

阿立塞替通过靶向 Aurora 激酶 A 提高人非小细胞肺癌细胞的放射敏感性*

李舜¹, 杨智松¹, 韩国征², 李红艳², 齐浩明³

(1. 大庆龙南医院, 黑龙江 大庆市 163000; 2. 石河子大学第一附属医院 中医二科, 新疆 石河子 832008; 3. 渭南市中心医院 心血管内科, 陕西 渭南 714000)

[摘要] 目的: 探讨阿立塞替 (MLN8237) 对人非小细胞肺癌放射敏感性的影响及作用机制。方法: 用 si-PORT NeoFX 转染试剂将阴性 siRNA、si Aurora Kinase A 分别转染 NCI-H1975 细胞阴性对照组 (Si control) 及靶向 Aurora 激酶 A 组 (si Aurora Kinase A), 未转染 siPORT NeoFX 的 NCI-H1975 细胞作为单纯对照组 (Control); CCK8 实验检测抑制 Aurora 激酶 A 的抑制剂 (MLN8237) 对 NCI-H1975 细胞生长的影响, 细胞凋亡实验检测抑制 Aurora 激酶 A 及加入 MLN8237 对 NCI-H1975 细胞凋亡的影响, 克隆形成实验检测了 MLN8237 对 NCI-H1975 细胞放射敏感性的影响影响, qRT-PCR 实验评估了 NCI-H1975 细胞中 p16 及 p21 的表达, 荧光素酶分析实验测定细胞周期相关转录因子 (E2F) 和应激活化蛋白激酶 (JNK) 的活性。结果: NCI-H1975 细胞的转染效率达 89.91%, 抑制 Aurora 激酶 A 及加入 MLN8237 可明显抑制 NCI-H1975 细胞的生长, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$); 细胞凋亡实验结果显示, 抑制 Aurora 激酶 A 及加入 MLN8237 可明显提高 NCI-H1975 细胞的凋亡率; 克隆形成实验显示, MLN8237 能够显著降低照射后 NCI-H1975 细胞的克隆形成能力对 NCI-H1975 细胞有放射增敏效果, 且随剂量增大其增敏效果越显著; qRT-PCR 结果显示, 加入 MLN8237 (Aurora 激酶 A 抑制剂) 照射后, p16 及 p21 的表达明显上调; 荧光素酶分析实验结果显示, 抑制 Aurora 激酶 A 显著降低了 E2F 的活性, 而 JNK 的活性显著提高, 差异均有统计学意义 ($P < 0.01$)。结论: 阿立塞替能通过靶向 Aurora 激酶 A, 而抑制 NCI-H1975 细胞增殖及诱导其凋亡, 从而提高 NCI-H1975 细胞的放射敏感性。

[关键词] 癌, 非小细胞肺; 转染; 辐射耐受性; 细胞凋亡; 细胞增殖; 阿立塞替

[中图分类号] R734.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2096-8388(2020)05-0531-08

DOI: 10.19367/j.cnki.2096-8388.2020.05.006

Study on Alisertib Enhancing Radiosensitivity of Human Non-small Cell Lung Cancer Cells by Targeting Aurora Kinase A

LI Shun¹, YANG Zhisong¹, HAN Guozheng², LI Hongyan², QI Haoming³

(1. Daqing Longnan Hospital, Daqing 163000, Heilongjiang, China; 2. Department of Traditional Chinese Medicine, the First Affiliated Hospital of Shihezi University, Shihezi 832008, Xinjiang, China; 3. Department of Cardiovascular Medicine, Weinan Central Hospital, Weinan, 714000 Shaanxi, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the effect of alisertib on the radiosensitivity of human non-small cell lung cancer by targeting Aurora kinase A. **Methods:** NCI-H1975 cells were transfected with siPORT NeoFX transfection reagent and divided into Si control group, Si Aurora Kinase A group; NCI-H1975 cells that were not transfected with siPORT NeoFX were used as the control group. The effects of inhibitors that inhibit Aurora kinase A (MLN8237) on NCI-H1975 cells growth were detected by CCK8 assay; the effects of Aurora kinase A inhibition and the addition of MLN8237 on the apoptosis of NCI-H1975 cells were detected by apoptosis assay; the effects of MLN8237 on radiosensitivity of NCI-H1975 cells were examined by cloning formation experiment; the expression of p16 and p21 in NCI-H1975 cells was evaluated by qRT-PCR; the activities of E2F and JNK were determined by luciferase assay. **Results:** The transfection efficiency of NCI-H1975 cells was 89.91%; CCK8 results showed

*[基金项目] 国家自然科学基金项目 (31560270)

the growth of NCI-H1975 cells were significantly inhibited by Aurora kinase A or adding the MLN8237, the difference was statistically significant ($P < 0.01$). The results of apoptosis assay showed the apoptosis of NCI-H1975 cells were significantly increased by inhibiting of Aurora kinase A or adding MLN8237; The cloning formation experiments showed the cloning forming ability of NCI-H1975 cells were significantly reduced with MLN8237 after irradiation, the radiosensitivity of NCI-H1975 cells were significantly increased with MLN8237; The qRT-PCR results showed the expression of p16 and p21 was significantly up-regulated after IR with MLN8237 (Aurora kinase A inhibitor); The results of Luciferase analysis showed that the activity of E2F was significantly decreased while the activity of JNK was significantly increased by inhibition of Aurora kinase A ($P < 0.01$). **Conclusion:** Alisertib can inhibit the proliferation and induce apoptosis of NCI-H1975 cells by targeting Aurora kinase A, thereby increasing the radiosensitivity of NCI-H1975 cells.

