

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.22.053

三阴性乳腺癌的化学治疗和靶向治疗进展*

韩颜泽 赵金鹏[△] 孙岩岩

(哈尔滨医科大学附属第四医院 普外科 黑龙江 哈尔滨 150001)

摘要: 三阴性乳腺癌(Triple negative Breast cancer, TNBC)占乳腺癌总数的15%,是一种免疫组织化学亚型。通常发生于青年女性,有很高的复发率,内脏和中枢神经系统转移早,病程短、死亡率高。对大多数TNBC患者,常规化疗是主要的治疗方式。20%患者有很好的化疗敏感性,对化疗耐药的TNBC患者靶向治疗为当前研究的热点,寻找乳腺癌新的治疗靶点,提出TNBC新的治疗策略,有望去改善TNBC患者的预后。

关键词: 乳腺肿瘤;三阴性;化学治疗;靶向治疗

中图分类号: R737.9 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2014)22-4397-04

Targeted Therapy and Chemotherapy for Triple-negative Breast Cancer*

HAN Yan-ze, ZHAO Jin-peng[△], SUN Yan-yan

(Department of general surgery, The Fourth Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, 150001, China)

ABSTRACT: Triple negative breast cancer (TNBC) accounts for approximately 15% of breast cancer cases. TNBC is an immunohistochemically defined subtype, with significant diversity within the subtype. Generally TNBC occurs in younger women and is marked by high rates of relapse, visceral and CNS metastases, and early death. For the majority of TNBC patients, conventional chemotherapy is the main treatment method. 20% patients had good sensitivity to chemotherapy, chemotherapy resistance of patients with TNBC targeting therapy is the focus of current research, looking for new breast cancer therapeutic target, put forward TNBC of new therapeutic strategies, is expected to improve the prognosis of the patients with TNBC.

Key words: Breast Cancer; Triple-negative; Chemotherapy; Targeted therapy

Chinese Library Classification: R737.9 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)22-4397-04

前言

三阴性乳腺癌是雌激素受体(ER),孕激素受体(PR),人表皮生长因子受体2(HER2)均阴性的乳腺癌分型,治疗结果和治疗的反应多样化,给临床治疗带来了巨大挑战。TNBC通常发生于50岁以下的年轻女性,常常伴有高的远处转移和致死率,特别是在一期随访的3-5年内发生^[1]。TNBC转移进展主要表现在早期出现内脏转移和中枢神经系统(CNS)转移,少数见于骨转移。TNBC不表达激素受体和Her-2不能应用内分泌治疗或抗HER2治疗,当前的治疗选择主要是化学疗法,对化疗耐药的TNBC患者,靶向治疗是一种令人们期待的治疗策略,是当前研究热点。

1 化学疗法

1.1 蒽环类

理论上,在蒽环类药物靶点,拓扑异构酶2,异常的DNA修复过表达的肿瘤中,蒽环类将是理想的。有分析显示蒽环类对HER2(+)型疾病有效外,可能对HER2(-)型疾病也有效,特别是对TNBC患者有效^[2],通过分子亚型(ER,PR,HER2)确定的294例TNBC患者DFS(无病生存期)探索性分析研究,蒽环类

抗生素基础量治疗看上去比环磷酰胺、甲氨蝶呤、5-氟尿嘧啶(CMF)占优势(DFS HR:0.77;95% CI 0.54-1.09),有一项96例TNBC患者蒽环类药物新辅助疗法的预实验^[3],分别给予患者标准氟尿嘧啶,表柔比星加环磷酰胺(FEC)氟尿嘧啶,多柔比星加强化环磷酰胺(FAC),从实验中得到TNBC患者经过FAC和FEC治疗后各自的PCR分别为47%,13%,这可能是由于强化蒽环类药物和/或强化环磷酰胺的治疗结果。因此,通过实验确定TNBC应用蒽环类作用依然有研究价值。

