

# 基于组学的非小细胞肺癌EGFR-TKIs耐药的分 子机制研究进展

袁海宁

杭州医学院检验医学院、生物工程学院, 浙江杭州

DOI:10.62836/medicine.v3i4.1429

**摘要:** 晚期非小细胞肺癌 (NSCLC) 是肺癌最主要的组织亚型, 是最恶性的肿瘤之一。表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂 (EGFR-TKIs) 已彻底改变了NSCLC的治疗策略, 是携带EGFR 突变的NSCLC患者的首选药物。然而, EGFR-TKI单药的长期使用因不可避免诱导肿瘤细胞激活多种分子机制出现了耐药, 严重影响患者预后。随着组学技术的发展, 研究者可以依靠高通量检测技术 (基因测序, 质谱等) 高效、快速地获取肿瘤多层次的生物学信息, 为肿瘤相关分子机制的研究奠定了基础。本文系统梳理了基于不同组学 (基因组、转录组、表观组学、蛋白质组学, 代谢组学等) 的EGFR-TKIs治疗NSCLC的耐药分子机制研究的最新应用与进展。深入讨论了不同组学的特点以及在研究肿瘤异质性、识别关键耐药基因与通路中的优势, 为未来NSCLC的EGFR-TKIs耐药分子机制研究提供参考。

**关键词:** 非小细胞肺癌; EGFR-TKIs耐药; 组学

---

## Research Progress on Molecular Mechanisms of Egfr-Tkis Resistance in Non-Small Cell Lung Cancer Based on Omics

Haining Yuan

Hangzhou medicine college School of laboratory medicine and Bioengineering, Hangzhou, Zhejiang

**Abstract:** Advanced non-small cell lung cancer (NSCLC), the predominant histological subtype of lung cancer, ranks among the most aggressive malignancies globally. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors (EGFR-TKIs) have fundamentally transformed therapeutic paradigms for NSCLC and emerged as the first-line standard of care for patients harboring EGFR-activating mutations. However, long-term monotherapy with EGFR-TKI inevitably induce drug resistance via the activation of diverse molecular mechanisms in tumor cells, which seriously affecting patient prognosis. With the rapid evolution of omics technologies, researchers can efficiently and rapidly obtain multi-level biological information of tumors through high-throughput detection techniques (such as gene sequencing, mass spectrometry, etc.), which lay the foundation for the researches on tumor-related molecular mechanisms. This article systematically reviews the latest applications and progress in the studies of EGFR-TKI resistance mechanisms in NSCLC based on different omics (genomics, transcriptomics, epigenomics, proteomics, metabolomics, etc.). We deeply discuss the characteristics of different omics and their advantages in studying tumor heterogeneity, identifying key resistance genes and pathways, and provide support for future research on the resistance molecular mechanisms of EGFR-TKIs in NSCLC.

**Keywords:** non-small cell lung cancer (NSCLC); EGFR-TKIs resistance; omics

---

\*基金项目: 校级青年基金, 基于组学数据的非小细胞肺癌 EGFR-TKI 耐药机制的研究。

## 1 引言

肺癌是目前世界范围内发病率、死亡率最高的恶性肿瘤之一，其中非小细胞肺癌（non-small cell lung carcinoma, NSCLC）是肺癌最主要的组织亚型，约占肺癌病例的80%-85%[1, 2]。晚期NSCLC的传统治疗手段主要是化疗、手术治疗等，但患者的生存获益欠佳，靶向治疗、免疫治疗等新方案的出现彻底改变了治疗现状[1]。表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂（EGFR-TKIs）的临床应用并取得良好的疗效，使靶向治疗成为肺癌的主要疗法。目前临床上针对NSCLC治疗有效的驱动基因如表皮生长因子受体（EGFR）、c-ros原癌基因1（ROS1）、间变性淋巴瘤激酶（ALK）等已经越来越多，相关靶向治疗的普及显著改善了患者的长期生存预后[3]。然而，靶向治疗中产生的耐药性严重影响了患者获益和靶向药的临床应用，有必要对其分子机制开展系统性深入研究

表皮生长因子受体（epidermal growth factor receptor, EGFR）是一种由HER1（ErbB1）基因编码的受体酪氨酸激酶，属于ErbB家族，是最常见的NSCLC驱动靶点之一[4]。以NSCLC患者的治疗获益为标准，EGFR的突变主要包括经典的敏感突变和耐药突变。大约20%的NSCLC患者携带EGFR敏感突变，主要包括外显子19的缺失和外显子21的L858R点突变。敏感突变是EGFR-TKIs最主要的作用突变类型，在10-15%的高加索裔患者及高达50%的东亚裔NSCLC患者中被观察到可引起EGFR激酶结构域发生改变[5]。耐药突变主要以EGFR的T790M为代表的突变，还有C797S突变、L792X、L718Q、S768I和20插入突变等[6]。EGFR作为关键治疗靶点的发现彻底改变了NSCLC患者的生存获益，是NSCLC治疗领域的一项重大突破[1]。

EGFR-酪氨酸激酶抑制剂（EGFR-tyrosine kinase inhibitors, EGFR-TKIs）是以EGFR为靶点的小分子靶向药物，通过竞争性可逆或不可逆结合EGFR酪氨酸激酶结构域的ATP结合区域，抑制EGFR二聚化后的自身磷酸化，阻断下游信号转导

