小分子 IGF－1R 抑制剂在非小细胞肺癌靶向治疗中的研究进展

黄佳秀　孙莹莹　孙夕林

摘　要　小分子抑制剂可作为肿瘤抑制因子参与癌症的进展，在非小细胞肺癌（NSCLC）中，小分子抑制剂的功能发挥着至关重要的作用。作为一种新型的靶向药物，因其长效稳定、毒性低、可进行早期诊断并提供预后判断等优势而被逐渐重视。近年来，以 1 型胰岛素样生长因子受体（IGF－1R）作为癌症治疗干预靶点的小分子抑制剂已部分应用于 NSCLC 的靶向治疗，其发展前景不容小觑。本综述根据已报道的研究结果，深入讨论了几种以 IGF－1R 为靶向的小分子抑制剂在 NSCLC 靶向治疗中的研究进展及存在的问题。

关键词　肺癌　小分子抑制剂　IGF－1R　研究进展

中图分类号　R4　　**文献标识码**　A　　**DOI**　10.11969/j.issn.1673-548X.2019.11.004

肺癌的发生率极高、病死率上升极快，对人类的健康产生了致命的威胁。其中，非小细胞肺癌（non－small cell lung cancer，NSCLC）约占肺癌总体的 4/5，多数确诊时已为局部晚期或转移期，且 5 年生存率并不高。尽管传统的化疗方案或手术切除治疗等可使患者的病情得到改善，但总体生存期并不理想，其作用效果也趋于平稳。这种劣势产生的原因可能是对于 NSCLC 发病机制、致癌机制的不甚了解，以及缺乏能够进行早期诊断的精准生物学标志物和治疗靶点。为克服其局限性，一种全新的抗肿瘤治疗途径——靶向小分子抑制剂问世了。该类抑制剂在临床实践中卓有成效，揭示了分子靶向治疗理论的正确性及可行性。以 1 型胰岛素样生长因子受体（insulin－like growth factor 1 receptor，IGF－1R）为 NSCLC 靶向的小分子抑制剂作为一种行之有效的靶向药物，可对特定的高敏感人群进行个体化治疗，并因其侵袭性小、毒性低等优势成为了当下 NSCLC 治疗药物研究发展的热点。

一、IGF－1R 结构及功能

IGF－1R 是 20 世纪 80 年代初在人类细胞表面发现的一种跨膜受体，由 α 和 β 两个亚基构成，为一种四聚体结构跨膜酪氨酸激酶蛋白，与胰岛素具有相当高的同源性。当 IGF－1R 被其同源配体胰岛素样生长因子－1/2（insulin－like growth factors 1/2，IGF－1/2）或胰岛素激活时，受体自身磷酸化，进而启动丝裂原活化蛋白激酶/细胞外信号调节激酶（MAPK/ERK）和磷脂酰肌醇－3 激酶/蛋白激酶 B（PI_3K/AKT）信号通路。这两种信号通路可以通过调控细胞的周期、细胞的凋亡及改变周围环境的相互作用从而影响肿瘤细胞的增殖、分化和转移[1]。

二、IGF－1R 参与 NSCLC 的发生、发展

流行病学研究表明 IGF－1 对于遏制细胞凋亡及维持肿瘤细胞的恶性表型起着至关重要的作用，高循环水平的 IGF－1 可导致某些癌症类型的危险性增加，如膀胱癌、直肠癌、乳腺癌、肺癌和前列腺癌等[2]。与此同时，其受体 IGF－1R 在肿瘤细胞中的过表达同样促进肿瘤细胞的生长、参与介导有丝分裂及细胞集落的形成、促进细胞转化及防御凋亡损伤，且其表达程度与肿瘤体积、淋巴结转移状态及临床分期的差异有统计学意义（$P<0.05$），是 NSCLC 极为重要的肿瘤标志物[3]。IGF－1R 信号途径除了直接影响肿瘤发展及抗细胞凋亡以外，还涉及化学治疗及靶向癌症治疗的抗性机制。以往的研究证实，在 NSCLC 中，IGF－1R 对调节表皮生长因子受体（epidermal growth factor receptor，EGFR）通路起着关键作用[4]。小分子 IGF－1R 抑制剂和表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂（epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors，EGFR－TKIs）的组合可以

