

【DOI】 10.3969 / j. issn. 1671-6450. 2024. 01. 011

肿瘤防治专题

NRG1、HER3 在前列腺癌组织中的表达及其与临床病理特征和预后的关系

王潇然, 陆巍, 于欣, 王永杰, 王勇, 廉吉虎, 李震霄, 宋海涛



基金项目: 吉林省中医药科技项目(2020194)

作者单位: 130021 长春, 吉林省人民医院泌尿外科(王潇然、陆巍、王勇、廉吉虎), 重症医学科(于欣、王永杰、李震霄、宋海涛)

通信作者: 王潇然, E-mail: wangxiaoran2273@126.com

【摘要】目的 研究前列腺癌(PC)组织中神经调节蛋白1(NRG1)、人表皮生长因子受体3(HER3)表达与临床病理特征及预后的关系。**方法** 选取2015年2月—2020年2月吉林省人民医院泌尿外科诊治PC患者96例,免疫组织化学检测组织中NRG1、HER3表达;Kaplan-Meier曲线(Log-Rank检验)比较不同NRG1、HER3表达对PC患者预后的影响;COX回归分析PC患者预后的影响因素。**结果** PC癌组织中NRG1、HER3阳性率分别为78.13%(75/96)、75.00%(72/96),高于癌旁组织6.25%(6/96)、8.33%(8/96)($\chi^2/P=101.670/ < 0.001, 87.771/ < 0.001$)。TNM分期Ⅲ期、Gleason评分>7分及术前PSA水平 $\geq 20 \mu\text{g/L}$ 患者癌组织中NRG1、HER3阳性率大于TNM分期I~II期、Gleason评分 ≤ 7 分及术前PSA水平 $< 20 \mu\text{g/L}$ ($\chi^2/P=6.181/0.013, 8.533/0.003; 7.731/0.005, 6.769/0.009; 6.508/0.011, 7.376/0.007$)。NRG1阳性组、HER3阳性组3年累积无进展生存率分别低于NRG1阴性组、HER3阴性组($\chi^2/P=4.267/0.039, 5.499/0.019$)。TNM分期Ⅲ期、Gleason评分>7分、术前PSA $\geq 20 \mu\text{g/L}$ 、NRG1阳性、HER3阳性是影响PC患者预后的独立危险因素[OR(95%CI)=1.448(1.118~1.875), 1.401(1.138~1.724), 1.353(1.059~1.728), 1.338(1.057~1.692), 1.293(1.014~1.649)]。**结论** PC癌组织中NRG1、HER3表达升高,与PC不良临床病理特征相关,是新的评估PC预后的肿瘤标志物。

【关键词】 前列腺癌;神经调节蛋白1;人表皮生长因子受体3;预后**【中图分类号】** R737.25**【文献标识码】** A

The expression of NRG1 and HER3 in prostate cancer tissue and their relationship with clinical pathological features and prognosis

Wang Xiaoran^{*}, Lu Wei, Yu Xin, Wang Yongjie, Wang Yong, Lian Jihu, Li Zhenxiao, Song Haitao.^{*} Department of Urology, Jilin Provincial People's Hospital, Jilin Province, Changchun 130021, China

Corresponding author: Wang Xiaoran, E-mail: wangxiaoran2273@126.com

Funding program: Jilin Province Traditional Chinese Medicine Technology Project (2020194)

【Abstract】 Objective To investigate the relationship between the expression of neuroregulatory protein 1 (NRG1) and human epidermal growth factor receptor 3 (HER3) in prostate cancer (PC) tissue and their clinical pathological characteristics and prognosis. **Method** Ninety-six PC patients diagnosed and treated in the urology department of Jilin Provincial People's Hospital from February 2015 to February 2020 were selected, and the expression of NRG1 and HER3 in the tissues was detected by immunohistochemistry; Kaplan Meier curve (Log Rank test) was used to compare the impact of different NRG1 and HER3 expressions on the prognosis of PC patients; COX regression analysis of prognostic factors in PC patients. **Results** The positive rates of NRG1 and HER3 in PC cancer tissues were 78.13% (75/96) and 75.00% (72/96), respectively, which were higher than those in adjacent tissues by 6.25% (6/96) and 8.33% (8/96) ($\chi^2/P=101.670/ < 0.001, 87.771/ < 0.001$). TNM stage III, Gleason score > 7 , and preoperative PSA level $\geq 20 \mu\text{g/L}$ The positive rates of NRG1 and HER3 in cancer tissues of patients were higher than those in TNM staging stages I-II, Gleason score ≤ 7 , and preoperative PSA level $< 20 \mu\text{g/L}$ ($\chi^2/P=6.181/0.013, 8.533/0.003; 7.731/0.005, 6.769/0.009; 6.508/0.011, 7.376/0.007$). The 3-year cumulative progression free survival rates of the NRG1 positive group and HER3 positive group were lower than those of the NRG1 negative group and HER3 negative group, respectively ($\chi^2/P=4.267/0.039, 5.499/0.019$). TNM stage III, Gleason score > 7 , preoperative PSA $\geq 20 \mu\text{g/L}$, NRG1

