

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.31.008

文章编号: 1005-8982 (2018) 31-0042-05

综述

## 尼古丁增强肺癌细胞耐药性与 Bcl-2 家族蛋白的关系 \*

赵劲风, 史夏青, 王成志, 杨满意, 刘玲, 廖明媚

(中南大学湘雅医院 卫生部纳米生物技术重点实验室, 湖南 长沙 410008)

**摘要:** 肺癌是最常见的恶性肿瘤之一, 长期吸烟是导致肺癌患者发生耐药及死亡的主要因素。尼古丁是香烟烟雾中的主要成分, 其可以影响肺癌细胞中 B 细胞淋巴瘤 / 白血病 2 (Bcl-2) 家族蛋白的表达, 从而促进癌细胞的生长, 增强耐药性。本文主要阐述近年来尼古丁增强肺癌细胞耐药性与 Bcl-2 家族蛋白关系的相关研究。

**关键词:** 尼古丁; 肺癌; 耐药性; B 细胞淋巴瘤 / 白血病 2

**中图分类号:** R734.2

**文献标识码:** A

## Relationship between nicotine-induced drug resistance and Bcl-2 family proteins in lung cancer cells\*

Jin-feng Zhao, Xia-qing Shi, Cheng-zhi Wang, Man-yi Yang, Ling Liu, Ming-mei Liao

(Key Laboratory of Nanobiological Technology of Chinese Ministry of Health, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha, Hunan 410008, China)

**Abstract:** Lung cancer is one of the most common malignancies. Long-term smoking is a major cause of drug resistance and death in patients with lung cancer. Nicotine is the main component of cigarette smoke, and can affect the expressions of Bcl-2 family proteins in lung cancer cells, thereby promote the growth of cancer cells and enhance their drug resistance. This review aims to summarize the related studies on the relationships between nicotine-enhanced drug resistance and Bcl-2 family proteins in lung cancer in recent years.

**Keywords:** lung cancer; nicotine; resistance; Bcl-2

肺癌是世界最常见的癌症之一, 因其确诊较晚, 导致预后不良, 发病率和病死率持续上升, 已是我国癌症病死率的第一位<sup>[1]</sup>。吸烟会大幅增加吸烟者患肺癌的风险, 且导致约 90% 的肺癌患者死亡<sup>[2]</sup>。香烟烟雾是包含超过 4 000 多种化学物质的复杂混合物, 大部分是有害物质或致癌物, 包括尼古丁、芳香烃、醛及氰化物等<sup>[3]</sup>。尼古丁是香烟烟雾中以酸盐形式存在的主要化学成分, 在肺部吸收, 被认为是吸烟成瘾的主要因素<sup>[4-5]</sup>。

近年来的文献报道<sup>[6-7]</sup>, 肺癌治疗的效果可被尼古丁所影响, 其作用机制为尼古丁通过调控细胞内各种不同信号通路来促进肺癌细胞增殖、侵袭和血管生成, 并抑制肺癌细胞的凋亡。例如: 尼古丁可以从肺癌细胞的乙酰胆碱受体上取代乙酰胆碱, 导致  $Ca^{2+}$  内流, 并激活 PI3K, AKT, MAPK, PKC 等蛋白激酶, 促进增殖, 使癌细胞凋亡减少<sup>[8]</sup>。本文主要阐述尼古丁影响 B 细胞淋巴瘤 / 白血病 2 (B cell lymphoma/leukemia-2, Bcl-2) 家族蛋白的表达进而促进肺癌的发展并降低

收稿日期: 2018-03-29

\* 基金项目: 国家自然科学基金 (No: 81272193; 81302075; 81402001)

[通信作者] 廖明媚, E-mail: rosnow@163.com; Tel: 13787210746

化疗药物的敏感性。

## 1 尼古丁的化学性质及作用

尼古丁是烟草的主要成分, 它含有 1 个吡啶基和 1 个吡咯环, 2 个结构上都带有 1 个叔胺, 可以在烟碱乙酰胆碱受体 (nAChRs) 的多个位置选择性结合。人体大脑、肺、神经肌肉接头、肾上腺髓质和神经节等都有 nAChRs<sup>[9]</sup>。当尼古丁经吸烟吸入时, 通过肺部扩散进入循环, 最终进入大脑刺激多巴胺释放, 使吸烟者感觉十分愉悦, 所以尼古丁是吸烟成瘾的主要原因<sup>[4]</sup>。