[**Key words**] carcinoma, non-small-cell lung (NSCLC); transfection; radiation tolerance; apoptosis; cell proliferation; alisertib

肺癌是致死率非常高的恶性肿瘤之一,其中非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)占肺癌的80%~85%^[1]。近年来,NSCLC的治疗多采用手术、放疗、化疗、靶向治疗等方法,其中放疗及靶向治疗已成为近期的研究热点^[2-4]。由于长时间放疗会使癌症细胞产生放射抵抗,故寻找提高癌细胞放射敏感性的靶点非常必要。Aurora激酶A可通过调节复制中心体、形成双极纺锤体,对有丝分裂纺锤体上的染色体排列及有丝分裂中发挥关键作用^[5]。研究表明,Aurora激酶A是成神经管细胞瘤和高级胶质母细胞瘤的潜在靶点^[5-8],还认为Aurora激酶A涉许多类型的癌症(乳腺癌、结肠癌、卵巢癌、肝癌及胰腺癌)^[9-14]。最新研究结果表明,SMARCB1基因可通过抑制Aurora激酶A的表达而达到抑制非中枢神经系统(central nervous system, CNS)横纹肌样瘤细胞生长的作用^[15]。阿立塞替(Alisertib, MLN8237)是一种有效的市场化的选择性Aurora A抑制剂,对肿瘤有一定的抑制作用,是效果良好的放射增敏剂,本研究旨在探讨阿立塞替对NSCLC放射敏感性的影响及其作用机制。

1 材料与方法

1.1 材料仪器

肺癌细胞NCI-H1975购自美国菌种保藏中心,MLN8237购自美国阿拉丁工业公司,RPMI-1640培养液购自美国赛默飞世尔科技公司,胎牛血清购自美国赛默飞世尔科技公司,阴性siRNA、siAurora Kinase A及siPORT NeoFX转染剂购自美国爱普拜斯公司,FAM-siRNA购自上海吉玛制药技

术有限公司,Annexin V-FITC/PI细胞凋亡检测试剂盒购自美国碧迪公司,RT-PCR试剂盒购自美国赛默飞世尔科技公司,BCA试剂盒购自上海碧云天生物技术研究, qTR-PCR实验试剂盒美国赛默飞世尔科技公司,细胞培养箱购自美国赛默飞世尔科技公司,6 MV X线直线加速器购自德国西门子子公司(剂量率为0.5 Gy/min),流式细胞仪购自美国贝克曼库尔特有限公司,酶标仪购自美国英杰生命技术有限公司。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养 采用含有10%胎牛血清的RPMI-1640培养液于37℃、5% CO₂的恒湿培养箱中常规培养肺癌细胞NCI-H1975,3~4 d传代1次,取生长状态良好的对数生长期细胞进行后续实验。

1.2.2 RNAi载体的转染 将靶向Aurora激酶A mRNA的siRNA和非靶向siRNA以及荧光标记的siRNA(FAM-siRNA)以每6孔板5 nmol/L siPORT NeoFX转染剂为载体,按照逆转染方案转染到部分肺癌NCI-H1975细胞系中,并分组为:单纯对照组(Control)、阴性对照组(Si control)及靶向Aurora激酶A组(siAurora Kinase A)。

1.2.3 CCK-8细胞活力实验 将siRNA转染的、及未转染肺癌NCI-H1975细胞分别(5 000个细胞/孔)接种在96孔板中,常规培养。对于用siRNA转染过的细胞,在转染72 h后,吸去培养基,加入10 μL CCK-8溶液,再孵育2 h,并分为Control组、Si control组和SiAurora Kinase A组;对于未转染的细胞,常规培养24 h后,以排枪向各孔中加入不同浓度(低浓度40 nmol/L、高浓度160 nmol/L)的MLN 8237^[16],并分为Control(DMSO)组,40 nmol/L

组和 160 nmol/L 组;在作用 24 h 后,加入 10 μ L CCK-8 溶液,并再孵育 2 h。而后同样用酶标仪测定 450 nm 波长处的吸光度(OD 值),按照以下公式计算细胞活力(以细胞活力反映细胞抑制率):细胞活力 = [OD 值(加药) - OD 值(空白)] / [OD 值(未加药) - OD 值(空白)] \times 100%。

1.2.4 细胞凋亡实验 将以 siRNA 转染、及未转染肺癌 NCI-H1975 细胞分别(5 000 个细胞/孔)接种在 96 孔板中,收集用 siRNA 转染 72 h、及未转染的 NCI-H1975 细胞常规培养 24 h,并在未转染的组中加入不同浓度的 MLN 8237(40 nmol/L 及 160 nmol/L)再次作用 24 h,而后分别收集各组细胞于离心管内,以 1 000 r/min 离心 5 min,PBS 洗涤并离心 2 次;用 Binding Buffer 500 μ L 悬浮细胞、Annexin V-FITC 5 μ L 和 PI 5 μ L 染色溶液混匀后在避光条件下室温中反应 15 min;用流式细胞仪检测、分析各组细胞凋亡率,分组同 1.2.3。