基金项目：国家重点基础研究发展计划（“973”计划）项目（2015CB931800）；国家自然科学基金资助项目（81101088，81471724）；黑龙江省留学回国人员择优资助项目；黑龙江省高校分子影像重点实验室基金资助项目

作者单位：150028　哈尔滨医科大学附属第四医院 TOF－PET/CT/MR 中心

通讯作者：孙夕林，电子信箱：sunxilin@aliyun.com

克服 EGFR－TKIs 的耐药性，其比单个靶向受体抗肿瘤效果更显著，可为 NSCLC 提供更加有效的治疗方案，故二者的联合用药为应对癌症疗法抗性的发展注入了一股新的力量。

三、小分子 IGF－1R 抑制剂在 NSCLC 中的靶向治疗

小分子抑制剂靶向治疗是利用驱动基因将 NSCLC 分为不同的分子亚型从而选取相应药物的治疗。小分子抑制剂尺寸较小，成像时肿瘤积聚程度低，血液清除速度快，且多可制成口服制剂，服用方便。作为非细胞毒性的新型靶向药物的一种，鉴于其拥有准确、具体的分子靶标作为疗效预测因素，对特定分子表达及肿瘤分型的患者疗效显著，具有高选择性和低免疫原性不良反应等特点而被广泛应用[5]。

1. 鬼臼苦素：鬼臼苦素（picropodophyllin，PPP，AXL1717）作为一种非 ATP 依赖性 IGF－1R 小分子抑制剂，可特异性阻断 IGF－1R 激酶活化环中残基 Tyr1136 的磷酸化，并诱导磷酸化蛋白激酶 B 和磷酸化细胞外信号调节激酶 1/2 降低。是强效抗有丝分裂活性的非细胞毒性剂，现处于临床Ⅱ期阶段。Ekman 团队选取 4 例服用 PPP 作为单药治疗的 NSCLC 患者进行研究，通过 ^{18}F－FDG－PET 观察到肿瘤出现坏死，疾病无进展[6]。同时，在 Tarnowski 的异种移植研究中，PPP 亦被证明可显著降低肿瘤体积而无毒性不良反应，且在体外或体内条件下不会对胰岛素受体（insulin receptor，IR）产生影响[7]。此外，相关研究显示 PPP 可诱导 NSCLC A549 细胞 G_2/M 周期阻滞，因而致使细胞极具减少[8]。以上的研究结果均具有临床意义，PPP 的准确使用有望使更多 NSCLC 患者受益。

2. Selinexor：Selinexor（KPT－330）是一种小分子选择性核输出抑制剂，通过上调胰岛素样生长因子结合蛋白 5 抑制 IGF－1R 及蛋白激酶 B（protein kinase B，PKB/Akt）途径的激活，现处于 NSCLC 临床Ⅱ期阶段。Sun 等[9]发现 KPT－330 在 NSCLC 对酪氨酸激酶抑制剂（TKIs）反应能力丧失的情况下，可抑制其细胞生长，并验证了 KPT－330 对 11 种 NSCLC 细胞系均表现出显著优异的体内外抗肿瘤活性。此外，当 NSCLC 细胞系中有 K/N－RAS 突变，磷酸酶和张力蛋白同源物的丢失或 PIK3CA 基因突变时，KPT－330 的抗增殖作用依旧显著[10]。对于临床上不能采取手术治疗的 NSCLC 患者，有研究者提出放射－化疗的联合不失为一种更好的治疗方向，Rashal 等[11]假设 KPT－330 与放射疗法（radiation therapy，RT）的双重治疗可以协同增强抗肿瘤活性，对辐射敏感度高的 NSCLC 细胞系 H1299 和辐射不敏感的 A549 进行双疗法处理后出现 G_1/G_2 细胞周期停滞，说明 KPT－330 与 RT 的组合可诱导肿瘤细胞凋亡，这项发现为 KPT－330 临床治疗方案的优化提供了更多的可能性。

3. XL228：XL228 为 2，4－二取代嘧啶衍生物，是一种多激酶小分子抑制剂，可靶向作用于 IGF－1R、Src 家族激酶，丝氨酸/苏氨酸激酶和 Bcr－Abl（包括 T315I 突变体）。临床试验中已发现 XL228 对个别分型的白血病治疗效果显著，且在部分 NSCLC 患者的临床Ⅰ期研究中证实癌症病灶可有部分缓解[12]。Matsumoto 等[13]研究发现，IC_{50} 值为 50nmol/L 或 100nmol/L 的 XL228 可消除 NSCLC 细胞系 H460，A549 形成菌落的能力，当其 IC_{50} 值为 10nmol/L 时可增加上述两种细胞系对放射的敏感度，但作者并未将此应用于 NSCLC 患者体内研究，故以 IGF－1R 为靶向的 XL228 能否为 NSCLC 的临床治疗提供更加有力的方案，仍需进一步探索。