在烟草加工和吸烟时尼古丁可以通过亚硝化作用转化为 4-甲基亚硝胺-1(3-吡啶基)-1-丁酮、4-甲基亚硝胺-1(3-吡啶基)-1-丁醇 (NNK) 和 N-亚硝基去甲基尼古丁 (NNN), 入机体后迅速的被吸收并分布到整个机体<sup>[10]</sup>。尼古丁及其衍生物 (NNK, NNN) 可诱导各种癌细胞 (包括肺、胰腺、膀胱、头、颈和神经胶质) 的存活、增殖、迁移及侵袭等<sup>[11]</sup>。尼古丁通过激活癌细胞上的 nAChRs, 进而激活或直接增强下游抗凋亡信号通路级联反应, 促进肿瘤生存, 抑制癌细胞凋亡<sup>[12]</sup>。

## 2 肺癌耐药性的产生及机制

化疗成为治疗中晚期肺癌的重要手段<sup>[13]</sup>, 可以提高肺癌患者的生存率, 减轻症状, 提高生活质量。但是在化疗过程中, 肺癌细胞对化疗药物容易产生耐受性, 导致化疗失败, 这加剧了肺癌患者的不良预后从而导致高病死率<sup>[14]</sup>。近年来研究表明<sup>[14-16]</sup>, 肺癌耐药的产生与肿瘤细胞 DNA 修复、细胞信号传导中相关因子 (PKC、PI3-K/AKT、NF- $\kappa$ B 等) 及凋亡相关基因 (P53、Survivin、Bcl-2 基因家族等) 的表达异常存在密切联系。

## 3 尼古丁增强肺癌耐药性与 Bcl-2 家族蛋白的关系

### 3.1 Bcl-2 家族与细胞凋亡

Bcl-2 这一基因家族主要与细胞凋亡有关, 可以调控线粒体膜通透性, 释放凋亡因子细胞色素 C 和激活 Caspase 级联反应等, 是细胞凋亡过程中重要的调控因子<sup>[17]</sup>。Bcl-2 蛋白家族可以分为促凋亡蛋白和抗凋亡蛋白, 促凋亡蛋白由 BH123 和 BH3-only 2 个亚族组成, BH123 亚族主要包含 Bak 和 Bax, 而 BH3-only 亚族包括 Bid、Bim、Bad、Bik、Puma 和 Noxa;

抗凋亡蛋白由 Bcl-2、Bcl-xl、Mcl-1、Bcl-w、Bcl-b 和 A1 等组成<sup>[18]</sup>。细胞没有凋亡刺激时, 抗凋亡蛋白在线粒体外膜上结合 BH123 蛋白和 Bak、Bax, 从而抑制其活化, 所有抗凋亡蛋白都可以隔离 Bax, 而只有 Mcl-1 和 Bcl-xl 可以结合 Bak。细胞在接受凋亡刺激之后, BH3-only 蛋白部分与抗凋亡蛋白结合, 使抗凋亡蛋白不能再与 BH123 蛋白相互作用, 或直接与 BH123 蛋白结合以激活它们。活化的 Bax 和 Bak 同二聚化, 诱导细胞色素 C 和其他膜间蛋白释放到细胞质中, 使半胱天冬酶激活, 然后是 DNA 片段化, 最终导致细胞死亡<sup>[6, 17, 19]</sup>。因此, Bcl-2 家族蛋白的表达及其之间的相互作用可以影响细胞凋亡。

### 3.2 BH123 亚族与尼古丁增强肺癌耐药性的关系

**3.2.1 BH123 亚族的结构与功能** Bax 和 Bak 是 Bcl-2 基因家族中具有 BH1-3 同源结构区域, 对细胞凋亡起促进作用的 BH123 亚族成员, 是细胞内源性凋亡途径 (包括 DNA 损伤) 必不可少的凋亡诱导因子<sup>[20]</sup>。在正常生理状态下, Bax 主要以单体形式位于细胞质中或吸附在线粒体外膜上, 可形成 Bax/Bcl-xl、Bax/Bcl-2 异二聚体; Bak 不同于 Bax, 大多数 Bak 以 Bak/Mcl-1、Bak/Bcl-xl 异二聚体的形式吸附在线粒体外膜上。细胞凋亡发生时, Bax 和 Bak 均吸附到线粒体膜上, 形成寡聚体, 促进凋亡<sup>[21]</sup>。