1.2.5 克隆形成实验 将对数生长期的肺癌 NCI-H1975 细胞按照照射剂量不同接种于含 3 mL 培养基中(皿的直径为 60 mm,按照照射剂量由低到高接种细胞数为 200、400、800、1 200 及 1 600 个/孔),在细胞培养箱中静置 6 h 待其贴壁;细胞贴壁后按照不同浓度进行给药,并分为 Control(DMSO)组、40 nmol/L MLN 8237 组及 160 nmol/L MLN 8237 组,每组设 3 个复孔;药物作用 24 h 后,以每皿 DMEM 3 mL 高糖培养基换液,将细胞分别以 0、2、4、6、8 Gy 的剂量进行 X 射线照射;然后用磷酸盐缓冲液(PBS)洗涤细胞,并在新鲜培养基中培养;7 d 后,用甲醇固定细胞,干燥后结晶紫染色 10 min,清水缓缓冲去染液、干燥。以肉眼计数克隆数:含 50 个以上的细胞团计数为 1 个克隆,计算克隆形成率、出种率(plating efficiency,PE),细胞存活分数(survival fraction,SF),按单击多靶模型 $SF = 1 - (1 - e^{(-D/D_0)})^n$ 拟合绘制细胞存活曲线,并计算其平均致死剂量(D_0),准阈计量值(D_q),辐射值在 2 Gy 时单击多靶模型拟合函数的细胞存活分数值(SF2)及辐射增敏比(SER)。

1.2.6 qRT-PCR 实验 (1) Aurora Kinase A 引物:上游序列为 TGATCCTTAGAGCAGCTTCG,下游序列为 CTAGGGTACTTGGAATGAT。(2) p21 引物:上游序列为 TAGTTCATCGAGTCGCTTT,下游序列为 CACTCTGTTGCCACCTATCG。(3) p16 引物:上游序列为 CGAGCTAACAAGCAAGCAGC,下游序列为 ACGTCACCGGATCCTCCAGAAC。(4) GAP-

DH 引物:上游序列为 GTCTGCTCTGACTTCAACA-GAG,下游序列为 ACCAACCTGTCGCTGTAGCAAA。qRT-PCR 反应体系(20 μ L):上游引物(F)1 μ L、下游引物(R)1 μ L,2 \times TaqMan[®] qPCR Greenmololaster Mix 10 μ L, cDNA 模板 200 ng, nuclease free water 20 μ L。GAPDH 为内源对照。qRT-PCR 程序:95 $^{\circ}$ C、3 min, 95 $^{\circ}$ C、15 s, 60 $^{\circ}$ C、30 s, 95 $^{\circ}$ C、15 s, 40 个循环;65 $^{\circ}$ C 上升至 95 $^{\circ}$ C。最后使用 $\Delta\Delta C_t$ 方法计算基因表达相对量。

1.2.7 荧光素酶分析实验 使用 Cignal Finder 10 Pathway Reporter Arrays(SA Biosciences)进行 Pathway 分析。将肺癌 NCI-H1975 细胞接种在添加了荧光素酶激动剂的 96 孔板中,12 h 后,用不同浓度(低浓度 40 nmol/L、高浓度 160 nmol/L) MLN 8237 及照射(6 Gy)处理细胞,而后将细胞再培养 24 h。使用双荧光素酶测定系统(Promega)在 Glo-max 多光度计(Promega)测量荧光素酶活性,将荧光素酶活性标准化为海肾荧光素酶活性、并计算比率。用 GraphPad Prism 软件分析数据。

1.3 统计学方法

运用 Graph Pad Prism 6.0 软件对相关数据进行统计作图及分析,以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示计量资料,以百分比表示计数资料,两独立样本采用 t 检验进行组间比较,当 $P < 0.05$ 时,表示差异有统计学意义。

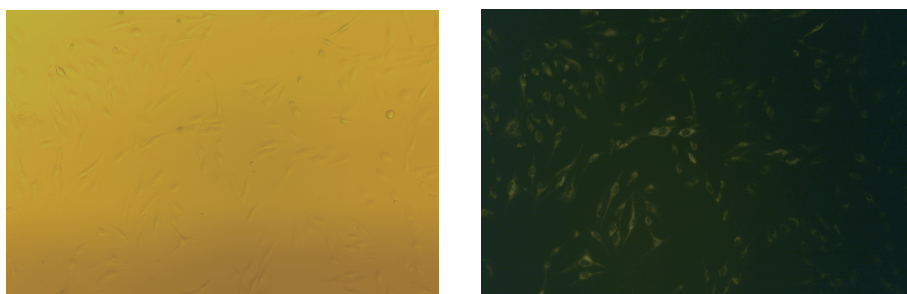
2 结果

2.1 NCI-H1975 细胞的转染效率及敲减效率

将荧光标记的 siRNA(FAM-siRNA)转染到 NCI-H1975 细胞中,其转染效率达 89.91%,表明以 siPORT NeoFX 转染剂作为载体能满足实验要求,如图 1。检测 NCI-H1975 细胞中 Aurora Kinase A 的表达量并计算敲减效率,如图 2 所示,Si Aurora Kinase A 组 Aurora Kinase A 的表达量为 32.68%,与对照组及 Si Control 组相比显著降低,差异有统计学意义($P < 0.01$)。

