*SOX-2*过表达促进EGFR突变肺腺癌细胞对奥希替尼的耐药性：1项体外初步研究

张宜之，王倍，王雅文，唐可京*（中山大学附属第一医院药学部，广东 广州 510080）

摘要：目的 EGFR突变肺腺癌患者对奥希替尼等靶向药物常出现获得性耐药，导致预后不良。肿瘤干细胞特性是耐药形成的重要机制，其中干性基因*SOX-2*在奥希替尼耐药中的作用尚未明确。本研究旨在探讨*SOX-2*在EGFR突变肺腺癌奥希替尼耐药中的功能。**方法** 本研究首先利用GEPIA、TIMER和HPA公开数据库对*SOX-2*在肺腺癌中表达及其水平与预后的相关性进行分析。另外在肺腺癌细胞系H1975与PC9中过表达*SOX-2*，采用CCK-8法检测细胞对奥希替尼的敏感性，并通过3D-Matrigel培养实验评估细胞成球能力。**结果** *SOX-2*过表达显著增强了H1975和PC9细胞对奥希替尼的耐药性，并提升其三维培养条件下的克隆形成与生长能力。**结论** *SOX-2*高表达可促进EGFR突变肺腺癌对奥希替尼的耐药，本研究将为EGFR突变肺腺癌的预后评估提供实验依据。

关键词：干性基因；*SOX-2*；EGFR突变肺腺癌；奥希替尼耐药

中图分类号：R979.1　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1674-229X（2026）07-0505-07

Doi：10.12048/j.issn.1674-229X.2026.07.004

Overexpression of *SOX-2* Promotes Osimertinib Resistance in EGFR-Mutated Lung Adenocarcinoma Cells: A Preliminary *in vitro* Study

ZHANG Yizhi, WANG Bei, WANG Yawen, TANG Kejing*（*The Department of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou, Guangdong* 510080, *China*）

ABSTRACT: OBJECTIVE Patients with EGFR-mutated lung adenocarcinoma often develop acquired resistance to targeted drugs such as Osimertinib, leading to poor prognosis. Tumor stem cell properties are an important mechanism for drug resistance, and the role of the stemness gene *SOX-2* in Osimertinib resistance remains unclear. This study aimed to investigate the function of *SOX-2* in Osimertinib resistance in EGFR-mutated lung adenocarcinoma. **METHODS** This study first analyzed the expression of *SOX-2* in lung adenocarcinoma and its correlation with prognosis using the public databases GEPIA, TIMER, and HPA. Additionally, *SOX-2* was overexpressed in lung adenocarcinoma cell lines H1975 and PC9, and cellular sensitivity to Osimertinib was assessed using the CCK-8 assay. Sphere-forming capacity was evaluated via 3D Matrigel culture assay. **RESULTS** Overexpression of *SOX-2* significantly enhanced the resistance of H1975 and PC9 cells to Osimertinib and enhanced their clonogenic capacity and proliferative ability under three-dimensional culture conditions. **CONCLUSION** High *SOX-2* expression promotes Osimertinib resistance in EGFR-mutated lung adenocarcinoma, and this study provides experimental evidence for the prognosis assessment of EGFR-mutated lung adenocarcinoma.

KEYWORDS: stemness gene; *SOX-2*; EGFR-mutated lung adenocarcinoma; Osimertinib resistance

表皮生长因子受体（EGFR）突变是非小细胞肺癌（NSCLC）中占比最高的驱动基因突变类型，尤其在肺腺癌（LUAD）中占比显著[1]。在晚期非小细胞肺癌患者中，EGFR突变的发生率约为12%，其中中国晚期NSCLC患者中EGFR突变的发生率高达55.9%[2]。第三代EGFR酪氨酸激酶抑制剂（TKI）奥希替尼的出现，极大地改善了EGFR突变型晚期肺腺癌患者的预后，不仅成为晚期NSCLC患者的一线治疗标准，也逐渐拓展至辅助治疗领域[3]。然而，如同其他靶向药物，奥希替尼耐药性已成为临床治疗

基金项目：中国博士后科学基金（2025M773584）；广东省医院药学研究基金——肿瘤支持治疗研究基金（复星基金）立项项目（2024A02010）

作者简介：张宜之，助理研究员，研究方向：肿瘤药理学　　*通信作者：唐可京，主任医师，研究方向：肺癌及其他呼吸性疾病，E-mail：tangkj@mail.sysu.edu.cn

失败的主要原因，其机制复杂多样，制约了患者的长期生存获益。越来越多证据表明，EGFR-TKI获得性耐药并非完全由新的基因突变驱动，而是与肿瘤细胞状态的可塑性变化密切相关，尤其是干细胞样特性的维持。