**3.2.2 BH123 亚族与尼古丁诱导肺癌细胞的生存与耐药的研究** 大多数肺癌细胞系都可检测出高水平的内源性 Bax 和 Bak, 且在肺癌细胞死亡时表达很高。其中, Bax 已被确定可以作为肺癌治疗的预后指标, 为肺癌治疗提供了一个新靶点<sup>[22]</sup>。尼古丁诱导肺癌细胞的生存与耐药主要与 Bax 有关, 与 Bak 关系的相关研究甚少。在凋亡过程中, Bax 的促凋亡活性可以通过调节磷酸化, 翻译后修饰水平来调控。Bax 的磷酸化 S184 位点位于其疏水羧基末端, 调控 Bax 在细胞内的定位及其插入线粒体膜的能力<sup>[23]</sup>。尼古丁可以激活 Bax 的激酶 AKT, AKT 与 Bax 在细胞内共同作用, 并且使 Bax 磷酸化。Bax 的磷酸化使其不能结合到线粒体膜上, 从线粒体进入细胞质, 且 Bax 蛋白的半衰期减短。尼古丁还可以激活 Bax 的激酶 PKC, PKC 可直接在肺癌细胞中磷酸化 Bax。因此, 尼古丁诱导的肺癌细胞的生存与耐药性是通过激活 PI3K/AKT 通路实现的, 使 Bax 磷酸化失去促凋亡功能<sup>[23-24]</sup>。

目前已经发现了特异性靶向的 Bax 激动剂 SMBA1-3, 可以在 Bax 的 S184 位点处结合引起 Bax 构

象变化,促进 Bax 寡聚化,导致肺癌细胞凋亡<sup>[25]</sup>。对于 Bax 磷酸化,发现蛋白磷酸酶 2 (PP2A) 可作为一种 Bax 调节性磷酸酶发挥作用,不仅使 Bax 去磷酸化,而且激活 Bax 促凋亡功能<sup>[26]</sup>。因此,SMBA 和 PP2A 可以作为一种潜在的靶向 Bax 的新型抗癌药物,专门用于治疗肺癌。

### 3.3 BH3-only 亚族与尼古丁增强肺癌耐药性的关系

**3.3.1 BH3-only 亚族的结构与功能** BH3-only 亚族蛋白只有 1 个保守的 BH3 结构区域,包括 Bid, Bim, Bad, Bik, Puma 和 Noxa 等,通过线粒体凋亡途径启动细胞凋亡程序的,在凋亡的启动及凋亡通路的沟通中发挥着极其重要的作用<sup>[27]</sup>。BH3-only 蛋白主要通过结合抗凋亡蛋白并抑制其活性,使 Bax 和 Bak 释放,引起线粒体外膜透化,激活半胱天冬酶的级联反应,引起细胞凋亡<sup>[28]</sup>。

**3.3.2 BH3-only 亚族与尼古丁诱导肺癌细胞的生存与耐药的研究** BH3-only 亚族蛋白成员 Bad、Bim、Puma 和 Noxa 在肺癌细胞中均可检测到有表达。Bad 在大多数肺癌细胞系中都有高表达,且与其生存和耐药有很大关系。Bim 的表达水平的降低或 Bim 缺失多态性的存在会降低肺癌治疗效果,且影响术后患者的预后。而 Puma 和 Noxa 在肺癌细胞中的表达与其发病机制可能并没有很重要的关系<sup>[29]</sup>。

尼古丁诱导肺癌细胞的生存与耐药主要与 Bad 相关。Bad 是 BH3-only 亚族中的一个重要蛋白,可以在 S112, S136 和 S155 3 个位点发生磷酸化,其促凋亡活性主要与磷酸化水平相关<sup>[30]</sup>。据报道,尼古丁可以激活肺癌细胞内的 MAPK ERK1/2, AKT 和 PKA 等激酶,引起 Bad 先后在 S112, S136 和 S155 3 个位点磷酸化,磷酸化的 Bad 不再与 Bcl-2 或者 Bcl-xl 结合,从线粒体膜上转移至细胞质,并与细胞质中的 14-3-3 蛋白相互作用,失去其促凋亡活性<sup>[31]</sup>。