1.2 紫杉烷类

紫杉烷类在TNBC中产生效益的潜在理论是P53突变。但事实上不管P53是否突变,紫杉烷类应用都有效,表明P53只是其中一种独立的影响因素^[4]。

在淋巴结阳性患者中比较新辅助化疗TAC和FAC之间的差别。实验通过ER、PR、HER2和ki-67确定的IHC分型^[5]。分析预测DFS和OS(总生存期)。对于TNBC患者,3年DFS为67%,而对于HER2型、腔内B型、腔内A型分别为68%、82%、91%。在TNBC亚型中,报道称TAC较FAC更有效,3年DFS分别为73.5%和60%。TNBC亚型OS差,初诊后3年内快速再发。在淋巴结阳性的早期乳腺癌实验中,研究紫杉醇加环磷酰胺加阿霉素的效益,增加紫杉烷剂量对实验人群DFS

* 基金项目:黑龙江省自然科学基金项目(D200904)

作者简介:韩颜泽(1985-),男,硕士研究生,主要研究方向:乳腺癌的基础与临床研究,E-mail: hanyanze@yahoo.cn,电话:15204626573

△ 通讯作者:赵金鹏(1964-),男,教授,硕士研究生导师,E-mail: sunyanyan212@163.com

(收稿日期:2013-09-15 接受日期:2013-10-21)

和 OS 的效益。结果显示在腔内性乳腺癌患者中增加紫杉醇剂量效益最小,在 HER2(+)乳腺癌和 ER/HER2(-)型中乳腺癌效益最大^[6]。从 FAC 治疗后至给予紫杉醇新辅助化疗之前,对 82 例基因过表达乳腺癌患者细针穿刺检测。basal-like 且 HER2 阳性的患者 PCR 率是 45 %。相反地,luminal 肿瘤 PCR 率是 6 %。尽管 basal 表型与 TNBC 并非等同,但是两者的重叠有希望进一步研究三阴性乳腺癌应用紫杉醇基础治疗。

1.3 铂类

一些实验探索了铂在三阴性乳腺癌中的作用,的确有相关数据证明,铂在 TNBC 中敏感性更高,这可能是铂引起的 DNA 双链连接结构的断裂和 BRCA 中 DNA 修复的缺失^[7]。

有研究发现非 TNBC 与 TNBC 相比^[8],铂在 TNBC 的新辅助化疗、辅助化疗和进展期疾病的研究结果,新辅助化疗临床反应率非常高,两者相比(88 %vs51 %),新辅助化疗和辅助化疗 5 年的 OS 分别为 64 %和 85 %,与非 TNBC 相比,TNBC 进展期患者有一个相当大 PFS 延长(铂 6 月治疗量 vs4 月治疗量),铂基础量治疗被认为可以提升 PCR,但是对早期的乳腺癌的 OS 无效,在进展期改善了 PFS。

Gronwald^[9]等研究 BRCA1 突变的 25 例 I-III 期乳腺癌患者,给予单一顺氯氨铂 4 周期的新辅助化疗,PCR 为 72 %,显示铂基础治疗对 BRCA1 突变患者有很高的有效率,在转移环境中,顺氯氨铂仍然有较好效果。三期实验,在 IHC 的 ER、PR、HER2 阴性的转移性乳腺癌一线药物顺氯氨铂和紫杉醇的随机对比正在进行三阴乳腺癌的临床研究(TNT)^[10]。

1.4 伊斯匹隆

伊斯匹隆是一种新的大环内酯类抗肿瘤药,它可以结合微管蛋白并且促进微管蛋白聚合作用及微管的稳定性,藉此关注细胞周期和诱导肿瘤细胞凋亡^[11]。在总共 752 名患者中,对于 187 TNBC 患者给予卡倍他滨或卡倍他滨加伊斯匹隆的预期计划的亚群分析三期实验被报道。加用伊斯匹隆的 TNBC 患者反映有效率从 9 %提高到 27 %。PFS 从 2.1 月到 4.1 月^[12]。单剂量伊斯匹隆用于 161 患者的二期新辅助化疗结果显示:TNBC 中 PCR 为 19 %而非 TNBC 中 PCR 为 8 %^[13]。

2 靶向治疗

2.1 聚 ADP 核糖聚合酶(PARP)

