

## · 论 著 ·

## 胰腺癌细胞中 TRPV1 受体参与 EGFR 介导的细胞功能研究

黄瑾<sup>1,2</sup>, 刘景雪<sup>1</sup>, 曾颖<sup>2</sup>, 袁芳<sup>2</sup> (1. 上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院药剂科, 上海 200437; 2. 上海市浦东新区人民医院药剂科, 上海 201200)

**[摘要]** **目的** 研究 TRPV1 受体的表达变化对表皮生长因子受体(EGFR)蛋白表达的调控作用, 及其对相关细胞功能的影响。**方法** 利用过表达技术和 siRNA 技术研究 TRPV1 表达变化对 EGFR 蛋白表达的影响, 用 CCK-8 实验检测细胞的增殖, 并用 Real-time PCR 实验对功能相关的癌基因 Akt2 和 K-ras 的表达进行检测。**结果** 在胰腺癌细胞中 TRPV1 过表达或是受激动剂激活后, EGFR 的蛋白含量下调; 反之, 干扰 TRPV1 表达会使 EGFR 的蛋白表达增加; 过表达 TRPV1 的胰腺癌细胞其增殖速率减缓; 过表达 TRPV1 的胰腺癌细胞中原癌基因 Akt2 和 K-ras 的表达明显受到抑制, 反之则激活其表达。**结论** 胰腺癌细胞中 TRPV1 的表达调控了 EGFR 的蛋白含量, 并对与其功能密切相关的细胞增殖和癌基因表达也有调节作用。

**[关键词]** 胰腺癌细胞; TRPV1; 表皮生长因子受体; 细胞增殖

**[中图分类号]** R735.9 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2018)02-0126-05

**[DOI]** 10.3969/j.issn.1006-0111.2018.02.007

## Transient receptor potential type vanilloid 1 regulates EGFR related functions in pancreatic cancer cells

HUANG Jin<sup>1,2</sup>, LIU Jingxue<sup>1</sup>, ZENG Ying<sup>2</sup>, YUAN Fang<sup>2</sup> (1. Department Pharmacy, Yueyang Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western medicine, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201200, China; 2. Department Pharmacy, Pudong New Area People's Hospital, Shanghai 200437, China)

**[Abstract]** **Objective** To evaluate the regulation of the TRPV1 receptor on the expression of EGFR protein and the effects on related cell functions. **Methods** Human pancreatic cancer cells PANC-1 were cultured and treated by over-expression and siRNA. Cell proliferations were detected by CCK-8 experiment. RT-PCR test was used to detect the expression of oncogenes Akt2 and K-ras. **Results** EGFR protein was down-regulated by TRPV1 over-expression or by agonist activation in pancreatic cancer cells. EGFR protein was increased by the interference of TRPV1 expression. The proliferation rate of pancreatic cancer cells was decreased and Akt2, K-ras were significantly inhibited by TRPV1 over-expressing. **Conclusion** The expression of TRPV1 in pancreatic cancer cells regulated the EGFR protein content. The cell proliferation and oncogene expression were inhibited by TRPV1 over-expressing.

**[Key words]** transient receptor potential vanilloid 1; EGFR; pancreatic cancer cells; cell proliferation

胰腺癌(pancreatic cancer, PC)是消化系统恶性程度最高的肿瘤之一, 它的病死率正呈快速上升趋势<sup>[1,2]</sup>。胰腺癌发病迅速, 初期症状不明显, 并且对放疗和化疗均不敏感, 容易发生转移, 因此很难得到有效的治疗<sup>[3]</sup>。对胰腺癌发生发展过程中的分子生物学和遗传学进行深入研究是极为迫切的, 它有助于开发出新的、有效的可早期发现、预防和治疗

PC的手段。

表皮生长因子受体(EGFR)是具有酪氨酸激酶活性的细胞膜表面受体, 它在许多肿瘤细胞内呈过表达, 在正常细胞内其表达量很低。EGFR 及其配体的过度表达对肿瘤细胞的生存、增殖、血管生成、迁移、入侵及转移等起重要作用。