positivity, and HER3 positivity are independent risk factors affecting the prognosis of PC patients [OR (95% CI) = 1.448 (1.118 - 1.875), 1.401 (1.138 - 1.724), 1.353 (1.059 - 1.728), 1.338 (1.057 - 1.692), 1.293 (1.014 - 1.649)]. **Conclusion** The increased expression of NRG1 and HER3 in PC cancer tissue is associated with adverse clinical and pathological features of PC, and is a new tumor marker for evaluating the prognosis of PC.

【Key words】 Prostate cancer; Neuromodulation protein 1; Human Epidermal growth factor receptor 3; Prognosis

前列腺癌(prostate cancer, PC)是男性常见恶性肿瘤,2018 年全球 PC 新发病例达 128 万例,死亡 36 万例^[1]。目前 PC 的临床治疗策略包括等待观察、根治性切除术及根治性放疗等^[2]。PC 治疗方式不当、治疗不足或治疗过度均会严重影响患者生活质量及死亡率。因此,有必要探索能够评估 PC 预后的肿瘤标志物。神经调节蛋白 1(neuregulin-1, NRG1)是一种细胞膜表面糖蛋白,介导细胞-细胞信号传导,在器官系统的分化发育中发挥关键作用^[3]。近年来发现,由于 DNA 结构重排导致 NRG 基因融合,引起 NRG 蛋白表达升高,能够促进肺癌、乳腺癌等恶性肿瘤的增殖和转移,是潜在的肿瘤标志物及治疗靶点^[4]。人表皮生长因子受体 3(human epidermal growth factor receptor 3, HER3)属于受体酪氨酸激酶家族成员,能够与表皮生长因子结合形成异二聚体,激活下游信号传导,导致膀胱癌、乳腺癌细胞的恶性增殖和转移^[5-6]。目前,PC 中 NRG1、HER3 的表达及临床意义报道较少。本研究通过免疫组化检测 PC 中 NRG1、HER3 的表达,探讨两者与临床病理特征及预后的关系,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2015 年 2 月—2020 年 2 月吉林省人民医院泌尿外科诊治 PC 患者 96 例,年龄 45 ~ 79 (63.15 ± 6.19) 岁,病程 3 天 ~ 2 个月;既往史:有吸烟史 44 例,高血压史 24 例,糖尿病史 9 例;术前前列腺特异抗原(prostate specific antigen, PSA) ≥ 20 μg/L 者 51 例, < 20 μg/L 者 45 例;采用 Gleason 评分系统进行病理分级, > 7 分者 39 例, ≤ 7 分者 57 例;TNM 分期: I ~ II 期 60 例, III 期 36 例。本研究经医院伦理委员会审核批准(2023045),患者及家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准: ①均接受根治性手术,术后病理明确为 PC; ②初次治疗,无内分泌治疗及放疗等; ③体能状况良好, KPS 评分 > 80 分; ④临床资料完整。(2) 排除标准: ①预期寿命 < 10 年; ②合并其他恶性肿瘤; ③术前盆腔 CT、MR 检查或 ECT 提示存在肿瘤淋巴结转移或远处器官转移; ④合并严重慢性基础疾病,不能耐受手术或麻醉。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 NRG1、HER3 检测: 留取术中获取的 PC 癌组织和癌旁组织,常规 10% 中性甲醛固定 12 h,石蜡包埋,切片层厚 5 μm,65℃ 烤片 2 h。免疫组化染色步骤按照试剂盒(北京中杉金桥公司,货号 SAP9100)说明书进行。NRG1、HER3 单克隆抗体购自美国 Abcam 公司,货号 ab217805、ab255607。DAB 显色 5 min,苏木素复染 5 min,盐酸酒精分化 5 s,中性树脂封片。日本奥林巴斯公司 CX31 型显微镜下(200 倍)随机选取 5 个视野,行半定量染色评分。染色强度: 细胞内未见染色评 0 分,浅黄色或黄色评 1 分,棕黄色评 2 分。阳性细胞数目占总细胞数目的百分比: ≤ 25% 评 0 分, 26% ~ 50% 评 1 分, ≥ 51% 评 2 分。上述两项评分乘积 < 2 分定义为阴性, ≥ 2 分评为阳性。