PARP 是单链 DNA 碱基切除修复必需酶,PARP 抑制剂诱导纯合型 BRCA 缺陷细胞综合致死率,同时保守的 BRCA 功能细胞数目不足。PARP-1 上调和 BRCA 介导的 DNA 修复缺陷同时发生是 PARP 抑制的研究平台。PARP 酶与铂剂介导的早期 DNA 损伤修复相关,因此,PARP 抑制可能与细胞毒性的 DNA 损伤因子有协同作用。临床数据也正在证明这一点^[14],不论 BRCA 基因状况如何,大多数 TNBC 细胞系增强了 PARP 抑制的敏感性,在体外,BRCA 缺失细胞对 PARP 抑制剂的敏感性是正常细胞的 1000 倍。此外,顺铂和 PARP 抑制相结合可能使细胞生长抑制^[14]。

Fong^[15]等最近发表应用口服 PARP 抑制剂奥拉帕利的结果。给予 9 例乳腺癌患者治疗,2 例 BRCA 突变体实现临床缓解。Tutt 等比较两种剂量奥拉帕利(100 mgVS 400 mg)在 54 例 BRCA 突变乳腺癌患者临床二期实验,她们大多数对紫杉醇和蒽环类治疗耐药,平均分为两个组,400 mg 组目标缓解,完全缓解,进展时间分别为 41 %,4 %,5.7 月,100 mg 剂量组分别为

22 %,0 %,3.8 月,3400 mg 剂量对 2/3 的 BRCA1 突变体患者有效。有一 BSI-201 实验^[16],其中 59 例接受卡铂联合吉西他滨治疗,57 例给予相同的化疗加用 BSI-201。这种结合治疗显示了足够大的效益(52 %VS 12 %),无进展时间(6.9 月 VS 3.3 月)和整体生存率(9.2 月 VS 5.7 月)。其它的 PARP 抑制剂的应用也正在被研究,例如,在一期实验中,AZD2881 实验联合卡铂治疗转移性乳腺癌。

2.2 血管发生

TNBC 与异常的微血管发生相关,往往预后不良^[17],血管发生是进展期乳腺癌的发生机制之一,可能成为有效的治疗靶点。

贝戈单抗是一种抗血管生成药物。在 722 例转移性乳腺癌应用贝戈单抗加紫杉酚或单独应用紫杉酚的疗效临床三期实验中,90 %以上是 HER(-)患者,233 例是 TNBC,结果显示应用贝戈单抗对 HER2(-)患者的目标反应率和 PFS 作用明显,但是对 OS 益处不大,亚群分析显示 TNBC 队列与非 TNBC 队列 PFS 有效性分别为(HR 0.49,95 % CI 0.34-0.70;HR 0.57,95 % CI 0.44-0.75)^[18,19]。比较单独应用贝戈单抗和紫杉酚的效用分别为(36.9 %VS 21.2 %),缓解期为(8.8 月 VS 4.6 月),另外 RIB-BON-2^[20]实验,684 例乳腺癌患者,159 例 TNBC,单独给予化学治疗或联系贝戈单抗治疗,中位 PFS 分别是 2.7 月和 6.0 月,中位 OS 分别为 12.6 月和 17.9 月,ORR 分别为 18 %和 41 %,提示贝戈单抗对乳腺癌的特殊作用。ATHENA 实验^[21],585 例 TNBC 患者给予贝戈单抗联合化疗,病情改善中位时间是 7.2 月,中位 OS 是 18.3 月。当前三阴性乳腺癌中不同化疗方案加用单克隆抗体贝戈单抗(NCT00528567 BEATRICE)正在研究。

舒尼替尼-酪氨酸激酶抑制剂,作用靶点包括 VEGF1、2、3,血小板源生长因子 a 和 b,c-KIT 和集落刺激因子 1,实验证明其抗肿瘤活性,在 64 例患者(20 例三阴性),Burstein^[22]等报道 7 例有效,其中 3 例为三阴性。一个三期临床随机实验评估舒尼替尼和卡培他滨在 HER2 阴性进展期乳腺癌的治疗情况,患者中 30 %为三阴性。中位无病生存期前者好于后者(4.2 月 VS 2.8 月),索拉非尼也是一种多激酶抑制物,有抗血管生成和抗增殖活性,其对进展期乳腺癌患者有适宜的活性。

