 82 例非小细胞肺癌(NSCLC)患者*EGFR*基因和蛋白表达量进行检测,结果发现 33%的患者*EGFR*基因转录水平增加,而 71%的患者EGFR蛋白过量表达,并且EGFR转录本和蛋白质的表达量存在显著的相关性($P<0.01$)。

EGFR-TKI是酪氨酸激酶抑制剂,能够抑制

EGFR蛋白C末端酪氨酸激酶活性, Giaccone等^[26]研究发现, 实验组使用EGFR-TKI对非小细胞肺癌患者进行治疗, 对照组不使用药物, 实验组的EGFR表达量和肺癌肿瘤细胞的增殖、侵袭和转移都有明显的下降。

Hirsch等^[27]对 89 个鳞状细胞癌患者和 94 个腺癌患者EGFR的转录和翻译水平进行检测, 通过荧光原位杂交和免疫组织化学法检测发现, 62%的非小细胞肺癌患者的蛋白质过表达, 并且鳞癌中EGFR蛋白质的过表达现象高于腺癌。Cappuzzo等^[28]的类似研究表明, 肺癌患者细胞中EGFR的转录本和蛋白质也都存在明显的增加。

临床上, *EGFR*基因的表达可作为非小细胞肺癌的分子标记, 同时, 也可作为癌症治疗的靶标, 通过在转录和翻译水平抑制*EGFR*基因表达达到治疗非小细胞肺癌的目的。目前临床上应用的靶向药物主要有单克隆抗体和小分子酶抑制剂, 目前较为常用的EGFR单克隆抗体有西妥昔单抗和帕尼单抗, EGFR-TKI的药物主要有吉非替尼和厄洛替尼^[29]。

Cheng等^[30]在体外细胞试验中, 使用吉非替尼后应用紫杉醇比其他临床药物联合使用可增加抗增殖效果, 具有协同效果, 但是临床上并没有证明这一点。紫杉醇和吉非替尼同时使用时对肺癌有很好疗效, 紫杉醇是一种细胞分裂抑制剂, 能够诱导和促进微管蛋白聚合, 防止解聚, 稳定微管, 使细胞在有丝分裂时不能形成纺锤体和纺锤丝, 抑制细胞分裂和增殖, 起到抗肿瘤作用。与紫杉醇作用机理不同, 吉非替尼是针对EGFR的靶向药物, 是酪氨酸激酶抑制剂, 进入细胞内与ATP竞争特定结合位点抑制酪氨酸激酶的活性, 中断细胞增殖信号转导通路^[31], 从而起到抗肿瘤作用。

EGFR作为抗肿瘤药物治疗的重要靶点, 针对EGFR的抗肿瘤药物吉非替尼和埃罗替尼已获准用于治疗晚期非小细胞肺癌。Paez等^[32]和Lynch等^[33]都报告了*EGFR*突变可预测吉非替尼的疗效。Lynch等^[33]通过瞬时转染COS-7 细胞技术证明与野生株细胞相比较, 吉非替尼对含有L858R和del19 突变的细胞株能更有效地抑制由表皮生长因子诱导的磷酸化。EGFR突变的患者对吉非替尼更敏感, 疗效好。且*EGFR*突变均发生在酪氨酸激酶域的ATP结合区附近, 主要为exon19 上的缺失突变或exon18、21 上的

替代突变。

Sharma 等^[34]研究发现*EGFR*突变主要集中在 18 ~ 21 位外显子, 尤其是在编码酪氨酸激酶区域(全部由 18 ~ 24 外显子编码)。这些突变可导致EGFR活性明显增强, 下游信号通路被高度激活。Miyamae等^[35]利用基因测序和免疫组织化学法对肺癌患者的冷冻组织病理检测发现, 非小细胞癌和鳞状细胞癌中*EGFR*发生突变主要是外显子 19、21 突变。

尹广浩等^[36]在对非小细胞肺癌EGFR蛋白表达与*EGFR*基因突变关系的研究中, 手术切除 130 例非小细胞肺癌患者组织, 利用免疫组织化学的方法检测其中EGFR的蛋白表达, 发现EGFR阳性率为 67.7%, 基因测序发现其中 38 例*EGFR*基因发生突变, 突变率为 29.2%, 经统计学分析EGFR表达与*EGFR*基因突变无关($P>0.05$)。多项研究也显示EGFR蛋白表达与基因突变之间不存在一致性^[37-39]。但也有研究显示, 肺腺癌(细支气管肺泡细胞癌)病人对吉非替尼的治疗敏感性较高, 与*EGFR*突变密切相关^[40], 且在*EGFR*基因突变与EGFR-TKI相关性未发现之前, 临床医生主要就是根据是否有EGFR蛋白表达来指导应用EGFR-TKI。