目前研究表明，奥希替尼的耐药机制主要分为两大类：EGFR依赖性机制（如C797S突变、EGFR扩增）与EGFR非依赖性机制[4]。后者涵盖旁路信号激活（如MET、HER2扩增）、下游通路异常以及细胞表型转化等。近年来，细胞表型转化作为非遗传性耐药机制的代表受到广泛关注。其表现形式多样，既包括组织学类型转化（如肺腺癌转化为小细胞肺癌或鳞状细胞癌），也涉及细胞层面的可塑性变化，例如上皮–间质转化（EMT）以及新近报道的“基底样转换”（Basal-shift）等[5]。另外，表型转化的驱动因素常是转录重编程，而非单纯的基因突变。这一特点提示，肿瘤干细胞特性以及核心转录调控网络的紊乱可能在奥希替尼耐药中起着关键作用。上述表型转化的本质是转录程序的重塑，其中干细胞相关转录因子被认为是维持耐药细胞群体稳定存在的关键因素。

在肺癌中，*SOX-2*不仅是维持肿瘤干性的核心转录因子，同时也是决定肺上皮细胞谱系分化的重要调控因子。单细胞测序和谱系追踪研究显示，*SOX-2*高表达细胞常呈现出未分化、基底样或干细胞样状态，而这些细胞亚群被认为在靶向治疗压力下具有更强的存活与扩增优势[6]。*SOX-2*不仅参与维持肿瘤干细胞的自我更新和多向分化潜能，更在肿瘤的增殖、分化、侵袭、转移及耐药中发挥关键作用[7]。已有研究表明*SOX-2*促进膀胱癌、甲状腺癌、食管鳞癌、胃癌的肿瘤进展[8-11]。在肺癌领域，已有研究表明*SOX-2*在包括腺癌、鳞癌和小细胞肺癌在内的各类肺癌组织中均存在高表达现象[12]。特别值得注意的是，*SOX-2*与EMT过程关系密切，而EMT是肿瘤细胞获得迁移、侵袭能力及治疗抵抗性的重要生物学过程[13]。另外有研究表明，*SOX-2*调控Wnt/β-catenin等信号通路，影响肿瘤细胞的凋亡耐受性，从而参与化疗耐药性的形成[14]。此外，高表达*SOX-2*的肿瘤细胞常高表达ATP结合转运蛋白，能够将抗肿瘤靶向药物泵出细胞，降低细胞内药物浓度，进而导致治疗失败和肿瘤复发[15]。

尽管直接针对*SOX-2*与奥希替尼耐药关系的研究目前较为有限，尤其是在EGFR突变肺腺癌这一特定治疗背景下，*SOX-2*能否直接驱动奥希替尼耐药表型，目前仍缺乏明确的功能性实验证据。但已有多项间接证据提示*SOX-2*可能参与EGFR-TKI耐药相关的生物学过程。例如，有研究发现EGFR-TKI耐药细胞中干性相关基因显著富集，其中*SOX-2*常作为核心转录节点之一出现[16]；此外，*SOX-2*被证实可通过调控Wnt/β-catenin、EMT相关通路及药物外排转运蛋白的表达，赋予肿瘤细胞更强的存活能力和治疗耐受性[7]。这些特征均与EGFR-TKI非遗传性耐药机制高度契合。

基于上述研究现状，本研究旨在深入探讨干性基因*SOX-2*的表达特征及对肺腺癌预后的预测价值，阐明高表达*SOX-2*对EGFR突变肺腺癌奥希替尼耐药性的影响。研究成果将不仅为阐明奥希替尼耐药的核心机制提供新的实验依据和理论支持，更有望为克服耐药困境提供新的思路——即靶向*SOX-2*下游通路可能成为逆转奥希替尼耐药、改善EGFR突变肺腺癌患者预后的新型治疗策略。

1 材料

*SOX-2*质粒购自美国OriGene（Rockville，USA，RC200757）；抗体信息见表1；Matrigel购自康宁（Corning），货号：356234。

表1 实验抗体信息

抗体	公司	货号
SOX-2	Cell Signaling Technology	3579S
GAPDH	Cell Signaling Technology	2118S

2 方法

2.1 细胞培养与传代

实验前紫外照射超净台20~30 min，提前准备好当次实验所需耗材。显微镜下观察细胞贴合度，本研究中涉及的细胞在贴合度达到70%~90%时进行传代，每次传代的比例为1∶3~1∶4。细胞瓶内原有培基弃去后，将细胞用无菌、室温的PBS润洗1遍后弃去，用1~2 mL室温胰蛋白酶覆盖细胞，消化3~4 min后待细胞呈圆球状脱落，加入等量含胎牛血清的DMEM培养基终止消化，离心3 min。将离心后上清弃去，重新加入足量含胎牛血清的1640培基重悬，然后等分为3~4份重新放入CO_2培养箱培养。

