

# Keap1在非小细胞肺癌中的表达 及与化疗疗效相关性的研究

曹宝山 朱翔 陈森 肖宇 梁莉

**【摘要】** 背景与目的 已有研究表明Kelch样环氧氯丙烷相关蛋白1 (Kelch-like ECH-associated protein1, Keap1) 与铂类耐药相关。本研究旨在探讨Keap1在进展期非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 中的表达及其与一线含铂化疗方案疗效的相关性。方法 应用免疫组化检测50例进展期NSCLC患者组织标本中Keap1的表达。结果 进展期NSCLC患者中Keap1高表达率为26.0%; Keap1表达水平与化疗疗效、无进展生存期 (progression free survival, PFS) 有关 ( $P<0.05$ )，而与性别、年龄、吸烟、病理类型、分化程度、转移和总生存期无关 ( $P>0.05$ )。Keap1高表达组的中位PFS明显高于低表达组 ( $P=0.002$ )。多因素分析表明Keap1表达水平是一线化疗方案PFS的独立预测因素 ( $P=0.007$ )。结论 Keap1与进展期NSCLC一线化疗疗效和PFS有关，Keap1可能成为新的化疗疗效预测指标。

**【关键词】** 肺肿瘤; Keap1; 化疗; 无进展生存期

**【中图分类号】** R734.2

## Keap1 Expression for Predicting the Chemoresistance and Prognosis of Advanced Non-small Cell Lung Cancer

Baoshan CAO<sup>1</sup>, Xiang ZHU<sup>2</sup>, Sen CHEN<sup>1</sup>, Yu XIAO<sup>1</sup>, Li LIANG<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Oncology and Radiation Sickness, Cancer Center; <sup>2</sup>Department of Pathology, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China

Corresponding author: Li LIANG, E-mail: liang\_bjmu@hotmail.com

**【Abstract】** **Background and objective** It has been proven that Kelch-like ECH-associated protein 1 (Keap1) expression was correlated with the chemoresistance of platinum drugs. The aim of this study is to investigate the protein expression levels of Keap1 in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients as well as to correlate its expression with the response rate (RR), progression-free survival (PFS), and overall survival (OS) of patients treated with platinum-based first-line chemotherapy. **Methods** The immunohistochemical analysis of Keap1 expression was performed using tumor samples from 50 patients with stage III or IV NSCLC. **Results** The high expression ratio of Keap1 was 26.0%. The Keap1 expression was significantly correlated with the RR and PFS after platinum-based chemotherapy ( $P<0.05$ ) but not with the gender, age, smoking, pathology type, differentiation, metastasis, and OS ( $P>0.05$ ). The PFS was significantly longer in patients with high Keap1 expression than in those with low/negative expression ( $P=0.002$ ). Furthermore, the level of Keap1 expression was an independent predictive factor of PFS after platinum-based first-line chemotherapy ( $P=0.007$ ). **Conclusion** The expression of Keap1 was significantly correlated with the RR and PFS of platinum-based first-line chemotherapy. Therefore, Keap1 may be a useful biomarker for predicting the chemosensitivity of patients with advanced-stage NSCLC.

**【Key words】** Lung neoplasms; Kelch-like ECH-associated protein 1; Chemotherapy; Progression free survival

This study was supported by the grant from Peking University Third Hospital (to Baoshan CAO)(No.76476-01).

目前肺癌死亡率已位居男、女性恶性肿瘤的第一位<sup>[1]</sup>，全球每年至少有160万的新发病例和130万的死亡病

例。非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 占肺癌的80%左右<sup>[2]</sup>，发现时多处于进展期，化疗仍是进展期NSCLC治疗的主要手段。含铂两药方案是一线化疗首选方案，耐药是化疗失败的主要原因。目前关于肿瘤耐药机制尚不完全清楚，因此探索与肿瘤耐药相关的生物指标，对提高化疗疗效和患者生活质量显得尤为重要。