而抑制细胞增殖和存活[4]。目前临床上最初被批准用来治疗NSCLC的第一代（吉非替尼，厄洛替尼等）或第二代靶向药（阿法替尼等）仅能够靶向EGFR敏感突变，而作为第三代药的奥希替尼还能作用于癌症进展后EGFR T790M继发突变的NSCLC患者[7]。但随着奥希替尼的持续使用，耐药的发生依旧不可避免，除了常见的C797S突变，还有G724S，L718Q等罕见突变引起的继发耐药，这极大限制了第三代EGFR-TKIs的临床应用[4]。

肿瘤耐药是一个动态的、多因素参与的细胞适应过程，其受到患者遗传背景、肿瘤细胞可塑性、肿瘤免疫微环境动态变化的相互作用驱动[8]。EGFR-TKIs耐药分为原发性耐药和获得性耐药，其中原发性耐药是NSCLC患者首次使用EGFR-TKIs治疗后，疗效评估为疾病进展或疾病稳定期少于3个月，肿瘤无明显萎缩。而获得性耐药也称继发性耐药，是指患者在EGFR-TKIs治疗后出现了肿瘤退缩，达到完全缓解、部分缓解，3个月之后发生了疾病进展[6]。还有，EGFR-TKIs获得性耐药包括EGFR依赖性和EGFR非依赖性耐药机制[9]。其中，由于获得性突变或缺失引起靶向药物无法与EGFR结合而导致的药物失效属于EGFR依赖性突变，如EGFR基因20号外显子T790M突变所引起的一、二代靶向药耐药[9,10]。EGFR非依赖性耐药指药物与EGFR结合，但涉及旁路信号通路激活和靶点下游信号通路的级联反应驱动的耐药，如MET基因扩增介导的PI3K/AKT旁路信号通路的激活和KRAS突变导致的下游MAPK信号通路的异常[9,11]。总之，NSCLC患者在EGFR-TKIs治疗后的耐药机制极其复杂，有继发突变，缺失或者扩增，还有组织学转化，下游通路的改变以及旁路激活，并且有15%~20%的患者的耐药机制不明[4]。由此，弄清EGFR-TKIs耐物的分子机制，开发新药或者联合治疗已经成为肺癌靶向治疗的焦点所在。

近年，精准医学的发展促成了很多新技术的应用，尤其是擅长解码疾病分子机制的组学技术。从分子层面来看，“组学”是对一组分子进行综合全局性的描述，用来评估一个集合中所有分子个体[12,13]。首个出现的组学学科——基因

组学，侧重于对生物体整个基因组遗传变异的研究，其相关技术包括全基因组测序、外显子组测序等[13]。组学技术主要涵盖基因组学、转录组学、蛋白质组学、代谢组学、单细胞组学及空间组学等，其提供了大量可以用来揭示人类疾病详细信息的高通量筛选技术（基因测序技术，质谱技术，芯片技术等）[14]。在基于组学的复杂疾病（如NSCLC）的研究中，每种组学技术最终都可以提供相应的特异分子，帮助研究者识别疾病分子标记物、揭示致病机理及指导临床疾病治疗等。然而，单一组学数据有其独有的表征，不能充分发挥其在疾病研究中的作用，难以全面解析肿瘤的致病机制和异质性[14,15]。异质性是肿瘤产生治疗耐药性的主要原因，肿瘤内的不同区域呈现出不同的基因组组成和突变负荷的细胞亚群对靶向药的扰动反应不同，表现出不同的耐药机制[16]。随着高通量技术的发展，使得研究者对生物系统相关的多组学特征获取成为可能，产生了海量的生物数据，这为基于多组学的NSCLC靶向药耐药研究奠定了基础。多组学通常交叉应用高通量筛选技术产生并整合分析多组学数据，以此阐明疾病的潜在致病性改变，找到更合适的疾病生物标志物，筛选出生物分子与疾病表型之间的新关联和关键的信号通路[14]。对于NSCLC这个由于基因突变积累导致的肿瘤细胞异常和不受控制增殖驱动的疾病，致病分子机制是极其复杂的，治疗过程中不仅受到多耐药因素的影响，还受到免疫微环境改变所带来的免疫逃逸，需要应用系统生物学的手段综合单一组学和多组学技术的优势协同研究，才能多层次解决NSCLC患者EGFR-TKIs耐药的难题。

本文系统综述了基于不同组学的EGFR-TKIs治疗NSCLC耐药的分子机制研究现状。文章针对每一种组学相关的特点，分析其在研究EGFR-TKIs耐药分子机制中的特点和优势，最后提出非小细胞作为一种复杂疾病，当前针对单一靶点的药的不足以让NSCLC患者长期生存获益。应该基于组学技术，多维度系统性研究耐药的分子机制，研发新一代药物或联合使用靶向不同组学的用药策略。

## 2 基因组学与非小细胞肺癌EGFR-TKIs耐药

NSCLC患者基因组图谱呈现出异质性和动态的变化，基因表达模式的改变，基因突变、基因缺失、融合等特征变异在EGFR-TKIs耐药的分子机制中起到重要作用[8]。基因组学技术识别到关键的驱动耐药突变和克隆动态特征，阐明了多种耐药分子机制。先天EGFR-TKIs的耐药可能由并发性基因改变驱使，在EGFR突变型NSCLC早期阶段就应该考虑联合疗法，这个观点依靠靶向基因组测序技术对NSCLC早晚期患者的基因组特征分析揭示的基因组特征谱的不同得到验证[17]。值得注意的是，在对获得性耐药患者的基因组分析中，多种基因组学技术揭示了对第一代EGFR-TKIs产生获得性耐药的EGFR突变患者中多种基因组改变，并解释了具有相似激活突变的EGFR突变患者对EGFR-TKIs治疗反应的差异[18]。这些发现提示，即使在先天耐药患者中，也可能存在潜藏的耐药亚克隆。耐药患者的基因组存在异质性，大量低频突变影响着耐药。通过计算的方法对NCBI SRA数据库中存储的EGFR-TKI厄洛替尼耐药患者的全外显子组测序数据分析，在23个基因中发现了53个有害的罕见错义变异[19]。还有，有研究通过测序分析来确定NSCLC患者耐药的基因组事件及其潜在机制，发现CYP2D6缺失和FCGR3A扩增参与了对EGFR抑制剂的耐药过程，并在组织中验证其与肿瘤进展有关[20]。基因组中驱动肿瘤演化的遗传事件会改变肿瘤微环境的组成和癌细胞的适应性，进而影响肿瘤细胞的行为和代谢，获取肿瘤细胞基因组信息有利于合理设计癌症治疗策略[21]。