2.2 细胞转染

转染前1 d将细胞铺至60 mm培养皿中，使得细胞在转染当天贴合度达到60%~70%。将Lipo™

3000与表达*SOX-2*的质粒或空载质粒按照说明书比例混合，室温静置孵育10 min，使其形成脂质体。去除培养皿中原有培基，用室温无血清的Opti-MEM培基润洗细胞1遍后弃去，将形成的脂质体均匀地滴加在细胞表面，然后加入1.5~1.8 mL的无血清的Opti-MEM培基，缓慢摇匀后放入CO_2培养箱培养。4~6 h后更换为新鲜的完全培养基。

2.3 CCK-8检测细胞活力

将转染过*SOX-2*质粒或空载质粒的H1975、PC9细胞系按照5 000个/孔铺在96孔板中，第2天加入20 nmol·L^{-1}的奥希替尼进行培养（奥希替尼的IC_{50}通常在5~50 nmol·L^{-1}范围，选用20 nmol·L^{-1}不会完全抑制细胞活性或引发非特异毒性。此外，已有研究利用奥希替尼20 nmol·L^{-1}浓度检测耐药性变化、基因敲低/过表达后的差异[17]）。将无血清DMEM培基与CCK-8溶液按照10∶1的比例配置为工作液，分别于24、48、72 h取出96孔板，吸去孔中原有培养基，按照每孔100 μL加入新鲜配置的CCK-8工作液，于37 ℃细胞培养箱中避光孵育1 h。测定450 nm处的吸光度，绘制生长曲线。

2.4 Matrigel检测细胞增殖

将转染过*SOX-2*质粒或空载质粒的H1975、PC9细胞系按照1 000个/孔的密度混悬在含10 nmol·L^{-1}奥希替尼的完全培养基中，然后与Matrigel按1∶1的比例混合。以每孔100 μL的量加入96孔板中。培养1周左右时，在显微镜下观察细胞克隆的形成。

2.5 统计学处理方法

数据分析由GraphPad Prism 9（GraphPad Software，San Diego，CA，USA）得到。结果以平均值±标准差（$\bar{x}\pm s$）的形式报告。采用Student *t*检验来评估两组之间的差异，采用单因素方差分析（One-Way ANOVA）来研究各组之间的差异。以显著性水平$P<0.05$为差异具有统计学意义。

3 结果

3.1 *SOX-2*在肺腺癌中的表达及预后分析

通过对TIMER数据库（数据来源为TCGA）和GEPIA 3.0数据库（数据来源为TCGA）中数据进行分析（图1），结果显示与正常组织相比，*SOX-2*的转录水平在肺腺癌组织中的表达水平显著上调（$P=$

