

EGFR 突变阳性非小细胞肺癌 EGFR-TKI 治疗研究进展

高洁¹ 史明鹏² 孟姝彤³ 宋婷婷¹ 刘自民¹

(1 青岛大学附属医院肿瘤内三科, 山东 青岛 266003; 2 青岛大学附属医院手术室; 3 青岛市黄岛区黄山卫生院)

[摘要] 目前多种表皮生长因子受体(EGFR)酪氨酸激酶抑制剂(TKI)可用于治疗 EGFR 突变阳性非小细胞肺癌(NSCLC),这些靶向药物的应用使得 NSCLC 的治疗水平得以极大提升。然而,这些药物有效治疗 NSCLC 患者的同时,总是不可避免地产生获得性耐药。研究表明,第一代 EGFR-TKI(厄洛替尼和吉非替尼)、第二代 EGFR-TKI(阿法替尼和达克替尼)和第三代 EGFR-TKI(奥希替尼)在疗效、安全性及耐药机制等方面存在差异。因此,优化 EGFR-TKI 用药顺序以最大化其临床获益是非常必要的。本文回顾分析了 EGFR-TKI 间的相似点和不同点,并就如何获得 EGFR-TKI 最佳用药顺序进行了讨论。

[关键词] 癌,非小细胞肺;受体,表皮生长因子;突变;蛋白激酶抑制剂;T790M;抗药性;肿瘤;综述

[中图分类号] R734.2;R979.1

[文献标志码] A

非小细胞肺癌(NSCLC)的病理分型复杂,异质性很强,生物学行为各不相同,患者的预后差别也很大。随着分子靶向药物的研发成功,使得 NSCLC 的治疗水平不断提升。目前 NSCLC 最受关注的靶点是表皮生长因子受体(EGFR),约有 50% 的亚洲肺腺癌患者和 10%~15% 的高加索裔肺腺癌患者携带 EGFR 基因突变^[1],最常见的突变是 EGFR 基因 19 外显子缺失(Del19)和 20 外显子 L858R 点突变^[2]。研究表明,EGFR 基因突变阳性肿瘤的生存和生长依赖于 EGFR 信号途径^[3-4]。

目前,用于治疗 EGFR 突变阳性 NSCLC 的酪氨酸激酶抑制剂(TKI)主要有 6 种,即厄洛替尼、吉非替尼、埃克替尼、阿法替尼、达克替尼和奥希替尼。厄洛替尼和吉非替尼是最早被批准用于 NSCLC 治疗的药物,通常被称为第一代 EGFR-TKI,这些药物在细胞内激酶结构域上的三磷酸腺苷结合位点处或附近可逆性地与 EGFR 受体结合,阻断受体酪氨酸激酶的活性^[5]。阿法替尼和达克替尼作为第二代 EGFR-TKI,能够不可逆地阻断来自表皮生长因子受体(ErbB)家族的同源和异源二聚体的受体^[6]。尽管 EGFR-TKI 被多项临床试验证实为一线治疗中疗效确切,但总是不可避免地会产生获得性耐药,其中 50%~70% 的患者是因为发生了 EGFR 基因 20 外显子 T790M 突变。奥希替尼是第三代 EGFR-TKI,在 I/II 期 AURA 试验以及随后的 III 期 AURA 试验中,奥希替尼在治疗因发生 T790M 突

变而对厄洛替尼、吉非替尼或者阿法替产生耐药的 NSCLC 中表现出显著的疗效,反应率约为 60%~70%,所以被批准用于 T790M 突变致 EGFR-TKI 耐药的 NSCLC 二线治疗^[7-9]。在 FLAURA III 期临床研究中奥希替尼一线对比吉非替尼或厄洛替尼治疗 EGFR 突变阳性 NSCLC,结果显示奥希替尼组患者的中位无进展生存期(PFS)和中位总生存期(OS)均显著延长,因此 NCCN 指南已经将其列入一线治疗选择^[10]。然而,目前奥希替尼的耐药机制和耐药后的治疗选择,也是当前需要解决的难点之一。本文对 EGFR-TKI 药物之间的相似点和不同点进行回顾性分析,并就如何获得 EGFR-TKI 最佳用药顺序进行讨论。