总之，基因组特征谱的异质性及复杂性，在不同NSCLC患者EGFR-TKIs耐药的病理中起到关键作用。要想在基因组分析中找出通用的耐药分子机制需要尽量针对遗传背景同质的患者进行大量围绕基因组中关键特征的生物信息分析和临床数据归纳，也需要以耐药的分子通路为背景系统研究基因组特征变异，从而揭示驱使NSCLC患者EGFR-TKIs耐药的分子机制，才能得到真正可靠的分子靶标和相关



耐药基因功能单元,让耐药患者生存获益。

### 3 转录组学与非小细胞肺癌EGFR-TKIs耐药

某种程度来说,细胞性状不同的根本原因是表达基因的种类和丰度的差异,而通过转录组学技术所获取的表达谱体现了一定条件下基因表达的特征模式[22]。转录组包括单个细胞或组织所能产生的所有RNA(转录本)的集合,转录组学是以转录组的研究,通过对RNA及其不同亚类(mRNA、microRNA、lncRNA等)进行分析,以揭示基因表达的变化及其功能影响,其涵盖对转录调控机制的分析[23]。在NSCLC患者EGFR-TKIs治疗中,肿瘤细胞在靶向药的压力下基因表达模式发生了显著的变化,不仅影响信号通路中相关基因的表达,还受到严格的转录水平的调控,其异常导致EGFR-TKIs治疗产生耐药。研究发现在NSCLC的EGFR-TKIs耐药模型中,不仅存在诸多显著差异的基因,还存在大量异常表达的lncRNA,miRNA等非编码RNA以及它们之间的互作,其中部分已被验证与耐药相关[24]。Wang S.等人研究发现长链非编码RNA PCAT-1的表达与吉非替尼在NSCLC患者的耐药密切相关,其通过激活PI3K/AKT通路介导耐药过程[25]。与之相对,miRNA与NSCLC的EGFR-TKIs的耐药有关在多项研究中得到印证。NSCLC细胞对厄洛替尼耐药性的产生,是NSCLC细胞中高表达的miR-641靶向神经纤维瘤病1激活ERK信号通路诱导的[26]。还有,外泌体来源的miR-210参与了EGFR突变型非小细胞肺癌细胞对奥希替尼的耐药性及上皮-间质转化过程[27]。在NSCLC患者的瘤体内,基因分子往往不是孤立存在的,常以信号通路,与非编码基因形成调控网络的形式存在。在mRNA、lncRNA和miRNA组成的ceRNA网络中,lncRNA可以通过自身的miRNA反应元件作为miRNA的分子海绵,间接调控miRNA的靶基因[28-30]。比如,LINC00973可以通过与ABCG5竞争性结合hsa-miR-150-5p的方式,上调ABCG5的表达,进而激活ABC转运体通道并促进抗肿瘤药物外排,导致NSCLC奥希替尼、吉非替尼等产生多药

耐药[31]。相同的机制在另一项研究中发现lncRNA HIF1A-AS2会结合miR-146b-5p,促进白细胞介素-6(IL-6)表达,导致激活IL-6/STAT3信号通路使肺癌患者对奥希替尼耐药[29]。

随着高通量测序技术的发展,基于混合细胞的传统转录组测序(bulk RNA-Seq)方法已经发展到单细胞RNA-Seq和空间转录组,使得单个细胞的基因表达数据和细胞空间位置信息相结合,为研究细胞亚群,微环境互作、谱系演化及疾病分子病理等研究提供重要的方法,进而为深入探索NSCLC靶向治疗耐药机制提供了技术条件[32,33]。单细胞转录组测序是一种在单细胞水平进行高通量RNA测序的技术,其能够捕捉到单细胞层面的基因表达谱,从而鉴别差异表达基因、发现新型细胞特异性标志物与细胞亚型和揭示肿瘤细胞异质性[34]。在NSCLC靶向耐药分子机制研究中,单细胞转录组测序技术可针对肿瘤内在异质性驱动的靶向治疗抵抗相关转录特征开展分析,不仅能鉴定耐药相关的肿瘤细胞亚群及其特异性表达谱,还可解析不同亚群的功能状态,为揭示耐药机制、发现潜在治疗靶点提供高分辨率的转录组证据。值得强调的是,单细胞转录组与表观组学技术不仅能揭示NSCLC瘤内异质性,还能识别各亚群独特的耐药机制[35]。在此基础上,一项针对治疗前后样本的研究,整合了单细胞转录组测序、机器学习与代谢分析,进一步证实了特定细胞亚群及其分子特征是EGFR-TKIs耐药的关键介导因素[36]。