TRPV1(transient receptor potential vanilloid 1)是 TRP 家族成员中的明星分子。TRPV1 通道蛋白可被多种外源或内源性介质敏化或激活, 感受热、痛等伤害性刺激, 参与疼痛感觉传递。除神经细胞外, TRPV1 还在非神经元细胞上表达, 如角质形成细胞、泌尿道细胞、平滑肌细胞、内皮细胞等, 与细

**[基金项目]** 上海市卫生和计划生育委员会科研课题资助项目(201440461), 浦东新区卫生系统学科带头人培养计划(PWRd2014-11)

**[作者简介]** 黄瑾, 副主任药师, 研究方向: 中药活性成分的作用机制研究, Email: john70550@163.com

胞分化、炎症介质释放等生理病理过程密切相关。TRPV1 是一个相对非特异性的阳离子通道,通过介导细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  浓度改变,进而激活一系列细胞内信号,参与多种细胞内生理病理过程<sup>[4]</sup>。TRP 通道蛋白是生物信号转导机制研究方面的热点之一。一些针对缓解神经病理性疼痛、炎症性疼痛和急性胰腺炎等内脏疼痛的 TRPV1 拮抗剂已经进入临床研究阶段<sup>[5,6]</sup>。

越来越多的证据表明,TRP 离子通道与肿瘤的发生存在密切关系<sup>[7]</sup>。研究发现,TRPV1 参与肿瘤细胞增殖、凋亡、新生血管形成、迁移和肿瘤的浸润。胰腺组织和细胞中 TRPV1 可通过多条途径被激活,不仅对胰腺的炎症反应起促进作用,而且对于胰腺疼痛和胰腺肿瘤的发生发展具有重要意义<sup>[8]</sup>。与肝癌、膀胱癌<sup>[9]</sup>、皮肤癌、乳腺癌<sup>[10]</sup>等类似,在胰腺癌中也发现 TRPV1 有表达<sup>[11,12]</sup>。有研究表明 TRPV1 活化后通过与 EGFR 结合,可导致与肿瘤发生发展关系密切的 EGFR 内在化降解<sup>[13]</sup>。这些研究结果都提示,TRPV1 是一个非常重要的标志物,在肿瘤的发生发展中具有重要作用。

本文主要探讨了胰腺癌细胞中 TRPV1 的表达变化对 EGFR 受体的蛋白含量的影响,并对细胞增殖和相关原癌基因的表达调控进行了研究,期望为胰腺癌治疗药物的设计提供新的思路和实验依据。

## 1 材料与方法

### 1.1 细胞株与载体

人胰腺癌细胞株 PANC-1 购自中科院上海细胞所,用含 10% 胎牛血清的高糖 DMEM 培养基常规传代培养。pcDNA3.1-TRPV1 载体由第二军医大学药学院生化药理学实验室代管并保存。

### 1.2 试剂与仪器

DMEM 培养基购自 Gibco 公司,胎牛血清购自 Hyclone 公司。小干扰 RNA 和 Real-time PCR 实验用引物均由上海吉玛制药技术有限公司设计并合成。TRPV1 抗体(Sigma 公司),EGFR 抗体(Abcam 公司,ab2430);Fugene 6 转染试剂(Promega 公司);辣椒素(capsaicin, CAP, Sigma-Aldrich 公司)。

### 1.3 设计并合成 TRPV1 的 siRNA

分析 TRPV1 的基因片段,设计并合成的 3 对 RNAi 小片段,用于干扰下调 TRPV1 受体的表达。TRPV1-homo-1768: 5'-GUGGCUUCCAUGGUAUUCUTT-3', 5'-AGAAUACCAUGGAAGCCACATT-3'; TRPV1-homo-1802: 5'-GGACCAACAUG-

