

# 癌基因 PARK7/DJ - 1 在肿瘤中的研究进展

余丹 李燕 聂秀

**摘要** DJ - 1 是近年来发现的一种新的癌基因,其有抗氧化、抗凋亡等多种功能。DJ - 1 可通过抗氧化、抑制凋亡途径、拮抗抑癌基因、参与拮抗抗肿瘤药物作用等途径促进肿瘤的形成及转移。现已证实在多种肿瘤中 DJ - 1 的表达都显著增高,但其表达水平及特点各不相同。探讨 DJ - 1 在恶性肿瘤中的作用及分子机制可为肿瘤患者的治疗方案提供新的思路。

**关键词** PARK7/DJ - 1 恶性肿瘤 诊断 治疗

中图分类号 R73

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2016.05.002

近年来,恶性肿瘤已成为全球死亡原因最主要的因素,对其的早期诊断及治疗是提高患者生存率的重要途径。各种原癌基因的激活和抑癌基因的失活都可能导致恶性肿瘤的发生与发展,寻找肿瘤的特异性治疗靶点可提高恶性肿瘤的治疗效果。DJ - 1 是被发现与家族性帕金森病(PD)相关的第3个基因<sup>[1]</sup>。DJ - 1 在人体中广泛存在于肝脏、骨骼肌、肾脏、大脑以及睾丸,该蛋白的功能缺失能引起很多相关疾病。DJ - 1 具有基因转录调节及抗细胞凋亡等生物学特征,近年来许多研究报道 DJ - 1 蛋白在多种肿瘤中异常表达,与肿瘤的发生、发展、转移、预后密切相关,可作为癌症发生的预警标志物以及潜在的抗癌治疗靶点。

## 一、DJ - 1 的结构

1. DJ - 1 基因结构:DJ - 1 基因(又名 PARK7 基因)位于染色体 1P36.2 ~ P36.3,全长约 24 kb,包含外显子 8 个,其中第 1、第 2 外显子 1A、1B 为可以减掉的不参与编码的外显子,外显子 2 ~ 7 为编码序列,包含 1 个约 570 bp 的开放阅读框,编码 189 个氨基酸残基的 DJ - 1 蛋白,DJ - 1 的表达调控还未研究清楚,但可能与大部分的启动因子有关<sup>[2]</sup>。

2. DJ - 1 蛋白的结构:DJ - 1 蛋白属于 DJ - 1 蛋白/ThiJ/PfpI 蛋白超家族,全长编码序列为 567 bp,相对分子量 21000,其单体是有 11 个折叠和 8 个螺旋组

成,中间为  $\beta$  片层,外周为  $\alpha$  融合,其中  $\beta_3$  和  $\beta_4$  折叠成一个  $\beta$  发夹结构,该结构参与 DJ - 1 蛋白的二聚化; $\beta_8$ 、 $\beta_9$  和  $\alpha F$  构成 1 个  $\beta - \alpha - \beta$  基序可保持 DJ - 1 蛋白可能的活性中心的活性。其亚型共有 17 种,所含 DJ - 1 亚型含量比例的不同决定了 DJ - 1 应对各种刺激时的反应,这也解释了 DJ - 1 蛋白功能的多样性<sup>[3]</sup>。

## 二、DJ - 1 在肿瘤中的发现

近些年来,DJ - 1/park7 蛋白在肿瘤中的表达成为研究热点,其在肿瘤发生、发展中的作用、诊断预后方向的应用也逐渐取得一些进展。一些研究在大部分恶性肿瘤如非小细胞肺癌、宫颈癌和胰腺癌等肿瘤中发现 DJ - 1/park7 蛋白过表达且存在分泌现象,可作为肿瘤检测标志物和预后指标<sup>[4~6]</sup>。DJ - 1/park7 蛋白在肿瘤中的过度表达可能还与患者的不良预后相关。相反的,在部分类型的肿瘤中 DJ - 1/park7 蛋白表达却降低且作为抑癌因子存在(表 1)。由表 1 可以看出 DJ - 1/park7 蛋白在不同类型的肿瘤中功能不尽相同,其原因可能归结于肿瘤微环境存在差异或者 DJ - 1/park7 蛋白涉及的细胞信号通路的不同所导致。