Kelch样环氧氯丙烷相关蛋白-1 (Kelch-like ECH-

本研究受北京大学第三医院中青年骨干基金 (No.76476-01) 资助  
作者单位: 100191 北京, 北京大学第三医院肿瘤治疗中心化疗与放射病科 (曹宝山, 陈森, 肖宇, 梁莉); 病理科 (朱翔) (通讯作者: 梁莉, E-mail: liang\_bjmu@hotmail.com)

associated protein1, Keap1)是细胞应对氧化应激和亲电性应激损伤的重要防御基因之一<sup>[3]</sup>。基础研究<sup>[3,4]</sup>表明Keap1的表达水平与NSCLC细胞对卡铂、顺铂、依托泊苷等药物的敏感性相关。因此,Keap1表达水平或许与NSCLC患者含铂化疗方案疗效相关。为此,本研究通过免疫组化方法检测了50例进展期NSCLC患者组织标本中Keap1的表达水平,并分析了Keap1表达水平与患者临床特征和一线含铂化疗方案疗效之间的关系。

## 1 对象与方法

**1.1 研究对象** 选取2008年1月-2011年12月在北京大学第三医院接受化疗的共50例NSCLC患者。入组前需病理确诊为NSCLC;不能手术切除的III期和IV期患者(依据国际肺癌研究协会颁布的第7版分期标准<sup>[5]</sup>);有足够的病理组织标本供免疫组化检测;一线方案是含铂两药方案;治疗前、治疗2个周期和4个周期后均有影像学检查(胸腹部CT、头颅MRI)。共纳入符合条件的病例50例,包括男性29例,女性21例;年龄范围48岁-77岁,中位年龄64岁;鳞癌患者23例,腺癌患者27例;III期患者20例,IV期患者30例;接受紫杉类药物联合铂类方案化疗患者10例,接受吉西他滨联合铂类方案化疗患者28例,接受长春瑞滨联合铂类化疗患者5例,接受培美曲塞联合铂类化疗患者4例,其它药物联合铂类化疗患者3例。

**1.2 随访及后续治疗** 所有患者每3个月通过定期来院或电话随访,随访开始时间为2008年1月,末次随访时间为2012年3月1日,最短随访时间为3个月,最长为50个月。50例患者中仅接受1种治疗方案的患者14例,接受≥2种治疗方案的患者36例;后续治疗中接受放疗患者5例,根治性手术切除2例,接受表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, EGFR-TKI)靶向治疗患者13例。

**1.3 临床资料收集及疗效评价标准** 记录患者临床特征、化疗方案和影像学指标。疗效指标包括近期和远期疗效。近期疗效按照实体瘤疗效评价标准1.1版<sup>[6]</sup>分为完全缓解(complete response, CR)、部分缓解(partial response, PR)、疾病稳定(stable disease, SD)和疾病进展(progressive disease, PD),获得CR或PR的患者4周或以后确认。远期疗效为无疾病进展生存期(progression free survival, PFS)和总生存期(overall survival, OS)。PFS定义为从治疗开始至疾病进展或任何原因导致死亡的时间,OS定义为从初次治疗开始至死亡或随访终点时间。

## 1.4 免疫组化检测Keap1表达

**1.4.1 实验方法** 活检组织标本经10%甲醛固定后,常规石蜡包埋,切片,4 μm厚度。采用免疫组化SP法检测(兔抗人Keap1抗体购于proteintech®公司,免疫组化二抗SP检测试剂盒购于北京中杉金桥生物技术有限公司,Keap1抗体按1:100稀释),应用PBS代替一抗作为阴性对照,按照试剂说明书进行操作。

**1.4.2 结果判定** 采用双盲法,由两位独立的病理医师进行阅片,Keap1抗原阳性反应位于细胞浆内。随机选取5个高倍镜视野(200倍),每个视野记数200个肿瘤细胞。共计数1,000个细胞。阳性结果参照Solis等研究<sup>[7]</sup>的评判标准,按染色强度分为:0分,无染色;1分,染色呈淡黄色;2分,染色呈棕黄色;3分,染色呈棕褐色;按阳性细胞比例分为0%-100%;按照染色强度和阳性细胞比例乘积判定免疫组织化学表达水平。Keap1低或不高表达是指二者乘积<150%,反之为高表达。