EGFR-TKIs进入NSCLC患者体内,肿瘤细胞通过转录重编程适应靶向药的扰动,从而建立适应,存活的基因表达模式。各种基于转录组学所构建的方法能够很好呈现基因表达的时空性,全方位研究表达调控的关系,让研究者知道NSCLC耐药患者哪些信号通路中基因转录被抑制,那些旁路信号通路被激活,为构建NSCLC肿瘤细胞的对于EGFR-TKIs治疗下的分子机制奠定基础。

### 4 表观遗传组学与非小细胞肺癌EGFR-TKIs耐药

表观遗传学是指一种不改变基因组,通过化

学修饰或染色体结构的改变来调节基因表达的动态且可逆的调控机制[37]。表观遗传组学致力于对DNA或DNA相关蛋白的可逆修饰（DNA甲基化或组蛋白乙酰化等）进行全基因组范围内的特征分析，其表观遗传信息是决定细胞分化和细胞命运的关键机制之一，在肿瘤的发生发展中发挥重要的作用，并可以作为肿瘤的潜在的干预靶点和生物标志物[13]。异常的表观遗传学机制（如DNA甲基化变化、组蛋白修饰缺失、非编码RNA的异常表达、染色质可及性（重构）等）出现在肿瘤进展的各个阶段，与肿瘤细胞基因表达调控和塑造肿瘤微环境等有关，影响着肿瘤发生发展相关以及肿瘤治疗耐药的产生和逆转，靶向这些表观位点是肿瘤治疗的关键[37,38]。表观遗传通过调控基因表达、抑制下游信号通路等方式影响肿瘤细胞治疗。一项研究揭示非遗传性EGFR-TKIs耐药机制：EGFR低表达细胞亚群通过上调整合素信号、分泌TGF  $\beta$  2招募癌症相关成纤维细胞诱导免疫抑制，共同塑造药物耐受微环境；采用蛋白去乙酰化酶抑制剂进行表观遗传干预上调EGFR表达，可使耐药细胞恢复对EGFR抑制剂的敏感性，为联合治疗预防或逆转内在耐药提供新策略[39]。在EGFR突变型NSCLC中，异常的m5C高甲基化通过NSUN2/YBX1/QSOX1轴介导了对吉非替尼的内源性耐药[40]。通过m7G依赖性调节机制抑制METTL1/WDR4-SCLT1-NF- $\kappa$ B轴可以有效克服吉非替尼耐药性[41]。可以发现通过表观遗传组学研究的深入，表观遗传抑制剂在逆转由转录重编程驱动的EGFR-TKIs耐药机制方面展现出潜力，极大地拓展了克服NSCLC患者的靶向治疗耐药的可能性。在充分利用表观遗传学独特优势的同时，应致力于靶向表观遗传的药物与靶向突变药相结合协同作用增强抗NSCLC疗效并降低EGFR-TKIs耐药性，尤其针对NSCLC这种具有基因组复杂性的肿瘤。

总之，表观遗传学失调已经在NSCLC患者的EGFR-TKIs耐药中发挥了重要的作用，通过DNA甲基化、组蛋白修饰及染色质重构等不同机制介导信号通路中基因激活或者沉默，改变EGFR-TKIs靶向治疗NSCLC的疗效。通过表观组学技术，我们可

以获取NSCLC患者在使用EGFR-TKIs进行靶向治疗过程中表观遗传相关的信息并结合患者的基因组特征，选择合适的靶向药（如EGFR-TKIs）和表观遗传位点抑制剂联合治疗。

## 5 蛋白质组学与非小细胞肺癌EGFR-TKIs耐药

蛋白质是生命现象的直接承载者，是细胞功能的执行者，通过对蛋白质结构和功能的研究有助于阐明生命在生理或病理条件下（如NSCLC靶向药耐药）的分子机制。蛋白质组是一种生物、一类组织或一个细胞的基因组所表达的全部蛋白质，其不仅有时空特异性还有细胞等组织特异性，必须多层次动态理解生命体的蛋白质组[42]。蛋白质组学以蛋白质组为研究对象，大规模水平研究蛋白质的特征，包括蛋白质的结构、表达水平、翻译后修饰状态、蛋白质与生物大分子之间相互作用，揭示蛋白质与生命活动规律的学科[43]。蛋白质组会随环境改变（如药物治疗）发生动态变化，对识别敏感型与耐药型癌细胞间的差异耐药相关生物标志物提供了重要依据[44]。比较蛋白质组学方法已被应用于发现与癌症药物耐药性相关的潜在生物标志物，通过比较蛋白质组学方法找出表达异常的蛋白质、差异的蛋白质翻译后修饰方式，是揭示肿瘤发生发展，及靶向药物治疗耐药过程分子机制的关键[45]。一般来说，通过蛋白质组学的技术（质谱，凝胶电泳技术等）不仅可以解析蛋白质的等电点，亲疏水性等基本性质，还可以解析蛋白质的翻译后修饰特征。磷酸化是真核生物中最常见的蛋白质修饰方式之一，磷酸化和去磷酸化可以调节蛋白质构象，蛋白质在细胞内的分选以及分子间互作，参与细胞增殖、分化及凋亡等细胞活动，通过调节下游信号转导级联反应在NSCLC的EGFR-TKIs治疗过程发挥着重要作用[46]。Zhen Wang等人通过磷酸化蛋白质组学技术与邻近蛋白质组学技术挖掘到参与NSCLC对奥希替尼耐药的PTK7蛋白，并用邻近蛋白质组学技术捕捉PTK7的相互作用蛋白NDRG1，证实在NSCLC细胞中PTK7-NDRG1轴对奥希替尼的耐药性中的作用[44]。此外，棕榈酰化