CUCUACUATT-3', 5'-UAGUAGAGCAUGUUG-GUCCTT-3'; TRPV1-homo-2100: 5'-GGAGUUCACUGAGAACUAUTT-3', 5'-AUAGUUCUCAGUGAACUCCTT-3'。同时合成阴性对照 siRNA oligos。

### 1.4 Western blot 检测 TRPV1 的表达水平对 EGFR 的影响

PANC-1 细胞培养至对数生长期,以  $2 \times 10^5$  /孔的密度铺入 6 孔板,培养过夜。用本室构建的 pcDNA3.1-TRPV1 载体转染,同时设立空载体对照 Mock 组。转染 48 h 后,收集细胞蛋白,用 western blot 实验检测 TRPV1 和 EGFR 表达水平。同样培养分组后的 PANC-1 细胞,按 Lipofectamine™ 2000 的操作手册进行小干扰 RNA 的转染。将 3  $\mu\text{l}$  的 siRNA (20  $\mu\text{mol/L}$ ) 和 6  $\mu\text{l}$  的转染试剂分别用 250  $\mu\text{l}$  无血清培养基稀释,将前者加入至后者稀释液中,轻轻混匀,室温静置 20 min。再加入细胞培养液中,与细胞共孵育 6 h,然后换液为含 10% 胎牛血清的培养基继续培养。48 h 后收集细胞蛋白,进行 Western blot 实验。对离心后的细胞裂解液进行蛋白定量;定量吸取蛋白上清液,加入  $5 \times$  蛋白缓冲液,水浴煮沸 5 min 后,每个样品取 35  $\mu\text{l}$  进行 12% 十二烷基磺酸钠(SDS)-聚丙烯酰胺凝胶电泳中分离,然后电转至硝酸纤维素膜上,5% 脱脂奶粉封闭 2 h;加入 1:1 000 稀释的 TRPV1、EGFR 和 GAPDH 抗体,37  $^{\circ}\text{C}$  孵育 2 h, PBST 洗涤 3 次,最后加入 1:3 000 稀释的二抗,37  $^{\circ}\text{C}$  孵育 1 h, PBST 洗涤 3 次。通过 Odyssey 检测细胞内相应蛋白的表达水平。

### 1.5 CCK-8 法检测细胞增殖

将转染了 pcDNA3.1-TRPV1 和空白对照载体 48 h 后的 PANC-1 细胞,计数以  $2 \times 10^4$  /孔铺于 96 孔板,孵育过夜;分别在 24、48、72 h 后吸去原培养液,每孔加 100  $\mu\text{l}$  含 10% CCK-8 的培养液,继续孵育 1 h,用酶标仪测定其在 450 nm 处的吸光度。

### 1.6 PANC-1 细胞中 Akt2 和 K-ras 原癌基因的表达变化

PANC-1 细胞培养至对数生长期,以  $2 \times 10^5$  /孔的密度铺入 12 孔细胞培养板,培养过夜。用本室构建的 pcDNA3.1-TRPV1 载体转染 PANC-1 细胞。转染 24 h 后,用 Trizol 法提取细胞总 RNA。每个样品取 5  $\mu\text{g}$  总 RNA 进行反转录,  $-70^{\circ}\text{C}$  冰箱保存备用。同时,用设计并合成的 3 对 RNAi 小片段转染 PANC-1 细胞,与上述操作方法相似,提取总 RNA 并反转录后备用。合成用于 Real-time PCR

实验的引物, K-ras: Sense, 5'-GACTCTGAAGAT-GTACCTATGGTCCTA-3', antisense, 5'-CAT-CATCAACACCCTGTCTTGTGTC-3'; Akt2: Sense, 5'-CCCCCTTAAACAACCTTCTCCG-3', antisense, 5'-CATCCACTCCTCCCTCTCGTC-3'。并以 GAPDH 作为内参, 其引物为: Sense, 5'-GCACCGTCAAGGCT-GAGAAC-3', antisense, 5'-GCCTTCTCCATGGTG-GTGAA-3'。Real-time PCR 实验条件设置如下: 50 °C :2 min, 95 °C :10 min; 95 °C :15 s, 60 °C :1 min, 40 个循环。样品的半定量比较按以下公式计算:

$$\Delta Ct = \text{目的基因 Ct} - \text{GAPDH Ct}$$

### 1.7 统计学处理

用软件 SPSS18 进行独立样本 *t* 检验统计分析,

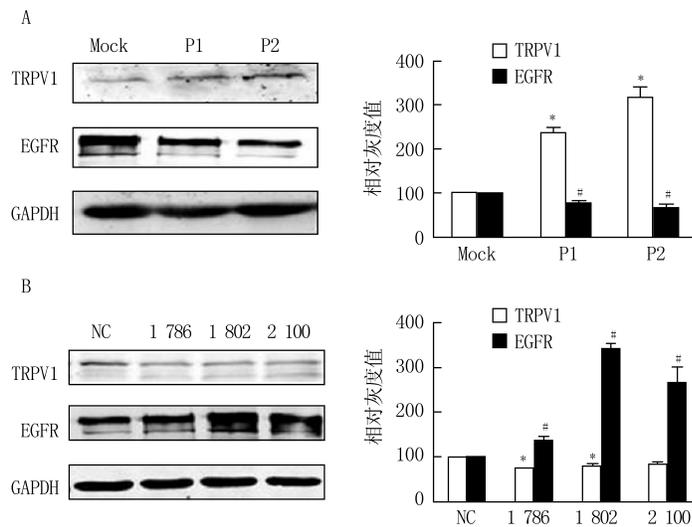


图1 胰腺癌细胞中 TRPV1 表达变化对 EGFR 的影响

\*  $P < 0.05$ , TRPV1 的表达量与对照组比较;

#  $P < 0.05$ , EGFR 的表达量与对照组比较

### 2.2 TRPV1 激动剂 CAP 对 TRPV1 和 EGFR 受体表达的影响

PANC-1 细胞培养至对数生长期, 以  $2 \times 10^5$  /孔的密度铺入 6 孔板, 培养过夜。细胞分别给予 0、1、3、9  $\mu\text{mol/L}$  CAP 刺激, 24 h 后抽提细胞总蛋白, 检测 CAP 对 TRPV1 和 EGFR 表达的影响。

结果发现, CAP 下调 TRPV1 的表达, 在一定浓度范围内呈剂量依赖性。同时, EGFR 受体的蛋白含量随着 TRPV1 表达的减少呈现出增加的趋势, 进一步表明 TRPV1 表达的变化影响了 EGFR 的蛋白含量(图 2)。

### 2.3 TRPV1 过表达对胰腺癌细胞增殖的影响

CCK-8 实验检测细胞增殖的结果表明, 与转染对照载体的 Mock 细胞相比, 过表达 TRPV1 受体的 PANC-1 细胞其增殖作用明显受到抑制

以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 胰腺癌细胞中 TRPV1 表达变化对 EGFR 的影响

实验结果表明, 转染 pcDNA3.1-TRPV1 载体的 PANC-1 细胞中 TRPV1 过表达, 同时 EGFR 受体的蛋白含量明显减少, 表示其蛋白表达量的条带灰度扫描结果有显著性差异 ( $P < 0.05$ ); 而在 TRPV1 表达受干扰的 PANC-1 细胞中检测到 EGFR 的含量明显增加(图 1), 其差异也有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。由此笔者推测 EGFR 受体的蛋白含量与 TRPV1 的表达量相关。