1 EGFR-TKI 与化疗药物治疗 EGFR 突变阳性的 NSCLC 患者效果比较

与一线化疗相比较,EGFR-TKI 治疗 EGFR 突变阳性 NSCLC 的临床研究结果还是非常令人鼓舞的,比如关于吉非替尼的 First-SIGNAL、IPASS、WJTOG3405 和 NEJ002 等试验^[11],关于厄洛替尼的 OPTIMAL、EURTAC 和 ENSURE 等试验^[12],关于阿法替尼的 LUX-Lung 3 和 LUX-Lung 6 等试验^[13],以上 III 期临床试验研究数据均显示,服用 EGFR-TKI 治疗的 NSCLC 患者的 PFS 约为 9.2~11.1 个月,而含铂双药化疗组患者的 PFS 约为 4.6~6.9 个月。除此之外,与一线化疗相比,阿法替尼单药治疗 EGFR 突变阳性 NSCLC 已显示出 OS 获益趋势,而吉非替尼或者厄洛替尼单药治疗并未获得 OS 的延长,对于发生 EGFR 基因 Del19 突变

[收稿日期] 2021-05-03; **[修订日期]** 2021-10-28

[基金项目] 北京市希思科临床肿瘤学研究基金(Y-HS2019/2-035)

[通讯作者] 刘自民,Email:liuzimin301@126.com

的 NSCLC 患者,其接受阿法替尼治疗的 OS 更长(LUX-Lung 3 试验中阿法替尼组的 OS 中位数为 33.3 个月,化疗组为 21.1 个月,LUX-Lung 6 试验中阿法替尼组 OS 中位数为 31.4 个月,化疗组为 18.4 个月)^[14]。虽然服用 EGFR-TKI 的患者同样会出现胃肠道及皮肤副反应,但相比化疗药物具有更好的安全性,因严重不良反应(AEs)停药的比例较低,接受阿法替尼、厄洛替尼或吉非替尼单药治疗的患者 AEs 治疗的中止率分别为 6~8%、1~13% 以及 7~16%^[11-14]。目前关于 EGFR-TKI 的临床试验数据充分,但是由于缺乏药物交叉试验,仍然很难判断针对不同个体应选择哪一种 EGFR-TKI。

2 EGFR-TKI 的头对头临床试验

针对 EGFR 突变阳性 NSCLC 的一线治疗,缺乏不同 EGFR-TKI 药物的头对头临床试验。第一代 EGFR-TKI 之间似乎没有显著差异,然而临床试验表明,第一代和第二代 EGFR-TKI 之间疗效存在显著差异。FLAURA 试验数据表明,一线使用奥希替尼优于第一代 EGFR-TKI,但是相比较第二代 EGFR-TKI 疗效未知。

2.1 CTONG0901 和 WJOG 5108L 试验中吉非替尼与厄洛替尼对患者疗效的比较

临床试验证实吉非替尼和厄洛替尼之间疗效几乎没有显著差别。CTONG0901 试验比较了吉非替尼和厄洛替尼在 256 例 EGFR 突变阳性(Del19 或 L858R)NSCLC 患者中的疗效和安全性,按 1:1 的比例随机分配患者接受厄洛替尼或吉非替尼治疗,结果显示两组患者的主要终点 PFS、OS 和客观缓解率(ORR)均无显著性差异^[15]。同样,在 WJOG 5108L 试验中,厄洛替尼和吉非替尼之间的疗效也没有显示出明显差异^[16]。

2.2 LUX-Lung7 试验中阿法替尼与吉非替尼对患者疗效的比较

LUX-Lung7 是一项 II 期临床试验,入组研究对象是 EGFR 突变阳性(Del19 或 L858R)NSCLC 患者,目的是比较一线治疗中阿法替尼与吉非替尼疗效。该试验的研究终点是 PFS、OS 和治疗失败的时间(TTF,其定义为从随机化开始到治疗终止时间,终止治疗原因是疾病进展、治疗毒性或死亡等任何原因)。结果显示,阿法替尼组 PFS 和 TTF 优于吉非替尼组(阿法替尼组 PFS 中位数为 11.0 个月,吉非替尼组为 10.9 个月;阿法替尼组 TTF 中位数 13.7 个月,吉非替尼组为 11.5 个月),阿法替尼组较