1.3.2 随访: PC 患者出院后开始随访,采用门诊和电话方式进行,术后第 1 年每 1 ~ 3 个月随访 1 次,以后每 3 ~ 6 个月随访 1 次,随访内容包括体格检查、血清 PSA、盆腔 MR 等。记录患者有无复发、转移及死亡等。肿瘤进展定义为随访过程中连续 2 次检测血清 PSA > 0.2 μg/L(生化复发)、肿瘤局部临床复发、远处转移或患者死亡。无进展生存时间为自确诊至发生肿瘤进展的时间。随访截止至 2023 年 3 月 1 日,随访终点为肿瘤进展或随访结束。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 24.0 统计软件分析数据。计数资料以频数或率(%)表示,比较采用 χ^2 检验; Pearson 卡方检验分析 NRG1、HER3 表达与临床病理特征的关系; Kaplan-Meier 法对 PC 患者无进展生存率进行分析,绘制生存曲线; 多因素 Cox 风险回归模型进行多因素预后分析。P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 组织中 NRG1、HER3 表达情况 PC 癌组织中 NRG1、HER3 棕黄色阳性染色定位于细胞浆和细胞膜。PC 癌组织中 NRG1、HER3 阳性率分别为 78.13% (75/96)、75.00% (72/96), 高于癌旁组织 NRG1、HER3 阳性率 6.25% (6/96)、8.33% (8/96), 差异均有统计学意义($\chi^2 = 101.670, 87.771, P$ 均 < 0.001), 见图 1。

2.2 癌组织 NRG1、HER3 表达在 PC 患者不同临床病理特征中比较 TNM 分期 III 期、Gleason 评分 > 7 分及

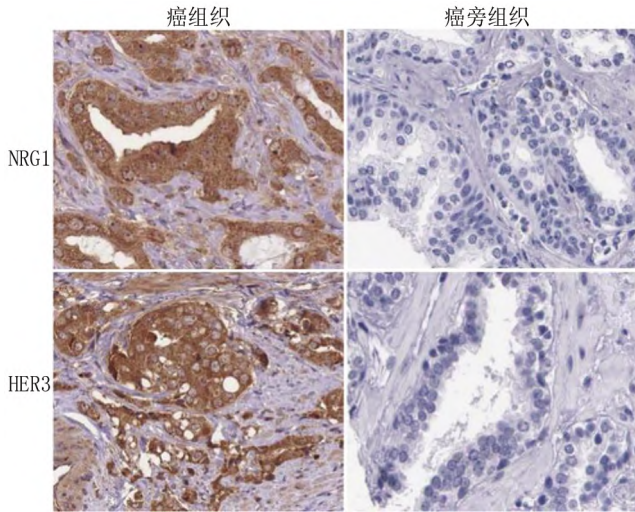


图 1 PC 患者癌和癌旁组织中 NRG1、HER3 表达(免疫组化染色, ×200)

Fig. 1 Expression of NRG1 and HER3 in cancer and adjacent tissues of PC patients (immunohistochemistry, × 200)

术前 PSA 水平 $\geq 20 \mu\text{g/L}$ 患者癌组织中 NRG1、HER3 阳性率分别大于 TNM 分期 I ~ II 期、Gleason 评分 ≤ 7 分及术前 PSA 水平 $< 20 \mu\text{g/L}$, 差异具有统计学意义 (P 均 < 0.05)。见表 1。