2.3 表皮生长因子受体(EGFR)

TNBC 中有 13 %-52 %患者出现 EGFR 过表达,提示预后不佳^[23],但是 EGFR 基因过表达和 EGFR 突变激活并不是导致 EGFR 基本激活机制^[24],西妥昔单抗一种单克隆抗体,抑制表皮生长因子受体,有报道指出西妥昔单抗对三阴性乳腺癌有效,TBCRC001 二期实验^[25],随机选择 102 例基底型三阴性转移乳腺癌患者,给予单一的西妥昔单抗治疗(实验组 1),西妥昔单抗治疗过程中加用卡铂(实验组 2)和起始给予西妥昔单抗加卡铂(实验组 3)。观察目标反映率(ORR)分别为 6 %、16 %、17 %,但是后两组的 OS 分别为 2.1 月和 10.3 月,可见起始联合用药有更好的临床效益。另外一个随机临床二期实验^[26],选择 165 例转移性乳腺癌患者给予卡铂和每周一次的伊立替康加用或不加用西妥昔单抗,三阴性乳腺癌组(72 例)对西妥昔单抗治疗表现很高的反应率。但有报道指出单独应用西妥昔单抗作用不明显,仅有 6 %的 ORR。联合应用卡铂治疗反应率为 18 %,这可能说明单独应用卡铂的突出作用的理论。同时西妥昔单抗应用使 RR 升高,由单独应用化疗时的 30 %升高到 49 %,这表明西妥昔单抗对 PFS 和 OS 都没有益处^[27]。当前,一些临

床二期实验正在评估三阴性转移性乳腺癌患者不同剂量的西妥昔单抗联合化学治疗,如紫杉醇的临床 1-2 期实验和顺铂临床 2 期实验。

2.4 诱导凋亡的配体和受体 (TRAIL)

肿瘤存活依赖正常的细胞凋亡旁路途径。非固有的凋亡途径要求死亡受体 4 或 5 与可溶性配体的结合,临床上,死亡受体 4 和 5 通过单克隆抗体类激动剂或重组体路径启动。TRAIL 诱导细胞凋亡令人欣喜的方面是当 TRAIL 诱导剂与化学疗法同时应用时会选择性杀伤恶性肿瘤细胞同时保护正常细胞并协同正常细胞作用^[28]。临床前期的细胞系和动物模型实验结果表明绝大多数患者是有药物抗性的。在这方面三阴性型药物抗性可能是尤其敏感的^[29]。TRAIL 靶向治疗应用的临床数据,特别是在乳腺癌方面是当前缺乏的。

2.5 mTOR

mTOR(哺乳动物西罗莫司靶点)是一种细胞周期调节剂,调节磷脂酰肌醇 3 磷酸酶经典途径和 PTEN/AKT,三阴性乳腺癌中常常存在 PTEN 肿瘤抑制基因的缺失,引起 mTOR 活性增高,这为应用 mTOR 抑制剂提供理论依据。一个随机的二期临床试验^[30]评估依维莫司两种剂量作为 59 例转移性乳腺癌一线或二线治疗的疗效,其中 20 例患者是 HER2 受体阴性。比较 10 mg/d 或 70 mg/w 给药的不同:前者的反应率是 12 %后者是 0 %;给予 pneumonitis 日常剂量和每周剂量的结果是(16 %VS 6 %)。一个 2 期非随机化研究正在评估坦西莫司对三阴性转移性乳腺癌治疗,一个三期随机实验是评估在新辅助化疗中依维莫司联合蒽环和紫杉烷的作用。

2.6 热休克蛋白 90 抑制剂

热休克蛋白 90 抑制剂是一种细胞伴侣蛋白,有促翻译后成熟作用和稳定编码构像作用。当热休克蛋白 90 功能被抑制。它们的管家蛋白的蛋白体退化。坦螺旋霉素和 geldanamycin 在 HER 阳性转移性乳腺癌中被证实有效。在三阴性乳腺癌临床前期研究发现 PU-H71 抑制剂治疗反应印象深刻^[31]。