栾焕玲等^[41]研究发现, 在 200 例肺癌患者中, *EGFR*的突变率为 33%, 主要发生在 19 号和 21 号外显子, EGFR蛋白阳性表达率为 16%, 与总的*EGFR*突变无关($P>0.05$), 但与 19 号外显子突变存在显著正相关($P<0.05$)(其机制尚不清楚)。

近年来研究表明, EGFR 在肿瘤发生发展过程中也发挥着关键作用。EGFR与配体结合后, 通过EGFR信号通路调节细胞增殖、存活、参与血管发生, 通过基质金属蛋白酶等促进肿瘤的侵袭、转移, 还能增强肿瘤细胞的运动能力, 由于EGFR酪氨酸激酶是信号传导的必要条件, 因而成为肿瘤治疗的重要因子。酪氨酸酶抑制剂直接作用于酪氨酸酶的结构域ATP的结合位点, 干扰ATP的结合, 通过阻碍EGFR信号传导通路, 从而抑制肿瘤细胞的增殖、侵袭、转移和血管新生, 诱导肿瘤细胞凋亡, 阻碍肿瘤的发生发展^[42,43]。

6 结语

EGFR 与肺脏发育存在着密切的关系, EGFR 参与肺脏上皮细胞的增殖、分化、细胞凋亡、迁移和

细胞周期循环; 促进胎肺的出芽和生长、肺泡型上皮细胞成熟、肺泡表面活性物质相关蛋白的分泌; 同时 EGFR 的表达还与肿瘤的形成和恶化密切相关。EGFR 基因的表达既可作为非小细胞肺癌的分子标记, 同时, 也可作为癌症治疗的靶标。通过抑制 EGFR 下调来治疗肺脏发育成熟将成为一个重要的研究方向。随着 EGFR 的突变体的发现和 EGFR 蛋白晶体结构的解析, EGFR 作用机制将得到进一步的阐明, 也会为肿瘤等疾病的治疗提供新的方向。

参考文献(References):

- [1] 王明国, 王中和. 表皮生长因子受体. 国外医学 (分子生物学分册), 2002, 24(2): 82–85. [DOI](#)
- [2] Citri A, Yarden Y. EGF-ERBB signalling: towards the systems level. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2006, 7(7): 505–516. [DOI](#)
- [3] Hynes NE, Lane HA. ERBB receptors and cancer: the complexity of targeted inhibitors. *Nat Rev Cancer*, 2005, 5(5): 341–354. [DOI](#)
- [4] 李贤, 黄中新, 谭莉. 胎肺发育分化中表皮生长因子受体的表达和作用. 解剖学研究, 2000, 22(2): 107–109. [DOI](#)
- [5] Herbst RS, Bunn PA Jr. Targeting the epidermal growth factor receptor in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res*, 2003, 9(16 Pt 1): 5813–5824. [DOI](#)
- [6] Reiter JL, Threadgill DW, Eley GD, Strunk KE, Danielsen AJ, Sinclair CS, Pearsall RS, Green PJ, Yee D, Lampland AL, Balasubramaniam S, Crossley TD, Magnuson TR, James CD, Maihle NJ. Comparative genomic sequence analysis and isolation of human and mouse alternative EGFR transcripts encoding truncated receptor isoforms. *Genomics*, 2001, 71(1): 1–20. [DOI](#)
- [7] 吴建红, 谢秋玲, 陈小佳, 洪岸. 表皮生长因子受体 EGFR 及其信号传导. 生命科学, 2006, 22(2): 116–122. [DOI](#)
- [8] Lu ZM, Jiang GQ, Blume-Jensen P, Hunter T. Epidermal growth factor-induced tumor cell invasion and metastasis initiated by dephosphorylation and downregulation of focal adhesion kinase. *Mol Cell Biol*, 2001, 21(12): 4016–4031. [DOI](#)
- [9] Shiomi T, Boudreault F, Padem N, Higashiyama S, Drazen JM, Tschumperlin DJ. Lysophosphatidic acid stimulates epidermal growth factor-family ectodomain shedding and paracrine signaling from human lung fibroblasts. *Wound Repair Regen*, 2011, 19(2): 229–240. [DOI](#)