2.3 癌组织 NRG1、HER3 表达对 PC 患者预后的影响

96 例 PC 患者随访中失访 2 例, 进展 26 例, 3 年无进展生存率为 72.92% (70/96)。NRG1 阳性组和阴性组 3 年无进展生存率分别为 68.00% (51/75)、90.48% (19/21), HER3 阳性组和阴性组 3 年无进展生存率分别为 66.67% (48/72)、91.67% (22/24)。NRG1 阳性组、HER3 阳性组 3 年累积无进展生存率分别低于 NRG1 阴性组、HER3 阴性组, 差异均有统计学意义 ($\text{Log-rank } \chi^2/P = 4.267/0.039, 5.499/0.019$), 见图 2。

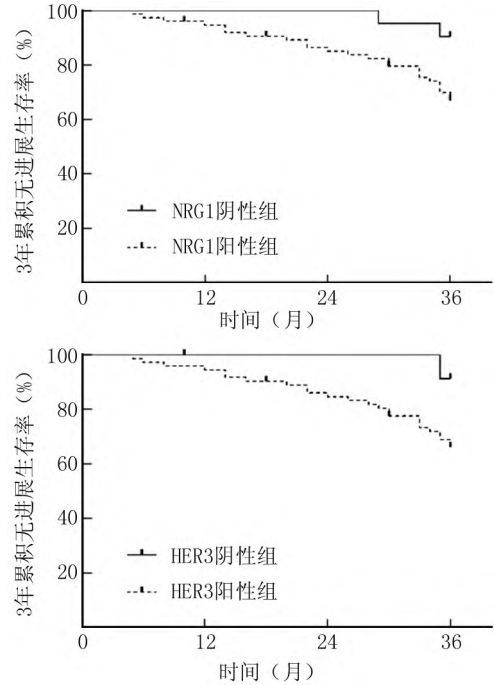


图 2 Kaplan-Meier 曲线分析癌组织 NRG1、HER3 表达对 PC 患者预后的影响

Fig. 2 Kaplan Meier curve analysis of the impact of NRG1 and HER3 expression in cancer tissue on the prognosis of PC patients

2.4 多因素 Cox 回归分析影响 PC 患者预后的因素

以 PC 患者预后为因变量 (1 = 进展, 0 = 未进展, t = 时间), 纳入年龄 (1 = ≥ 60 岁, 0 = < 60 岁)、吸烟史 (1 = 有, 0 = 无)、TNM 分期 (1 = III 期, 0 = I ~ II 期)、Gleason 评分 (1 = > 7 分, 0 = ≤ 7 分)、术前 PSA (1 = $\geq 20 \mu\text{g/L}$, 0 = $< 20 \mu\text{g/L}$)、NRG1 (1 = 阳性, 0 = 阴性)、HER3 (1 = 阳性, 0 = 阴性) 为自变量, 进行多因素 Cox 回归分析, 结果显示: TNM 分期 III 期、Gleason 评分 > 7

表 1 PC 癌组织中 NRG1 阳性、HER3 阳性表达在不同临床病理特征中比较 [例(%)]

Tab. 1 Comparison of NRG1 positive and HER3 positive expression in different clinical and pathological characteristics in PC cancer tissues

项目	例数	NRG1 阳性	χ^2 值	P 值	HER3 阳性	χ^2 值	P 值
年龄	<60 岁	30(75.00)	0.392	0.531	29(72.50)	0.229	0.633
	≥ 60 岁	45(80.36)			43(76.79)		
吸烟史	有	35(79.55)	0.096	0.757	34(77.27)	0.224	0.636
	无	40(76.92)			38(73.08)		
TNM 分期	I ~ II 期	42(70.00)	6.181	0.013	39(65.00)	8.533	0.003
	III 期	33(91.67)			33(91.67)		
Gleason 评分	≤ 7 分	39(68.42)	7.731	0.005	38(66.67)	6.769	0.009
	> 7 分	39(92.31)			35(89.74)		
术前 PSA($\mu\text{g/L}$)	< 20	30(66.67)	6.508	0.011	28(62.22)	7.376	0.007
	≥ 20	45(88.24)			44(86.28)		

分、术前 PSA ≥ 20 $\mu\text{g/L}$ 、NRG1 阳性、HER3 阳性是影响 PC 患者预后的独立危险因素 ($P < 0.01$)，见表 2。

表 2 PC 患者预后的多因素 Cox 比例风险回归模型分析

Tab. 2 Multivariate Cox proportional risk regression model analysis for the prognosis of PC patients