近年来,也有文献报道针对 MAPK ERK1/2, AKT 和 PKA 等激酶活化的抑制剂。PD98059 和 U0126 是常见的 MAPK ERK1/2 激酶抑制剂<sup>[32]</sup>。AKT 位于 PI3K-AKT 信号转导通路的核心位置,在调控细胞凋亡、增殖和代谢等多种生理活动中发挥重要功能,已有十几个 AKT 小分子抑制剂进入临床开发阶段,如: LY294002, 派立福新, MK2206, GSK2110183 等<sup>[33-34]</sup>。H89 是已经证明可以在肺癌细胞中抑制 PKA 激酶活化。这些对于激活 Bad 磷酸化的蛋白激酶有显著抑制

效果的分子抑制剂,均可作为潜在的肺癌治疗药物<sup>[35]</sup>。

### 3.4 抗凋亡蛋白与尼古丁增强肺癌耐药性的关系

**3.4.1 抗凋亡蛋白的结构与功能** 抗凋亡蛋白 Bcl-2 基因家族中具有 BH1-4 同源结构区域,由 Bcl-2、Bcl-xl、Mcl-1、Bcl-w、Bcl-b 和 A1 等组成。抗凋亡蛋白可以直接与 Bax 或 Bak 结合使其失活,并且可以竞争性的与 BH3-only 蛋白结合抑制其发挥凋亡活性,从而减少细胞凋亡<sup>[36]</sup>。一些恶性肿瘤细胞通过提高 Bcl-2 家族的抗凋亡蛋白表达来逃避凋亡,进而过度增殖。因此,抗凋亡蛋白成为抗癌治疗的可能靶点。

**3.4.2 抗凋亡蛋白与尼古丁诱导肺癌细胞的生存与耐药的研究** 抗凋亡蛋白在肺癌细胞耐药性产生过程中起到了重要的作用,抗凋亡蛋白通过抑制肺癌细胞的凋亡、延长细胞生存时间等机制,诱导肺癌细胞对化疗药物产生耐药性。因此,抗凋亡蛋白在肺癌细胞中均过表达,其中 Bcl-2、Bcl-xl、Mcl-1 的表达最为显著。目前关于尼古丁诱导肺癌细胞的生存与耐药的研究大部分与 Mcl-1 和 Bcl-2 这 2 个蛋白相关<sup>[12]</sup>。

Mcl-1 是 Bcl-2 家族成员中一种独特的抗凋亡蛋白,具有较短的半衰期和短期抗凋亡功能。在凋亡过程中, Mcl-1 通过抑制 Bax、Bak、BH3-only 蛋白起负调控内源性凋亡的作用<sup>[37]</sup>。Mcl-1 表达在多个水平上受到严格调控,包括转录,转录后和转录翻译后过程,在许多肿瘤中过表达, Mcl-1 的高表达与肿瘤耐药和复发密切相关<sup>[38]</sup>。Mcl-1 在各种人类肺癌细胞中广泛表达,与肺癌细胞的增殖与耐药有重要关系。尼古丁上调 Mcl-1 在各种人类肺癌细胞中的表达水平,还通过上游  $\beta$ -肾上腺素受体激活 ERK1/2 通路,其诱导 Mcl-1 可以在 PEST 区域的 T163 位点磷酸化。在尼古丁诱导 Mcl-1 的 T163 位点处磷酸化显著延长 Mcl-1 的半衰期,从 1.5 ~ 2.2 h 延长至 5 ~ 6 h,导致肺癌细胞长期存活和对化疗药物的耐药性<sup>[11,39]</sup>。因此, Mcl-1 的抗细胞凋亡功能的破坏可以通过阻断其 T163 位点磷酸化,代表治疗烟草相关癌症的新策略,尤其适用于肺癌和其他 Mcl-1 高表达的恶性肿瘤。

Bcl-2 是肺癌细胞程序性死亡的关键调节蛋白,研究表明长期吸烟的肺癌患者的癌细胞中可以检测到高表达的 Bcl-2,因此 Bcl-2 与肺癌之间有密切的关系。尼古丁可以上调肺癌细胞的 Bcl-2 的表达,使肺癌细胞对凋亡刺激的敏感性降低,且对于化疗药物的耐药性增加<sup>[22]</sup>;尼古丁对于 Bcl-2 的调节还表现在磷酸化水平, Bcl-2 可以在 T69, S70 和 S87 多个位点