**1.5 统计学方法** 应用SPSS 17.0统计学软件分析。率的比较采用卡方检验或Fisher精确检验,相关性检验采用Pearson检验,多因素分析采用Logistic回归模型(逐步后退法)。Kaplan-Meier方法进行生存分析,Log-rank检验差异性,多因素分析采用Cox多因素分析模型。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 随访及疗效** 随访率为100%。中位随访时间16个月,随访范围3个月-50个月。近期疗效中无患者为CR,17例(34.0%)患者为PR,23例(46.0%)患者为SD,10例(20.0%)患者为PD。因3例获得PR患者中2例接受了根治性手术切除,1例接受了根治性放射治疗,后期检查方式和间隔差别较大,故在评价远期疗效时将其剔除。远期疗效:PFS为1个月-12个月,中位PFS为5个月;OS为3个月-50个月,中位OS为16个月。

**2.2 Keap1蛋白检测结果及与临床特征间的关系** Keap1主要表达在细胞浆中(图1)。Keap1高表达率为26.0%(13/50)。Keap1在PR患者中的高表达率为47.1%(8/17),明显高于PD患者的10.0%(1/10)( $P = 0.047$ )。但Keap1表达水平在性别、年龄、病理类型、分化程度、远处转移、吸烟和化疗方案组间无差异( $P > 0.05$ ),见表1。

**2.3 Keap1表达与化疗疗效、PFS、OS相关性分析** Pearson相关分析表明,Keap1表达与化疗疗效( $r = -0.327, P = 0.020$ )和PFS( $r = 0.439, P = 0.002$ )相关,但与OS( $r = 0.018, P = 0.904$ )

表1 Keap1表达水平同接受化疗的NSCLC患者临床特征关系 (n=50)

Tab 1 The relationship between the protein expression level of Keap1 and clinical features of NSCLC patients with chemotherapy (n=50)

Clinical characteristic	n	High expression of Keap1	$\chi^2$	P
Gender			2.582	0.108
Male	29	10 (34.5%)		
Female	21	3 (14.3%)		
Age (yr)			0.008	0.928
<70	38	10 (26.3%)		
≥70	12	3 (25.0%)		
Pathological type			<0.001	0.990
SQC	23	6 (26.1%)		
ADC	27	7 (25.9%)		
Differentiation			3.175	0.204
Low	2	1 (50.0%)		
Moderate	33	6 (18.2%)		
High	15	6 (40.0%)		
Smoking history			1.661	0.198
Yes	31	10 (32.3%)		
No	19	3 (15.8%)		
Metastasis			0.017	0.895
M0	20	5 (25.0%)		
M1	30	8 (26.7%)		
Chemotherapeutic regimen			2.022	0.732
Taxanes-based	10	3 (30.0%)		
Gemcitabine-based	28	8 (28.6%)		
Novibine-based	5	0		
Pemtrexed-based	4	1 (25.0%)		
Others	3	1 (33.3%)		
Response			6.135	0.047
PR	17	8 (47.1%)		
SD	23	4 (17.4%)		
PD	10	1 (10.0%)		

SQC: squamous cell carcinoma; ADC: adenocarcinoma; NSCLC: non-small cell lung cancer; PR: partial response; SD: stable disease; PD: progressive disease.

无关, Keap1高表达NSCLC患者的疗效及PFS明显优于低或不表达者。

**2.4 生存分析** Kaplan-Meier生存分析显示Keap1高表达NSCLC患者组的中位PFS和OS分别为8.0个月和19.0个月;低表达组分别为4.0个月和19.5个月, Keap1高表达组中位PFS明显高于低表达组 ( $P=0.002$ , 图2A), 但两组在OS方面无统计学差异 ( $P=0.760$ , 图2B)。

**2.5 多因素分析** 校正性别、年龄、病理类型、转移等因素后, Logistic回归分析表明Keap1表达水平有成为一线化疗疗效的独立预测指标的趋势 ( $P=0.065$ ), 见表2。校正性别、年龄、病理类型、分化程度、化疗方案、转移、接受化