3 小结及展望

三阴性乳腺癌是一种免疫组化分子亚型,其特点是侵袭性强,易转移复发,病死率高,对内分泌治疗和抗 HER2 治疗不敏感、预后差。TNBC 当前依然以化学治疗为主,常用的化疗药物为蒽环类、紫杉醇、铂类及伊立替康,其化疗敏感性高,能够提高患者生活质量,但其没能显著改善患者 DFS 和 OS,且存在耐药问题,在进一步完善化学治疗的同时,需要寻找一些新的靶向治疗切入点已经成为肿瘤研究的共识,当前主要的治疗靶点包括 PARP-1 抑制剂、EGFR 抑制剂、抗血管生成、TRAIL 及 mTOR 抑制剂,其中的一些靶点已经进入临床应用并取得了可喜的成就,但临床应用效价及安全有效性仍需长期评估,相信通过对治疗靶点不断的深入研究,TNBC 患者会从中受益。

参考文献(References)

- [1] Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, et al. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence[J]. Clin Cancer Res, 2007, 13(15 Pt1):4429-4434
- [2] Di Leo A, Isola J, Piette F, et al. A meta-analysis of phase III trials evaluating the predictive value of HER2 and topoisomerase II alpha in early breast cancer patients treated with CMF or anthracycline-based adjuvant therapy[J]. Cancer Res, 2009, 69: 705
- [3] Le Tourneau C, Dettwiler S, Laurence V, et al. 47% pathologic complete response rate to anthracyclines-based associated with high cyclophosphamide doses neoadjuvant chemotherapy in basal-like and triple negative breast cancer patients [J]. Breast Cancer Res Treat, 2007, 106:4010
- [4] Kandioler-Eckersberger D, Ludwig C, Rudas M, et al. TP53 mutation and p53 overexpression for prediction of response to neoadjuvant treatment in breast cancer patients [J]. Clin Cancer Res, 2000, 6(1): 50-56
- [5] Hugh J, Hanson J, Cheang MCU, et al. Breast cancer subtypes and response to docetaxel in node-positive breast cancer: use of an immunohistochemical definition in the BCIRG 001 trial [J]. J Clin Oncol, 2009, 27:1168-1176
- [6] Hayes DF, Thor AD, Dressler LG, et al. HER2 and response to paclitaxel in node-positive breast cancer[J]. N Engl J Med, 2007, 357 :1496 -506
- [7] Weisenthal L. Activity of cisplatin in triple-negative breast cancer in compar-ison to other cancer types in fresh tumor cell culture assay using a cell death endpoint[J]. J Clin Oncol, 2009, 27:61
- [8] Sirohi B, Arnedos M, Popat S, et al. Platinum-based chemotherapy in triple-negative breast cancer[J]. Ann Oncol, 2008, 19(11):1847-1852
- [9] Gronwald J, Byrski T, Huzarski T, et al. Neoadjuvant therapy with cisplatin in BRCA1-positive breast cancer patients [J]. J Clin Oncol, 2009, 27:502
- [10] Rivera E, Lee J, Davies A. Clinical development of ixabepilone and other epothilones in patients with advanced solid tumors [J]. Oncologist, 2008, 13(12):1207-1223
- [11] Rugo HS, Thomas ES, Lee RK, et al. Combination therapy with the novel epothilone B analog, ixabepilone, plus capecitabine has efficacy in ER/PR/HER2-negative breast cancer resistant to anthracyclines and taxanes[J]. Br Cancer Res Treat, 2007, 106:6069
- [12] Roche H, Perez E, Liombart-Cussac A, et al. Ixabepilone, an epothilone B analog, is effective in ER, PR, Her-2 negative (triple negative) patients (pts): data from neoadjuvant and metastatic breast cancer (MBC) trials[J]. Ann Oncol, 2006, 17.abstract 256P
- [13] Finn RS, Lau A, Kalous O, et al. Pre-clinical activity of the PARP inhibitor AZD2281 in human breast cancer cell lines and in combination with DNA damaging agents [J]. Cancer Res, 2009, abstract 1038
- [14] Fong PC, Boss DS, Yap TA, et al. Inhibition of poly(ADP-ribose) polymerase in tumors from BRCA mutation carriers [J]. N Engl J Med, 2009, 361: 123-134
- [15] O'Shaughnessy J, Osborne C, Pippen J, et al. Efficacy of BSI-201, a poly (ADP-ribose) polymerase-1 (PARP1) inhibitor, in combination with gemcitabine/carboplatin (G/C) in patients with metastatic triple-negative breast cancer (TNBC): results of a randomized phase II trial[J]. J Clin Oncol, 2009, 27(Suppl15):Abstract3
- [16] Foulkes WD, Brunet JS, Stefansson IM, et al. The prognostic implication of the basal-like (cyclin E high/p27 low/p53+/glomeruloid-microvascular-proliferation+) phenotype of BRCA1-related breast cancer[J]. Cancer Res, 2004, 64:830-835
- [17] Gray R, Bhattacharya S, Bowden C, et al. Independent review of E2100: a phase II trial of bevacizumab plus paclitaxel versus paclitaxel in women with metastatic breast cancer [J]. J Clin Oncol, 2009, 27:4966-4972
- [18] Miller K, Wang M, Gralow J, et al. Paclitaxel plus bevacizumab

- versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2007, 357:2666-2676
- [19] Brufsky A, Valero V, Tiangco B: Second-line bevacizumab-containing therapy in patients with triple-negative breast cancer: subgroup analysis of the RIBBON-2 trial[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2012, 27(Suppl 15):Abstract 1005
- [20] Smith IE, Pierga J-Y, Biganzoli L, et al. Final overall survival results and effect of prolonged (C1 year) first-line bev-acizumab-containing therapy for metastatic breast cancer in the ATHENA trial [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2011, 130:133-143
- [21] Burstein HJ, Elias AD, Rugo HS, et al. Phase II study of sunitinib malate, an oral multitargeted tyrosine kinase inhibitor, in patients with metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26:1810-1816
- [22] Carey L, Winer E, Viale G, et al. Triple-nega-tive breast cancer: disease entity or title of convenience[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2010, 7: 683-692
- [23] Nakajima H, Ishikawa Y, Furuya M, et al. Protein expression, gene amplification, and mutational analysis of EGFR in triple-negative breast cancer[J]. *Breast Cancer*, 2012, Abstract 1007
- [24] Carey L, Rugo H, Marcom S. TBCRC 001: Randomized Phase II Study of Cetuximab in Combination With Carboplatin in Stage IV Triple-Negative Breast Cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 26(suppl 15): Abstract 1009
- [25] O'Shaughnessy J, Weckstein D, Vukelja S: Results of a randomized phase II study of weekly irinotecan/carboplatin with or without cetuximab in patients with metastatic breast cancer [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2007,106(Suppl 1):S32
- [26] O'Shaughnessy J, Weckstein D, Vukelja S, et al. Preliminary results of a randomized phase II study of weekly irinotecan/carboplatin with or without cetuximab in patients with metastatic breast cancer [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2007, 106 . abstract 308
- [27] Rowinsky EK. Targeted induction of apoptosis in cancer management: the emerging role of tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand receptor activating agents[J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23:9394-9407
- [28] Rahman M, Davis SR, Pumphrey JG, et al. TRAIL induces apoptosis in triple-negative breast cancer cells with a mesenchymal phenotype [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2009, 113 :217- 30
- [29] Ellard SL, Clemons M, Gelmon KA, et al. Randomized phase II study comparing two schedules of everolimus in patients with recurrent/metastatic breast cancer: NCIC clinical trials group IND.163[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27:4536-4541
- [30] Caldas-Lopez E, Cerchietti L, Ahn J, et al. Hsp90 inhibitor PU-H71, a multimodal inhibitor of malignancy induces complete responses in triple negative breast cancer models [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106: 8368-8373

(上接第 4392 页)

