

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2015.06.041

View this article at: http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2015.06.041

人肺腺癌厄洛替尼耐药细胞系PC-9/ER的建立及其特性

钱静, 陈不尤, 刘贤称, 顾红梅, 姚宁华

(南通大学附属医院肿瘤放疗科, 江苏, 南通 226001)

[摘要] 目的: 构建厄洛替尼耐药人肺腺癌细胞模型PC-9/ER, 观察单用人表皮生长因子受体(epithelial growth factor receptor, EGFR)酪氨酸激酶抑制剂厄洛替尼或联合胰岛素样生长因子受体1 (insulin-like growth factor receptor 1, IGF1R)酪氨酸激酶抑制剂苦鬼白毒(picropodophyllotoxin, PPP)作用于该细胞后, 该细胞对厄洛替尼耐药性的影响, 并探讨耐药相关机制。方法: 选择人肺腺癌细胞株PC-9, 采用逐步递增厄洛替尼浓度的方法体外诱导构建耐药株PC-9/ER。CCK-8法检测耐药指数; 细胞计数法绘制PC-9和PC-9/ER的生长曲线, 并计算出两细胞系的倍增时间; 流式细胞术检测两细胞系的细胞周期; Western Blot法检测p-EGFR及p-IGF1R的表达水平, 并进一步检测厄洛替尼及PPP单独或联合作用于PC-9/ER后, 各组Akt, ERK, p-Akt及p-ERK的表达水平。结果: PC-9/ER细胞株的耐药指数是72.3。细胞生长曲线显示, PC-9/ER细胞生长较亲代细胞慢, PC-9与PC-9/ER细胞的倍增时间分别为32.9及36.9 h ($P=0.003$)。与PC-9相比, PC-9/ER细胞的G1期细胞增多($P=0.001$), 而S期细胞则明显下降($P=0.015$)。Western Blot结果表明, PC-9/ER细胞中p-IGF1R表达比亲代细胞明显增多($P=0.016$), 而p-EGFR无明显变化($P=0.152$)。在亲代及耐药细胞系, 厄洛替尼联合PPP组均较其他组更能显著的抑制细胞增殖($P<0.05$); 且Western Blot法表明联合用药组EGFR下游磷酸化的Akt、ERK的表达水平明显减少。结论: 成功构建了人肺腺癌厄洛替尼耐药细胞株PC-9/ER, IGF1R通路可能与肺腺癌EGFR-TKI获得性耐药有关。

[关键词] 非小细胞肺癌; 人表皮生长因子受体; 胰岛素样生长因子受体1; 苦鬼白毒; 厄洛替尼

Establishment and characterization of a erlotinib—drug resistant variant of human lung adenocarcinoma cell line PC-9/ER

QIAN Jing, CHEN Buyou, LIU Xiancheng, GU Hongmei, YAO Ninghua

(Department of Oncology, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, China)

Abstract **Objective:** To establish a human lung adenocarcinoma cell line PC-9/ER that is resistant to erlotinib; to observe the effect of erlotinib alone or in combination with PPP (a tyrosine kinase inhibitor of insulin-like growth factor receptor 1) on PC-9/ER and to discuss its possible mechanism. **Methods:** A erlotinib resistant human

收稿日期 (Date of reception): 2015-04-24

通信作者 (Corresponding author): 钱静, Email: qianjingby2006@163.com

基金项目 (Foundation item): 南通市科技项目资助 (BK2013059)。This work was supported by Nantong Science and Technology Project Foundation (BK2013059), P. R. China.

lung adenocarcinoma cell line PC-9/ER was induced by continuously exposing human lung adenocarcinoma cell line PC-9 to gradually increased doses of erlotinib. The drug resistant ability to erlotinib was measured by CCK-8 assay. The growth curve and cell cycle of PC-9 and PC-9/ER were compared. The expression of Akt, ERK, p-EGFR, p-IGF1R, p-Akt and p-ERK was measured by Western Blot in different groups. **Results:** The drug resistant index of PC-9/ER to erlotinib was 72.3. Double time of PC-9 and PC-9/ER were 32.9 and 36.9 h ($P=0.003$), respectively, as evaluated by the growth curve. Figures in G1 phase was decreased in PC-9 than PC-9/ER ($P=0.001$). The expression of p-IGF1R significantly increased in PC-9/ER ($P=0.016$) but not p-EGFR ($P=0.152$). More significant inhibition of cell proliferation than other groups was observed in combination group that erlotinib combination with PPP ($P<0.05$). The expression of p-Akt and p-ERK was decreased in combination group. **Conclusion:** The resistant cell model PC-9/ER is established and IGF1R may associate with drug resistance to EGFR-TKI.