4. GSK1838705A：GSK1838705A 可以浓度依赖性方式抑制配体诱导 IGF－1R 磷酸化，是一种新型 IGF－1R 小分子抑制剂，具有良好的药代动力学和优异的口服生物利用度。GSK1838705A 可延迟 IGF－1R 依赖性肿瘤的生长，在肝细胞癌及胶质细胞瘤中已经得到广泛的应用[14, 15]。在某些 NSCLC 亚型中，GSK1838705A 已被证明可抑制肿瘤细胞的增殖，Sabbatini 等[16]研究发现 GSK1838705A 可抑制表达具有 EML4－ALK 融合基因的 NSCLC 细胞系 H2228。虽 GSK1838705A 在 NSCLC 治疗中的应用不多，但随着该抑制剂研究的不断深入，相信其会成为抗 NSCLC 的有效药物，而后根据患者肿瘤基因型的不同进行个性化的治疗选择。

总之，以上发现均表明 IGF－1R 信号通路对 NSCLC 的发病机制具有重要影响，并支持靶向作用于该途径的小分子抑制剂能够优化治疗方案这一观点，值得对其开展深入的研究从而提高 NSCLC 患者的生存期及生存质量。

四、小分子 IGF－1R 抑制剂与 EGFR－TKIs 联合治疗 NSCLC

临床治疗中发现，约 40% ～50% 的 NSCLC 患者中存在 EGFR 的过度表达，长期治疗后，EGFR－TKIs 药物敏感度随之降低并逐步产生耐药性，其原因不可

胜举,最为突出的是 IGF－1R 活化后导致细胞膜定位的 EGFR/IGF－1R 异二聚体水平的增加进而干扰 EGFR－TKIs 的抗肿瘤活性,导致抗细胞凋亡的存活蛋白合成增强,故抑制 IGF－1R 活化可消除 EGFR－TKIs 的抗性并诱导细胞凋亡,由此 IGF－1R 也被称为 EGFR 的异源二聚体伴侣[17]。

1. AG－1024:非 ATP 依赖性拮抗剂 AG－1024 可诱导 NSCLC 细胞系 H1975、A549 和 H1299 细胞凋亡并抑制增殖,与此同时,AG－1024 还可通过抑制 IGF－1R 活性来克服 EGFR－TKIs 的原发性抗性。Pan 等发现 AG－1024 与吉非替尼(EGFR－TKIs)共同孵育具有 EGFR－TKIs 初级抗性的 NSCLC H1975 细胞时,由于 IGF－1R 信号转导的主要下游调节因子 Akt 的磷酸化降低,以及体外细胞死亡调节子蛋白的上调和凋亡潜力的增加,导致 H1975 的细胞活力剂量－时间依赖性降低,并通过 Ki67 细胞增殖评估了 AG－1024 与吉非替尼在 H1975 细胞中的协同作用,结果表明两者可协同诱导 H1975 细胞增殖活性降低[18]。Zovko 等[19]通过对 NSCLC PC9/G 细胞进行 AG1024 及吉非替尼的共处理,得到了更加显著的细胞凋亡特征及不同程度的增殖率抑制,这就再次验证了 AG1024 可改善吉非替尼对肿瘤细胞抑制的耐受性[20]。

2. Linsitinib:Linsitinib(OSI－906)为 IGF－1R/IR 的双重小分子抑制剂,可通过抑制 IGF－1R 自身磷酸化和下游信号蛋白 AKT, ERK1/2 和 S6 激酶的激活从而实现对细胞存活和凋亡等信号通路的调控最终完成肿瘤细胞增殖抑制的目的,因其双向抑制作用致使转移性结直肠癌的临床治疗得到进一步推进[21]。在多数晚期肿瘤患者中,IGF－1R 和 EGFR 的双重阻断可改善患者预后,提示 EGFR－TKIs 出现的耐药性可通过 IGF－1R 的补偿性信号来降低,由此改善了晚期 NSCLC 的治疗结果[22];与此同时,Leighl 等[23]提出 IGF－1R 和 EGFR 的双重抑制是否会出现临床药物活性下降这一假设,随后在临床实验中发现存在厄洛替尼(EGFR－TKIs)加入 linsitinib 后反致治疗效果更差的结果,其原因可能与 IGF－1R、IR 和 EGFR 途径之间的串扰有关。这一现象揭示了靶向 IGF－1R 信号转导的复杂性,故如 linsitinib 此类的 IGF－1R 抑制剂在临床开发时需进一步了解可能涉及的信号转导途径从而降低不良事件的发生。