是蛋白质经由16碳棕榈酸酯进行的可逆翻译后修饰,也是调控蛋白质亚细胞定位及功能的关键机制[47]。比如,ZDHHC11介导的AXL棕榈酰化可促进肿瘤细胞的恶性表型,增强EGFR突变型NSCLC患者中奥希替尼的耐药性[48]。与转录组学不同,蛋白质组学可以确认差异表达的mRNA是否真的翻译为特异表达的、具备活性的蛋白,并且是否发生了磷酸化等激活修饰,影响肿瘤细胞的行为。作为蛋白质组学的核心技术质谱分析(MS)已发展成为比较不同样本间蛋白质相对表达水平及翻译后修饰水平的重要工具,可进一步鉴定驱动NSCLC靶向耐药的关键信号通路的核心分子表达与修饰异常,针对性使用通路抑制剂是逆转耐药的有效策略[16,43]。

## 6 代谢组学与非小细胞肺癌EGFR-TKIs耐药

代谢组学是对生物体内代谢产物的组成及变化进行系统性研究的一门新兴学科,其补充了基因型-表型研究体系,是系统生物学的重要组成部分[49]。代谢组学主要目标是低分子量(<1.5kDa)的内源性分子,包括核酸、核苷、氨基酸、肽、脂质和糖类等。这些分子会在特定时期(癌症进展等)或在特殊条件下(给药等)受到扰动,其变化轨迹反映了某种病理生理过程所发生的一系列生物学事件[50]。在肿瘤研究中,研究者通过代谢组学可挖掘到肿瘤细胞产生相对于非肿瘤细胞显著差异的代谢物,将其定位到特异性激活的代谢重编程通路上,阐明肿瘤增殖分子机制[51]。代谢组学主要通过核磁共振、质谱和色谱等工具在不同样本血液、腹水和尿液等生物体液中检测差异的代谢物,然后关联肿瘤核心信号通路明确其作为诊断与预后生物标志物的价值[50,52]。在EGFR-TKIs等外源扰动下,肿瘤细胞为了适应变化的肿瘤微环境发生代谢重编程,建立肿瘤细胞适应,存活的代谢模式。相对于健康细胞,肿瘤细胞的代谢异常是肿瘤重要特征,包括葡萄糖、脂质和氨基酸代谢等的失调,脂质代谢重编程研究在NSCLC患者EGFR-TKIs耐药机制的分析中发生着重要的作用[53]。还有,通过N-乙酰转移酶

10触发RNA的N4-乙酰胞苷修饰来稳定肉碱棕榈酰转移酶1A和脂肪酸转运蛋白4,从而启动重编程脂质代谢、驱动特异EGFR-TKIs耐药分子机制[54]。在氨基酸代谢相关耐药机制的研究相对比较少,来自泰国的一项研究通过血浆代谢组学,依靠NSCLC患者EGFR-TKIs耐药患者和对照样本的血浆代谢谱的对比,发现色氨酸、草酸和缬氨酸三种代谢物的水平变化是可以区分获得性耐药患者[55]。不容忽视的是,基于代谢组学的EGFR-TKIs耐药的研究,深化了对NSCLC代谢异质性的理解,可以挖掘潜在的关键代谢通路或靶点,构建系统性的调控轴,为克服靶向治疗耐药提供治疗新策略。

## 7 其他组学与非小细胞肺癌EGFR-TKIs耐药

组学技术的发展催生了很多新的成员,如单细胞组学、影像组学、空间组学、糖组学和脂质组学等,为进一步研究NSCLC的EGFR-TKIs靶向治疗未知耐药分子机制奠定了基础。单细胞技术的发展已从转录组分析起步,扩展至多组学研究范式,如今可实现对多种数据模态及细胞空间定位的同步测量[15]。同时,单细胞组学结合空间组学技术,可以识别并表征异质的细胞亚群,并从多维度揭示肿瘤异质性及微环境动态变化,有助于制定清楚清除耐药克隆的策略[16]。除此之外,对于部分非小细胞肺癌难以获取样本的患者,进行CT影像组学检查,根据影像特征预测EGFR基因的突变,尤其是擅长影像挖掘的人工智能时代,是不错的无创检测方法[56]。至于其他组学相关耐药机制的研究,由于其复杂性和当前技术手段的局限,还需加大研究和验证。

## 8 多组学与非小细胞肺癌EGFR-TKIs耐药

NSCLC的EGFR-TKIs靶向治疗耐药是多因素参与的过程,仅单一组学探究策略很难有效解析其复杂的分子耐药机制。利用多组学分析技术协同整合基因组、转录组、表观遗传组、蛋白质组和代谢组等组学数据,研究相同样本或细胞不同数据之



间的隐藏因果关联,描绘EGFR-TKIs耐药的多层级分子特征,可挖掘到单一组学无法捕获的耐药分子机制[57]。通过整合EGFR突变型NSCLC样本相关基因组学,转录组学和蛋白质组学等组学技术,已经鉴定到许多有价值的EGFR-TKIs治疗耐药相关的标记物及信号通路,为解析耐药机制奠定了重要基础[58]。作为连接蛋白质组和转录组的纽带,RNA结合蛋白的异常调控不仅会导致癌症相关基因表达水平的改变,还会破坏转录后调控机制的发生,进而引发蛋白质组的改变,异常的蛋白质组又会打破癌基因与抑癌基因之间的平衡,促进癌症进展和治疗耐药,研究RNA结合蛋白在耐药机制中的作用或许是个不错的选择[59,60]。还有,整合代谢组学与转录组学技术可发现靶向乙酰胆碱信号通路可调节EGFR突变肺癌中的持续耐药性,并能抑制肿瘤复发[61]。此外,单细胞多组学技术可实现对同一细胞中转录组、染色质可及性、表面蛋白等多种分子指标的同步分析[62]。不仅如此,单细胞多组学技术与空间组学技术的发展,进一步从细胞水平、空间维度揭示了肿瘤内异质性,揭示了解析肿瘤内部不同细胞亚群的分子特征差异[63]。