Keywords non-small cell lung cancer; epithelial growth factor receptor (EGFR); insulin-like growth factor receptor 1 (IGF1R); picropodophyllotoxin; erlotinib

肺癌是临床最常见的恶性肿瘤之一,也是目前对人类健康与生命构成威胁最大的恶性肿瘤。在许多国家,肺癌是首位的癌症致死原因,给患者及家庭造成了极大痛苦。肺癌由遗传和环境等诸多因素相互作用所致,其发展是一个多步骤过程,涉及大量基因结构和表达调控的改变。目前研究的肺癌生物标志非常多,如:EGFR, VEGFR, PDGFR, C-KIT, PI3K, RAS/RAF/MEK/ERK, mTOF, COX, IGF1R, PKC等等^[1]。针对这些基因的靶向治疗在临床治疗中显示出了强大的优势,大大提高了患者的生活质量及总生存期。尤其是靶向EGFR药物如吉非替尼、厄洛替尼等在肺腺癌治疗中最为成功。但是研究显示50%的肺腺癌患者经过EGFR-TKI治疗有效6~12个月后出现获得性耐药。其中一个机制就是抑制EGFR活性的信号通路下游发生了改变,例如IGF1R途径的持续激活等,但具体机制尚未见报道^[2-3]。因此有必要针对这些耐药原因寻找突破,研究其机制,进而寻找新的分子靶向治疗药物来延缓或阻断其耐药。本研究选择人肺腺癌细胞株,体外诱导构建厄洛替尼耐药株,并进一步观察对照组、厄洛替尼组、PPP (picropodophyllotoxin, PPP) 组、厄洛替尼联合PPP组的细胞增殖情况;Western Blot分析细胞中下游Akt、ERK及p-Akt、p-ERK表达情况,探讨厄洛替尼耐药可能发生的机制。

1 材料和方法

1.1 细胞及主要试剂

人PC-9细胞购自上海博谷生物细胞所;1640培养基、胎牛血清(FBS)、胰酶均购自美国Gibco

公司;CCK-8试剂盒购自日本同仁公司;细胞周期试剂盒购自上海碧云天生物技术有限公司;Akt、ERK及磷酸化Akt、ERK、EGFR、IGF1R抗体均购自美国sigma公司;PPP由南通大学附属医院临床研究中心馈赠;厄洛替尼购自联科生物有限公司。PPP及厄洛替尼溶解于DMSO,制成浓度为10 $\mu\text{mol/L}$ 的溶液,分装后保存于 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冰箱中备用。实验时用培养液稀释至目标浓度,使其DMSO体积分数 $<0.005\%$ 。

1.2 细胞培养及 PC-9/ER 耐药株的建立

细胞培养:选择人肺腺癌细胞株PC-9,细胞贴壁生长于含10%胎牛血清的RPMI-1640完全培养基,在 $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ 、5% CO_2 、饱和湿度培养箱中常规培养,2~3天换液传代一次,取对数生长期细胞做后续实验。

耐药株的建立:采用逐渐增加细胞培养基中厄洛替尼浓度的方法诱导耐药细胞的产生,厄洛替尼的初始浓度为 $1.0\text{ }\mu\text{mol/L}$,体外连续培养40周后,耐药株稳定生长于终浓度 $187.3\text{ }\mu\text{mol/L}$ 厄洛替尼。在不含厄洛替尼的培养基中培养8周后耐药性仍维持稳定,将该耐药细胞系命名为PC-9/ER。

1.3 CCK8 法检测细胞增殖及耐药情况

CCK8法测定不同浓度厄洛替尼对肺腺癌细胞生长抑制作用:取对数生长期的细胞接种于96孔培养板内,24 h后每孔分别加入含不同浓度的厄洛替尼,培养48 h后向每孔加入10 μL CCK-8溶液,继续培养箱孵育2 h后用酶标仪测定在450 nm处吸光度,分析结果,结果以存活率表示。按下列公式计算肿瘤细胞存活率:肿瘤细胞存活率=(加药

细胞OD值-空白对照OD值)/(对照细胞OD值-空白对照OD值) $\times 100\%$ 。每一项实验至少重复3次, 求出细胞存活率的平均值。绘制药物浓度-细胞存活率曲线, 耐药指数=耐药细胞株厄洛替尼药物IC₅₀/亲代细胞株厄洛替尼药物IC₅₀。