疗方案种类、接受EGFR-TKI治疗与否等因素后, 多因素分析表明Keap1表达水平是一线化疗PFS的独立预测因素 ( $P=0.007$ ), 但不是OS的独立预测因素 ( $P=0.700$ )。病理类型 ( $P=0.026$ )、后续是否接受EGFR-TKI治疗 ( $P=0.007$ ) 及接受化疗方案种类 ( $P=0.046$ ) 是OS的预测因素, 见表3。

### 3 讨论

Keap1是细胞防御氧化和亲电性应激损伤的重要蛋白, 其与核因子E2相关因子2 (nuclear factor erythroid-2-

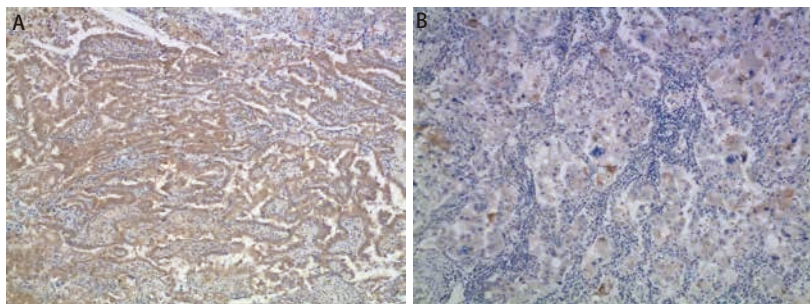


图1 免疫组化检测Keap1在肺癌中的表达情况(×100)。A: Keap1高表达; B: Keap1低表达。  
Fig 1 Expression of Keap1 in lung cancer (×100). A: Keap1 high expression; B: Keap1 low expression.

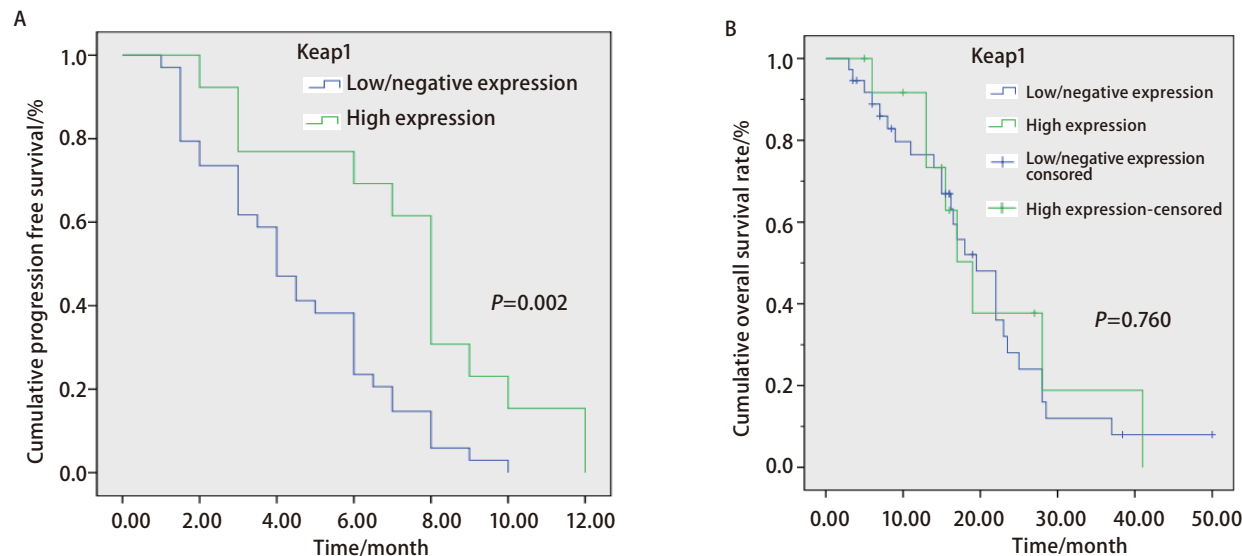


图2 Kaplan-Meier生存曲线分析。A: Keap1高表达和低/不表达NSCLC患者的PFS生存曲线; B: Keap1高表达和低/不表达NSCLC患者的OS生存曲线。

Fig 2 Kaplan-Meier cumulative survival time curves analysis. A: The PFS curves of Keap1 high expression and low/negative expression group of NSCLC patients; B: The OS curves of Keap1 high expression and low/negative expression group of NSCLC patients. PFS: progression free survival.