高通量技术的飞速发展催生了结构复杂、规模庞大的多组学数据集,为推进精准医学提供了前所未有的机遇。然而,由于不同组学数据存在小样本高维性、异质性以及缺失值频发等问题,如何将复杂的多组学数据进行有效整合并得到有效信息是生物信息学领域的关键问题,也是多组学研究面临的挑战[64]。尽管如此,多组学技术使我们能够系统地理解不同组学层次之间信息的传递,基于多组学的系统研究依旧是探索NSCLC的EGFR-TKIs耐药分子机制的最有效途径之一。

## 9 讨论与总结

NSCLC的EGFR-TKIs耐药仍是肺癌治疗领域的重大挑战,也是当前肺癌诊疗亟待突破的瓶颈。尽管本文已经综述了基于组学的多种耐药分子机制,但新的获得性突变的发生、旁路及下游信号传导通路的激活不断涌现,提示耐药调控具有高度异质性与动态可变性,为临床制定NSCLC的EGFR-TKIs治

疗策略带来挑战。如今,NSCLC的诊疗已进入精准医学时代,弄清患者的遗传突变特征、肿瘤异质性和微环境的复杂变化等与耐药相关的因素至关重要,能够为系统理解NSCLC的EGFR-TKIs耐药提供参考。高通量组学检测技术的广泛应用催生出海量的异质但互补的组学数据,有利于系统破解NSCLC EGFR-TKIs耐药的复杂调控网络、发掘可干预的耐药逆转靶点。目前来看,单一组学相对成本低,有成熟的分析方法,实验验证简单等优势适合肿瘤复杂的耐药分子机制研究;多组学擅长挖掘潜在因果关系,可全面追踪各组学信息互动和解析肿瘤异质性和分子的动态变化,这些对揭示潜在的EGFR-TKIs耐药分子机制至关重要。

综上所述,非小细胞肺癌EGFR-TKIs耐药的分子机制日渐清晰,很大程度得益于组学技术的系统应用。然而这也让我们意识到如何利用单组学在分子机制的深度解析能力与多组学在异质数据关联解读的优势从海量的组学特征中挖掘有潜在分子机制的价值,为推动EGFR-TKIs个体化治疗晚期NSCLC提供理论依据。展望未来,在人工智能时代,基于临床病理资料、影像特征和组学等多模态数据的可解释性模型更能有效克服肿瘤靶向药的耐药,其通过对耐药NSCLC患者进行精准分层可个性化揭示EGFR-TKIs耐药的分子机制和克隆的演化规律。在此基础上,我们设计科学合理的临床方案,才能破解NSCLC的EGFR-TKIs耐药困境。

## 参考文献

- [1] Xie Z, Chen X, Gao R, et al. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor for the treatment of non-small cell lung cancer in the past 30 years (1997-2026) [J]. Chin Med J (Engl), 2026, 139(7): 973-1007.
- [2] Siegel R L, Kratzer T B, Wagle N S, et al. Cancer statistics, 2026 [J]. CA Cancer J Clin, 2026, 76(1): e70043.
- [3] 周飞,陈越,胡舒怡等.常见驱动基因阳性非小细胞肺癌的靶向治疗[J].中国临床研究,2025,38(3):335-8,44.
- [4] 罗鑫,孙继红,李佳妮等.新一代表皮生长因子受体-酪氨酸激酶抑制剂在非小细胞肺癌中的研究进展[J].药学进