3. BMS－754807:BMS－754807 是吡咯并(1,2－f)(1,2,4)三嗪类似物,是一种强效的 IGF－1R/IR 可逆性小分子酪氨酸激酶抑制剂,无明显的肝毒性或遗传毒性。BMS－754807 因其可阻断 IGF－1R 及其下游信号 AKT 的磷酸化,在多数体内外肿瘤类型中均具有抗肿瘤活性[24]。Franks 等[25]研究发现,BMS－754807 可以浓度依赖性方式诱导 NSCLC A549 和 NCI－H35 细胞 G_2/M 期周期停滞,致使肿瘤细胞的增殖受到抑制。IGF－1R/EGFR 抑制剂的联合应用可以发挥更具优势的抗肿瘤效果,Carboni 等[26]在体外对 BMS－754807 及靶向肺癌的拉帕替尼(EGFR－TKIs)的抗癌药物组合进行了测试,发现 BMS－754807 对拉帕替尼显示出协同作用。另有研究发现 BMS－754807 与吉非替尼(EGFR－TKIs)联合作用于 NSCLC H292 细胞时,其抗增殖作用明显增强[27]。BMS－754807 对 IGF－1R 和 IR 具有等效活性(IC_{50}分别为 1.8、1.7nmol/L),Hou 等[28]在啮齿动物中评估 BMS－754807 对体内葡萄糖稳态的影响,结果显示动物体内血糖水平升高,其原因与 IGF－1R/IR 抑制下游分子 AKT 时诱导高血糖/高胰岛素血症和葡萄糖耐量受损相关。

4. NVP－AEW541:NVP－AEW541 是吡咯并(2,3－d)嘧啶衍生物小分子抑制剂,属于 ATP 拮抗剂类型,相对于 IR,其对 IGF－1R 的靶向选择性高近 30 倍。NVP－AEW541 可通过降低 AKT 的磷酸化水平影响 PI_3K 信号通路,进而起到癌细胞存活率降低的效力。小分子 IGF－1R 抑制剂因在 EGFR－TKIs 抗性中的作用而被大量用于 EGFR 突变的 NSCLC 中,Suda 等发现,通过长期暴露于药物而获得厄洛替尼(EGFR－TKIs)抗性的 NSCLC H358 细胞出现了 IGF－1R 的磷酸化增加,由此将 IGF－1R 的激活作为 EGFR－TKIs 获得性抗性的原因,并进一步验证了 H358 细胞对厄洛替尼(EGFR－TKIs)及 NVP－AEW541 联合治疗的耐受性及反应性良好[29]。以往调查显示 NVP－AEW541 对 IR 轴同样有影响,可能导致体内糖代谢失衡,但鉴于 IR 信号通路同样参与肿瘤发生,该双向小分子抑制剂仍是具有明显优势的[30]。

以上研究结果均表明 IGF－1R 的活化是 NSCLC 中 EGFR－TKIs 原发性抗性产生的原因,并支持联合小分子 IGF－1R 抑制剂及 EGFR－TKIs 的 NSCLC 治疗具有科学依据,由此可知小分子 IGF－1R 抑制剂的开发及应用对临床有着极高的价值。但是,IGF－1R/IR 双抑制的小分子抑制剂可能会导致体内出现糖尿病反应,加入胰岛素后并不能有效解决这种不良