## 三、PARK7/DJ - 1 在肿瘤发生、发展中可能的分子机制

1. 抗细胞氧化保护及抗细胞凋亡:现已证实 DJ - 1 蛋白具有细胞保护作用,已发现的机制有以下几种:(1) DJ - 1 蛋白可通过阻断 Daxx/ASK1 凋亡途径通路抗凋亡,即 DJ - 1 蛋白在细胞核内与 Daxx 结合,阻止 Daxx 与 ASK1 的结合与激活,从而避免凋亡的发生。由于 ASK1 可由氧化激活,故 DJ - 1 也可通过抗氧化途径避免凋亡发生。野生型 DJ - 1 过度表达可阻止 Daxx 的从细胞核至细胞质的易位及其细胞

基金项目:国家自然科学基金青年基金资助项目(81200104);湖北省自然科学基金资助项目(2015CFB654)

作者单位:430022 武汉,华中科技大学同济医学院附属协和医院病理科

通讯作者:聂秀,电子信箱:110808827@qq.com

表1 DJ-1在肿瘤及肿瘤细胞系中的表达情况及意义

肿瘤类型	表达水平	临床意义	文章来源
胰腺癌	升高 89.4%	T 分期、癌细胞转移及入侵、组织分化相关,诊断指标、生物标志物、预后指标;高血清表达与较短总生存期相关;拮抗吉西他滨作用	6,14,16,22
胆管癌	54.2% 高表达	鉴别肝内胆管癌和胰腺导管癌,高 DJ-1 表达与不良预后相关	25
肝癌	升高	术前甲胎蛋白、肝硬化、组织分化、Edmondson 等级、不良预后相关。	26
滤泡性甲状腺癌	升高	鉴别滤泡性甲状腺癌与滤泡性甲状腺瘤,DJ-1 表达受 TRAIL 介导的细胞凋亡调控,可用于甲状腺癌的分子靶向治疗	27
侵袭性垂体腺瘤	70% 强阳性	诊断指标	28
星形胶质细胞瘤	胞质表达无差异,胞核高表达	预后指标,潜在抑癌作用	29
喉鳞状细胞癌	88.5%,高于正常组织	肿瘤分级、细胞分化、生存素表达、淋巴结转移、总生存期缩短、PTEN 表达、细胞存活、增殖相关	13,20
非小细胞肺癌	升高,胞质表达	顺铂抗药性,不良预后,细胞存活相关,潜在治疗靶点,血清检测标志物,诊断及预后指标	4,17
宫颈癌	升高	与 PI <sub>3</sub> K/Akt 表达呈正相关,参与肿瘤形成	5
卵巢癌	升高	与无进展生存期相关,治疗靶点	30
绒毛膜癌	升高	与 PTEN 表达相关,诊断指标	31
前列腺癌	升高	诊断指标,血清标志物	23
乳腺浸润性导管癌	组织中 DJ-1 蛋白降低,血清(40.6 ng/ml),抗体(37%)表达	DJ-1 蛋白低表达与不良预后相关,可预测新辅助化疗后病理性完全缓解,血清标志物和肿瘤抗原,预测及鉴别诊断指标	24,32

毒性,并且 DJ-1 过度表达的细胞抵抗氧化应激刺激的能力较普通细胞强 5 倍<sup>[7]</sup>。(2) 在氧压状态下,DJ-1 基因能抑制 Nrf2(核细胞系因子 2 相关因子,为一种抗氧化转录调控子,可调节抗氧化通路中的多种基因)的泛素化和降解,调节 Nrf2 的核定位,增强其与抗氧化酶启动子的抗氧化反应原件的结合,阻断其与抑制因子 keap 结合,从而稳定 Nrf2 的抗氧化功能<sup>[8]</sup>。(3) DJ-1 还可以通过抑制 p53 的转录活性使 Bax 表达降低(p53-Bax 凋亡途径)并抑制半胱天冬酶活性,避免紫外线等诱导凋亡<sup>[9]</sup>。DJ-1 参与 p53-Akt 调节通路,且 p53 能通过转录后修饰机制增加 DJ-1 蛋白的表达,防止 DJ-1 蛋白的堆积,p53 丢失将导致活性氧累积使 DJ-1 表达升高<sup>[10]</sup>。(4) DJ-1 可通过 Fas 死亡结构域相关蛋白抗原(FADD)调节的半胱天冬酶原-8(pro-caspase-8)的活性来拮抗由肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体(TRAIL),TRAIL 可引起细胞凋亡。非 L166P 型的野生型 DJ-1 可与 pro-caspase-8 竞争性结合与 FADD,从而抑制死亡诱导信号复合体(death-inducing signaling complex)<sup>[11]</sup>。