2.2 抑制 Aurora 激酶 A 及加入 MLN8237 对 NCI-H1975 细胞生长影响

CCK8 实验结果表明,Si Control 组的细胞生长率为(86.34 \pm 2.83)%,Si Aurora Kinase A 组细胞生长率为(72.13 \pm 2.95)%,抑制 Aurora 激酶 A 可明显抑制 NCI-H1975 细胞的生长($P = 0.0014$);与对照组比较,加入 40 nmol/L MLN8237 组的 NCI-H1975 细胞生长率(78.52 \pm 2.36)%明显降

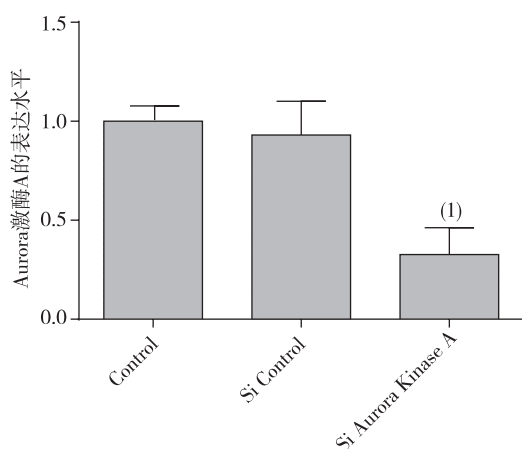


光镜下明场

荧光显微镜下暗场

图 1 NCI-H1975 细胞 FAM-siRNA 的转染效率(200 ×)

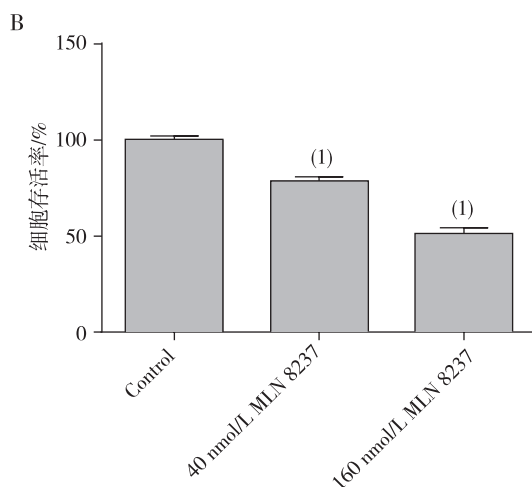
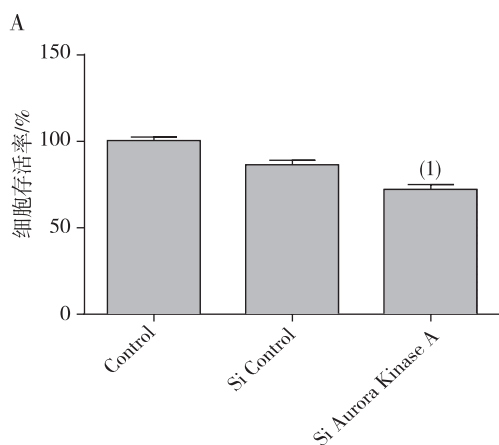
Fig. 1 Transfection efficiency of FAM - siRNA on NCI - H1975 cells(200 ×)