表2 回归模型比较一线化疗疗效相关的各组变量 (n=50)

Tab 2 Comparison of variable for chemotherapy induced response (n=50)

Characteristic	Regression coefficient β	Standard error	Wald	P	Exp(B)	95%CI
Gender	0.481	0.910	0.279	0.597	1.617	0.272-9.615
Age	-0.569	1.285	0.196	0.658	0.566	0.046-7.030
Pathological type	0.617	0.959	0.414	0.520	1.853	0.283-12.147
Metastasis	0.442	0.973	0.206	0.650	1.555	0.231-10.471
Keap1	-2.204	1.194	3.407	0.065	0.110	0.011-1.146

related factor 2, Nrf2) 组成重要的细胞防御体系。生理状况下, Keap1结合Nrf2, 并与E3泛素化连接酶结合, 通过泛素化介导Nrf2蛋白降解, 维持细胞浆内Nrf2处于较低水平。一旦细胞受到外源性或内源性的氧化应激或亲电性应激刺激, Keap1便成为敏感的传感器, 其通过对自身半胱氨酸残基的修饰, 阻止Nrf2降解, 并促进Nrf2释放, 累积的Nrf2进入细胞核内, 激活抗氧化反应元件 (antioxidant response element, ARE), 进而激活ARE下游的细胞保护基

因, 包括: ①细胞内氧化还原基因, 如谷氨酸半胱氨酸连接酶、血红素氧合酶-1等; ②II相解毒基因, 如谷胱甘肽-S转移酶、NAD(P)H苯醌氧化还原酶-1等; ③编码转运蛋白的基因, 如多药耐药蛋白 (multidrug resistant protein, MRP) 等, 从而保护细胞免受氧化应激或亲电性应激所致损伤<sup>[3,8]</sup>。

Solis等<sup>[7]</sup>应用免疫组化的方法发现Keap1高表达组NSCLC患者的PFS和OS明显高于低表达组; Takahashi等<sup>[9]</sup>

表3 多因素分析NSCLC特异性生存率的预后因素 (n=47)

Tab 3 Cox regression analysis of the disease-specific survival of NSCLC patients (n=47)

Characteristic	Regression coefficient $\beta$	Standard error	Wald	P	Exp(B)	95%CI
<b>Progression free survival</b>						
Gender	0.339	0.478	0.503	0.478	1.403	0.550-3.577
Age	0.418	0.433	0.929	0.335	1.519	0.649-3.551
Pathological type	0.186	0.380	0.240	0.624	1.205	0.572-2.538
Differentiation	-0.131	0.316	0.173	0.677	0.877	0.472-1.628
Metastasis	-0.023	0.427	0.003	0.956	0.977	0.423-2.254
Chemotherapeutic regimen	0.237	0.221	1.151	0.283	1.268	0.822-1.956
Keap1	-1.079	0.398	7.358	0.007	0.340	0.156-0.741
<b>Overall survival</b>						
Gender	0.288	0.657	0.193	0.661	1.334	0.368-4.831
Age	-0.421	0.683	0.380	0.538	0.657	0.172-2.504
Pathological type	-2.212	0.992	4.976	0.026	0.109	0.016-0.765
Differentiation	0.863	0.587	2.164	0.141	2.370	0.751-7.486
Number of chemo therapeutic regimen	-0.904	0.454	3.966	0.046	0.405	0.166-0.986
EGFR-TKI treatment	-2.375	0.880	7.290	0.007	0.093	0.017-0.522
Keap1	-0.276	0.716	0.149	0.700	0.759	0.186-3.088

EGFR-TKI: epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor.