反应,所以就 IGF－1R 与 IR 是否会产生交叉反应这一点,小分子抑制剂的妥善选择便显得尤为重要。

五、展　望

从最初 20 世纪 70 年代放、化疗的不断进步,到 20 世纪 90 年代开始采取外科治疗,肺癌的治疗方式在逐步发展,如今,已然迎来了个体化的医学时代,可通过确定生物学标志物来明确最佳治疗方案。本文就几种以 IGF－1R 为癌症靶点的小分子抑制剂在 NSCLC 治疗中的研究进展展开分析,最终发现该小分子抑制剂可以弥补传统化疗药物的毒性强、血液清除速率缓慢等欠缺;但由于 IGF－1R 与 IR 的同源性比例高于 80%,部分小分子 IGF－1R 抑制剂又是 IGF－1R/IR 双向抑制剂,临床应用中会出现高血糖、恶心、呕吐等不良反应,所以两者交叉反应所引发的潜在毒性及不良反应给 IGF－1R 小分子抑制剂的设计带来了巨大的挑战。因此,为了提高 IGF－1R 靶向小分子抑制剂的特异性,需要对两者编码激酶活性位点的序列之间的差异进行更深入的研究,且未来应更深刻了解各种抑制剂潜在功效的差异性和不同类别的 IGF－1R 小分子抑制剂之间的耐受性,从而为开发下一代抑制剂提供策略上的帮助。

参考文献

1 Yip PY. Phosphatidylinositol 3－kinase－AKT－mammalian target of rapamycin (PI_3K－Akt－mTOR) signaling pathway in non－small cell lung cancer[J]. TLCR, 2015, 4(2): 165

2 Scagliotti GV, Novello S. The role of the insulin－like growth factor signaling pathway in non－small cell lung cancer and other solid tumors[J]. Cancer Treat Rev, 2012, 38(4): 292－302

3 Ding J, Tang J, Chen X, *et al*. Expression characteristics of proteins of the insulin－like growth factor axis in non－small cell lung cancer patients with preexisting type 2 diabetes mellitus[J]. Asian Pac J Cancer P, 2013, 14(10): 5675－5680

4 Wang DD, Ma L, Wong MP, *et al*. Contribution of EGFR and ErbB－3 heterodimerization to the EGFR mutation－induced gefitinib－ and erlotinib－resistance in non－small－cell lung carcinoma treatments [J]. PLoS One, 2015, 10(5): e0128360

5 Clement E, Inuzuka H, Nihira NT, *et al*. Skp2－dependent reactivation of AKT drives resistance to PI3K inhibitors[J]. Sci Signaling, 2018, 11(521), DOI: 10.1126/scisignal.aao3810

6 Ekman S, Frödin JE, Harmenberg J, *et al*. Clinical phase I study with an insulin－like growth factor－1 receptor inhibitor: experiences in patients with squamous non－small cell lung carcinoma[J]. Acta Oncol, 2011, 50(3): 441－447

7 Tarnowski M, Tkacz M, Zgutka K, *et al*. Picropodophyllin (PPP) is a potent rhabdomyosarcoma growth inhibitor both in vitro and in vivo [J]. BMC Cancer, 2017, 17(1): 532

8 Waraky A, Akopyan K, Parrow V, *et al*. Picropodophyllin causes mitotic arrest and catastrophe by depolymerizing microtubules via Insulin－like growth factor－1 receptor－independent mechanism [J]. Oncotarget, 2014, 5(18): 8379－8392

9 Sun H, Hattori N, Chien W, *et al*. KPT－330 has antitumour activity against non－small cell lung cancer[J]. Br J Cancer, 2014, 111(2): 281

10 Garg M, Kanojia D, Mayakonda A, *et al*. Selinexor (KPT－330) has antitumor activity against anaplastic thyroid carcinoma in vitro and in vivo and enhances sensitivity to doxorubicin[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 9749

11 Rashal T, Elloul S, Crochiere M, *et al*. Abstract 4490: Selinexor (KPT－330) radio－sensitizes non－small cell lung cancer cells in vitro and in vivo[J]. Cancer Res, 2015, 75(15 Supplement): 4490

12 Scagliotti GV, Novello S. The role of the insulin－like growth factor signaling pathway in non－small cell lung cancer and other solid tumors[J]. Cancer Treat Rev, 2012, 38(4): 292－302

13 Matsumoto F, Molkentine D, Clary DO, *et al*. Abstract 2487: a multi－kinase inhibitor, XL228, enhanced human cancer cell radiosensitivity and suppressed cell invasion and migration[J]. Cancer Res, 2011, 71 (Supplement 8): 2487

14 D'alessandro R, Refolo MG, Lippolis C, *et al*. Strong enhancement by IGF1－R antagonists of hepatocellular carcinoma cell migration inhibition by Sorafenib and/or vitamin K1[J]. Cell Oncol (Dordr), 2018, 41(3): 283－296