注: ⁽¹⁾ 与 Control 组和 Si Control 组比较, $P < 0.01$ 。

图 2 3 组 NCI-H1975 细胞中 Aurora Kinase A 的表达量

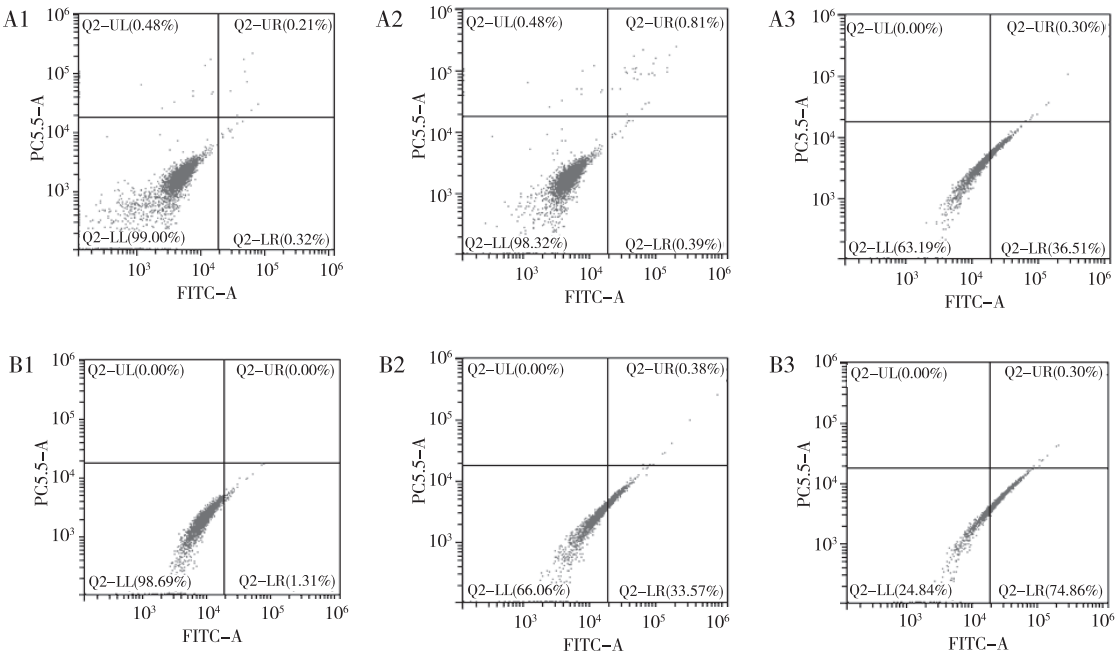
Fig. 2 Expression of Aurora Kinase A in the 3 groups



注: A 为抑制 Aurora 激酶 A 对 NCI-H1975 细胞生长的影响, ⁽¹⁾ 与 Si Control 组比较 $P < 0.01$; B 为加入不同浓度 MLN8237 对 NCI-H1975 细胞生长的影响, ⁽¹⁾ 与 Control 组比较, $P < 0.001$ 。

图 3 抑制 Aurora 激酶 A 及加入 MLN8237 对 NCI-H1975 细胞生长的影响

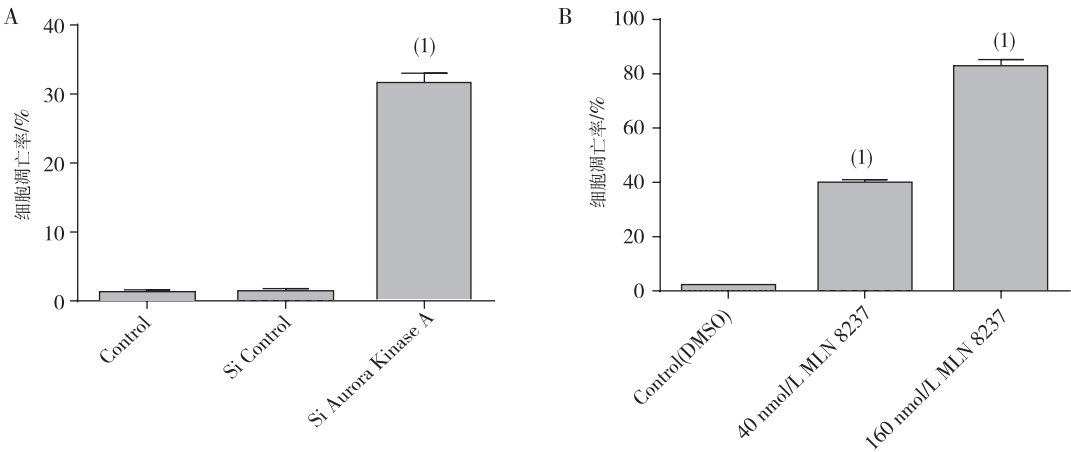
Fig. 3 Growth of NCI-H1975 cells effected by inhibiting of Aurora kinase A and adding with MLN8237



注:A1 为 Control 组,A2 为 Si Control 组,A3 为 Si Aurora Kinase A 组,B1 为 Control 组,
B2 为 40 nmol/L MLN8237 组,B3 为 160 nmol/L MLN8237 组。

图 4 不同组别 NCI-H1975 细胞凋亡水平

Fig. 4 Representative diagram about the apoptosis of NCI-H1975 cells in the different groups



注: A 为抑制 Aurora 激酶 A 后对 NCI-H1975 细胞凋亡影响的统计图,⁽¹⁾与 Si Control 组比较, $P < 0.001$;
B 为加入 MLN8237 对 NCI-H1975 细胞凋亡影响的统计图,⁽¹⁾与 Control 组比较, $P < 0.001$ 。

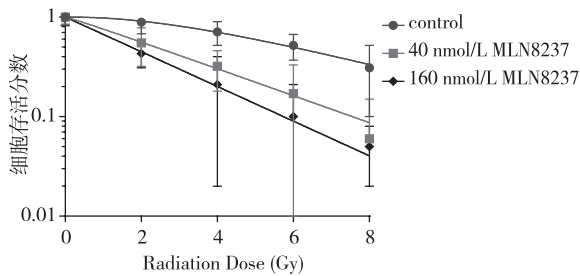
图 5 抑制 Aurora 激酶 A 及加入 MLN8237 对 NCI-H1975 细胞凋亡的影响

Fig. 5 Apoptosis of NCI-H1975 cells effected by inhibiting Aurora kinase A and adding with MLN8237