和Li等<sup>[10]</sup>应用基因检测方法证实NSCLC Keap1的失活与预后差密切相关。近期研究<sup>[3,11-13]</sup>表明Keap1表达下降后Nrf2表达升高,导致肺癌细胞对阿霉素、足叶乙甙、顺铂和紫杉类药物耐药。因此Keap1表达水平除与NSCLC患者预后相关,还应与化疗疗效相关。但目前缺乏Keap1表达水平与进展期NSCLC患者一线化疗疗效的相关研究。因进展期患者组织标本通常是通过支气管镜或CT穿刺活检获得,组织标本较小,而免疫组化方法所需组织标本量明显少于基因检测方法。因此,本研究以临床肺穿刺或支气管活检标本为研究对象,应用免疫组织化学方法检测Keap1蛋白,拟明确进展期NSCLC患者中Keap1表达情况及与一线化疗疗效的相关性。

本研究结果显示进展期NSCLC患者中Keap1表达存在个体差异,Keap1高表达率为26.0%。Keap1表达产生个体差异机制包括:①遗传背景本身所致;②Keap1自身突变不同所致,近期多项研究发现NSCLC标本中检测出Keap1突变<sup>[10,14,15]</sup>,突变导致Keap1表达下降或缺失;③Keap1甲基化所致,Wang等<sup>[11]</sup>和Muscarella等<sup>[16]</sup>发现NSCLC组织标本和细胞株中存在Keap1基因启动子CpG岛甲基化,甲基化导致Keap1功能减低;④Nrf2突变所致,Nrf2突变的NSCLC细胞株中Nrf2过表达,间接抵消Keap1功能<sup>[17]</sup>;⑤外源性刺激Nrf2活性增强,间接减弱Keap1功能所致,张凯茹等<sup>[18]</sup>发

现耐顺铂的A549细胞株中Nrf2水平较亲本的A549明显升高。上述因素可以单一或同时存在。

本研究中Keap1高表达的NSCLC患者组获得PR率高于低表达或不表达患者组。其原因可能为在Keap1不表达或低表达的患者中,Keap1对Nrf2调控受限,从而促使Nrf2进入细胞核内激活ARE的下游基因,如II相解毒基因、编码转运蛋白的基因等,从而促进药物解毒、外排,产生耐药<sup>[3]</sup>;而Keap1高表达者,可维持Nrf2处于较低水平,进而提高药物敏感性<sup>[4]</sup>。结合本研究结果,Keap1表达水平或许是预测化疗疗效的理想指标。

本研究中Keap1高表达组患者的PFS明显延长,可能与Keap1高表达患者组客观缓解率高或Keap1高表达的肿瘤细胞增殖、转移能力下降<sup>[4,19]</sup>相关。但在OS方面,本研究发现Keap1表达水平与OS无关,与Solis<sup>[7]</sup>和Merikallio<sup>[20]</sup>研究结果不同。其差异产生的原因可能在于:①Keap1表达情况随着外界环境刺激发生改变;②后续治疗不平衡,如患者接受化疗方案的种类以及是否接受EGFR-TKI治疗等不同;③二者研究对象不同,本研究涉及均是进展期患者,而Solis<sup>[7]</sup>和Merikallio<sup>[20]</sup>研究中多为术后患者。

本研究的主要限制在于样本量偏小,可能存在选择偏倚。但本研究发现Keap1表达水平与一线化疗疗效、PFS相关,Keap1是PFS的独立预测因素。因此Keap1或许可成为预