- 展,2022,46(5):369-78.
- [5]Passaro A, Janne P A, Mok T, et al. Overcoming therapy resistance in EGFR-mutant lung cancer [J]. *Nat Cancer*, 2021, 2(4): 377-91.
- [6]翟晋芳,武芳芳,苏文忠.《第三代EGFR-TKIs耐药后肺癌诊治共识》解读[J].*中国肿瘤临床与康复*,2025,32(7):415-423.
- [7]Papadimitrakopoulou V A, Mok T S, Han J Y, et al. Osimertinib versus platinum-pemetrexed for patients with EGFR T790M advanced NSCLC and progression on a prior EGFR-tyrosine kinase inhibitor: AURA3 overall survival analysis [J]. *Ann Oncol*, 2020, 31(11): 1536-44.
- [8]Li J, Hu J, Yang Y, et al. Drug resistance in cancer: molecular mechanisms and emerging treatment strategies [J]. *Mol Biomed*, 2025, 6(1): 111.
- [9]赵燕,胡莹莹.非小细胞肺癌EGFR-TKIs获得性耐药机制研究进展[J].*解放军医学院学报*,2023,44(11):1280-1285.
- [10]姚璐,韩玉,慕函朔等.非小细胞肺癌EGFR-TKI原发性耐药的分子机制及研究进展[J].*中国临床医学*,2025.
- [11]刘志刚,施奇惠.基于液体活检与二代测序解析肺癌患者靶向药耐药机制[J].*基因组学与应用生物学*,2023,40(3):1348-55.
- [12]龙智平,王帆.多组学整合分析的设计及统计方法在肿瘤流行病学研究中的应用[J].*中华流行病学杂志*,2020,41(05):788-93.
- [13]Hasin Y, Seldin M, Lusis A. Multi-omics approaches to disease [J]. *Genome Biol*, 2017, 18(1): 83.
- [14]Chen C, Wang J, Pan D, et al. Applications of multi-omics analysis in human diseases [J]. *MedComm (2020)*, 2023, 4(4): e315.
- [15]Miao Z, Humphreys B D, McMahon A P, et al. Multi-omics integration in the age of million single-cell data [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2021, 17(11): 710-24.
- [16]Xuechao Liu, Kunpeng Wei, Enyu L, et al. PENGZHEN ZHUANG, et al. Multi-omics advances in understanding cancer drug resistance [J]. *Biomedical Technology* 2025, 12.
- [17]Seong H, Kim S H, Kim M H, et al. Genomic insights into innate resistance in early-stage EGFR-mutant non-small cell lung cancer: A Comprehensive Analysis of Next-Generation Sequencing Data [J]. *Cancer Res Treat*, 2026, 58(3): 738-47.
- [18]Tsui D W Y, Murtaza M, Wong A S C, et al. Dynamics of multiple resistance mechanisms in plasma DNA during EGFR-targeted therapies in non-small cell lung cancer [J]. *EMBO Mol Med*, 2018, 10(6) :e7945.
- [19]Balasundaram A, Gp C D. Deciphering the Impact of rare missense variants in EGFR-TKI-resistant non-small-cell lung cancer through Whole Exome Sequencing: A Computational Approach [J]. *ACS Omega*, 2024, 9(14): 16288-302.
- [20]Luo R, Ge C, Xiao X, et al. Identification of genetic variations associated with drug resistance in non-small cell lung cancer patients undergoing systemic treatment [J]. *Brief Bioinform*, 2021, 22(6):bbab187.
- [21]Herbst R S, Morgensztern D, Boshoff C. The biology and management of non-small cell lung cancer [J]. *Nature*, 2018, 553(7689): 446-54.
- [22]Chengalvala M V, Chennathukuzhi V M, Johnston D S, et al. Gene expression profiling and its practice in drug development [J]. *Curr Genomics*, 2007, 8(4): 262-70.
- [23]Koks G, Pfaff A L, Bubb V J, et al. At the dawn of the transcriptomic medicine [J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2021, 246(3): 286-92.
- [24]Liu D, Lu X, Huang W, et al. Long non-coding RNAs in non-small cell lung cancer: implications for EGFR-TKI resistance [J]. *Front Genet*, 2023, 14: 1222059.
- [25]Wang S, Liu C, Lei Q, et al. Relationship between long non-coding RNA PCAT-1 expression and gefitinib resistance in non-small-cell lung cancer cells [J]. *Respir Res*, 2021, 22(1): 146.
- [26]Chen J, Cui J D, Gou X T, et al. Increased expression of miR-641 contributes to erlotinib resistance in non-small-cell lung cancer cells by targeting NF1 [J]. *Cancer Med*, 2018, 7(4): 1394-403.
- [27]Hisakane K, Seike M, Sugano T, et al. Exosome-derived miR-210 involved in resistance to osimertinib and epithelial-mesenchymal transition in EGFR mutant non-small cell lung cancer cells [J]. *Thorac Cancer*, 2021, 12(11): 1690-8.
- [28]Liu H, Wang S, Zhou S, et al. Drug Resistance-Related Competing Interactions of lncRNA and mRNA across 19 Cancer Types [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2019, 16: 442-51.