2.4 MLN8237 对 NCI-H1975 细胞放射敏感性的影响

通过克隆形成实验观察 MLN8237 对 NCI-H1975 细胞放射敏感性的影响,结果显示 MLN8237 可明显提高 NCI-H1975 细胞的放射敏感性。将各

组 SF 值通过单击多靶模型进行拟合: $SF = 1 - (1 - e^{-(D/D_0)^n})^n$,得出图 6 所示曲线,发现加入 MLN8237 能够显著降低照射后 NCI-H1975 细胞的克隆形成能力,对 NCI-H1975 细胞具有明显的放射增敏作用,且随剂量增大其增敏效果越显著,见表 1。



注:对照组与 40 nmol/L MLN8237 组比较, $P < 0.001$;
对照组与 160 nmol/L MLN8237 组比较, $P < 0.001$ 。

图 6 MLN8237 对 NCI-H1975 细胞照射后克隆形成能力影响

Fig. 6 Effect of MLN8237 on the cloning ability of NCI-H1975 cells after irradiation

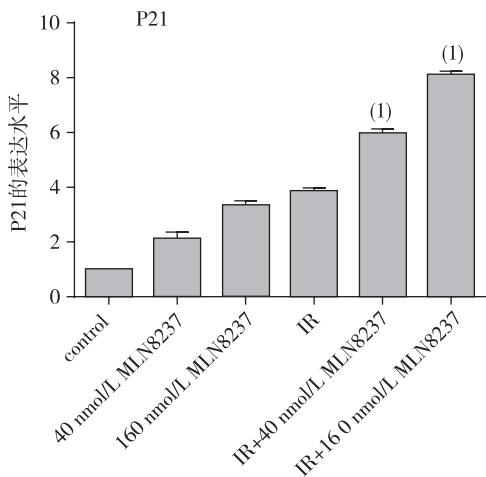


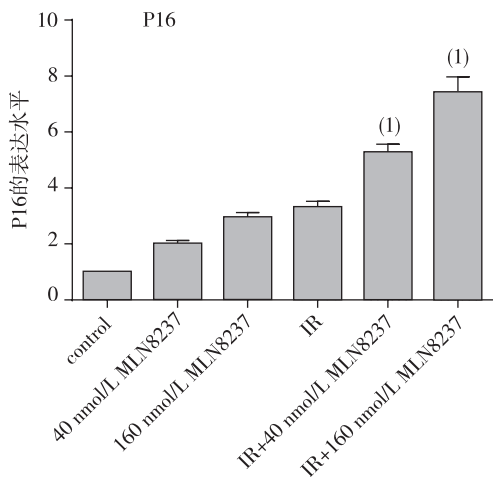
表 1 NCI-H1975 细胞 IR 后多靶单击数学模型拟合细胞存活曲线参数

Tab. 1 NCI-H1975 cell Irradiated multi-target click mathematical model fit with cell survival curve parameters

组别	D0	Dq	SF2	SER
Control 组	4. 731	2. 005	0. 932	
40 nmol/L MLN8237	3. 533	1. 462	0. 875	1. 434
160 nmol/L MLN8237	2. 291	0. 481	0. 483	1. 892

2.5 抑制 Aurora 激酶 A 对照射 (6Gy) 后 NCI-H1975 细胞 p21 及 p16 表达的影响

通过 qRT-PCR 评估 NCI-H1975 细胞中 p16 及 p21 的表达后发现,加入 MLN8237 (Aurora 激酶 A 抑制剂)照射后,p16 及 p21 的表达明显上调,并且药物浓度越高,上调越明显,差异有统计学意义($P < 0.001$)。见图 7。



注: (1) 与 IR 组比较, $P < 0.001$ 。

图 7 抑制 Aurora 激酶 A 对照射后 NCI-H1975 细胞 p16 及 p21 表达的影响

Fig. 7 Expression of p16 and p21 in NCI-H1975 cells effected by inhibiting Aurora kinase A after IR

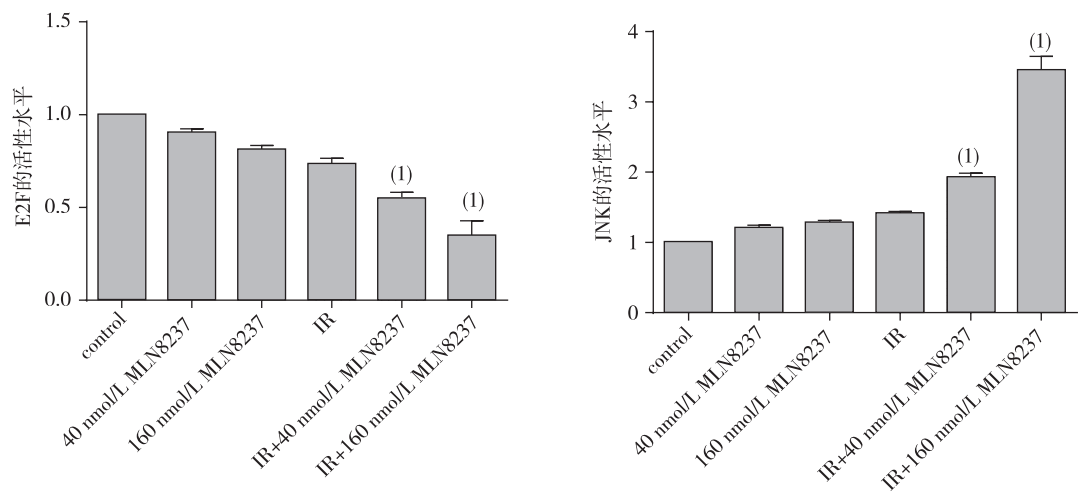
2.6 抑制 Aurora 激酶 A 对照射 (6Gy) 后 NCI-H1975 细胞 E2F 及 JNK 活性的影响