发生磷酸化, S70 位点是尼古丁诱导 Bcl-2 发生磷酸化的主要位点, 且尼古丁通过激活 PKC  $\alpha$  和 MAPK ERK1/2 激酶激活 Bcl-2 在 S70 位点的磷酸化<sup>[17]</sup>; 此外, 尼古丁诱导 Bcl-2 磷酸化还可以增强 Bcl2/Bax 异源二聚化, 阻断 Bax 的促凋亡作用。在化疗药物治疗肺癌的过程中, Bcl-2 与 Keap1 结合, 促进 Bcl-2 泛素化并且降解, 尼古丁可以抑制 Bcl-2 与 Keap1 的相互作用, 减弱 Bcl-2 泛素化, 增强 Bcl-2 稳定性<sup>[40]</sup>。

Bcl-2 蛋白在肿瘤细胞中的表达大大高于在正常细胞中的表达, 也就是说以其为靶点的抑制剂几乎不会对正常细胞产生影响, 通过抑制 Bcl-2 抗凋亡蛋白来克服肺癌细胞对凋亡的耐受是一种基于肿瘤发病机制的治疗方案, 比传统的细胞毒性疗法选择性好、安全性高<sup>[41-42]</sup>。目前关于 Bcl-2 蛋白的抑制剂也有很多, 比如: ABT-737, ABT-263, VENETOCLAX 等<sup>[43]</sup>。除 Bcl-2 外, 针对其他抗凋亡蛋白的小分子抑制剂也在研究中。这类针对抗凋亡蛋白的小分子抑制剂不仅在肺癌的治疗中前景巨大, 在其他肿瘤的治疗中也是一个重要选择。

肺癌的病因至今仍未能完全的阐明, 造成其发生的危险因素有很多, 其中, 吸烟是确认的与肺癌发生有关系的最重要因素<sup>[44]</sup>。尼古丁对肺癌治疗效果有严重的影响, 尼古丁及其代谢产物可以通过活化乙酰胆碱受体进而激活下游 Src、Ras-Raf-MAPK-MEK 和 PI3K/AKT 信号通路, 进一步推动 Bcl-2 基因家族蛋白的表达。本文主要阐述了尼古丁诱导 Bcl-2 和 Mcl-1 磷酸化, 磷酸化增强其抗凋亡功能; 而对于促凋亡蛋白 Bax 和 Bad 的磷酸化, 磷酸化使其促凋亡功能失活, 这些都有助于增加人类肺癌细胞的生存和化疗耐药性。基于尼古丁对 Bcl-2 基因家族蛋白的影响的研究, 专门针对该蛋白磷酸化的分子抑制剂可以作为肺癌治疗的研究对象, 为肺癌治疗提供一种新的途径, 从而尽可能做到早干预, 抗耐药, 以提高肺癌的治疗效果。同时, 对于肺癌的所有研究均显示尼古丁诱导肺癌细胞对化疗药物的耐药性仍然只是部分的, 表明仍有其他因素导致肺癌细胞不断增殖且对化疗药物产生耐药性, 发现并寻找这些因素, 并且研究该因素对于细胞内部凋亡通路的影响, 将对肺癌的临床治疗应用具有指导意义。

#### 参 考 文 献:

[1] NISHIOKA T, LUO L, SHEN L, et al. Nicotine increases the

resistance of lung cancer cells to cisplatin through enhancing Bcl-2 stability[J]. *British Journal of Cancer*, 2014, 110(7): 1785-1792.