15 Solingapuram Sai KK, Prabhakaran J, Sattiraju A, *et al*. Radiosynthesis and evaluation of IGF1R PET ligand [(11)C]GSK1838705A [J]. Bioorg Med Chem Lett, 2017, 27(13): 2895－2897

16 Sabbatini P, Korenchuk S, Rowand JL, *et al*. GSK1838705A inhibits the insulin－like growth factor－1 receptor and anaplastic lymphoma kinase and shows antitumor activity in experimental models of human cancers[J]. Mol Cancer Ther, 2009, 8(10): 2811

17 Asao S, Kazuo K, Takashi S. Detection of EGFR T790M mutation in pericardial effusion from a non－small cell lung cancer patient with erlotinib therapy[J]. Case Rep Oncol, 2013, 6(1): 15－20

18 Pan Y, Jiao L, Lin C, *et al*. Combined treatment with metformin and gefitinib overcomes primary resistance to EGFR－TKIs with EGFR mutation via targeting IGF－1R signaling pathway[J]. Biologics, 2018, 12: 75－86

19 Zovko A, Novak M, Hååg P, *et al*. Compounds from the marine sponge Cribrochalina vasculum offer a way to target IGF－1R mediated signaling in tumor cells[J]. Oncotarget, 2016, 7(31): 50258－50276

20 Park JH, Choi YJ, Kim SY, *et al*. Activation of the IGF1R pathway potentially mediates acquired resistance to mutant－selective 3rd－generation EGF receptor tyrosine kinase inhibitors in advanced non－small cell lung cancer[J]. Oncotarget, 2016, 7(16): 22005－22015

21 Bendell JC, Jones SF, Hart L, *et al*. A phase Ib study of linsitinib (OSI－906), a dual inhibitor of IGF－1R and IR tyrosine kinase, in combination with everolimus as treatment for patients with refractory metastatic colorectal cancer[J]. Invest New Drugs, 2015, 33(1): 187－193

(下转第 45 页)

别中并不具有明显差异性,这与李铭等[16]的研究结果一致。

综上所述,随着对良、恶性 GGN 影像征象的深入了解,往往会发现单一的影像指标在良、恶性结节诊断中存在交叉重叠,这就导致了其预测的准确性减低。而多因素分析可以有效提高恶性 GGN 诊断的准确率、敏感度及特异性,这从一定程度上打破了单一影像指标诊断的局限性。本研究表明,一个具有分叶征、毛刺征及清楚毛糙界面的 GGN,很大程度上提示恶性病变,可以作为综合判断良、恶性 GGN 的可靠指标,并为临床医生提供指导。而且本组 *Logistic* 回归方程的预报准确率高达 85.40%,其预测概率的 AUC = 0.907,提示该模型预测效果较好。

参考文献

1 王群,俞炳根,王文森,等. MSCT 对肺部局灶性磨玻璃结节的诊断价值[J]. 实用放射学杂志,2016,32(3):362 - 365

2 张志峰,席维岳. 外周血肿瘤标志物早期诊断肺癌临床价值研究[J]. 中国实用内科杂志,2018,38(5):477 - 479

3 Izumo T,Sasada S,Chavez C,*et al*. The diagnostic utility of endobronchial ultrasonography with a guide sheath and tomosynthesis images for ground glass opacity pulmonary lesions[J]. J Thorac Dis,2013,5(6):745 - 750

4 郭峰,张志庸,崔玉尚,等. 肺局限性磨玻璃样病灶的外科处理[J]. 中国肺癌杂志,2008,11(5):739 - 741

5 彭德昌,龚洪翰,余克涵,等. 肺部局灶性磨玻璃密度结节 MSCT 诊断[J]. 实用放射学杂志,2012,28(1):29 - 32

6 杨长德,龚洪翰,陈金花,等. 肺恶性局灶单纯性磨玻璃密度结节的 CT 表现[J]. 实用放射学杂志,2012,28(9):1354 - 1358

7 Joura EA, Pils S. Vaccines against human papillomavirus infections: protection against cancer,genital warts or both? [J]. Clin Microbiol Infect,2016,22(Suppl 5):S125 - S127

8 毛友生,赫捷. 肺癌胸腔镜术后并发症的防治策略[J]. 中国肺癌杂志,2018,21(3):230 - 233

9 Naidich DP,Bankier AA,Macmahon H,*et al*. Recommendations for the management of subsolid pulmonary nodules detected at CT:a statement from the Fleischner Society[J]. Radiology,2013,266(1):304 - 317