- [10] Anand M, Van Meter TE, Fillmore HL. Epidermal growth factor induces matrix metalloproteinase-1 (MMP-1) expression and invasion in glioma cell lines via the MAPK pathway. *J Neurooncol*, 2011, 104(3): 679–687. [DOI](#)
- [11] Strandjord TP, Clark JG, Guralnick DE, Madtes DK. Immunolocalization of transforming growth factor-alpha, epidermal growth factor (EGF), and EGF-receptor in normal and injured developing human lung. *Pediatr Res*, 1995, 38(6): 851–856. [DOI](#)
- [12] 江凌晓, 封志纯. 生长因子与胎肺发育. 国外医学·生理、病理科学与临床分册, 1999, 19(6): 489–491. [DOI](#)
- [13] Sibilica M, Wagner EF. Strain-dependent epithelial defects in mice lacking the EGF receptor. *Science*, 1995, 269(5221): 234–238. [DOI](#)
- [14] Miettinen PJ, Berger JE, Meneses J, Phung Y, Pedersen RA, Werb Z, Derynck R. Epithelial immaturity and multiorgan failure in mice lacking epidermal growth factor receptor. *Nature*, 1995, 376(6538): 337–341. [DOI](#)
- [15] 孔祥永, 杜江, 封志纯. 肺表面活性物质相关蛋白 B 在人胎肺发育中的表达及意义. 南方医科大学学报, 2006, 26(8): 1154–1156. [DOI](#)
- [16] Crouch E, Wright JR. Surfactant proteins a and d and pulmonary host defense. *Annu Rev Physiol*, 2001, 63: 521–554. [DOI](#)
- [17] Miettinen PJ, Warburton D, Bu D, Zhao JS, Berger JE, Minoo P, Koivisto T, Allen L, Dobbs L, Werb Z, Derynck R. Impaired lung branching morphogenesis in the absence of functional EGF receptor. *Dev Biol*, 1997, 186(2): 224–236. [DOI](#)
- [18] Klein JM, McCarthy TA, Dagle JM, Snyder JM. Antisense inhibition of epidermal growth factor receptor decreases expression of human surfactant protein A. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2000, 22(6): 676–684. [DOI](#)
- [19] Sanchez-Esteban J, Wang Y, Gruppuso PA, Rubin LP. Mechanical stretch induces fetal type II cell differentiation via an epidermal growth factor receptor-extracellular-regulated protein kinase signaling pathway. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2004, 30(1): 76–83. [DOI](#)
- [20] Inoue A, Xin H, Suzuki T, Kanehira M, Kuroki Y, Fukuhara T, Kikuchi T, Maemondo M, Nukiwa T, Saijo Y. Suppression of surfactant protein A by an epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor exacerbates lung inflammation. *Cancer Sci*, 2008, 99(8): 1679–1684. [DOI](#)
- [21] Wang YL, Maciejewski BS, Soto-Reyes D, Lee HS, Warburton D, Sanchez-Esteban J. Mechanical stretch promotes fetal type II epithelial cell differentiation via shedding of HB-EGF and TGF- α . *J Physiol*, 2009, 587(Pt 8): 1739–1753. [DOI](#)