吉非替尼组 PFS 更长,并且随着临床观察时间延长,优势也越来越明显^[17]。该试验终点 OS 差异没有统计学意义,但与吉非替尼组相比,阿法替尼组患者的 OS 有改善的趋势(阿法替尼组 OS 中位数为 27.9 个月,吉非替尼组为 24.5 个月)^[18]。安全性方面,该试验中两组不良反应的发生率及严重程度相似,阿法替尼组最常见的 3 级及以上药物相关 AEs 为腹泻(13%)、皮疹或痤疮(9%)、乏力(6%),在吉非替尼组中,最常见的 3 级及以上药物相关 AEs 为转氨酶升高(9%)和皮疹或痤疮(3%)。吉非替尼组中 4 例病人(3%)出现间质性肺炎而阿法替尼组没有出现,两组因严重 AEs 而中断治疗的发生率都是 6%,但是阿法替尼组中止率较前降低的原因主要是试验中部分患者因无法耐受 AEs 而采取了药物减量处理^[17]。

2.3 ARCHER 1050 试验中达克替尼与吉非替尼对患者疗效的比较

ARCHER 1050 试验是一项 III 期临床试验,比较了 NSCLC 一线治疗中第二代 EGFR-TKI 达克替尼与第一代 EGFR-TKI 吉非替尼的疗效,入组人群主要是 EGFR 突变阳性(Del19 或 L858R)的亚裔或欧洲 NSCLC 患者。研究结果显示,达克替尼显著改善了患者的 PFS 及 OS(达克替尼组 PFS 中位数为 14.7 个月,吉非替尼组为 9.2 个月;达克替尼组 OS 中位数为 34.1 个月,吉非替尼组为 26.8 个月)^[19]。达克替尼最常见的不良反应是腹泻、皮疹和口腔炎,与吉非替尼组患者相比,达克替尼组出现腹泻和口腔疼痛的患者相对较多,其中 66.1% 的患者在治疗中需要降低服用剂量^[19]。ARCHER 1050 的试验结果也支持 LUX-Lung 7 试验的结论,即第二代 EGFR-TKI 比第一代药物疗效更好。

2.4 FLAURA 试验中奥希替尼与厄洛替尼或吉非替尼对患者疗效的比较

FLAURA 试验是一项随机、双盲、多中心的 III 期临床试验,旨在比较一线治疗 EGFR 突变阳性 NSCLC 患者中奥希替尼与吉非替尼或者厄洛替尼的疗效以及安全性。结果显示,奥希替尼组的中位 PFS 达到了 18.9 个月,中位 OS 达到了 38.6 个月,相比第一代 EGFR-TKI(吉非替尼或厄洛替尼)的标准治疗组,分别延长了 8.7、6.8 个月^[10,20]。安全性方面,使用第一代 EGFR-TKI(吉非替尼或厄洛替尼)发生 3 级或以上药物相关 AEs 的患者比例为 29%,而奥希替尼仅为 18%,奥希替尼可能具有更好的安全性。值得注意的是,对于合并脑转移的

NSCLC 患者,奥希替尼治疗组疾病进展以及死亡风险可分别降低 52% 和 17%^[20]。以上数据充分表明无论是疗效还是安全性奥希替尼均显著优于第一代 EGFR-TKI,因为缺乏与第二代 EGFR-TKI 的比较试验,无法获知奥希替尼是否具有同样显著优势。