2. 促肿瘤形成、侵袭及转移:(1) DJ-1 蛋白能拮抗肿瘤抑癌基因磷酸酶基因(PTEN),该基因为具有双重特异磷酸酶活性的抑癌基因,其通过抑制 PKB/Akt 介导的细胞存活机制来发挥其抑癌作用<sup>[12]</sup>。在

喉癌中发现 DJ-1 通过负性调节 PTEN 的活性参与肿瘤的生长、浸润和转移等过程,由 PTEN 基因突变而导致的 DJ-1 功能的缺失,被认为异常调节了细胞周期停滞机制从而保护肿瘤细胞不受凋亡程序控制<sup>[13]</sup>。PTEN 突变不常见的肿瘤中,DJ-1 的致癌作用可能为 DJ-1 使 PKB/Akt 高度磷酸化从而调节 PTEN 的功能,致使不正常的细胞存活。卵巢癌中,DJ-1 与 PI<sub>3</sub>K/Akt 与表达呈正相关,参与了卵巢癌的形成与发展<sup>[5]</sup>。(2) DJ-1 可通过 ERK/uPA 通路管理肿瘤细胞的转移及入侵,其可促进 ERK 和 SRC 的磷酸化。敲除 DJ-1 可使 uPA 的表达及活性降低,且不影响 PAI-1 和 uPAR 的表达。抑制 ERK 活性可模拟出 DJ-1 对细胞转移和入侵、细胞骨架、uPA/uPAR 的影响,并阻碍 DJ-1 导致的肿瘤细胞转移<sup>[14]</sup>。(3) 对乳腺癌组织中,与正常组织相比乳腺癌组织 DJ-1 的低表达可能是通过提高 RBS 的 RNA 结合能力来影响细胞的转化能力。RAS 抑制剂可抑制 DJ-1 导致的细胞转移,这表示 DJ-1 与 Ras 协同导致细胞的侵袭<sup>[15]</sup>。(4) DJ-1 在 KLF/ID-1 通路管理中作为 EMT 正调控因子发挥作用。DJ-1 通过下调 E-cadherin 和上调 Snail 表达来促进乳腺癌细胞的侵袭。外源性的 DJ-1 过度表达可显著降低 DJ-1 mRNA、KLF17 蛋白、EMT 负调控因子。KLF 的过度表达可抑制细胞被 DJ-1 转染,表示 KLF 可能是 DJ-

1 下游信号分子中的一个，并参与乳腺癌的转移过程<sup>[15]</sup>。

3. RNA 结合功能，调节下游表达：DJ - 1 蛋白是一种由 cAMP 调节的 RNA 结合蛋白复合体的组成部分，该复合体有一可与不同序列结合的茎环结构，可与不同的 mRNA 结合从而实现多种功能。DJ - 1 可以与 RBS (RNA - binding subunit) 结合来抑制 RNA 复合物的活性<sup>[15]</sup>。