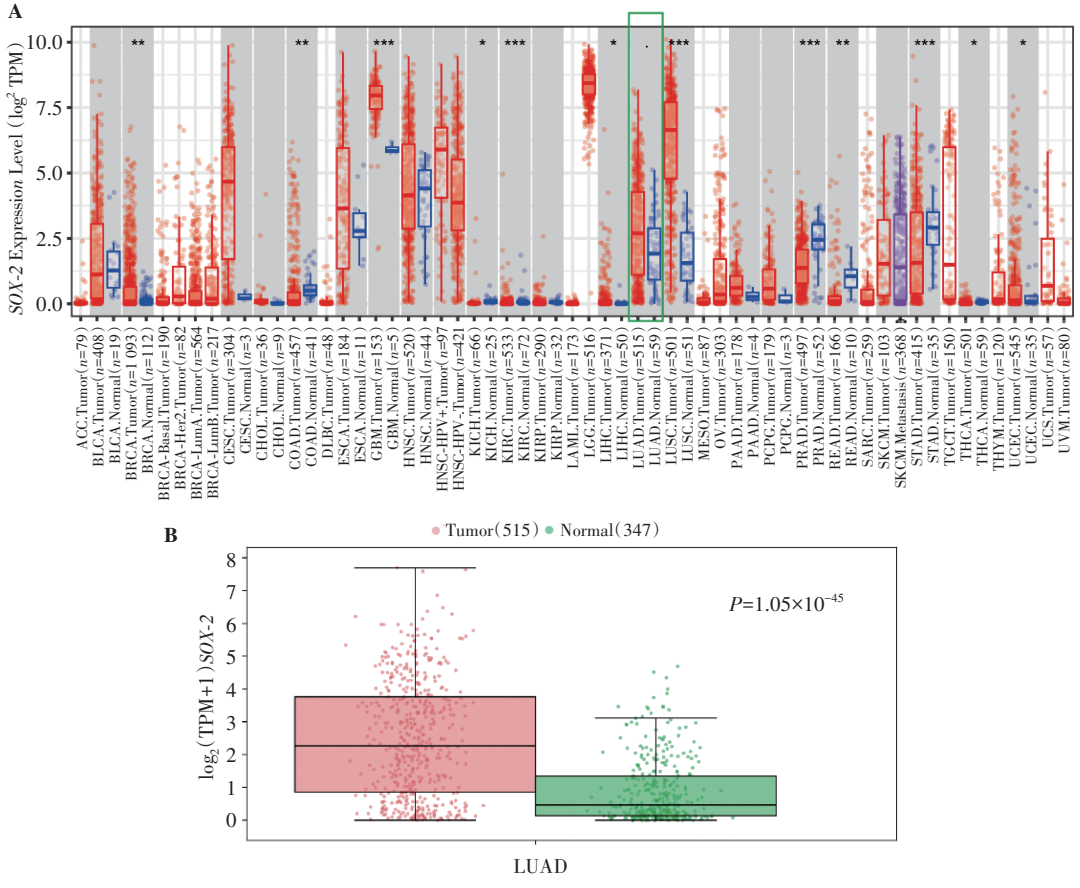


图1 *SOX-2*在肺腺癌组织中的转录表达水平图

1.05×10^{-45})。

为明确*SOX-2*的表达水平对肺腺癌患者的预后影响，本研究通过HPA数据库进行生存分析（Current cut off=9.97）。生存分析结果显示，虽然未达到统计学显著性阈值（P=0.083），*SOX-2*低表达的肺腺癌患者生存预后有优于高表达组的趋势，这提示*SOX-2*高表达可能与不良预后相关（图2）。

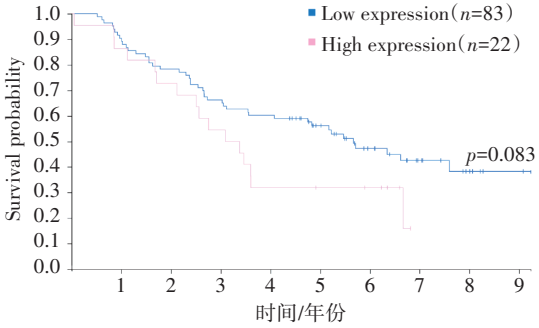


图2 *SOX-2*高低水平时对应肺腺癌患者的生存分析图

3.2 *SOX-2*与OCT-4形成复合物的模型预测

*SOX-2*的蛋白的结构如图（图3）。既往研究表明，*SOX-2*的转录调控功能在很大程度上依赖其与其他核心干性因子（如OCT-4）形成转录复合物，从而协同调控下游干性相关基因的表达程序。本研究构建的*SOX-2*/OCT-4复合物结构模型预测显示，两者在空间构象上具有形成稳定相互作用界面的可能性，这一结果从结构可行性的角度支持了*SOX-2*

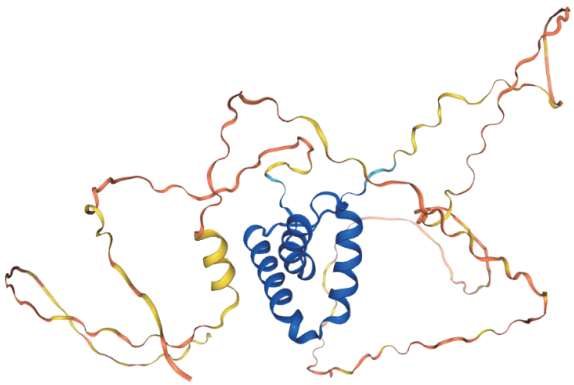


图3 *SOX-2*蛋白结构图

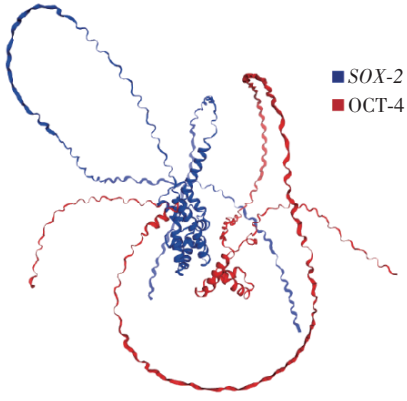
通过复合物形式增强干性转录程序的潜在机制。*SOX-2*往往与OCT-4形成异源二聚体，协同转录调控，该复合物通过直接激活与肿瘤干性相关的下游基因网络，所以笔者通过HPA数据库对其结合模型进行预测（图4）。

3.3 *SOX-2*过表达效率的验证

Western Blot实验结果表明，在H1975细胞系和PC9细胞系中*SOX-2*的蛋白水平在转染质粒后被显著上调（图5）。以上结果表明*SOX-2*质粒已成功转染进入细胞，与*SOX-2*-Vector对照组相比，*SOX-2*-OE组被诱导*SOX-2*蛋白水平高表达。