1.4 细胞生长曲线的绘制

将对数生长期的细胞经胰蛋白酶消化后制成 2×10^4 /mL的单细胞悬液, 分别接种于24孔板, 1 mL/孔, 接种后第1, 3, 5, 7天计数细胞, 每次各计数3孔, 求出其平均值, 绘制细胞生长曲线。按Patterson公式计算细胞在对数生长期的倍增时间: $T_d = T \lg 2 / \lg (N_T / N_0)$, T_d 为倍增时间(h), T 为细胞数由 N_0 增至 N_T 所用的时间, N_0 为接种时的细胞数, N_T 为培养T小时后的细胞数。

1.5 细胞周期分析

PC-9及PC-9/ER细胞培养24 h, 弃去RPMI-1640完全培养基, PBS洗涤; 胰酶消化, 收集细胞于离心管中, 预冷PBS洗2次, 弃PBS; 加入1 mL预冷70%乙醇, 轻轻吹匀细胞, 4 ℃固定24 h; $1\ 000\ g \times 5\ min$ 离心弃上清, PBS洗涤一次; 加入0.5 mL碘化丙啶染色, 37 ℃避光静置30 min, 流式细胞仪488 nm处检测红色荧光, 分析结果。

1.6 Western Blot 分析细胞中 p-IGF1R、p-EGFR、AKT、MEK 及 p-AKT、p-MEK 的表达情况

首先蛋白提取及BCA法蛋白浓度测定: 六孔板中加入含PMSF的RIPA细胞裂解液, 冰上充分裂

解, 4 ℃ $13\ 000\ rpm$ 离心10 min, 取上清即为细胞总蛋白。根据BCA试剂盒操作说明测蛋白浓度。Western Blot主要步骤包括洗板 \rightarrow 制胶 \rightarrow 电泳 \rightarrow 转膜 \rightarrow 封闭 \rightarrow 孵一抗 \rightarrow 孵二抗 \rightarrow 显像。

1.7 统计学处理

所有计量资料以均数 \pm 标准差表示, 样本均数间的比较用 t 检验或方差分析, 方差分析先进行方差齐性检验, 方差相等时采用方差分析; 方差不齐时采用Games-Howell检验。以GraphPad Prism 5.0统计绘图软件处理、分析数据、绘制图形, 以SPSS 17.0统计软件求出 P 值, 以 $P < 0.05$ 表示差异有显著性。

2 结果

2.1 形态学改变

倒置光学显微镜下可见, 亲代细胞生长良好, 形态规则, 大小一致, 透光性好; 在诱导耐药的过程中, 其形态出现不同程度变化, 形态各异, 大小不一, 透光性减弱(图1)。

2.2 PC-9/ER 耐药株的建立及其耐药指数

CCK8法测出PC-9的厄洛替尼药物IC₅₀为 $2.43\ \mu\text{mol/L}$, 而PC-9/ER的厄洛替尼药物IC₅₀为 $175.7\ \mu\text{mol/L}$ ($P=0.000$), PC-9/ER细胞的耐药指数是72.3。PC-9的PPP IC₅₀为 $5.7\ \mu\text{mol/L}$, PC-9/ER的PPP IC₅₀为 $8.8\ \mu\text{mol/L}$ 。两细胞的生长曲线见图2。

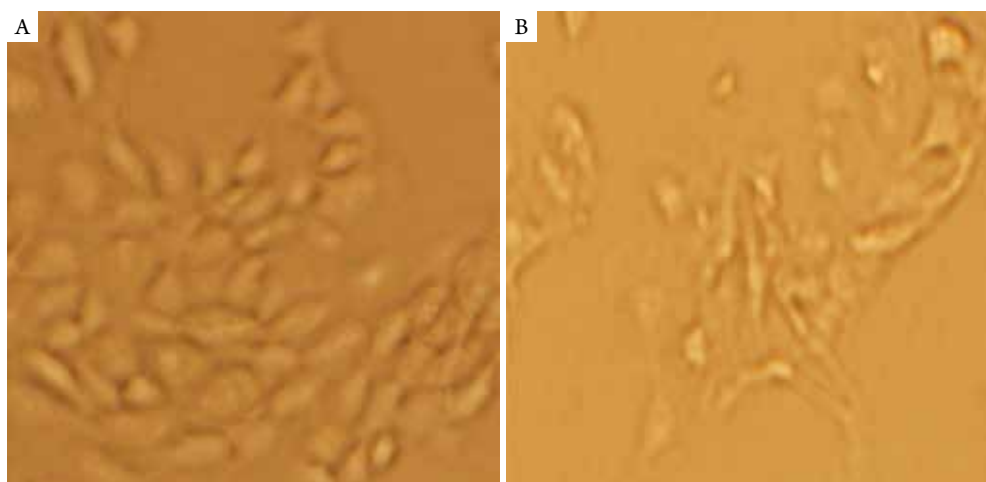


图1 亲代和耐药细胞株的细胞形态图($\times 200$)

Figure 1 Cell morphology diagram of parental and resistant cell line ($\times 200$)

A: PC-9; B: PC-9/ER.