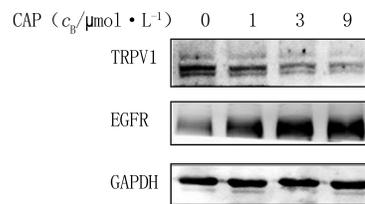


图2 TRPV1 激动剂 CAP 对 TRPV1 和 EGFR 表达的影响

(图 3), 在 48 和 72 h 后其差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。

### 2.4 TRPV1 表达变化对 Akt2 和 K-ras 原癌基因表达的影响

Akt2 和 K-ras 这 2 个原癌基因与肿瘤的发生发展密切相关, 它们被激活后会显著促进胰腺癌细胞的增殖。实验结果(图 4)表明, 过表达 TRPV1 受

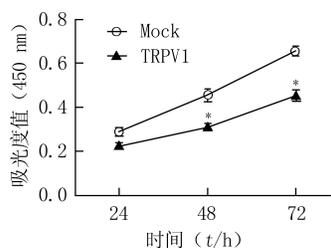
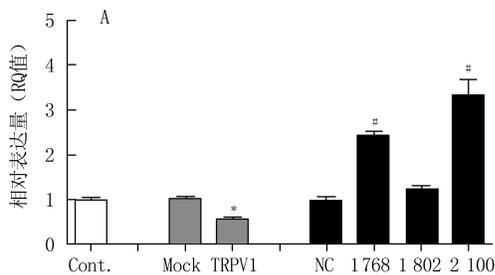


图3 TRPV1 过表达对胰腺癌细胞 PANC-1 增殖的影响  
\*  $P < 0.05$ , 与 Mock 组比较



体明显下调了 PANC-1 细胞中 Akt2 和 K-ras 癌基因的表达 ( $P < 0.05$ ), 反之干扰 TRPV1 表达, Akt2 和 K-ras 基因的表达明显增加 ( $P < 0.05$ )。

### 3 讨论

EGFR 广泛表达于上皮、间质和神经组织, 在正常组织中调控细胞的生长、分化等, 在发生异常的情况下可引起恶变。目前在多种类型的肿瘤组织中均可检测到 EGFR 的高表达, 胰腺癌中同样存在 EGFR 高表达。EGFR 受体参与调控肿瘤细胞的增殖、

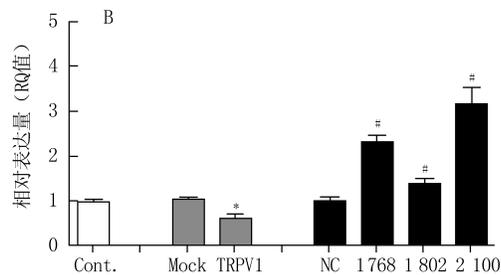


图4 TRPV1 表达变化对 Akt2(A)和 K-ras(B)原癌基因表达的影响  
\*  $P < 0.05$ , 与 Mock 组比较; #  $P < 0.05$ , 与 NC 组比较

转移及存活, 与肿瘤的发生发展密切相关。因此, EGFR 是重要的抗肿瘤治疗药物靶点, 但在以 EGFR 为靶点的治疗过程中也存在一定困难, 主要包括此类药物的毒副作用较多、易引起耐药、单用此类药物时疗效不理想等。因此, 围绕 EGFR 的研究工作一直是研究和设计抗肿瘤药物的热点。

有研究发现 TRPV1 受体与 EGFR 有一定的关联, 其具体的相互作用方式还有待进一步探讨。本研究结果发现, 胰腺癌细胞中 EGFR 的蛋白含量与 TRPV1 的表达变化密切相关; TRPV1 过表达或是受激动剂激活后, EGFR 的蛋白含量下调; 反之, 干扰 TRPV1 表达会使 EGFR 的蛋白表达增加; 过表达 TRPV1 的胰腺癌细胞其增殖速率减缓, 推测可能与 TRPV1 对 EGFR 的蛋白含量的调控有关。

此外, 过表达 TRPV1 的胰腺癌细胞中, 2 个重要的原癌基因 Akt2 和 K-ras 的表达明显受抑制, 而 TRPV1 表达受干扰时, Akt2 和 K-ras 的表达增加, 表明 TRPV1 的表达量对原癌基因的激活有一定的调控作用。Akt2 是 PI3K/Akt 信号转导通路中的重要因子, 具有癌基因的特点, 在乳腺癌、卵巢癌、胰腺癌等多种恶性肿瘤细胞的增殖、分化、凋亡以及侵袭和转移中发挥重要作用, 是肿瘤发生恶性生物学特征的必要基因, 能通过多种途径抑制细胞凋亡。另一个重要基因 K-ras, 其表达蛋白处于 EGFR 信号通路的下游, 在生理情况下介导细胞的增殖和分