如图 8 所示,通过双荧光素酶测定系统测量荧光素酶活性发现,加入 MLN8237 (Aurora 激酶 A 抑制剂)照射后显著降低了 E2F 的活性($P < 0.001$);然而 JNK 的活性显著提高,差异有统计学意义($P < 0.001$)。

3 讨论

有关研究发现,抑制蛋白激酶可以抑制癌细胞

的生长并且可以增强辐射^[16]。Aurora 激酶 A 家族其中维持正确的染色体分离的 Aurora 激酶 A 与许多不同的癌症有关^[17]。本研究在前言中已提到,Aurora 激酶 A 是成神经管细胞瘤和胶质母细胞瘤的不良标志物^[5, 8]。近期也有研究报道,Aurora 激酶 A 是 SMARCB1 在肾脏和肌肉横纹肌样瘤的直接靶标,并进一步阐明了抑制 Aurora 激酶 A 在治疗横纹肌样瘤时的关键作用^[15]。该研究的数据也为 Aurora 激酶 A 靶向治疗 NSCLC 提供了强有力的生物学依据,并为 Aurora 激酶 A 抑制剂的临床试验提供了理论基础。而在本研究中证明了 Aurora



注：⁽¹⁾与IR组比较， $P<0.01$ 。

图8 抑制Aurora激酶A调节照射后E2F及JNK的荧光素酶活性

Fig. 8 Activity of E2F and JNK in NCI-H1975 cells adjusted by inhibiting Aurora kinase A after IR

激酶A是治疗NSCLC的潜在靶点。CCK8及凋亡实验显示抑制Aurora激酶A能抑制NCI-H1975细胞的生长并诱导该细胞的凋亡；克隆形成实验显示加入Aurora激酶A的抑制剂MLN8237能有效提高NCI-H1975细胞的放射敏感性。放疗在NSCLC治疗过程中起重要作用，但由于辐射剂量通常受正常组织毒性的限制，添加一定的放射增敏剂加强放疗效果，降低放疗的副作用具有重要意义^[18]。本研究的数据表明添加Aurora激酶A的抑制剂MLN8237与放疗联合治疗NSCLC，其放射增敏效果良好，在未来的临床实验中本研究也将对此加以探索。

最近的研究已发现了一系列的Aurora激酶A的抑制剂，例如ZM447439（AstraZeneca, Boston, MA）和VX-680（Merck, Rahway, NJ），都能显著抑制Aurora激酶A和B^[19-20]。另外一些研究中的MLN8237已被证明对Aurora激酶A有显著的选择性，抑制效果更明显^[21]。同时本研究的相关实验也表明了MLN 8237是一种很有前景的NSCLC治疗小分子抑制剂，是一种效果明显的放射增敏剂，可用于建立对NSCLC治疗的临床实验。另有相关研究指出，抑制Aurora激酶A可增强非典型畸胎瘤样横纹肌瘤细胞的放射敏感性^[15]。对于MLN 8237抑制Aurora激酶A而提高NSCLC放射敏感性的机制，本研究也做了一些相关研究。通过qRT-PCR实验本研究评估了NCI-H1975细胞中p16及p21的表达，发现Aurora激酶A被抑制后，

p16及p21的表达明显上升，从而阻断了细胞周期蛋白依赖性激酶（cyclin-dependent kinases, CDK）CDK4-6对RB蛋白的磷酸化，进而抑制了细胞周期，降低了NCI-H1975细胞的增殖^[22]；通过荧光素酶分析实验本研究发现，抑制Aurora激酶A显著降低了E2F的活性，但JNK的活性显著提高，这激活了丝裂原活化蛋白激酶（mitogen-activated protein kinases, MAPK）信号转导通路，从而诱导了促凋亡信号传导机制，促进了NCI-H1975细胞的凋亡^[23]。

综上所述，阿立塞替能通过靶向Aurora激酶A，抑制NCI-H1975细胞增殖及诱导其凋亡，从而提高NCI-H1975细胞的放射敏感性。然而，由于放射增敏靶向药物的分子机制十分复杂，而本研究只是部分对其进行了探索，其放射敏感性的临床潜力及具体分子机制在将来仍需进一步完善。

4 参考文献

[1] TORRE L A, FREDDIE B, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics, 2012 [J]. Ca A Cancer Journal for Clinicians, 2015, 65(2): 87-108.

[2] TAN W L, JAIN A, TAKANO A, et al. Novel therapeutic targets on the horizon for lung cancer [J]. Lancet Oncology, 2016, 17(8): e347-e362.