因素	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95% CI
年龄	0.233	0.176	1.752	0.635	1.262	0.894 ~ 1.782
吸烟史	0.185	0.168	1.213	0.812	1.203	0.866 ~ 1.672
TNM 分期	0.370	0.132	7.856	<0.001	1.448	1.118 ~ 1.875
Gleason 评分	0.337	0.106	10.108	<0.001	1.401	1.138 ~ 1.724
术前 PSA	0.302	0.125	5.837	<0.001	1.353	1.059 ~ 1.728
NRG1	0.291	0.120	5.880	<0.001	1.338	1.057 ~ 1.692
HER3	0.257	0.124	4.296	<0.001	1.293	1.014 ~ 1.649

3 讨论

PC 是中国男性泌尿生殖系统最常见的恶性肿瘤，人口标化发病率为 6.59/10 万，人口标化病死率为 2.61/10 万^[7]。PSA 是早期筛查 PC 最常用的血清标志物，在 PC 早期诊断及预后风险分层评估中具有重要的参考价值^[8]。但 PSA 具有前列腺器官特异性但并非前列腺癌特异性生物标志物，其表达水平不仅在前列腺增生、前列腺炎等前列腺良性疾病中均可升高，还受到直肠指检、射精及导尿等因素的影响^[9]。因此，有必要积极探索 PC 的疾病机制，寻找能够预测 PC 临床转归的生物标志物。

NRG1 编码基因位于人类 8 号染色体，编码产生的 NRG1 蛋白在结构上具有表皮生长因子结构域，膜结合形式蛋白能水解为游离形式^[10]。研究发现，NRG1 能结合和激活周围细胞表面的 HER3 和 HER4，活化下游 Yes 相关蛋白、丝裂原活化蛋白激酶信号通路，发挥促进肿瘤细胞增殖的效应^[11]。本研究中，PC 癌组织中 NRG1 表达升高，与不良临床病理特征有关，表明 NRG1 能促进 PC 肿瘤的发生发展。PC 中 NRG1 的表达升高与 NRG1 基因重排及肿瘤微环境中肿瘤相关成纤维细胞分泌 NRG1 增多有关。有研究报道，肺癌、肾癌及前列腺癌等恶性肿瘤中均存在 NRG1 基因重排的现象，引起 NRG1 的异常表达上调，NRG1 与其他融合伴侣包括 CD74、SDC4 等形成融合蛋白，激活磷脂酰肌醇 3 激酶/AKT 信号通路，促进肿瘤细胞侵袭和转移^[12]。另外，PC 肿瘤微环境中的肿瘤相关成纤维细胞也能够分泌产生 NRG1，NRG1 能够通过旁分泌途径，结合激活相邻 PC 肿瘤细胞表面的 HER3 受体，促进肿瘤过度增殖^[13]。本研究中，NRG1 阳性 PC 患者无进展生存预后较差，提示 NRG1 是新的评估 PC 预后的肿瘤标志物。笔者分析，一方面是 NRG1 的表达

升高能够增加肿瘤细胞的侵袭和转移能力，术中难以彻底切除肿瘤微小病灶，造成术后复发或转移。另一方面，NRG1 阳性的 PC 肿瘤细胞术后抗雄激素治疗耐药性较强，肿瘤术后容易复发。有学者在 PC 小鼠模型和前列腺癌类器官培养中发现，肿瘤相关成纤维细胞能够分泌产生 NRG1，能够诱导 PC 肿瘤细胞抗雄激素治疗的耐药性形成及雄激素抵抗的发生，予以 NRG1 抗体进行治疗，则能够重新恢复 PC 肿瘤细胞对抗雄激素治疗的敏感性^[13]。因此，NRG1 的表达上调促进 PC 肿瘤的发生发展，可能是新的评估 PC 预后的肿瘤标志物。