- epithelial cells and its significance in vitro [J]. *Journal of Clinical Otorhinolaryngology*, 2005, 19 (13): 607-610
- [14] 李亚清, 严建平, 许武林, 等. 核因子- κ B 和 p38 丝裂原活化蛋白激酶调节脂多糖诱导的气道上皮细胞白细胞介素 8 的表达[J]. *中国药理学通报*, 2011, 27 (2): 182-186
- Li Ya-qing, Yan Jian-ping, Xu Wu-lin, et al. Induction of interleukin-8 by lipopolysaccharide in human airway epithelial cells via NF- κ B and p38 mitogen-activated protein kinase[J]. *Chinese Pharmacological Bulletin*, 2011, 27 (2): 182-186
- [15] Wu YL, Kou YR, Ou HL, et al. Glucosamine regulation of LPS-mediated inflammation in human bronchial epithelial cells[J]. *Eur J Pharmacol*, 2010, 635 (1-3): 219-226
- [16] Roos-Engstrand E, Wallin A, Bucht A, et al. Increased expression of p38 MAPK in human bronchial epithelium after lipopolysaccharide exposure[J]. *Eur Respir J*, 2005, 25 (5): 797-803
- [17] Wei L, Matsumoto H, Yamaguchi H. Propofol attenuates lipopolysaccharide-induced monocyte chemoattractant protein-1 production through p38 MAPK and SAPK/JNK in alveolar epithelial cells[J]. 2013, 27 (3): 366-373
- [18] Hirasawa N, Yashima K, Ishihara K. Enhancement of ligand-dependent down-regulation of glucocorticoid receptor by lipopolysaccharide[J]. *Life Sci*, 2009, 85 (15-16): 578-585
- [19] Walker JE J., Odden AR, Jeyaseelan S, et al. Ethanol exposure impairs LPS-induced pulmonary LIX expression: alveolar epithelial cell dysfunction as a consequence of acute intoxication [J]. *Alcohol Clin Exp Res*, 2009, 33 (2): 357-365
- [20] Haddad JJ. A redox microenvironment is essential for MAPK-dependent secretion of pro-inflammatory cytokines: modulation by glutathione (GSH/GSSG) biosynthesis and equilibrium in the alveolar epithelium[J]. *Cell Immunol*, 2011, 270 (1): 53-61
- [21] Dong YJ, Ding CH, Zhang Z, et al. Protective effects of melatonin in acute lung injury rats caused by LPS [J]. *Zhongguo Ying Yong Sheng Li Xue Za Zhi*, 2010, 26 (4): 481-484
- [22] Dong YJ, Ding CH, Gu WW, et al. Inhibitory effects of melatonin on the expression of phosphorylation p38 mitogen-activated protein kinase during acute lung injury in rats [J]. *Chinese Critical Care Medicine*, 2010, 22 (7): 418-421
- [23] Kanoh S, Tanabe T, Rubin BK. Dapsone inhibits IL-8 secretion from human bronchial epithelial cells stimulated with lipopolysaccharide and resolves airway inflammation in the ferret [J]. *Chest*, 2011, 140 (4): 980-990
- [24] Shinkai M, Foster GH, Rubin BK. Macrolide antibiotics modulate ERK phosphorylation and IL-8 and GM-CSF production by human bronchial epithelial cells [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2006, 290 (1): L75-L85
- [25] Moran N. p38 kinase inhibitor approved for idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Nat Biotechnol*, 2011, 29 (4): 301
- [26] Wei J, Rahman S, Ayaub EA, et al. Protein misfolding and endoplasmic reticulum stress in chronic lung disease [J]. *Chest*, 2013, 143 (4): 1098-1105
- [27] Shang Y, Wang F, Bai C, et al. Dexamethasone protects airway epithelial cell line NCI-H292 against lipopolysaccharide induced endoplasmic reticulum stress and apoptosis [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2011, 124 (1): 38-44
- [28] Kim HJ, Jeong JS, Kim SR, et al. Inhibition of endoplasmic reticulum stress alleviates lipopolysaccharide-induced lung inflammation through modulation of NF-kappaB/HIF-1alpha signaling pathway[J]. *Sci Rep*, 2013, 3: 1142-1151