3 EGFR-TKI 的耐药机制

奥希替尼可以作为第一代 EGFR-TKI 耐药后 T790M 突变阳性 NSCLC 患者的二线治疗,同时其也可以作为一线治疗选择,不同的 EGFR-TKI 用药顺序可以影响患者的临床获益,这使得 EGFR 突变阳性 NSCLC 患者在初始治疗时药物的选择比较复杂^[7,20]。事实上,应重视评估每种药物的耐药机制,以便根据肿瘤的分子演化特点优化治疗顺序。目前发现厄洛替尼、吉非替尼和阿法替尼耐药的主要原因是肿瘤细胞 T790M 突变的出现。此外,无论在奥希替尼之前接受哪种一线 EGFR-TKI 治疗,肿瘤耐药后出现 T790M 突变的比例都非常相似,对奥希替尼疗效也相似。有来自 AURA 的试验数据显示,奥希替尼对于阿法替尼或者厄洛替尼治疗后因 T790M 突变而产生耐药的患者的有效率为 68%,对吉非替尼治疗后因 T790M 突变而产生耐药的患者的有效率为 69%,这表明奥希替尼可以让大多数在一线治疗中接受第一代和第二代 EGFR-TKI 治疗的患者继续获益^[7]。除了 T790M 突变,在厄洛替尼或者吉非替尼治疗的患者中,还发现了其他耐药机制,包括 MET 基因扩增、PI3KCA 基因突变、HER2 基因扩增和小细胞癌组织的转化,其中一些信号传导通路可以被第二代 EGFR-TKI(阿法替尼、达克替尼)抑制^[21]。

与第一代和第二代 EGFR-TKI 不同,奥希替尼的耐药机制尚不清楚。目前研究发现,奥希替尼耐药的机制可能是 EGFR C797S 和 L718Q 突变,其他耐药机制还包括 HER2 或 MET 基因扩增、小细胞癌组织的转化和 BRAF 基因突变^[22-25]。事实上,大多数 EGFR 突变阳性 NSCLC 患者对奥希替尼耐药的机制不清楚,因此奥希替尼治疗失败后可能的治疗选择并不明确。奥希替尼的耐药机制具有明显异质性,且存在细胞内其他通路的参与(如 BRAF 突变、MET 或 HER2 基因扩增),所以奥希替尼的联合治疗策略可能是有效的^[26]。目前,奥希替尼用于一线治疗比第一代 EGFR-TKI PFS 和 OS 更长,但是奥希替尼一线治疗序贯其他治疗,会不会像一线用第一代或第二代 EGFR-TKI 耐药后,应用奥希

替尼二线解救一样有效,还需要前瞻性临床试验进行更深入研究。

4 T790M 阴性肿瘤可能的基于 EGFR-TKI 的治疗选择

对于 T790M 突变阴性的耐药患者,目前除了临床试验,以铂类为基础的化疗仍是这类患者主要治疗选择^[27]。T790M 非依赖性耐药机制复杂多样,因此,目前针对 T790M 突变阴性患者尚无疗效确切的靶向药物可供选择。第二代 EGFR-TKI 对 ErbB 家族具有广泛的抑制作用,可能对厄洛替尼或吉非替尼耐药 T790M 突变阴性的患者有效。Ⅲ期 LUX-Lung 5 试验中,阿法替尼联合紫杉醇化疗对比紫杉醇单药化疗治疗对厄洛替尼或吉非替尼耐药的 EGFR 突变阳性 NSCLC 患者,结果显示联合组患者的 PFS 以及 ORR 均优于单药化疗组(联合组 PFS 为 5.6 个月,单药化疗组为 2.8 个月;联合组 ORR 为 32.1%,单药化疗组为 13.2%),OS 没有观察到差异^[28]。除 EGFR-TKI 外,关于 T790M 阴性 NSCLC 患者的其他潜在治疗研究还包括 EGFR-TKI 联合免疫治疗或其他靶向药物(如 MET、MEK 或 PI3K 的抑制剂),部分相关药物在早期试验中已表现出较好前景^[29-30]。

5 总结

与化疗药物相比,无论是安全性还是有效性,EGFR-TKI 一线治疗 EGFR 突变阳性 NSCLC 均具有明显优势,其中第二代、第三代 EGFR-TKI 可以使患者 OS 获益。第一代 EGFR-TKI 药物之间疗效及不良反应相似,第二代 EGFR-TKI 虽然不良反应大,但是临床试验证实相较第一代 EGFR-TKI 可改善 NSCLC 患者的 PFS,其中,达克替尼显著延长了患者的 OS。第三代 EGFR-TKI(奥希替尼)较第一代显著改善了患者的 PFS 及 OS,另外,对于因发生 T790M 突变而对第一、二代 EGFR-TKI 产生耐药的患者,奥希替尼可使其继续获益,对于合并脑转移的 NSCLC 患者,奥希替尼显示出明显的治疗优势^[9]。目前,治疗 EGFR 基因突变阳性 NSCLC 的 EGFR-TKI 种类很多,而且临床试验数据丰富,但是疗效和安全性差异明显,同时耐药的机制具有复杂性和不确定性,如何通过优化 EGFR-TKI 的用药顺序而使患者最大化获益,成为 NSCLC 全程管理的重点和难点。