HER3 是表皮生长因子受体家族第三成员，由于 HER3 缺乏关键催化残基不能催化其他激酶，既往认为是其他家族成员的信号传导底物^[14]。近年来发现，HER3 激酶区域具有变构激活功能，能够与 HER2 形成异源二聚体，促进 HER2 阳性乳腺癌增殖、转移^[15]。本研究中，PC 癌组织中 HER3 表达升高，与不良临床病理特征有关，提示 HER3 促进 PC 的肿瘤发生发展。PC 中 HER3 的表达上调与红细胞凝集素的表达调控有关。研究发现，红细胞凝集素能够以自分泌的方式促进 HER3 的表达及磷酸化激活，促进 PC 肿瘤细胞中磷脂酰肌醇 3 激酶/Akt 信号通路的过度活化，导致肿瘤恶性增殖^[16]。Lee 等^[17]报道，G 蛋白偶联受体也可通过反式激活 HER3，进一步活化丝裂原活化蛋白激酶及蛙皮素受体，促进肿瘤恶性增殖、转移及耐药性形成。本研究中，HER3 阳性 PC 患者预后较差，表明检测 PC 癌组织中 HER3 的表达有助于评估患者临床预后。分析其原因，HER3 阳性的 PC 肿瘤细胞增殖转移能力较强，肿瘤细胞对抗雄激素等药物治疗的耐药性较强，导致患者不良预后。研究表明，肿瘤中 HER2/HER3 异源二聚体的形成能够降低肿瘤细胞对帕妥珠单抗治疗的敏感性，促进肿瘤脑转移的发生^[18]。有研究证实，HER3 特异性抑制剂或靶向 HER3 的抗体药物偶联物 U3-1402 均能够显著抑制去势抵抗性前列腺癌肿瘤类器官的恶性增殖和转移^[19]。本研究中，PC 癌组织中 NRG1 和 HER3 表达呈显著正相关，表明 PC 中两者存在协同促癌的作用。这与既往研究发现的 NRG1 能够结合并激活 HER3，然后 HER3 与 HER2 形成异源二聚体，激活下游增殖信号通路的报道结果一致^[13, 20]。因此，以 NRG1/HER3 为靶点的治疗是潜在的 PC 治疗方案，值得临床深入研究。

综上所述，PC 癌组织中 NRG1、HER3 表达升高，NRG1、HER3 表达与 Gleason 评分、TNM 分期及术前

PSA 水平有关,均参与 PC 的肿瘤进展。NRG1 阳性、HER3 阳性 PC 患者的无进展生存预后较差,是影响 PC 患者无进展生存预后的独立危险因素,是新的 PC 预后相关肿瘤标志物。本研究也存在一定的局限,本研究样本量及随访时间有限,并且未能对 NRG1、HER3 的具体作用机制进行实验研究,有待今后进行深入的基础和临床研究进一步探索。

利益冲突: 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

王潇然、陆巍: 设计研究方案,实施研究过程,论文撰写; 于欣、王永杰: 提出研究思路,分析试验数据,论文审核; 王勇、廉吉虎: 实施研究过程,资料搜集整理,论文修改; 李震霄: 进行统计学分析; 宋海涛: 论文撰写

参考文献

[1] Dyba T, Randi G, Bray F, et al. The European cancer burden in 2020: Incidence and mortality estimates for 40 countries and 25 major cancers [J]. *Eur J Cancer*, 2021, 157(6): 308-347. DOI: 10.1016/j.ejca.2021.07.039.

[2] Sandhu S, Moore CM, Chiong E, et al. Prostate cancer [J]. *Lancet*, 2021, 398(10305): 1075-1090. DOI: 10.1038/s41572-020-00243-0.

[3] Shiraishi M, Yamaguchi A, Suzuki K. Nrg1/ErbB signaling-mediated regulation of fibrosis after myocardial infarction [J]. *FASEB J*, 2022, 36(2): 2215-2223. DOI: 10.1096/fj.202101428RR.

[4] Zhang C, Mei W, Zeng C. Oncogenic Neuregulin 1 gene (NRG1) fusions in cancer: A potential new therapeutic opportunities [J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2022, 1877(3): 188707. DOI: 10.1016/j.bbcan.2022.188707.

[5] Kilroy MK, Park S, Feroz W, et al. HER3 alterations in cancer and potential clinical implications [J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(24): 257-265. DOI: 10.3390/cancers14246174.

[6] Koyama K, Ishikawa H, Abe M, et al. Patritumab deruxtecan (HER3-DXd), a novel HER3 directed antibody drug conjugate, exhibits in vitro activity against breast cancer cells expressing HER3 mutations with and without HER2 overexpression [J]. *PLoS One*, 2022, 17(5): 2670-2677. DOI: 10.1371/journal.pone.0267027.