3.4 *SOX-2*高表达时对细胞增殖的影响

CCK-8实验结果显示，在EGFR突变肺腺癌细胞系H1975和PC9中，通过转染质粒实现*SOX-2*的



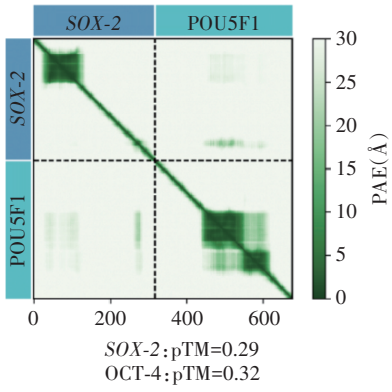


图4 *SOX-2*与OCT-4形成二聚体的预测模型图

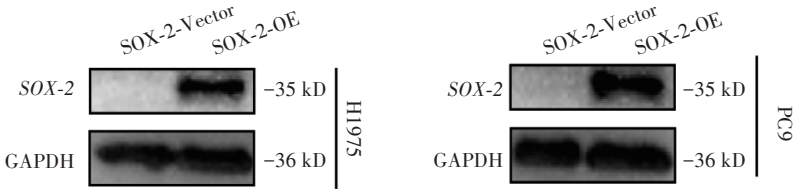


图5 H1975细胞系和PC9细胞系中*SOX-2*在转染质粒后蛋白水平图

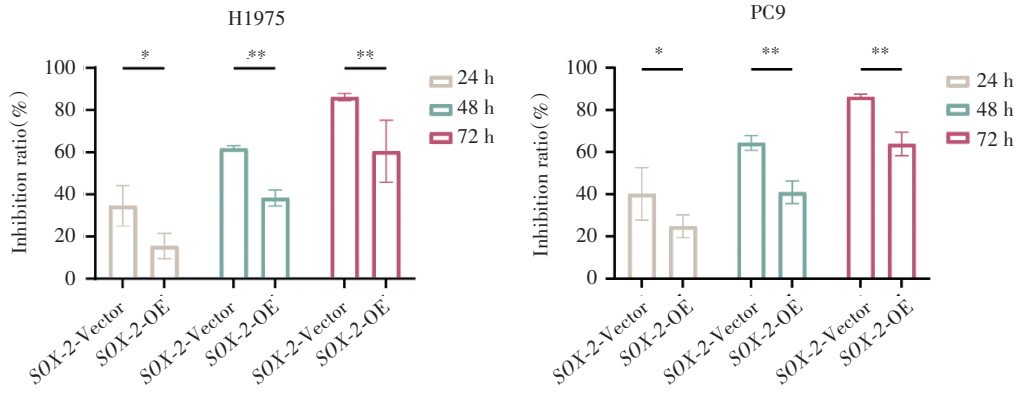
高表达后，细胞对奥希替尼的敏感性显著降低（$P<0.01$），表现为耐药性增强。（图6）。

3.5 *SOX-2* 高表达时对肿瘤成球能力的影响

为探究 *SOX-2* 过表达对EGFR突变肺腺癌细胞成球能力的影响，本研究通过3D-Matrigel肿瘤球形成实验评估了H1975和PC9细胞的成球能力。本实验采用利用Matrigel基质胶提供细胞外基质环境，模拟体内三维生长条件。结果表明，在H1975和PC9细胞系中过表达 *SOX-2* 后，肿瘤细胞的成球能力被显著促进（图7）。