对于不可避免的耐药问题,第一代和第二代

EGFR-TKI 的耐药机制主要是 T790M 突变的出现,奥希替尼可作为解救治疗,然而,奥希替尼的耐药机制并不明确。由于目前对奥希替尼获得性耐药缺乏有效治疗手段,通过现有的临床数据分析,先用第一代或第二代 EGFR-TKI 然后序贯奥希替尼的疗法可能比一线使用奥希替尼能给患者带来更大生存益处,但这种假设仍需要进一步临床试验验证。还有一个仍未解决的临床问题就是,第一代 EGFR-TKI 耐药而 T790M 突变阴性患者最佳治疗方案如何选择。很显然,还有很多临床问题没有答案,需要更多的前瞻性的临床试验进行深入研究探讨。

[参考文献]

- [1] CHAN B A, HUGHES B G. Targeted therapy for non-small cell lung cancer: Current standards and the promise of the future[J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2015,4(1):36-54.
- [2] REGUART N, REMON J. Common EGFR-mutated subgroups (Del19/L858R) in advanced non-small-cell lung cancer; Chasing better outcomes with tyrosine kinase inhibitors[J]. *Future Oncol*, 2015,11(8):1245-1257.
- [3] DA CUNHA SANTOS G, SHEPHERD F A, TSAO M S. EGFR mutations and lung cancer[J]. *Annu Rev Pathol Mech Dis*, 2011,6(1):49-69.
- [4] WANG Z X. ErbB receptors and cancer[J]. *Methods Mol Biol*, 2017,1652:3-35.
- [5] SINGH D, ATTRI B K, GILL R K, et al. Review on EGFR inhibitors; Critical updates[J]. *Mini Rev Med Chem*, 2016,16(14):1134-1166.
- [6] LAVACCHI D, MAZZONI F, GIACCONE G. Clinical evaluation of dacomitinib for the treatment of metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC): Current perspectives[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2019,13:3187-3198.
- [7] YANG J C, AHN M J, KIM D W, et al. Osimertinib in pre-treated T790M-positive advanced non-small-cell lung cancer; AURA study phase II extension component[J]. *J Clin Oncol*, 2017,35(12):1288-1296.
- [8] JÄNNE P A, YANG J C, KIM D W, et al. AZD9291 in EGFR inhibitor-resistant non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2015,372(18):1689-1699.
- [9] MOK T S, WU Y L, AHN M J, et al. Osimertinib or platinum-pemetrexed in EGFR T790M-positive lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2017,376(7):629-640.
- [10] SORIA J C, OHE Y, VANSTEENKISTE J, et al. Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2018,378(2):113-125.
- [11] SIME H A, YANG I A, FONG K, et al. Gefitinib for advanced non-small cell lung cancer[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007;DOI:10.1002/14651858.cd006847.
- [12] WEN F, ZHENG H R, ZHANG P F, et al. OPTIMAL and ENSURE trials-based combined cost-effectiveness analysis of erlotinib versus chemotherapy for the first-line treatment of Asian patients with non-squamous non-small-cell lung cancer[J]. *BMJ Open*, 2018,8(4):e020128.