- [22] 宋磊, 徐明, 孔炜, 张瑜. 血清表皮生长因子与早产儿肺发育相关研究. 中国血液流变学杂志, 2010, 20(3): 3-7. DOI
- [23] Fukuoka M, Yano S, Giaccone G, Tamura T, Nakagawa K, Douillard JY, Nishiwaki Y, Vansteenkiste J, Kudoh S, Rischin D, Eek R, Horai T, Noda K, Takata I, Smit E, Averbuch S, Macleod A, Feyereislova A, Dong RP, Baselga J. Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer (The IDEAL 1 Trial) [corrected]. *J Clin Oncol*, 2003, 21(12): 2237-2246. DOI
- [24] Baselga J. Why the epidermal growth factor receptor? The rationale for cancer therapy. *Oncologist*, 2002, 7(Suppl. 4): 2-8. DOI
- [25] Dziadziuszko R, Holm B, Skov BG, Osterlind K, Sellers MV, Franklin WA, Bunn PA Jr, Varella-Garcia M, Hirsch FR. Epidermal growth factor receptor gene copy number and protein level are not associated with outcome of non-small-cell lung cancer patients treated with chemotherapy. *Ann Oncol*, 2007, 18(3): 447-452. DOI
- [26] Giaccone G, Gallegos Ruiz M, Le Chevalier T, Thatcher N, Smit E, Rodriguez JA, Janne P, Oulid-Aissa D, Soria JC. Erlotinib for frontline treatment of advanced non-small cell lung cancer: a phase II study. *Clin Cancer Res*, 2006, 12(20 Pt 1): 6049-6055. DOI
- [27] Hirsch FR, Varella-Garcia M, Bunn PA Jr, Di Maria MV, Veve R, Bremmes RM, Barón AE, Zeng C, Franklin WA. Epidermal growth factor receptor in non-small-cell lung carcinomas: correlation between gene copy number and protein expression and impact on prognosis. *J Clin Oncol*, 2003, 21(20): 3798-3807. DOI
- [28] Cappuzzo F, Hirsch FR, Rossi E, Bartolini S, Ceresoli GL, Bemis L, Haney J, Witta S, Danenberg K, Domenichini I, Ludovini V, Magrini E, Gregorc V, Doglioni C, Sidoni A, Tonato M, Franklin WA, Crino L, Bunn PA Jr, Varella-Garcia M. Epidermal growth factor receptor gene and protein and gefitinib sensitivity in non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst*, 2005, 97(9): 643-655. DOI
- [29] Herbst RS. Review of epidermal growth factor receptor biology. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004, 59(Suppl. 2): 21-26. DOI
- [30] Cheng H, An SJ, Dong S, Zhang YF, Zhang XC, Chen ZH, Su J, Wu YL. Molecular mechanism of the schedule-dependent synergistic interaction in EGFR-mutant non-small cell lung cancer cell lines treated with paclitaxel and gefitinib. *J Hematol Oncol*, 2011, 4(1): 5. DOI
- [31] 李子明, 陈智伟, 牛晓敏, 陆舜, 廖美琳, 张杰. 抗EGFR单抗联合EGFR酪氨酸激酶抑制剂对人肺癌细胞凋亡的影响及其机制. 肿瘤, 2010, 30(6): 490-493. DOI
- [32] Paez JG, Janne PA, Lee JC, Tracy S, Greulich H, Gabriel S, Herman P, Kaye FJ, Lindeman N, Boggon TJ, Naoki K, Sasaki H, Fujii Y, Eck MJ, Sellers WR, Johnson BE, Meyerson M. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science*, 2004, 304(5676): 1497-1500. DOI
- [33] Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, Gurubhagavatula S, Okimoto RA, Brannigan BW, Harris PL, Haserlat SM, Supko JG, Haluska FG, Louis DN, Christiani DC, Settleman J, Haber DA. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med*, 2004, 350(21): 2129-2139. DOI
- [34] Sharma SV, Bell DW, Settleman J, Haber DA. Epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *Nat Rev Cancer*, 2007, 7(3): 169-181. DOI
- [35] Miyamae Y, Shimizu K, Hirato J, Araki T, Tanaka K, Ogawa H, Kakegawa S, Sugano M, Nakano T, Mitani Y, Kaira K, Takeyoshi I. Significance of epidermal growth factor receptor gene mutations in squamous cell lung carcinoma. *Oncol Rep*, 2011, 25(4): 921-928. DOI
- [36] 尹光浩, 刘伟, 刘国津, 李光虎, 吴勇. 非小细胞肺癌的EGFR表达与EGFR基因突变的比较. 中国实验诊断学, 2009, 13(2): 200-202. DOI
- [37] Macarenco RS, Uphoff TS, Gilmer HF, Jenkins RB, Thibodeau SN, Lewis JE, Molina JR, Yang P, Aubry MC. Salivary gland-type lung carcinomas: an EGFR immunohistochemical, molecular genetic, and mutational analysis study. *Mod Pathol*, 2008, 21(9): 1168-1175. DOI
- [38] Li AR, Chitale D, Riely GJ, Pao W, Miller VA, Zakowski MF, Rusch V, Kris MG, Ladanyi M. EGFR mutations in lung adenocarcinomas: clinical testing experience and relationship to EGFR gene copy number and immunohistochemical expression. *J Mol Diagn*, 2008, 10(3): 242-248. DOI
- [39] 雷亚丽, 李代强. 非小细胞肺癌表皮生长因子受体及其靶向治疗研究进展. 国际病理科学与临床杂志, 2009, 29(1): 59-63. DOI
- [40] Miller VA, Kris MG, Shah N, Patel J, Azzoli C, Gomez J, Krug LM, Pao W, Rizvi N, Pizzo B, Tyson L, Venkatraman E, Ben-Porat L, Memoli N, Zakowski M, Rusch V, Heelan RT. Bronchioloalveolar pathologic subtype and smoking history predict sensitivity to gefitinib in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 2004, 22(6): 1103-1109. DOI
- [41] 栾焕玲, 孙蕾娜, 董娜, 郭燕, 孙保存, 战忠利. 非小细胞肺癌中EGFR和K-ras基因突变与蛋白表达相关性的研究. 中国癌症杂志, 2010, 20(7): 486-491. DOI
- [42] Alaoui-Jamali MA, Qiang H. The interface between ErbB and non-ErbB receptors in tumor invasion: clinical impli-

- cations and opportunities for target discovery. *Drug Resist Updat*, 2003, 6(2): 95–107. [DOI](#)
- [43] Voldborg BR, Damstrup L, Spang-Thomsen M, Poulsen HS. Epidermal growth factor receptor (EGFR) and EGFR mutations, function and possible role in clinical trials. *Ann Oncol*, 1997, 8(12): 1197–1206. [DOI](#)