#### 四、PARK7/DJ - 1 在肿瘤诊断及治疗中可能的应用靶点

综上所述，可以看出 DJ - 1 参与肿瘤形成及转移的多个通路，由此可见如果适当干涉 DJ - 1 的表达即可影响肿瘤的侵袭及转移，起到肿瘤的治疗作用。

1. 沉默 DJ - 1 基因：(1) 沉默 DJ - 1 增敏抗肿瘤药物作用：RNAi 使 DJ - 1 失活后可提高抗肿瘤药吉西他滨诱导的胰腺癌细胞凋亡<sup>[16]</sup>。DJ - 1 还参与拮抗顺铂对非小细胞肺癌的治疗作用，RNAi 干扰 DJ - 1 表达后细胞对顺铂可变敏感<sup>[17]</sup>。在乳腺癌中，DJ - 1 蛋白表达下调也可增加患者对不同抗肿瘤药物的敏感度，使肿瘤细胞获得病理完全缓解的敏感度增加<sup>[18]</sup>。DJ - 1 的表达能在乳腺癌细胞中抑制由 2 - Benzoyloxyxinnamaldehyde (BCA) 导致的线粒体膜电位 (mitochondrial membrane potential, MMP) 降低，在 DJ - 1 被敲除后即可诱导出由 BCA 导致的 MMP 下调<sup>[19]</sup>。(2) 沉默 DJ - 1 降低肿瘤细胞活性：在针对喉癌的研究中发现，DJ - 1 - siRNA 封闭 DJ - 1 的翻译与表达后可显著抑制生存素的 mRNA 和蛋白质的表达，从而进一步抑制喉癌细胞 Hep - 2 的活性，喉癌细胞细胞周期停滞于 G<sub>2</sub>/M<sup>[20]</sup>。(3) 沉默 DJ - 1 抑制肿瘤细胞转移：在胰腺癌的体外实验中敲除 DJ - 1 后胰腺癌细胞侵袭及转移能力减弱，在活体实验中，敲除 DJ - 1 可抑制肿瘤细胞的转移<sup>[14]</sup>。提示针对 DJ - 1 的靶向治疗可以降低肿瘤的转移率，可作为潜在的治疗靶点。

2. 二聚体抑制剂：在 DJ - 1 形成的二聚体上发现了一个热点可与配体结合，该位点可用于提高或降低 DJ - 1 二聚体结构的稳定性<sup>[21]</sup>。当 DJ - 1 结构不稳定时，其可被泛素蛋白酶体快速降解，从而降低肿瘤组织中 DJ - 1 的表达水平并失去其抗氧化功能。

3. 肿瘤标志物：在大部分肿瘤组织中 DJ - 1 的蛋白表达量都显著高于周围正常组织。在体液标本中，胰腺癌患者的血液、前列腺癌患者血清、乳腺

癌患者乳头溢液及血清中都发现了 DJ - 1 蛋白的分泌，且都不同程度高于健康患者<sup>[22-24]</sup>。在肝内胆管癌的研究中，由于肝内胆管癌与胰腺导管癌在形态学和生物学上都很相似，DJ - 1 在两者中都有表达，但 DJ - 1 在肝内胆管癌中的表达低于胰腺导管癌，该发现认为 DJ - 1 可用于鉴别两者<sup>[25]</sup>。这些证据表明体液中的 DJ - 1 可作为肿瘤标志物区别肿瘤的良恶性或肿瘤类型。

#### 五、展望

本研究发现，DJ - 1 的表达与人体内的多种功能都密切相关，故加深对 DJ - 1 的研究可以帮助我们更进一步的认识其与各种信号转导通路的相互关系，更好的探明 DJ - 1 在肿瘤以及其他疾病中的作用。但是 DJ - 1 在肿瘤中的表达机制，与肿瘤发生、发展的关系尚未明确，因此 DJ - 1 进入临床应用，并作为肿瘤的特异性治疗靶点和预后指标还有很长远的路程。

#### 参考文献

- Bonifati V, Oostra BA, Heutink P. Linking DJ - 1 to neurodegeneration offers novel insights for understanding the pathogenesis of Parkinson's disease [J]. J M Med, 2004, 82 (3) : 163 - 174
- Miller DW, Ahmad R, Hague S, et al. L166P mutant DJ - 1, causative for recessive Parkinson's disease, is degraded through the ubiquitin - proteasome system [J]. J Biol Chem, 2003, 278 (38) : 36588 - 36595
- Natale M, Bonino D, Consoli P, et al. A meta - analysis of two - dimensional electrophoresis pattern of the Parkinson's disease - related protein DJ - 1 [J]. Bioinformatics, 2010, 26 (7) : 946 - 952
- Fan J, Yu H, Lv Y, et al. Diagnostic and prognostic value of serum thioredoxin and DJ - 1 in non - small cell lung carcinoma patients [J]. Tumour Biol, 2016, 37 (2) : 1949 - 1958
- Choi SK, Hong YO, Lee WM, et al. Overexpression of PI3K - p110alpha in the progression of uterine cervical neoplasia and its correlation with pAkt and DJ - 1 [J]. Eur J Gynaecol Oncol, 2015, 36 (4) : 389 - 393
- Tsiaousidou A, Lambropoulou M, Chatzitheoklitos E, et al. B7H4, HSP27 and DJ - 1 molecular markers as prognostic factors in pancreatic cancer [J]. Pancreatology, 2013, 13 (6) : 564 - 569
- Saeed U, Ray A, Valli RK, et al. DJ - 1 loss by glutaredoxin but not glutathione depletion triggers Daxx translocation and cell death [J]. Antioxid Redox Signal, 2010, 13 (2) : 127 - 144
- Im JY, Lee KW, Woo JM, et al. DJ - 1 induces thioredoxin 1 expression through the Nrf2 pathway [J]. Human Mole Gene, 2012, 21 (13) : 3013 - 3024
- Hinkle DA, Mullett SJ, Gabris BE, et al. DJ - 1 expression in glioblastomas shows positive correlation with p53 expression and negative correlation with epidermal growth factor receptor amplification [J]. Neuropathology, 2011, 31 (1) : 29 - 37
- Vasseur S, Afzal S, Tomasini R, et al. Consequences of DJ - 1 up-regulation following p53 loss and cell transformation [J]. Oncogene, 2012, 31 (5) : 664 - 670