10 陆青云,陈武飞. 不同病理类型肺部磨玻璃结节的 HDCT 征象分析[J]. 医学影像学杂志,2017,27(6):1084 - 1087

11 Yanagawa M,Tanaka Y,Kusumoto M,*et al*. Automated assessment of malignant degree of small peripheral adenocarcinomas using volumetric CT data: correlation with pathologic prognostic factors[J]. Lung Cancer,2010,70(3):286 - 294

12 Fan L,Liu SY,Li QC,*et al*. Multidetector CT features of pulmonary focal ground - glass opacity: differences between benign and malignant [J]. Br J Radiol,2012,85(1015):897 - 904

13 Inoue D,Gobara H,Hiraki T,*et al*. CT fluoroscopy - guided cutting needle biopsy of focal pure ground - glass opacity lung lesions: diagnostic yield in 83 lesions[J]. Eur J Radiol,2012,81(2):354 - 359

14 Nambu A,Araki T,Taguchi Y,*et al*. Focal area of ground - glass opacity and ground - glass opacity predominance on thin - section CT: discrimination between neoplastic and non - neoplastic lesions[J]. Clin Radiol,2005,60(9):1006 - 1017

15 许海兵,沈孝翠,吉玉刚. 肺部磨玻璃样结节的影像学表现与其良恶性的相关性[J]. 实用放射学杂志,2017,33(7):1006 - 1009

16 李铭,高丰,郑向鹏,等. 肺内亚厘米磨玻璃结节的 CT 诊断与鉴别[J]. 实用放射学杂志,2014,30(3):416 - 420

(收稿日期:2019 - 03 - 04)
(修回日期:2019 - 03 - 18)

(上接第 14 页)

22 Macaulay V, Middleton MR, Eckhardt SG, *et al*. Phase I dose - escalation study of linsitinib (OSI - 906) and erlotinib in patients with advanced solid tumors[J]. Clin Cancer Res, 2016, 22(12): 2897 - 2907

23 Leighl NB, Rizvi NA, Jr DL, *et al*. Phase 2 study of erlotinib in combination with linsitinib (OSI - 906) or placebo in chemotherapy - naive patients with non - small - cell lung cancer and activating epidermal growth factor receptor mutations[J]. Clin Lung Cancer, 2016, 18(1): 34

24 Liu F, Liu Y, Liu X, *et al*. Inhibition of IGF1R enhances 2 - deoxyglucose in the treatment of non - small cell lung cancer[J]. Lung Cancer, 2018, 123: 36 - 43

25 Franks SE, Jones RA, Briah R, *et al*. BMS - 754807 is cytotoxic to non - small cell lung cancer cells and enhances the effects of platinum chemotherapeutics in the human lung cancer cell line A549[J]. BMC Res Notes, 2016, 9: 134

26 Carboni JM, Wittman M, Yang Z, *et al*. BMS - 754807, a small molecule inhibitor of insulin - like growth factor - 1R/IR[J]. Mol Cancer Ther, 2009, 8(12): 3341 - 3349

27 Lee SJ, Kim EJ, Lee HJ, *et al*. A pilot study for the early assessment of the effects of BMS - 754807 plus gefitinib in an H292 tumor model by [(18)F]fluorothymidine - positron emission tomography[J]. Invest New Drug,2013, 31(3): 506 - 515

28 Hou X, Huang F, Macedo LF, *et al*. Dual IGF - 1R/InsR inhibitor BMS - 754807 synergizes with hormonal agents in treatment of estrogen - dependent breast cancer[J]. Cancer Res, 2011, 71(24): 7597 - 7607

29 Suda K, Mizuuchi H, Sato K, *et al*. The insulin - like growth factor 1 receptor causes acquired resistance to erlotinib in lung cancer cells with the wild - type epidermal growth factor receptor[J]. Int J Cancer, 2014, 135(4): 1002 - 1006

30 Gohr K, Hamacher A, Engelke LH, *et al*. Inhibition of PI_3K/Akt/mTOR overcomes cisplatin resistance in the triple negative breast cancer cell line HCC38[J]. BMC Cancer, 2017, 17(1): 711

(收稿日期:2019 - 02 - 23)
(修回日期:2019 - 02 - 26)