化。TRPV1 对这 2 个原癌基因的调控作用可能与其对 EGFR 受体的调控有关。

综上, 本研究发现在胰腺癌细胞中 TRPV1 对 EGFR 受体有一定的调控作用, 并影响了细胞增殖和与其功能相关的癌基因的表达, 为进一步研发通过 TRPV1 途径以 EGFR 为靶点干预胰腺癌的小分子药物提供了研究基础。

### 【参考文献】

- [1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2017 [J]. CA Cancer J Clin, 2017, 67(1):7-30.
- [2] Miller KD, Siegel RL, Lin CC, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2016 [J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(4):271-289.
- [3] 王正航, 周军, 沈琳. 胰腺癌药物治疗的现状与困境 [J]. 中华肿瘤杂志, 2017, 39(9):712-716.
- [4] Voets T, Droogmans G, Wissenbach U, et al. The principle of temperature-dependent gating in cold- and heat-sensitive TRP channels [J]. Nature, 2004, 430(7001):748-754.
- [5] Kym PR, Kort ME, Hutchins CW. Analgesic potential of TRPV1 antagonists [J]. Biochem Pharmacol, 2009, 78(3):211-216.
- [6] Wong GY, Gavva NR. Therapeutic potential of vanilloid receptor TRPV1 agonists and antagonists as analgesics: Recent advances and setbacks [J]. Brain Res Rev, 2009, 60(1):267-277.
- [7] Prevarskaya N, Zhang L, Barritt G. TRP channels in cancer [J]. Biochim Biophys Acta, 2007, 1772(8):937-946.

- [8] Drewes AM, Krarup AL, Detlefsen S, *et al.* Pain in chronic pancreatitis: the role of neuropathic pain mechanisms [J]. *Gut*, 2008, 57(11):1616-1627.
- [9] Zheng L, Chen J, Ma Z, *et al.* Capsaicin enhances anti-proliferation efficacy of pirarubicin via activating TRPV1 and inhibiting PCNA nuclear translocation in 5637 cells [J]. *Mol Med Rep*, 2016, 13(1):881-887.
- [10] Wu TT, Peters AA, Tan PT, *et al.* Consequences of activating the calcium-permeable ion channel TRPV1 in breast cancer cells with regulated TRPV1 expression [J]. *Cell Calcium*, 2014, 56(2):59-67.
- [11] Miao X, Liu G, Xu X, *et al.* High expression of vanilloid receptor-1 is associated with better prognosis of patients with hepatocellular carcinoma [J]. *Cancer Genet Cytogenet*, 2008, 186(1):25-32.
- [12] Lazzeri M, Vannucchi MG, Spinelli M, *et al.* Transient receptor potential vanilloid type 1 (TRPV1) expression changes from normal urothelium to transitional cell carcinoma of human bladder [J]. *Eur Urol*, 2005, 48(4):691-698.
- [13] Bode AM, Cho YY, Zheng D, *et al.* Transient receptor potential type vanilloid 1 suppresses skin carcinogenesis [J]. *Cancer Res*, 2009, 69(3):905-913.

[收稿日期] 2017-12-01 [修回日期] 2018-01-04

[本文编辑] 李睿旻

(上接第 107 页)