[3] ENGSTROM P F, JUAN PABLO A, BENSON A B, et al. NCCN Clinical practice guidelines in oncology: colon cancer [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2009, 4(8): 350

-391.

- [4] TAN D S W, YOM S S, MING S T, et al. The international association for the study of lung cancer consensus statement on optimizing management of egfr mutation-positive non-small cell lung cancer: status in 2016 [J]. *Journal of Thoracic Oncology*, 2016, 11(7): 946-963.
- [5] EL-SHEIKH A, FAN R, BIRKS D, et al. Inhibition of aurora kinase a enhances chemosensitivity of medulloblastoma cell lines [J]. *Pediatric Blood & Cancer*, 2010, 55(1): 35-41.
- [6] ZHAO L, ZHANG Y, ZHOU J, et al. Advances in research on drugs targeting non-small cell lung cancer [J]. *Journal of China Pharmaceutical University*, 2014, 45(2): 136-144.
- [7] NOY A, DE VOS S, THIEBLEMONT C, et al. Targeting Bruton tyrosine kinase with ibrutinib in relapsed/refractory marginal zone lymphoma [J]. *Blood*, 2017, 129(16): 2224-32.
- [8] BARTON V N, FOREMAN N K, DONSON A M, et al. Aurora kinase A as a rational target for therapy in glioblastoma [J]. *Journal of Neurosurgery Pediatrics*, 2010, 6(1): 98.
- [9] WANG R, WANG J H, CHU X Y, et al. Expression of STK15 mRNA in hepatocellular carcinoma and its prognostic significance [J]. *Clinical Biochemistry*, 2009, 42(7): 641-647.
- [10] YOSHIFUMI B, KATSUHIKO N, KAORI S, et al. Aurora-A expression is independently associated with chromosomal instability in colorectal cancer [J]. *Neoplasia*, 2009, 11(5): 418-425.
- [11] OGAWA E, TAKENAKA K, KATAKURA H, et al. Perimembrane aurora-A expression is a significant prognostic factor in correlation with proliferative activity in non-small-cell lung cancer (NSCLC) [J]. *Annals of Surgical Oncology*, 2008, 15(2): 547-554.
- [12] MILAM M R, GU J, YANG H, et al. STK15 F31I polymorphism is associated with increased uterine cancer risk: A pilot study [J]. *Gynecologic Oncology*, 2007, 107(1): 71-74.
- [13] SHANG-BIN Y, XIAO-BO Z, HONG-XIA Z, et al. Amplification and overexpression of Aurora-A in esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Oncology Reports*, 2007, 17(5): 1083-1088.
- [14] ASHTON S, SONG Y H, NOLAN J, et al. Aurora kinase inhibitor nanoparticles target tumors with favorable therapeutic index in vivo [J]. *Science Translational Medicine*, 2016, 8(325): 325ra17-ra17.
- [15] LEE S, CIMICA V, RAMACHANDRA N, et al. Aurora A is a repressed effector target of the chromatin remodeling protein INI1/hSNF5 required for rhabdoid tumor cell survival [J]. *Cancer Research*, 2011, 71(9): 3225-3235.
- [16] MIGNOGNA C, STAROPOLI N, BOTTA C, et al. Aurora Kinase A expression predicts platinum-resistance and adverse outcome in high-grade serous ovarian carcinoma patients [J]. *Journal of Ovarian Research*, 2016, 9(1): 31.
- [17] LYKKESFELDT A E, IVERSEN B R, JENSEN M B, et al. Aurora kinase A as a possible marker for endocrine resistance in early estrogen receptor positive breast cancer [J]. *Acta Oncologica*, 2017, 57(1): 1-7.
- [18] TEKATLI H, DUIJM M, OOMEN-DE H E, et al. Normal tissue complication probability modeling of pulmonary toxicity after stereotactic and hypofractionated radiation therapy for central lung tumors [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2018, 100(3): 738-747.
- [19] GYULAVÁRI P, SZOKOL B, SZABADKAI I, et al. Discovery and optimization of novel benzothiophene-3-carboxamides as highly potent inhibitors of Aurora kinases A and B [J]. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2018, 28(19): 3265-3270.
- [20] HARRINGTON E A, BEBBINGTON D, MOORE J, et al. VX-680, a potent and selective small-molecule inhibitor of the Aurora kinases, suppresses tumor growth in vivo [J]. *Nat Med*, 2004, 10(3): 262-267.
- [21] ALRIFAI D, PETTENGELL R. MLN8237 (alisertib) and its role in peripheral T-cell lymphoma [J]. *Expert opinion on investigational drugs*, 2014, 23(12): 1731-1736.
- [22] KILINC K, DEMIR S, TURAN I, et al. Rosa canina extract has antiproliferative and proapoptotic effects on human lung and prostate cancer cells [J]. *Nutrition and cancer*, 2019, 1-10.
- [23] VENKATARAMAN S, ALIMOVA I, TELLO T, et al. Targeting aurora kinase a enhances radiation sensitivity of atypical teratoid rhabdoid tumor cells [J]. *J Neurooncol*, 2012, 107(3): 517-526.

(2020-03-03 收稿, 2020-05-11 修回)

中文编辑: 刘平; 英文编辑: 冉海勇