- 11 Vasseur S, Afzal S, Tomasini R, et al. Consequences of DJ - 1 upregulation following p53 loss and cell transformation [J]. Oncogene, 2012, 31(5):664 - 670
- 12 Yao Y, Wei H, Liu L, et al. Upregulated DJ - 1 promotes renal tubular EMT by suppressing cytoplasmic PTEN expression and Akt activation [J]. J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci, 2011, 31(4):469 - 475
- 13 Zhu XL, Sun W, Lei WB, et al. DJ - 1 - induced phosphatase and tensin homologue downregulation is associated with proliferative and invasive activity of laryngeal cancer cells [J]. Mol Med Rep, 2015, 12(2):2003 - 2008
- 14 He X, Zheng Z, Li J, et al. DJ - 1 promotes invasion and metastasis of pancreatic cancer cells by activating SRC/ERK/uPA [J]. Carcinogenesis, 2012, 33(3):555 - 562
- 15 Ismail IA, Kang HS, Lee HJ, et al. DJ - 1 upregulates breast cancer cell invasion by repressing KLF17 expression [J]. Br J Cancer, 2014, 110(5):1298 - 1306
- 16 Chen Y, Kang M, Lu W, et al. DJ - 1, a novel biomarker and a selected target gene for overcoming chemoresistance in pancreatic cancer [J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2012, 138(9):1463 - 1474
- 17 Zeng HZ, Qu YQ, Zhang WJ, et al. Proteomic analysis identified DJ - 1 as a cisplatin resistant marker in non - small cell lung cancer [J]. Int J Mol Sci, 2011, 12(6):3489 - 3499
- 18 Kawate T, Iwaya K, Kikuchi R, et al. DJ - 1 protein expression as a predictor of pathological complete remission after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients [J]. Breast Cancer Res Treat, 2013, 139(1):51 - 59
- 19 Ismail IA, Kang HS, Lee HJ, et al. 2' - Benzyloxyxycinnamaldehyde - mediated DJ - 1 upregulation protects MCF - 7 cells from mitochondrial damage [J]. Biol Pharm Bull, 2012, 35(6):895 - 902
- 20 Shen Z, Jiang Z, Ye D, et al. Growth inhibitory effects of DJ - 1 - small interfering RNA on laryngeal carcinoma Hep - 2 cells [J]. Med Oncol, 2011, 28(2):601 - 607
- 21 Landon MR, Lieberman RL, Hoang QQ, et al. Detection of ligand binding hot spots on protein surfaces via fragment - based methods: application to DJ - 1 and glucocerebrosidase [J]. J Comput Aided Mol Des, 2009, 23(8):491 - 500
- 22 He XY, Liu BY, Yao WY, et al. Serum DJ - 1 as a diagnostic marker and prognostic factor for pancreatic cancer [J]. J Dig Dis, 2011, 12(2):131 - 137
- 23 Lisitskaia KV, Eremina LS, Ivanov AV, et al. Study of Dj - 1 protein in tissue specimens, cultured cells and serum of prostate cancer patients [J]. Biomed Khim, 2011, 57(4):392 - 401
- 24 Kawate T, Iwaya K, Koshikawa K, et al. High levels of DJ - 1 protein and isoelectric point 6.3 isoform in sera of breast cancer patients [J]. Cancer Sci, 2015, 106(7):938 - 943
- 25 Zong M, Jia L, Li L. Expression of novel tumor markers of pancreatic adenocarcinomas in intrahepatic cholangiocarcinomas [J]. Onco Targets Ther, 2013, 6:19 - 23
- 26 Liu S, Yang Z, Wei H, et al. Increased DJ - 1 and its prognostic significance in hepatocellular carcinoma [J]. Hepatogastroenterology, 2010, 57(102 - 103):1247 - 1256
- 27 Krause K, Prawitt S, Eszlinger M, et al. Dissecting molecular events in thyroid neoplasia provides evidence for distinct evolution of follicular thyroid adenoma and carcinoma [J]. Am J Pathol, 2011, 179(6):3066 - 3074
- 28 Chen W, Shi X, Liu Y, et al. Differential expression of DJ - 1 and HSP27 in invasive and non - invasive pituitary adenomas [J]. Zhong nan Daxue Xuebao Yixueban, 2012, 37(5):481 - 484
- 29 Miyajima Y, Sato Y, Oka H, et al. Prognostic significance of nuclear DJ - 1 expression in astrocytoma [J]. Anticancer Res, 2010, 30(1):265 - 269
- 30 Schumann C, Taratula O, Khalimonchuk O, et al. ROS - induced nanotherapeutic approach for ovarian cancer treatment based on the combinatorial effect of photodynamic therapy and DJ - 1 gene suppression [J]. Nanomedicine, 2015, 11(8):1961 - 1970
- 31 Zhang HJ, Siu MK, Jiang LL, et al. Overexpression of the Parkinson disease protein DJ - 1 and its regulator PTEN in gestational trophoblastic disease [J]. Int Gynecol Pathol, 2010, 29(5):468 - 475
- 32 Tsuchiya B, Iwaya K, Kohno N, et al. Clinical significance of DJ - 1 as a secretory molecule: retrospective study of DJ - 1 expression at mRNA and protein levels in ductal carcinoma of the breast [J]. Histopathology, 2012, 61(1):69 - 77