- [2] GREILLIER L, CORTOT A B, VIGUIER J, et al. Perception of lung cancer risk: impact of smoking status and nicotine dependence[J]. *Current Oncology Reports*, 2018, 20(1): 18-25.
- [3] TAO L, JUN Z, JIA Z, et al. Nicotine-enhanced stemness and epithelial-mesenchymal transition of human umbilical cord mesenchymal stem cells promote tumor formation and growth in nude mice[J]. *Oncotarget*, 2018, 9(1): 591-606.
- [4] PEREZ-RUBIO G, SANORES R, RAMIREZ-VENEGAS A, et al. Nicotine addiction development: from epidemiology to genetic factors[J]. *Rev Invest Clin*, 2015, 67(6): 333-343.
- [5] CHEN J, HIGBY R, TIAN D, et al. Toxicological analysis of low-nicotine and nicotine-free cigarettes[J]. *Toxicology*, 2008, 249(2-3): 194-203.
- [6] CONDOLUCI A, MAZZARA C, ZOCCOLI A, et al. Impact of smoking on lung cancer treatment effectiveness: a review[J]. *Future Oncology*, 2016, 12(18): 2149-2161.
- [7] HEUSCH W L, MANECKJEE R. Signalling pathways involved in nicotine regulation of apoptosis of human lung cancer cells[J]. *Carcinogenesis*, 1998, 19(4): 551-556.
- [8] GRANDO S A. Connections of nicotine to cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2014, 14(6): 419-429.
- [9] FAN Y, WANG K. Nicotine induces EP4 receptor expression in lung carcinoma cells by acting on AP-2  $\alpha$ : The intersection between cholinergic and prostanoid signaling[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(44): 75854-75863.
- [10] SCHAAL C, CHELLAPPAN S. Nicotine-mediated regulation of nicotinic acetylcholine receptors in non-small cell lung adenocarcinoma by E2F1 and STAT1 transcription factors[J]. *PLOS ONE*, 2016, 11(5): 1-23.
- [11] DENG X. Bcl2 Family functions as signaling target in nicotine-/NNK-induced survival of human lung cancer cells[J]. *Scientifica*, 2014, 2014(215426): 1-7.
- [12] GANKHUYAG N, LEE K, CHO J. The role of nitrosamine (NNK) in breast cancer carcinogenesis[J]. *Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia*, 2017, 22(3): 159-170.
- [13] ENSTONE A, GREANEY M, POVSIC M, et al. The economic burden of small cell lung cancer: a systematic review of the literature[J]. *Pharmaco Economics-Open*, 2017, 18(6): 1-15.
- [14] DEBEN C, DESCHOOLMEESTER V, DE WAELE J, et al. Hypoxia-induced cisplatin resistance in non-small cell lung cancer cells is mediated by HIF-1 $\alpha$  and mutant p53 and can be overcome by induction of oxidative stress[J]. *Cancers*, 2018, 10(4): 126.
- [15] TAN W, LIAO Y, QIU Y, et al. miRNA 146a promotes chemotherapy resistance in lung cancer cells by targeting DNA damage inducible transcript 3 (CHOP)[J]. *Cancer Letters*, 2018, 428: 55-68.
- [16] NAGAMATSU K, TSUCHIYA F, OGUMA K, et al. The effect of small interfering RNA (siRNA) against the Bcl-2 gene on apoptosis and chemosensitivity in a canine mammary gland tumor cell line[J]. *Research in Veterinary Science*, 2008, 84(1): 49-55.