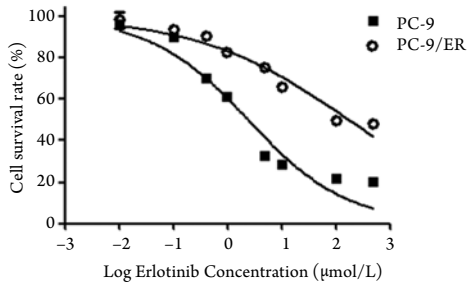


图2 PC-9和PC-9/ER的厄洛替尼药物浓度-细胞存活率曲线
Figure 2 Drug concentration-cell survival rate curve of PC-9 and PC-9/ER

2.3 细胞生长曲线及肿瘤倍增时间

细胞生长曲线显示, 两种细胞增殖存在一定差异。PC-9/ER细胞生长较亲代细胞慢, 其细胞倍增时间为36.9 h, 与亲代32.9 h相比有延长 ($P=0.003$)。两细胞的存活曲线见图3。

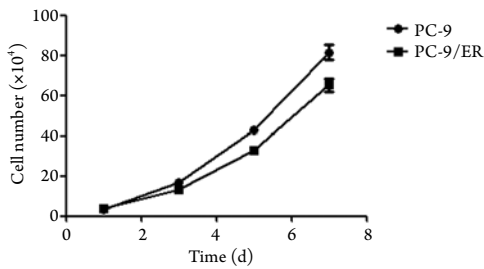


图3 PC-9和PC-9/ER细胞的存活曲线
Figure 3 Survival curve of PC-9 and PC-9/ER

2.4 细胞周期分析

如图4及表1显示, 与PC-9相比, PC-9/ER细胞的G₁期细胞明显增多($P=0.001$), 而S期细胞则明显下降($P=0.015$), G₂期无明显变化($P=0.142$)。

2.5 PC-9 和 PC-9/ER 细胞中 p-EGFR 及 p-IGF1R 的表达

Western Blot及表达半定量分析图见图5A、B, 结果表明, PC-9/ER细胞中p-IGF1R表达比亲代细胞明显增多($P=0.016$), 而p-EGFR无明显变化($P=0.152$)。

2.6 厄洛替尼单独或联合 PPP 作用于细胞后的细胞增殖情况

PPP(最佳浓度5 µmol/L)单独或联合厄洛替尼(最佳浓度150 µmol/L)作用于细胞后, 48 h后采用CCK-8法分析各组细胞增殖的变化。如图6所示, 厄洛替尼联合PPP组PC-9/ER细胞存活率明显较其他各组低, 差别有统计学意义($P<0.05$)。

2.7 厄洛替尼单独或联合 PPP 作用于 PC-9/ER 后细胞中 Akt、ERK 及 p-Akt、p-ERK 的表达水平

Western Blot结果显示(见图7), PPP单独作用于PC-9/ER细胞, 其p-Akt及p-ERK蛋白表达水平下降较厄洛替尼单独作用明显, 当两者联合作用时抑制作用更为明显, PC-9/ER细胞的p-Akt及p-ERK蛋白表达水平较其他三组明显下降。而Akt及ERK在各组无明显变化。