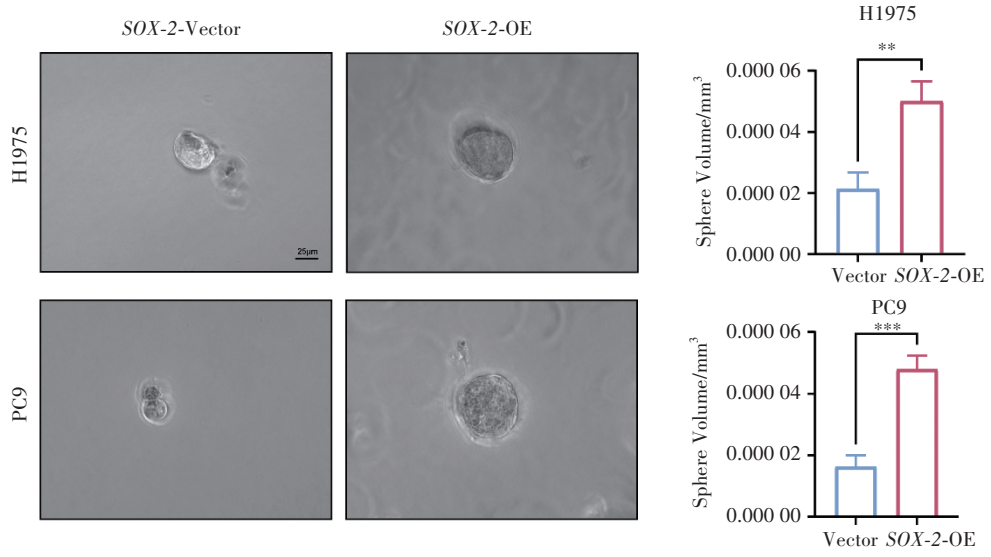
4 讨论

EGFR突变是晚期肺腺癌最重要的驱动基因事件之一，而第三代EGFR-TKI奥希替尼因其卓越的疗效已成为一线治疗药物[3,18-21]。然而，大部分患者最终都会出现获得性耐药，导致治疗失败和疾病进展，这已成为临床实践中亟待解决的核心难题[4,22,23]。目前，已知的耐药机制如MET扩增、HER2扩增及 *C797S* 突变等仅能解释部分病例，仍有大量患者的耐药缘由不明，提示耐药通路仍未被充分阐明。近年来，肿瘤干细胞理论为理解靶向治疗耐药提供了全新视角，该理论认为，一群具有自我更新和分化潜能的干细胞样细胞对药物治疗不敏感，是肿瘤复发和耐药的根源[24-28]。本研究聚焦于核心干性基因 *SOX-2*（SRY-box transcription factor 2），首次在H1975（L858R/T790M）与PC9（19 del）这两种涵盖主要EGFR突变亚型的细胞模型中，通过功能获得性实验证实 *SOX-2* 的过表达后显著增强肿瘤细胞对奥希替尼的耐药性，并同时提高其体外克隆形成的能力。



注：两组相比，$^{*}P<0.05$，$^{**}P<0.01$。

图6 H1975和PC9细胞系中过表达 *SOX-2* 后细胞对奥希替尼的耐药性图



注：两组相比，$^{**}P<0.01$，$^{***}P<0.001$。

图7 *SOX-2* 过表达后肿瘤细胞在含奥希替尼的3D环境中的成球能力图

本研究结果支持了“肿瘤干细胞是靶向治疗耐药根源”这一理论。肿瘤中一小群具有干细胞特性的细胞对常规化疗和靶向治疗具备天然的抵抗能力，它们是肿瘤复发和耐药的“种子”[29-33]。然而，大多数研究止步于在已建立的耐药细胞中观察到干性相关标志物的同步上调，却难以厘清其间的因果关系——究竟是药物压力筛选出了预存的干细胞，还是某些核心干性因子被激活并直接驱动了耐药表型的形成？本研究通过一系列体外实验，对这一问题给出了初步的答案。笔者并未使用经过长期药物筛选的耐药株，而是在对奥希替尼敏感的亲本细胞（H1975和PC9）中主动过表达*SOX-2*，结果显示药物敏感性下降（药物抑制率显著降低）和克隆形成能力增强。本研究提示*SOX-2*可能不仅是一种伴随生物标志物，更可能作为上游驱动因子参与耐药调控，证明了其过表达不仅是相关现象，更是可能引发EGFR突变肺腺癌奥希替尼耐药的关键驱动因子。

既往研究表明，*SOX-2*的转录调控功能在很大程度上依赖其与其他核心干性因子（如OCT-4）形成转录复合物，从而协同调控下游干性相关基因的表达程序。笔者构建的*SOX-2*/OCT-4复合物结构模型预测显示，两者在空间构象上具有形成稳定相互作用界面的可能性。需要强调的是，该结构预测并非用于证明*SOX-2*/OCT-4的直接功能效应，而是用于限定和辅助解释*SOX-2*作为上游干性调控因子，如何在分子层面具备驱动肿瘤干细胞特性增强的可能性。结合本研究中*SOX-2*过表达即可诱导耐药表型的实验结果，笔者推测，*SOX-2*可能通过增强干性相关转录复合物的形成倾向，进而激活一系列与自我更新、生存优势及药物耐受相关的下游通路，从而促进EGFR突变肺腺癌细胞对奥希替尼的耐药形成。该推测为后续针对*SOX-2*介导耐药机制的深入研究提供了明确方向。