- [13] SHARMA N, GRAZIANO S. Overview of the LUX-Lung clinical trial program of afatinib for non-small cell lung cancer[J]. *Cancer Treat Rev*, 2018,69:143-151.
- [14] YANG J C, WU Y L, SCHULER M, et al. Afatinib versus cisplatin-based chemotherapy for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6): Analysis of overall survival data from two randomised, phase 3 trials[J]. *Lancet Oncol*, 2015,16(2):141-151.
- [15] YANG J J, ZHOU Q, YAN H H, et al. A phase III randomised controlled trial of erlotinib vs gefitinib in advanced non-small cell lung cancer with EGFR mutations[J]. *Br J Cancer*, 2017,116(5):568-574.
- [16] URATA Y, KATAKAMI N, MORITA S, et al. Randomized phase III study comparing gefitinib with erlotinib in patients with previously treated advanced lung adenocarcinoma: WJOG 5108L[J]. *J Clin Oncol*, 2016,34(27):3248-3257.
- [17] PARK K, TAN E H, O'BYRNE K, et al. Afatinib versus gefitinib as first-line treatment of patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (LUX-Lung 7): A phase 2B, open-label, randomised controlled trial[J]. *Lancet Oncol*, 2016,17(5):577-589.
- [18] PAZ-ARES L, TAN E H, O'BYRNE K, et al. Afatinib versus gefitinib in patients with EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer: Overall survival data from the phase II b LUX-Lung 7 trial[J]. *Ann Oncol*, 2017,28(2):270-277.
- [19] WU Y L, CHENG Y, ZHOU X D, et al. Dacomitinib versus gefitinib as first-line treatment for patients with EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer (ARCHER 1050): A randomised, open-label, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2017,18(11):1454-1466.
- [20] RAMALINGAM S S, VANSTEENKISTE J, PLANCHARD D, et al. Overall survival with osimertinib in untreated, EGFR-mutated advanced NSCLC[J]. *N Engl J Med*, 2020,382(1):41-50.
- [21] WESTOVER D, ZUGAZAGOITIA J, CHO B C, et al. Mechanisms of acquired resistance to first- and second-generation EGFR tyrosine kinase inhibitors[J]. *Ann Oncol*, 2018,29(Suppl_1):i10-i19.
- [22] LEONETTI A, SHARMA S, MINARI R, et al. Resistance mechanisms to osimertinib in EGFR-mutated non-small cell lung cancer[J]. *Br J Cancer*, 2019,121(9):725-737.
- [23] CHANG L K, CHANG Y L, SHIH J Y. Primary resistance to osimertinib despite acquired T790M[J]. *Respirol Case Rep*, 2020,8(2):e00532.
- [24] TANIGUCHI Y, HORIUCHI H, MORIKAWA T, et al. Small-cell carcinoma transformation of pulmonary adenocarcinoma after osimertinib treatment: A case report[J]. *Case Rep Oncol*, 2018,11(2):323-329.