(收稿日期:2015-11-04)

(修回日期:2015-11-19)

## (接第12页)

- 15 Aoyama H, Shirato H, Tago M, et al. Stereotactic radiosurgery plus whole - brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial [J]. JAMA, 2006, 295(21):2483 - 2491
- 16 刘敬聘, 秦坤明, 王仁生, 等. 全脑放疗联合旋转式伽马刀治疗肺癌脑转移瘤的疗效 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2014, 21:73
- 17 Mut M. Surgical treatment of brain metastasis: a review [J]. Clin Neurol Neurosurg, 2012, 114(1):1 - 8
- 18 Lee JI, Nam DH, Ahn YC, et al. Surgical treatment of non - small cell lung cancer with isolated synchronous brain metastases [J]. J Korean Med Sci, 2006, 21(2):236 - 241
- 19 贾克刚, 丛伟, 薛洋, 等. 非小细胞肺癌合并孤立脑转移灶的手术疗效观察 [J]. 华西医学, 2012, 27(11):1634 - 1637
- 20 Tsao MN, Rades D, Wirth A, et al. Radiotherapeutic and surgical management for newly diagnosed brain metastasis (es): An American Society for Radiation Oncology evidence - based guideline [J]. Pract

Radiat Oncol, 2012, 2(3):210 - 225

- 21 Schuette W. Treatment of brain metastases from lung cancer: chemotherapy [J]. Lung Cancer, 2004, 45:S253 - S257
- 22 陈红, 宋文广, 王瑞林, 等. 血脑屏障紧密连接在脑转移瘤和胶质细胞瘤中的变化和意义 [J]. 中国老年学杂志, 2014, 16:36
- 23 Bailon O, Chouahnia K, Augier A, et al. Upfront association of carboplatin plus pemetrexed in patients with brain metastases of lung adenocarcinoma [J]. Neuro - oncology, 2012: nos004
- 24 Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy - naive patients with advanced - stage non - small - cell lung cancer [J]. J Clin Oncol, 2008, 26(21):3543 - 3551
- 25 Ortuzar W, Hanna N, Pennella E, et al. Brain metastases as the primary site of relapse in two randomized phase III pemetrexed trials in advanced non - small - cell lung cancer [J]. Clin Lung Cancer, 2012, 13(1):24 - 30

(收稿日期:2015-10-19)

(修回日期:2015-11-20)