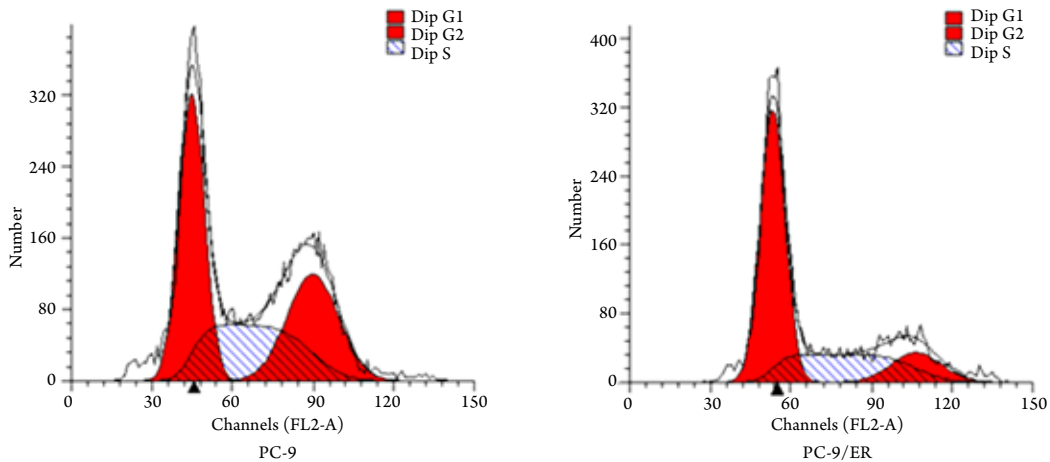


图4 PC-9及PC-9/ER的细胞周期中各时相分布的差异
Figure 4 Cell cycle differentiation between PC-9 and PC-9/ER

表1 PC-9及PC-9/ER的细胞周期中各时相分布

Table 1 Cell cycle differentiation between PC-9 and PC-9/ER

| 变量 | G1 | S | G2 |
|---------|---------------------------|--------------------------|---------------------------|
| PC-9 | 43.88 ± 3.22 | 31.78 ± 1.40 | 22.90 ± 0.34 |
| PC-9/ER | 58.88 ± 0.60 ^a | 27.3 ± 1.26 ^b | 21.02 ± 1.76 ^c |

^a与PC-9组相比P=0.001; ^b与PC-9组相比P=0.015; ^c与PC-9组相比P=0.142。

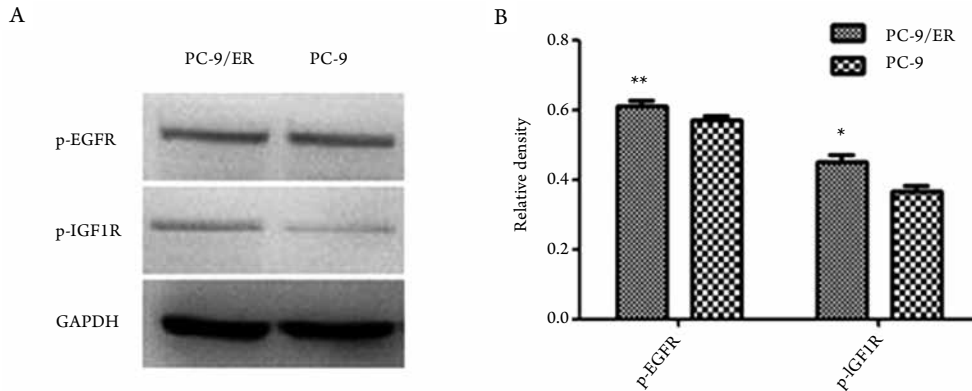


图5 PC-9和PC-9/ER细胞中p-EGFR、p-IGF1R蛋白表达水平

Figure 5 Expression of p-EGFR、p-IGF1R in PC-9 and PC-9/ER

A: Western blot analysis of the expression of p-EGFR and p-IGF1R; B: Semi-quantitative analysis of the expression of p-EGFR and p-IGF1R protein. *Compare to PC-9 group, P=0.016; **Compare to PC-9 group, P=0.152.

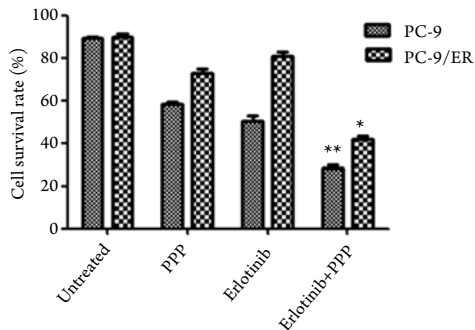


图6 不同组别PC-9和PC-9/ER细胞存活率

Figure 6 Cell survival rate of PC-9 and PC-9/ER in different groups

*Compare to other groups, P<0.05; **Compare to other groups, P<0.05.