- [17] RADHA G, RAGHAVAN S C. BCL2: A promising cancer therapeutic target[J]. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer*, 2017, 1868(1): 309-314.
- [18] BROWN L M, HANNA D T, KHAW S L, et al. Dysregulation of BCL-2 family proteins by leukemia fusion genes[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2017, 292(35): 14325-14333.
- [19] WU H, MEDEIROS L J, YOUNG K H. Apoptosis signaling and BCL-2 pathways provide opportunities for novel targeted therapeutic strategies in hematologic malignances[J]. *Blood Reviews*, 2018, 32(1): 8-28.
- [20] KIM E, ANKO M L, FLENSBERG C, et al. BAK/BAX-mediated apoptosis is a myc-induced roadblock to reprogramming[J]. *Stem Cell Reports*, 2018, 10(2): 331-338.
- [21] KURIYAMA S, TSUJI T, SAKUMA T, et al. PLEKHN1 promotes apoptosis by enhancing Bax-Bak hetero-oligomerization through interaction with Bid in human colon cancer[J]. *Cell Death Discovery*, 2018, 4(1): 2-14.
- [22] MATSUMOTO M, NAKAJIMA W, SEIKE M, et al. Cisplatin-induced apoptosis in non-small-cell lung cancer cells is dependent on Bax-and Bak-induction pathway and synergistically activated by BH3-mimetic ABT-263 in p53 wild-type and mutant cells[J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2016, 473(2): 490-496.
- [23] XIN M, DENG X. Nicotine inactivation of the proapoptotic function of bax through phosphorylation[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2005, 280(11): 10781-10789.
- [24] ZHANG J, KAMDAR O, LE W, et al. Nicotine induces resistance to chemotherapy by modulating mitochondrial signaling in lung cancer[J]. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, 2009, 40(2): 135-146.
- [25] XIN M, LI R, XIE M, et al. Small-molecule Bax agonists for cancer therapy[J]. *Nature Communications*, 2014, 5(17): 4935.
- [26] XIN M, DENG X. Protein phosphatase 2A enhances the proapoptotic function of bax through dephosphorylation[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2006, 281(27): 18859-18867.
- [27] 高巍松, 黄文彦, 刘凯珊. BH3-only 蛋白在非小细胞肺癌靶向治疗中的作用及意义 [J]. *中国肺癌杂志*, 2014, 17(11): 819-823.
- [28] 杨志英. BH3-only 蛋白的研究进展 [J]. *医学临床研究*, 2006, 23(5): 801-803.
- [29] SAKAKIBARA-KONISHI J, OIZUMI S, KIKUCHI J, et al. Expression of Bim, Noxa, and Puma in non-small cell lung cancer[J]. *BMC Cancer*, 2012, 12(6): 286.
- [30] RUSSO P, CATASSI A, CESARIO A, et al. Development of novel therapeutic strategies for lung cancer: targeting the cholinergic system[J]. *Curr Med Chem*, 2006, 13(29): 3493-3512.
- [31] JIN Z, GAO F, FLAGG T, et al. Nicotine induces multi-site phosphorylation of bad in association with suppression of apoptosis[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2004, 279(22): 23837-23844.
- [32] 谭雪梅, 郑辉, 洪学军. ERK\_ (1, 2) 抑制剂联合 5-FU 对 B16 细胞增殖和凋亡的影响 [J]. *暨南大学学报 ( 自然科学与医学版 )*, 2009, 30(6): 606-609.
- [33] 刘寿荣, 赵艳梅, 张健康. Akt 抑制剂的临床研究进展 [J]. *中国现代应用药学*, 2017, 34(4): 625-630.
- [34] MARINOV M, ZIOGAS A, PARDO O E, et al. AKT/mTOR pathway activation and BCL-2 family proteins modulate the sensitivity of human small cell lung cancer cells to RAD001[J]. *Clin Cancer Res*, 2009, 15(4): 1277-1287.
- [35] BUI N L, PANDEY V, ZHU T, et al. Bad phosphorylation as a target of inhibition in oncology[J]. *Cancer Lett*, 2018, 415(2018): 177-186.
- [36] EDLICH F. BCL-2 proteins and apoptosis: Recent insights and unknowns[J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2017, 190(17): 31321-31329.
- [37] KANG M, YUN H H, LEE J. KRIBB11 accelerates Mcl-1 degradation through an HSF1-independent, Mule-dependent pathway in A549 non-small cell lung cancer cells[J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2017, 492(3): 304-309.
- [38] CHEN G, MAGIS A T, XU K, et al. Targeting Mcl-1 enhances DNA replication stress sensitivity to cancer therapy[J]. *Journal of Clinical Investigation*, 2018, 128(1): 500-516.
- [39] ZHAO J, XIN M, WANG T, et al. Nicotine enhances the antiapoptotic function of Mcl-1 through phosphorylation[J]. *Molecular Cancer Research*, 2009, 7(12): 1954-1961.
- [40] NISHIOKA T, LUO L, SHEN L, et al. Nicotine increases the resistance of lung cancer cells to cisplatin through enhancing Bcl-2 stability[J]. *British Journal of Cancer*, 2014, 110(7): 1785-1792.
- [41] TIRAPELLI D, LUSTOSA I L, MENEZES S B, et al. High expression of XIAP and Bcl-2 may inhibit programmed cell death in glioblastomas[J]. *Arq Neuropsiquiatr*, 2017, 75(12): 875-880.
- [42] GOBE G, RUBIN M, WILLIAMS G, et al. Apoptosis and expression of Bcl-2, Bcl-XL, and Bax in renal cell carcinomas[J]. *Cancer Invest*, 2002, 20(3): 324-332.
- [43] ASHKENAZI A, FAIRBROTHER W J, LEVERSON J D, et al. From basic apoptosis discoveries to advanced selective BCL-2 family inhibitors[J]. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2017, 16(4): 273-284.
- [44] NISHIOKA T, GUO J, YAMAMOTO D, et al. Nicotine, through upregulating pro-survival signaling, cooperates with NNK to promote transformation[J]. *Journal of Cellular Biochemistry*, 2009, 109(1): 152-161.

(张蕾 编辑)