测NSCLC化疗疗效的生物指标,需要进一步扩大样本量,进行前瞻性研究验证Keap1对化疗疗效预测的临床价值。

### 参 考 文 献

- Jemal A, Bray F, Center MM, *et al.* Global Cancer Statistics. *CA Cancer J Clin*, 2011, 61(2): 69-90.
- Mountain CF. Revisions in the international system for staging lung cancer. *Chest*, 1997, 111(6): 1710-1717.
- Singh A, Misra V, Thimmulappa RK, *et al.* Dysfunctional KEAP1-NRF2 interaction in non-small-cell lung cancer. *PLoS Med*, 2006, 3(10): e420.
- Qu LY, Gao P, Wang HY, *et al.* Nrf2 down-regulated cell line H460-N5 with Keap1 over-expression increased sensitivity to anti-cancer drugs. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*, 2010, 39(1): 5-9. [曲丽艳, 高鹏, 王洪燕, 等. 稳定表达Keap1的H460-N5细胞株的建立及增敏抗肿瘤药物作用的研究. *浙江大学学报(医学版)*, 2010, 39(1): 5-9.]
- Detterbeck FC, Boffa DJ, Tanoue LT. The new lung cancer staging system. *Chest*, 2009, 136(1): 260-271.
- Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, *et al.* New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*, 2009, 45(2): 228-247.
- Solis LM, Behrens C, Dong W, *et al.* Nrf2 and Keap1 abnormalities in non-small cell lung carcinoma and association with clinicopathologic features. *Clin Cancer Res*, 2010, 16(14): 3743-3753.
- Que LL, Wang HX, Cao BS, *et al.* The regulation and functions of transcription factor Nrf2 in cancer chemoprevention and chemoresistance. *J Chin Pharm Sci*, 2011, 20(1): 5-19.
- Takahashi T, Sonobe M, Menju T, *et al.* Mutations in Keap1 are a potential prognostic factor in resected non-small cell lung cancer. *J Surg Oncol*, 2010, 101(6): 500-506.
- Li QK, Singh A, Biswal S, *et al.* KEAP1 gene mutations and NRF2 activation are common in pulmonary papillary adenocarcinoma. *J Hum Genet*, 2011, 56(3): 230-234.
- Wang R, An J, Ji F, *et al.* Hypermethylation of the Keap1 gene in human lung cancer cell lines and lung cancer tissues. *Biochem Biophys Res Commun*, 2008, 373(1): 151-154.
- Ramos-Gomez M, Kwak MK, Dolan PM, *et al.* Sensitivity to carcinogenesis is increased and chemoprotective efficacy of enzyme inducers is lost in nrf2 transcription factor-deficient mice. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, 98(6): 3410-3415.
- Shim GS, Manandhar S, Shin DH, *et al.* Acquisition of doxorubicin resistance in ovarian carcinoma cells accompanies activation of the NRF2 pathway. *Free Radic Biol Med*, 2009, 47(11): 1619-1631.
- Ohta T, Iijima K, Miyamoto M, *et al.* Loss of Keap1 function activates Nrf2 and provides advantages for lung cancer cell growth. *Cancer Res*, 2008, 68(5): 1303-1309.
- Yoo NJ, Kim HR, Kim YR, *et al.* Somatic mutations of the KEAP1 gene in common solid cancers. *Histopathology*, 2012, 60(6): 943-952.
- Muscarella LA, Parrella P, D'Alessandro V, *et al.* Frequent epigenetics inactivation of KEAP1 gene in non-small cell lung cancer. *Epigenetics*, 2011, 6(6): 710-719.
- Shibata T, Saito S, Kokubu A, *et al.* Global downstream pathway analysis reveals a dependence of oncogenic NF-E2-related factor 2 mutation on the mTOR growth signaling pathway. *Cancer Res*, 2010, 70(22): 9095-9105.
- Zhang KR, Yan HQ, Wang Y, *et al.* Expression and significance of nrf2 and its target genes in pulmonary adenocarcinoma A549 cells resistant to Cisplatin. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi*, 2009, 12(11): 1150-1154. [张凯茹, 闫惠琴, 王燕, 等. Nrf2及其靶基因在人肺腺癌A549顺铂耐药细胞株中的表达和意义. *中国肺癌杂志*, 2009, 12(11): 1150-1154.]
- Singh A, Boldin-Adamsky S, Thimmulappa RK, *et al.* RNAi-mediated silencing of nuclear factor erythroid-2-related factor 2 gene expression in non-small cell lung cancer inhibits tumor growth and increases efficacy of chemotherapy. *Cancer Res*, 2008, 68(19): 7975-7984.
- Merikallio H, Paakko P, Kinnula VL, *et al.* Nuclear factor erythroid-derived 2-like 2 (Nrf2) and DJ1 are prognostic factors in lung cancer. *Hum Pathol*, 2012, 43(4): 577-584.

(收稿: 2012-09-03 修回: 2012-09-26)

(本文编辑 孙丹)