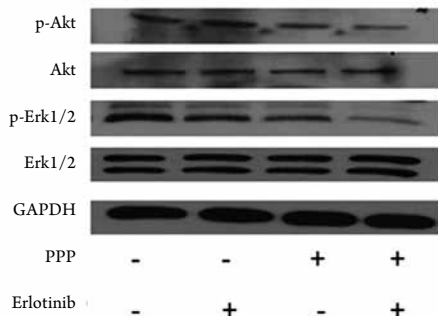


图7 PC-9/ER细胞中Akt、ERK、p-Akt及p-ERK蛋白表达水平

Figure 7 Expression of Akt, ERK, p-Akt and p-ERK in different groups

3 讨论

肺癌是目前对人类健康与生命构成威胁最大的恶性肿瘤。肺癌中非小细胞肺癌约占85%，靶向EGFR药物如吉非替尼、厄洛替尼及西妥昔单抗等在非小细胞肺癌治疗中非常成功。对于EGFR突变的非小细胞肺癌患者来说，更能从吉非替尼、厄洛替尼等获益。但是研究显示50%的肺腺癌患者经过EGFR-TKI治疗有效6-12个月后出现获得性耐药。目前研究显示，EGFR获得性耐药的原因有很多，主要概括为：1)EGFR基因突变或靶点缺失，常常与第二位点T790M突变相关；2)Met扩增；3)胞内EGFR下游信号蛋白激活；4)绕开EGFR通路的其他TK受体的活化，如IGF1R、VEGFR、PDGFR等；5)肿瘤诱导的血管生成。其中有部分耐药机制尚未被完全阐明。因此有必要针对这些耐药原因寻找突破，阐明其机制，并积极寻找新的分子靶向治疗药物来阻止或延迟其耐药^[4]。体外诱导构建肺癌耐药细胞株是目前研究耐药比较可靠可行的一种方法。本研究选用人肺腺癌细胞株PC-9，构建厄洛替尼耐药株。PC-9为EGFR19外显子突变型，无MET基因扩增或EGFR20外显子突变(T790M)，而且对厄洛替尼敏感，因此可以在一定程度上模拟厄洛替尼继发性耐药的分子

作用过程, 为耐药细胞株的建立提供理论依据。首先测定细胞对厄洛替尼的最低耐受剂量, 选取活性好, 生长旺盛的细胞进行药物诱导, 待被诱导的细胞损伤恢复, 生长旺盛的时候再进行浓度递增。采用CCK8法测药物IC₅₀, PC-9的厄洛替尼药物IC₅₀为2.43 μmol/L, 而PC-9/ER的厄洛替尼药物IC₅₀为175.7 μmol/L, PC-9/ER细胞的耐药指数是亲代PC-9细胞的72.3倍。PC-9/ER的耐药性非常稳定, 经无厄洛替尼的培养基中连续培养8周后, 耐药倍数仍保持不变。细胞增殖实验结果显示, PC-9/ER细胞生长较亲代细胞慢, 其倍增时间为36.9 h, 与亲代32.9 h相比也有延长。细胞周期结果显示PC-9/ER细胞的G₁期细胞明显增多($P=0.001$), 而S期细胞则明显下降($P=0.015$), G₂期无明显变化($P=0.142$), 说明PC-9/ER细胞的DNA合成减慢, 增殖和分裂低于PC-9。以上结果表明, 在厄洛替尼长期诱导下, PC-9/ER产生了显著的厄洛替尼耐药性, 而且在细胞特性方面也与亲本细胞有一定差异, 表明已经成功建立PC-9/ER耐药株。

本研究在成功构建PC-9/ER耐药株后, 进一步检测亲代及耐药株细胞中p-EGFR及p-IGF1R的表达。Western Blot结果表明, PC-9/ER细胞中p-IGF1R表达比亲代细胞明显增多, 而p-EGFR无明显变化。表明耐药株中IGF1R磷酸化水平增加可能和耐药相关。

IGF1R与EGFR一样, 属于受体酪氨酸激酶(RTK)成员, 目前研究显示已在许多恶性肿瘤比如乳腺癌、肝癌、大肠癌、前列腺癌、肺癌等组织中均表达上调, 与肿瘤的恶性转化、增殖、浸润、转移系密切, 还能与其他细胞因子相互作用促进肿瘤的发展^[5-6]。本研究选用IGF1R的小分子酪氨酸激酶抑制剂PPP进行下一步研究。PPP是口服高活性抑制剂, 研究发现能增加肺癌细胞放疗敏感性, II期临床试验表明其联合化疗较单独化疗病人的生存期显著延长, 其中78%的鳞癌及57%的腺癌患者从中获益。PPP现已进入III期临床试验。我们已经成功构建厄洛替尼耐药人肺腺癌PC-9/ER细胞模型, 进一步观察厄洛替尼和PPP单独或联合处理亲代及PC-9/ER细胞后, 对细胞增殖的影响以及对信号通路蛋白表达的抑制作用。结果表明与单药组相比, 厄洛替尼联合PPP组PC-9/ER细胞存活率明显较其他各组低, 差别有统计学意义($P<0.05$)。Western Blot结果显示, 厄洛替尼和PPP联合作用时, PC-9/ER细胞中EGFR下游基因