值得注意的是，*SOX-2*参与EGFR-TKI耐药的线索在既往研究中已有报道，但多以“耐药状态下干性标志物升高”的相关性证据为主。例如，临床样本回顾性研究显示，一代EGFR-TKI疗效较差的肺腺癌患者组织中*SOX-2*/OCT-4/NANOG等干性相关标志物表达更高，提示干性增强可能与耐药相关[34]。此外，在EGFR突变细胞的获得性耐药模型中，低剂量或持续药物压力可诱导带有干性特征与EMT表型的细胞群体富集，也从侧面支持了“治疗压力→干性/可塑性增强→耐药”的路径。然而，上述研究较难回答“*SOX-2*是伴随标志物还是上游驱动因子”这一关键问题。尤其在第三代EGFR-TKI奥希替尼耐药背景下，有研究观察到奥希替尼耐药细胞呈现更强的干性特征，并且抑制相关过程（如自噬）可伴随*SOX-2*下调及干性减弱，从而提高对奥希替尼的敏感性，提示*SOX-2*可能处于耐药维持网络的重要节点[35]。但这些证据仍主要来自“耐药细胞/耐药状态”的反向推断，因果链条仍不充足。与既往研究相比，本研究的创新点在于研究并未依赖长期药物筛选形成的耐药细胞株来“回溯”*SOX-2*的变化，而是在奥希替尼敏感的亲本EGFR突变细胞中直接进行*SOX-2*功能获得性干预，观察到其能够前置性地诱导药物敏感性下降并增强克隆形成能力，从而在功能层面更直接地支持了*SOX-2*作为耐药驱动因子的可能性。

尽管本研究通过功能获得性实验初步证实了*SOX-2*过表达能够赋予EGFR突变肺腺癌细胞对奥希替尼的耐药性，但仍存在明确的局限性：本研究主要聚焦于表型层面的观察与验证，尚未深入解析*SOX-2*介导这一耐药过程的具体分子机制。*SOX-2*作为核心转录因子，其下游调控的靶基因网络、以及所激活或抑制的关键信号通路仍未被阐明。

综上所述，本研究初步证实了*SOX-2*是驱动EGFR突变肺腺癌产生奥希替尼耐药的原因之一。本研究从功能层面为“肿瘤干细胞特性介导靶向治疗耐药”理论提供了新的实验证据，提示*SOX-2*及其下游通路有望成为逆转奥希替尼耐药、改善患者预后的潜在干预靶点。未来的研究需在动物模型中进行验证，并深入解析*SOX-2*调控耐药的精确转录网络与信号机制，以推动其向临床转化。

参考文献

[1] Xu J Y, Zhang C C, Wang X, *et al*. Integrative proteomic characterization of human lung adenocarcinoma[J]. Cell, 2020, 182(1): 245-261.e17.

[2] 王洁，王志杰，徐佳晨，等. EGFR-TKIs耐药后应对策略及标准化质量控制中国专家共识[J]. 中国肿瘤临床与康复，2025，32(9)：547-572.

[3] Fu K, Xie F C, Wang F, *et al*. Therapeutic strategies for EGFR-mutated non-small cell lung cancer patients with osimertinib resistance[J]. J Hematol Oncol, 2022, 15(1): 173.

[4] Zalaquett Z, Catherine R H M, Kassis Y, *et al*. Acquired resistance mechanisms to osimertinib: the constant battle[J]. Cancer Treat Rev, 2023, 116: 102557.