- [27] Tarazona N, Gambardella V, Huerta M, *et al.* Personalised treatment in gastric cancer: myth or reality? [J]. *Curr Oncol Rep*, 2016, 18(7):41.
- [28] Park DJ, Thomas NJ, Yoon C, *et al.* Vascular endothelial growth factor a inhibition in gastric cancer [J]. *Gastric Cancer*, 2015, 18(1):33-42.
- [29] Van Cutsem E, de Haas S, Kang YK, *et al.* Bevacizumab in combination with chemotherapy as first-line therapy in advanced gastric cancer: a biomarker evaluation from the AVA-GAST randomized phase III trial [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(17):2119-2127.
- [30] Tong XZ, Wang F, Liang S, *et al.* Apatinib (YN968D1) enhances the efficacy of conventional chemotherapeutic drugs in side population cells and ABCB1-overexpressing leukemia cells [J]. *Biochem Pharmacol*, 2012, 83(5):586-597.
- [31] Mi YJ, Liang YJ, Huang HB, *et al.* Apatinib (YN968D1) reverses multidrug resistance by inhibiting the efflux function of multiple ATP-binding cassette transporters [J]. *Cancer Res*, 2010, 70(20):7981-7991.
- [32] Ding J, Chen X, Gao Z, *et al.* Metabolism and pharmacokinetics of novel selective vascular endothelial growth factor receptor-2 inhibitor apatinib in humans [J]. *Drug Metab Dispos*, 2013, 41(6):1195-1210.
- [33] Li J, Zhao X, Chen L, *et al.* Safety and pharmacokinetics of novel selective vascular endothelial growth factor receptor-2 inhibitor YN968D1 in patients with advanced malignancies [J]. *BMC Cancer*, 2010, 10:529.
- [34] Lin D, Wang Z, Li J, *et al.* The effect of apatinib on the metabolism of carvedilol both in vitro and in vivo [J]. *Pharmacology*, 2016, 97(1-2):31-37.
- [35] Yu M, Gao Z, Dai X, *et al.* Population pharmacokinetic and covariate analysis of apatinib, an oral tyrosine kinase inhibitor, in healthy volunteers and patients with solid tumors [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2017, 56(1):65-76.
- [36] Hu X, Cao J, Hu W, *et al.* Multicenter phase II study of apatinib in non-triple-negative metastatic breast cancer [J]. *BMC Cancer*, 2014, 14:820.
- [37] Hu X, Zhang J, Xu B, *et al.* Multicenter phase II study of apatinib, a novel VEGFR inhibitor in heavily pretreated patients with metastatic triple-negative breast cancer [J]. *Int J Cancer*, 2014, 135(8):1961-1969.
- [38] Fan M, Zhang J, Wang Z, *et al.* Phosphorylated VEGFR2 and hypertension: potential biomarkers to indicate VEGF-dependency of advanced breast cancer in anti-angiogenic therapy [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2014, 143(1):141-151.
- [39] Zhang L, Shi M, Huang C, *et al.* A phase II, multicenter, placebo-controlled trial of apatinib in patients with advanced nonsquamous non-small cell lung cancer (NSCLC) after two previous treatment regimens [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(15 suppl):7548.
- [40] Qin S. Apatinib in Chinese patients with advanced hepatocellular carcinoma: a phase II randomized, open-label trial [J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(15 suppl):4019.
- [41] Li XF, Tan YN, Cao Y, *et al.* A case report of gastrointestinal hemorrhage and perforation during apatinib treatment of gastric cancer [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94(39):e1661.
- [42] Ding C, Zhang C, Zhang M, *et al.* Multitarget inhibitors derived from crosstalk mechanism involving VEGFR2 [J]. *Future Med Chem*, 2014, 6(16):1771-1789.
- [43] Loges S, Mazzone M, Hohensinner P, *et al.* Silencing or fueling metastasis with VEGF inhibitors: Antiangiogenesis revisited [J]. *Cancer Cell*, 2009, 15(3):167-170.
- [44] Roviello G, Ravelli A, Fiaschi AI, *et al.* Apatinib for the treatment of gastric cancer [J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2016, 10(8):887-892.
- [45] Lin C, Wang S, Xie W, *et al.* Apatinib inhibits cellular invasion and migration by fusion kinase KIF5B-RET via suppressing RET/Src signaling pathway [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(37):59236-59244.

[收稿日期] 2017-11-05 [修回日期] 2018-01-09

[本文编辑] 李睿旻