[7] 李星, 曾晓勇. 中国前列腺癌流行病学研究进展 [J]. *肿瘤防治研究*, 2021, 48(1): 98-102. DOI: 10.3971/j.issn.1000-8578.2021.20.0370.

Li X, Zeng XY. Progress in epidemiological research on prostate cancer in China [J]. *Research on Cancer Prevention and Treatment*, 2021, 48(1): 98-102. DOI: 10.3971/j.issn.1000-8578.2021.20.0370.

[8] 鲍文澜, 朱传营, 张林, 等. miR-103、OLFM4mRNA 在前列腺癌组织中的表达及其临床意义 [J]. *疑难病杂志*, 2021, 20(6): 584-588. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2021.06.010.

Bao WL, Zhu CY, Zhang L, et al. The expression and clinical significance of miR-103 and OLFM4mRNA in prostate cancer tissue [J].

Journal of Difficult Diseases, 2021, 20(6): 584-588. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2021.06.010.

[9] Carlsson SV, Vickers AJ. Screening for prostate cancer [J]. *Med Clin North Am*, 2020, 104(6): 1051-1062. DOI: 10.1056/NEJMc-p2209151.

[10] Schram AM, Odintsov I, Espinosa-Cotton M, et al. Zenocutuzumab, a HER2xHER3 bispecific antibody, is effective therapy for tumors driven by NRG1 gene rearrangements [J]. *Cancer Discov*, 2022, 12(5): 1233-1247. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-21-1119.

[11] Garcia-Rendueles M, Krishnamoorthy G, Saqceena M, et al. Yap governs a lineage-specific neuregulin1 pathway-driven adaptive resistance to RAF kinase inhibitors [J]. *Mol Cancer*, 2022, 21(1): 213-219. DOI: 10.1186/s12943-022-01676-9.

[12] Ptakova N, Martinek P, Holubec L, et al. Identification of tumors with NRG1 rearrangement, including a novel putative pathogenic UNC5D-NRG1 gene fusion in prostate cancer by data-drilling a de-identified tumor database [J]. *Genes Chromosomes Cancer*, 2021, 60(7): 474-481. DOI: 10.1002/gcc.22942.

[13] Zhang Z, Karthaus WR, Lee YS, et al. Tumor microenvironment-derived NRG1 promotes antiandrogen resistance in prostate cancer [J]. *Cancer Cell*, 2020, 38(2): 279-296. DOI: 10.1016/j.ccell.2020.06.005.

[14] Gil V, Miranda S, Riisnaes R, et al. HER3 is an actionable target in advanced prostate cancer [J]. *Cancer Res*, 2021, 81(24): 6207-6218. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-21-3360.

[15] Li J, Ma M, Yang X, et al. Circular HER2 RNA positive triple negative breast cancer is sensitive to Pertuzumab [J]. *Mol Cancer*, 2020, 19(1): 142-151. DOI: 10.1186/s12943-020-01259-6.

[16] Al-Akhrass H, Conway J, Poulsen A, et al. A feed-forward loop between SorLA and HER3 determines heregulin response and neratinib resistance [J]. *Oncogene*, 2021, 40(7): 1300-1317. DOI: 10.1038/s41388-020-01604-5.

[17] Lee L, Ramos-Alvarez I, Moody TW, et al. Neuropeptide bombesin receptor activation stimulates growth of lung cancer cells through HER3 with a MAPK-dependent mechanism [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2020, 1867(4): 1186-1195. DOI: 10.1016/j.bbamer.2019.118625.

[18] Lim M, Nguyen TH, Niland C, et al. Landscape of epidermal growth factor receptor heterodimers in brain metastases [J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(3): 114-121. DOI: 10.3390/cancers14030533.

[19] Haratani K, Yonesaka K, Takamura S, et al. U3-402 sensitizes HER3-expressing tumors to PD-1 blockade by immune activation [J]. *J Clin Invest*, 2020, 130(1): 374-388. DOI: 10.1172/JCI126598.

[20] Yonesaka K, Tanizaki J, Maenishi O, et al. HER3 augmentation via blockade of EGFR/AKT signaling enhances anticancer activity of HER3-Targeting patritumab deruxtecan in EGFR-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2022, 28(2): 390-403. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-21-3359.

(收稿日期: 2023-07-17)