[5] Roper N, Brown A L, Wei J S, *et al*. Clonal evolution and heterogeneity

of osimertinib acquired resistance mechanisms in EGFR mutant lung cancer[J].Cell Rep Med,2020,1(1):100007.
[6] Guo W J,Luan J Y,Miao Y X.Abstract 924:Tumor-initiating stem cells fine-tune the plasticity of neutrophils to sculpt a protective niche[J].Cancer Res,2025,85(8):924.
[7] Tang Q,Chen J H,Di Z Y,*et al*.TM4SF1 promotes EMT and cancer stemness *via* the Wnt/β-catenin/SOX2 pathway in colorectal cancer [J].J Exp Clin Cancer Res,2020,39(1):232.
[8] 江懿.Mex3a调控靶基因Sox2介导膀胱癌淋巴结转移和肿瘤干性[D].南昌:南昌大学,2024.
[9] 孙红岗,何丽钦,夏颖.肿瘤干细胞标志物SOX2在甲状腺癌中的临床应用价值[J].全科医学临床与教育,2022,20(9):839-841.
[10] 田思岳.肿瘤干细胞标志物CD44/SOX2在食管鳞癌中的临床病理意义及预测模型的构建[D].乌鲁木齐新疆医科大学,2024.
[11] 张琳,刘益娟,郑建涛,等.胃癌患者Sox2蛋白和CTHRC-1蛋白的表达与肿瘤发展密切相关[J].基因组学与应用生物学,2019,38(2):881-886.
[12] Xie H Y,Yao J,Wang Y X,*et al*.Exosome-transmitted circVMP1 facilitates the progression and cisplatin resistance of non-small cell lung cancer by targeting miR-524-5p-METTL3/SOX2 axis[J].Drug Deliv,2022,29(1):1257-1271.
[13] Zhu Y,Huang S M,Chen S Y,*et al*.SOX2 promotes chemoresistance,cancer stem cells properties,and epithelial-mesenchymal transition by β-catenin and Beclin1/autophagy signaling in colorectal cancer[J].Cell Death Dis,2021,12:449.
[14] Blassberg R,Patel H,Watson T,*et al*.Sox2 levels regulate the chromatin occupancy of WNT mediators in epiblast progenitors responsible for vertebrate body formation[J].Nat Cell Biol,2022,24(5):633-644.
[15] Duan H X,Liu Y H,Gao Z G,*et al*.Recent advances in drug delivery systems for targeting cancer stem cells[J].Acta Pharm Sin B,2021,11(1):55-70.
[16] Kuo M H,Lee A C,Hsiao S H,*et al*.Cross-talk between SOX2 and TGFβ signaling regulates EGFR-TKI tolerance and lung cancer dissemination[J].Cancer Res,2020,80(20):4426-4438.
[17] Bracht J W P,Karachaliou N,Berenguer J,*et al*.Osimertinib and pterostilbene in EGFR-mutation-positive non-small cell lung cancer (NSCLC)[J].Int J Biol Sci,2019,15(12):2607-2614.
[18] Frampton J E.Osimertinib:a review in completely resected,early-stage,EGFR mutation-positive NSCLC[J].Target Oncol,2022,17(3):369-376.
[19] Leonetti A,Sharma S,Minari R,*et al*.Resistance mechanisms to osimertinib in EGFR-mutated non-small cell lung cancer[J].Br J Cancer,2019,121(9):725-737.
[20] Schoenfeld A J,Arbour K C,Rizvi H,*et al*.Severe immune-related adverse events are common with sequential PD-$(L)_1$ blockade and osimertinib[J].Ann Oncol,2019,30(5):839-844.
[21] Zeng J,Ding X J,Ding J H,*et al*.Histological transformation into SCLC:an important resistance mechanism of NSCLC upon immunotherapy[J].Front Immunol,2023,14:1275957.
[22] Haratake N,Ozawa H,Morimoto Y,*et al*.MUC1-C is a common driver of acquired osimertinib resistance in NSCLC[J].J Thorac Oncol,2024,19(3):434-450.
[23] Grazini U,Markovets A,Ireland L,*et al*.Overcoming osimertinib resistance with AKT inhibition in EGFRm-driven non-small cell lung cancer with PIK3CA/PTEN alterations[J].Clin Cancer Res,2024,30(18):4143-4154.
[24] Zhao F Y,Chen M T,Wu T J,*et al*.Integration of single-cell and bulk RNA sequencing to identify a distinct tumor stem cells and construct a novel prognostic signature for evaluating prognosis and immunotherapy in LUAD[J].J Transl Med,2025,23(1):222.
[25] Gardner E E,Earlie E M,Li K T,*et al*.Lineage-specific intolerance to oncogenic drivers restricts histological transformation[J].Science,2024,383(6683):eadj1415.
[26] Wang Z F,Li Z,Zhou K,*et al*.Deciphering cell lineage specification of human lung adenocarcinoma with single-cell RNA sequencing[J].Nat Commun,2021,12:6500.
[27] Li Z X,Zhuang X Q,Pan C H,*et al*.Alveolar differentiation drives resistance to KRAS inhibition in lung adenocarcinoma[J].Cancer Discov,2024,14(2):308-325.
[28] Lindsay M L,Vinay K K,Sai M,*et al*.Epigenomic state transitions characterize tumor progression in mouse lung adenocarcinoma[J].Cancer Cell,2020,38(2):212-228.
[29] Sancho P,Barneda D,Heeschen C.Hallmarks of cancer stem cell metabolism[J].Br J Cancer,2016,114(12):1305-1312.
[30] Prasetyanti P R,Medema J P.Intra-tumor heterogeneity from a cancer stem cell perspective[J].Mol Cancer,2017,16(1):41.
[31] Han J Y,Won M,Kim J H,*et al*.Cancer stem cell-targeted bio-imaging and chemotherapeutic perspective[J].Chem Soc Rev,2020,49(22):7856-7878.
[32] Najafi M,Mortezaee K,Majidpoor J.Cancer stem cell (CSC) resistance drivers[J].Life Sci,2019,234:116781.
[33] He S H,Nakada D,Morrison S J.Mechanisms of stem cell self-renewal[J].Annu Rev Cell Dev Biol,2009,25:377-406.
[34] Hu F,Li C H,Zheng X X,*et al*.Lung adenocarcinoma resistance to therapy with EGFR-tyrosine kinase inhibitors is related to increased expression of cancer stem cell markers SOX2,OCT4 and NANOG [J].Oncol Rep,2020,43(2):727-735.
[35] Li L,Wang Y B,Jiao L,*et al*.Protective autophagy decreases osimertinib cytotoxicity through regulation of stem cell-like properties in lung cancer[J].Cancer Lett,2019,452:191-202.

(收稿日期:2025-11-04;在线出版日期:2026-05-12)