- 3p-regulated EG-VEGF expression and trophoblast invasion via matrix metalloproteinases 2 and 9[J]. *Biofactors*, 2017,43(2):210-219.
- [46] SANDRIM V C, DIAS M C, BOVOLATO A L, et al. Plasma from pre-eclamptic patients induces the expression of the anti-angiogenic miR-195-5p in endothelial cells[J]. *J Cell Mol Med*, 2016, 20(6):1198-1200.
- [47] YIN H F, FAN Z Q, LI X L, et al. Phylogenetic tree-informed microRNAome analysis uncovers conserved and lineage-specific miRNAs in *Camellia* during floral organ development[J]. *J Exp Bot*, 2016,67(9):2641-2653.
- [48] RAMANUJAM D, ENGELHARDT S. Intercellular miRNA traffic[J]. *Circ Res*, 2015,116(11):1726-1728.
- [49] OSPINA-PIETO S, CHAIWANGYEN W, HERRMANN J, et al. MicroRNA-141 is upregulated in preeclamptic placentae and regulates trophoblast invasion and intercellular communication[J]. *Transl Res*, 2016,172:61-72.
- [50] YANG A N, ZHANG H P, SUN Y, et al. Modulation of FABP₄ hypomethylation by DNMT1 and its inverse interaction with miR-148a/152 in the placenta of preeclamptic rats and HTR-8 cells[J]. *Placenta*, 2016,46:49-62.
- [51] MORI A, NISHI H, SASAKI T, et al. HLA-G expression is regulated by miR-365 in trophoblasts under hypoxic conditions[J]. *Placenta*, 2016,45:37-41.
- [52] YANG X, ZHANG J, DING Y L. Association of microRNA-155, interleukin 17A, and proteinuria in preeclampsia[J]. *Medicine*, 2017,96(18):e6509.
- [53] BIRÓ O, NAGY B, RIGÓ J Jr. Identifying miRNA regulatory mechanisms in preeclampsia by systems biology approaches [J]. *Hypertens Pregnancy*, 2017,36(1):90-99.
- [54] NAIR S, SALOMON C. Extracellular vesicles as critical mediators of maternal-fetal communication during pregnancy and their potential role in maternal metabolism[J]. *Placenta*, 2020,98:60-68.
- [55] LI H, OUYANG Y S, SADOVSKY E, et al. Unique microRNA signals in plasma exosomes from pregnancies complicated by preeclampsia[J]. *Hypertension*, 2020,75(3):762-771.
- [56] DEVOR E, SANTILLAN D, SCROGGINS S, et al. Trimester-specific plasma exosome microRNA expression profiles in preeclampsia[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2020,33(18):3116-3124.
- [57] GAN L, LIU Z, WEI M, et al. MiR-210 and miR-155 as potential diagnostic markers for pre-eclampsia pregnancies[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017,96(28):e7515.
- [58] AKEHURST C, SMALL H Y, SHARAFETDINOVA L, et al. Differential expression of microRNA-206 and its target genes in preeclampsia[J]. *J Hypertens*, 2015,33(10):2068-2074.
- [59] KIM J, LEE K S, KIM J H, et al. Aspirin prevents TNF- α -induced endothelial cell dysfunction by regulating the NF- κ B-dependent miR-155/eNOS pathway: Role of a miR-155/eNOS axis in preeclampsia[J]. *Free Radic Biol Med*, 2017,104:185-198.
- [60] YUAN Y, ZHAO L, WANG X Y, et al. Ligustrazine-induced microRNA-16-5p inhibition alleviates preeclampsia through IGF-2[J]. *Reproduction*, 2020,160(6):905-917.
- (本文编辑 耿波 厉建强)
-
- (上接第 558 页)
- [25] MOELLER M, SIEBOLTS U, WICKENHAUSER C, et al. Non-small cell lung cancer—development of parallel mechanisms of resistance[J]. *Pneumologie*, 2018,72(7):503-506.
- [26] WU S G, SHIH J Y. Management of acquired resistance to EGFR TKI-targeted therapy in advanced non-small cell lung cancer[J]. *Mol Cancer*, 2018,17(1):38.
- [27] CORALLO S, D'ARGENTO E, STRIPPOLI A, et al. Treatment options for EGFR T790M-negative EGFR tyrosine kinase inhibitor-resistant non-small cell lung cancer[J]. *Target Oncol*, 2017,12(2):153-161.
- [28] SCHULER M, YANG J C, PARK K, et al. Afatinib beyond progression in patients with non-small-cell lung cancer following chemotherapy, erlotinib/gefitinib and afatinib: Phase III randomized LUX-Lung 5 trial[J]. *Ann Oncol*, 2016, 27(3):417-423.
- [29] DELLA CORTE C M, CIARAMELLA V, CARDONE C, et al. Antitumor efficacy of dual blockade of EGFR signaling by osimertinib in combination with selumetinib or cetuximab in activated EGFR human NCLC tumor models[J]. *J Thorac Oncol*, 2018,13(6):810-820.
- [30] SEQUIST L V, HAN J Y, AHN M J, et al. Osimertinib plus savolitinib in patients with EGFR mutation-positive, MET-amplified, non-small-cell lung cancer after progression on EGFR tyrosine kinase inhibitors: Interim results from a multicentre, open-label, phase 1b study[J]. *Lancet Oncol*, 2020,21(3):373-386.
- (本文编辑 耿波 厉建强)

作者书写论文分类号须知

为便于论文分类索引,本刊增设论文分类号。按《中国图书馆分类法》(第 5 版)标注,一般只标注 1 个即可,若一篇论文涉及多个学科,在主干分类号之后还可以标注 1~3 个相关学科的分类号。论文分类号放在中文关键词的下方,单独起行,不需标注英文分类号。例如:“骨质疏松病人腰背痛情况的临床调查”一文,在关键词下方标注:中图分类号 R681.55。请作者来稿时遵照执行。