p-Akt及p-ERK蛋白表达水平明显下降, 抑制作用非常明显, 单用PPP或厄洛替尼无明显抑制作用。而Akt及ERK在各组无明显变化; 表明厄洛替尼与PPP联用能有效抑制Akt的激活, 提示IGF1R信号通路影响Akt磷酸化在耐药细胞中可能发挥更为重要的作用, IGF1R抑制剂PPP可能是通过间接抑制下游靶基因磷酸化而影响细胞增殖。研究发现在EGFR-TKI原发性耐药肺癌细胞株H1650中, IGF1R小分子酪氨酸激酶抑制剂α-IR3及AG1024能增加吉非替尼抗肿瘤细胞增殖及促凋亡作用, 并能下调磷酸化Akt, 提示其耐药可能和Akt的持续活化有关, IGF1R小分子酪氨酸激酶抑制剂可增加耐药细胞对吉非替尼的敏感性^[7-8], 和本研究结果一致。

EGFR-TKI获得性耐药仍然是目前的主要临床问题, 耐药机制的阐明有利于临床用药。其中IGF1R通路对下游基因的活化可能是目前临床厄洛替尼耐药的一个重要原因^[9], 抑制IGF1R信号通路可能阻止或延迟厄洛替尼耐药的产生。总之, EGFR-TKI耐药原因很多, 拮抗EGFR-TKI耐药必须从多途径、多层次研究入手, 这也将是今后研究的一个重要方向。

参考文献

1. Sachdev D, Zhang X, Matise I, Gaillard-Kelly M, et al. The type I insulin-like growth factor receptor regulates cancer metastasis independently of primary tumor growth by promoting invasion and survival[J]. *Oncogene*, 2010, 29(2): 251-262.
2. Bianconi F, Baldelli E, Ludovini V, et al. Computational model of EGFR and IGF1R pathways in lung cancer: a Systems Biology approach for Translational Oncology[J]. *Biotechnol Adv*, 2012, 30(1): 142-153.
3. Murakami A, Takahashi F, Nurwidya F, et al. Hypoxia increases gefitinib-resistant lung cancer stem cells through the activation of insulin-like growth factor 1 receptor[J]. *PLoS One*, 2014, 9(1): e86459.
4. Weickhardt A, Doebele R, Oton A, et al. A phase I/II study of erlotinib in combination with the anti-insulin-like growth factor-1 receptor monoclonal antibody IMC-A12 (cixutumumab) in patients with advanced non-small cell lung cancer[J]. *J Thorac Oncol*, 2012, 7(2): 419-426.
5. Spiliotaki M, Markomanolaki H, Mela M, et al. Targeting the insulin-like growth factor I receptor inhibits proliferation and VEGF production of non-small cell lung cancer cells and enhances paclitaxel-mediated anti-tumor effect[J]. *Lung Cancer*, 2011, 73(2): 158-165.

6. Tognon CE, Sorensen PH. Targeting the insulin-like growth factor 1 receptor (IGF1R) signaling pathway for cancer therapy[J]. Expert Opin Ther Targets, 2012, 16(1): 33-48.
7. Gately K, Forde L, Cuffe S, et al. High coexpression of both EGFR and IGF1R correlates with poor patient prognosis in resected non-small-cell lung cancer[J]. Clin Lung Cancer, 2014, 15(1): 58-66.
8. Chen R, Sweet-Cordero EA. Two is better than one: combining IGF1R and MEK blockade as a promising novel treatment strategy against KRAS-mutant lung cancer[J]. Cancer Discov, 2013, 3(5): 491-493.
9. 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.

本文引用: 钱静, 陈不尤, 刘贤称, 顾红梅, 姚宁华. 人肺腺癌厄洛替尼耐药细胞系PC-9/ER的建立及其特性[J]. 临床与病理杂志, 2015, 35(6): 1080-1086. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2015.06.041

Cite this article as: QIAN Jing, CHEN Buyou, LIU Xiancheng, GU Hongmei, YAO Ninghua. Establishment and characterization of a erlotinib—drug resistant variant of human lung adenocarcinoma cell line PC-9/ER[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2015, 35(6): 1080-1086. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2015.06.041

本刊常用词汇英文缩写表 (按英文字母排序)