- [29] Si J, Ma Y, Lv C, et al. HIF1A-AS2 induces osimertinib resistance in lung adenocarcinoma patients by regulating the miR-146b-5p/IL-6/STAT3 axis [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2021, 26: 613-24.
- [30] Wang T, Yang C, Li B, et al. Identification of lncRNA-miRNA-mRNA networks Linked to non-small Lung cancer resistance to Inhibitors of epidermal growth factor receptor [J]. *Front Genet*, 2021, 12: 758591.
- [31] 夏云秀,董洪亮,刘翠兰等.LINC00973通过hsa-miR-150-5p/ABCG5轴调控非小细胞肺癌多药耐药[J].*中国病理生理杂志*,2025,41(3):433-43.
- [32] Peng L, Deng S, Li J, et al. Single-cell RNA sequencing in unraveling acquired resistance to EGFR-TKIs in non-small cell lung cancer: new perspectives [J]. *Int J Mol Sci*, 2025, 26(4):1483.
- [33] Chen T Y, You L, Hardillo J A U, et al. Spatial transcriptomic technologies [J]. *Cells*, 2023, 12(16): 2042.
- [34] Zhang Y, Wang D, Peng M, et al. Single-cell RNA sequencing in cancer research [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2021, 40(1): 81.
- [35] Kashima Y, Shibahara D, Suzuki A, et al. Single-cell analyses reveal diverse mechanisms of resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors in Lung Cancer [J]. *Cancer Res*, 2021, 81(18): 4835-48.
- [36] Hou G, Lu Z, Zeng D, et al. Longitudinal single-cell RNA model aids prediction of EGFR-TKI resistance [J]. *Carcinogenesis*, 2025, 46(3) :bgaf038.
- [37] Gao T, Fu S, Quan X, et al. Advancing epigenetic combination therapy in oncology: multifunctional nano-drug delivery systems for synergistic efficacy and precision modulation [J]. *Int J Nanomedicine*, 2025, 20: 14853-83.
- [38] Dai W, Qiao X, Fang Y, et al. Epigenetics-targeted drugs: current paradigms and future challenges [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, 9(1): 332.
- [39] Alsaed B, Lin L, Son J, et al. Intratumor heterogeneity of EGFR expression mediates targeted therapy resistance and formation of drug tolerant microenvironment [J]. *Nat Commun*, 2025, 16(1): 28.
- [40] Wang Y, Wei J, Feng L, et al. Aberrant m5C hypermethylation mediates intrinsic resistance to gefitinib through NSUN2/YBX1/QSOX1 axis in EGFR-mutant non-small-cell lung cancer [J]. *Mol Cancer*, 2023, 22(1): 81.
- [41] Zhou S, Wang Y, Wei J, et al. METTL1/WDR4-mediated m7G Hypermethylation of SCLT1 mRNA promotes gefitinib resistance in NSCLC [J]. *Genomics Proteomics Bioinformatics*, 2025 :qzaf076.
- [42] Humphery-Smith I. The 20th anniversary of proteomics and some of its origins [J]. *Proteomics*, 2015, 15(11): 1773-6.
- [43] Wu Q, Sui X, Tian R. Advances in high-throughput proteomic analysis [J]. *Se Pu*, 2021, 39(2): 112-7.
- [44] Wang Z, Lei P, Li Z, et al. Proteomic and phosphoproteomic analyses reveal the oncogenic role of PTK7-NDRG1 axis in non-small-cell lung cancer cell resistance to AZD9291 [J]. *ACS Chem Biol*, 2022, 17(10): 2849-62.
- [45] An Y, Zhou L, Huang Z, et al. Molecular insights into cancer drug resistance from a proteomics perspective [J]. *Expert Rev Proteomics*, 2019, 16(5): 413-29.
- [46] Ma Y, Zhang F, LI J, et al. Diverse perspectives on proteomic posttranslational modifications to address EGFR-TKI resistance in non-small cell lung cancer [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2024, 12: 1436033.
- [47] Linder M E, Deschenes R J. Palmitoylation: policing protein stability and traffic [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2007, 8(1): 74-84.
- [48] Cui H, Cai X, Qian Q, et al. ZDHHC11-mediated AXL palmitoylation promotes osimertinib resistance in non-small-cell lung cancer [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2025, 122(44): e2502778122.
- [49] Kumar A, Misra B B. Challenges and opportunities in cancer metabolomics [J]. *Proteomics*, 2019, 19(21-22): e1900042.
- [50] Saorin A, DI Gregorio E, Miolo G, et al. Emerging role of metabolomics in Ovarian Cancer Diagnosis [J]. *Metabolites*, 2020, 10(10):419.
- [51] Njoku K, Sutton C J, Whetton A D, et al. Metabolomic biomarkers for detection, prognosis and identifying recurrence in endometrial cancer [J]. *Metabolites*, 2020, 10(8): 314.
- [52] Araujo R, Bispo D, Helguero L A, et al. Metabolomic studies of breast cancer in murine models: A review [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2020, 1866(5): 165713.

- [53]肖辛瑶,郭舜尧,陆海艳等.脂质代谢重编程对非小细胞肺癌表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂耐药影响的研究进展[J].中国临床研究,2024,37(1):1-5.
- [54]Fang S, Zhu Y, Chen W, et al. NAT10-mediated lipid metabolic reprogramming drives EGFR-TKI resistance in non-small cell lung cancer via ac4C-dependent mRNA stabilization [J]. *Exp Hematol Oncol*, 2025, 14(1): 134.
- [55]Thamlikitkul L, Wanichthanarak K, Manochewa S, et al. Plasma metabolomic analysis in Thai EGFR-mutated non-small cell lung cancer patients [J]. *Comput Struct Biotechnol J*, 2025, 27: 4321-31.
- [56]满都花,庄翔,徐佳欢等. EGFR基因突变与非小细胞肺癌CT影像组学特征的相关性研究[J].中国卫生标准管理,2024,15(8):105-109.
- [57]Wang J, Wang J, Chen J. Precision navigation through the labyrinth: overcoming EGFR resistance in non-Small cell lung cancer [J]. *Ann Med*, 2025, 57(1): 2574526.
- [58]Zhao J, Xu W, Zhou F, et al. Navigating the landscape of EGFR TKI resistance in EGFR-mutant NSCLC - mechanisms and evolving treatment approaches [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2026, 23(1): 63-83.
- [59]Feng Y, Zhu S, Liu T, et al. Surmounting cancer drug resistance: new perspective on RNA-Binding proteins [J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2023, 16(8): 1114.
- [60]Li M, Zhang J, Meng X, et al. Limb expression 1-like protein promotes epithelial-mesenchymal transition and epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor resistance via nucleolin-mediated ribosomal RNA synthesis in non-small cell lung cancer [J]. *Cancer Sci*, 2023, 114(4): 1740-56.
- [61]Nie M, Chen N, Pang H, et al. Targeting acetylcholine signaling modulates persistent drug tolerance in EGFR-mutant lung cancer and impedes tumor relapse [J]. *J Clin Invest*, 2022, 132(20).
- [62]Huizing G J, Deutschmann I M, Peyre G, et al. Paired single-cell multi-omics data integration with Mowgli [J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 7711.
- [63]Izumi M, Fujii M, Kobayashi I S, et al. Integrative single-cell RNA-seq and spatial transcriptomics analyses reveal diverse apoptosis-related gene expression profiles in EGFR-mutated lung cancer [J]. *Cell Death Dis*, 2024, 15(8): 580.
- [64]Baiao A R, Cai Z, Poulos R C, et al. A technical review of multi-omics data integration methods: from classical statistical to deep generative approaches [J]. *Brief Bioinform*, 2025, 26(4):bbaf355.