从 2012 年第 1 期开始, 本刊对大家较熟悉的以下常用词汇, 允许直接使用缩写, 即首次出现时可不标注中文。

| | | | | | |
|--------------------|-----------------|------------------|--------------|-------------------|-------------------|
| ABC 法 | 抗生物素蛋白-生物素酶复合物法 | FN | 纤连蛋白 | NF-κB | 核因子-κB |
| ACh | 乙酰胆碱 | GFP | 绿色荧光蛋白 | NK 细胞 | 自然杀伤细胞 |
| AIDS | 获得性免疫缺陷综合征 | GSH | 谷胱甘肽 | NO | 一氧化氮 |
| ALT | 丙氨酸转氨酶 | HAV | 甲型肝炎病毒 | NOS | 一氧化氮合酶 |
| AngII | 血管紧张素 II | Hb | 血红蛋白 | NS | 生理氯化钠溶液 |
| APTT | 活化部分凝血活酶时间 | HBcAb | 乙型肝炎病毒核心抗体 | PaCO ₂ | 动脉血二氧化碳分压 |
| AST | 天冬氨酸氨基转移酶 | HBcAg | 乙型肝炎病毒核心抗原 | PaO ₂ | 动脉血氧分压 |
| ATP | 三磷酸腺苷 | HBeAb | 乙型肝炎病毒 e 抗体 | PBS | 磷酸盐缓冲液 |
| bFGF | 碱性成纤维细胞转化生长因子 | HBeAg | 乙型肝炎病毒 e 抗原 | PCR | 聚合酶链反应 |
| BMI | 体质量指数 | HBsAb | 乙型肝炎病毒表面抗体 | PI3K | 磷脂酰肌醇 3 激酶 |
| BP | 血压 | HBsAg | 乙型肝炎病毒表面抗原 | PLT | 血小板 |
| BSA | 牛血清白蛋白 | HBV | 乙型肝炎病毒 | PT | 凝血酶原时间 |
| BUN | 尿素氮 | HCG | 人绒毛膜促性腺激素 | RBC | 红细胞 |
| BUN | 血尿素氮 | HCV | 丙型肝炎病毒 | RNA | 核糖核酸 |
| CCr | 内生肌酐清除率 | HDL-C | 高密度脂蛋白胆固醇 | ROS | 活性氧 |
| CCU | 心脏监护病房 | HE | 苏木精-伊红染色 | RT-PCR | 反转录-聚合酶链反应 |
| COX-2 | 环氧化酶-2 | HGF | 肝细胞生长因子 | SABC 法 | 链霉抗生物素蛋白-生物素酶复合物法 |
| Cr | 肌酐 | HIV | 人类免疫缺陷病毒 | SARS | 严重急性呼吸综合征 |
| CRP | C-反应蛋白 | HRP | 辣根过氧化物酶 | SCr | 血肌酐 |
| CT | 计算机 X 线断层照相技术 | HSP | 热休克蛋白 | SO ₂ | 血氧饱和度 |
| CV | 变异系数 | IC ₅₀ | 半数抑制浓度 | SOD | 超氧化物歧化酶 |
| ddH ₂ O | 双蒸水 | ICAM | 细胞间黏附分子 | SP 法 | 标记的链霉抗生物素蛋白-生物素法 |
| DMSO | 二甲基亚砷 | ICU | 重症监护病房 | STAT3 | 信号转导和转录激活因子 3 |
| DNA | 脱氧核糖核酸 | IFN | 干扰素 | Tbil | 总胆红素 |
| ECG | 心电图 | IL | 白细胞介素 | TC | 总胆固醇 |
| ECL | 增强化学发光法 | iNOS | 诱导型一氧化氮合酶 | TG | 三酰甘油 |
| ECM | 细胞外基质 | IPG | 固相 pH 梯度 | TGF | 转化生长因子 |
| EDTA | 乙二胺四乙酸 | JNK | 氨基末端激酶 | Th | 辅助性 T 细胞 |
| EEG | 脑电图 | LDL-C | 低密度脂蛋白胆固醇 | TLRs | Toll 样受体 |
| EGF | 表皮生长因子 | LOH | 杂合性缺失 | TNF | 肿瘤坏死因子 |
| ELISA | 酶联免疫吸附测定 | LPS | 内毒素/脂多糖 | TT | 凝血酶时间 |
| eNOS | 内皮型一氧化氮合酶 | MAPK | 丝裂原活化蛋白激酶 | TUNEL | 原位末端标记法 |
| ERK | 细胞外调节蛋白激酶 | MDA | 丙二醛 | VEGF | 血管内皮生长因子 |
| ESR | 红细胞沉降率 | MMP | 基质金属蛋白酶 | VLDL-C | 极低密度脂蛋白胆固醇 |
| FBS | 胎牛血清 | MRI | 磁共振成像 | vWF | 血管性血友病因子 |
| FDA | 美国食品药品监督管理局 | MIT | 四甲基偶氮唑盐微量酶反应 | WBC | 白细胞 |
| FLTC | 异硫氰酸荧光素 | NADPH | 烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 | WHO | 世界卫生组织 |