

受体酪氨酸激酶 AXL 在宫颈癌中的表达及临床意义

张大贵 韩玲 林小芳 张普 张曦

【摘要】 目的 分析受体酪氨酸激酶 AXL 在宫颈癌组织中的表达差异,并探讨其表达水平对患者预后的影响。方法 收集癌症基因组图谱中宫颈鳞状细胞癌 (CESC) 数据集,使用 ROC 曲线分析 AXL 基因表达水平鉴别 CESC 的效能;使用 Kaplan-Meier 生存曲线分析不同 AXL 基因表达水平 CESC 患者生存差异。回顾性收集 2021 年 1 月至 2024 年 1 月温州医科大学附属第二医院手术切除的经病理检查确诊的 79 例宫颈癌组织及癌旁组织,采用免疫组织化学染色法检测不同组织中 AXL 表达差异,比较 AXL 高表达组 (41 例) 和低表达组 (38 例) 患者临床病理特征。使用 Cox 回归分析影响宫颈癌患者预后的因素。绘制 Kaplan-Meier 生存曲线比较两组患者无病生存率和总生存率。结果 AXL 基因表达水平鉴别 CESC 组与正常组的 AUC=0.923,具有较高诊断效能;AXL 基因高表达患者 10 年无病生存率和 10 年总生存率均显著低于低表达组 (均 $P<0.05$)。相比癌旁组织,宫颈癌组织中 AXL 蛋白阳性率显著升高 ($P<0.05$);AXL 高表达组中年龄 >55 岁、肿瘤-淋巴结-转移 (TNM) 分期 III~IV 期、盆腔淋巴结转移患者比例显著升高 (均 $P<0.05$)。Cox 回归分析显示,远处转移、AXL 高表达、盆腔淋巴结转移是宫颈癌患者预后影响因素 (均 $P<0.05$)。Kaplan-Meier 生存曲线分析显示,AXL 高表达组患者 3 年无病生存率和总生存率均显著低于 AXL 低表达组 (均 $P<0.05$)。结论 宫颈癌组织中 AXL 高表达预示着更差的预后,提示 AXL 可作为宫颈癌预后评估的指标,具有潜在的生物标志物的价值。

【关键词】 宫颈癌;受体酪氨酸激酶;AXL;生存分析

Expression and clinical significance of receptor tyrosine kinase AXL in cervical cancer

ZHANG Dagui, HAN Ling, LIN Xiaofang, ZHANG Pu, ZHANG Xi

First-author's address: Department of Pathology, Second Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, Wenzhou 325000, China

Corresponding author: ZHANG Xi, E-mail: xxzhang828@163.com

【Abstract】 **Objective** To investigate the differential expression of the receptor tyrosine kinase AXL in cervical cancer tissues and to evaluate the impact of AXL expression level on patient prognosis. **Methods** The dataset of cervical squamous cell carcinoma (CESC) in The Cancer Genome Atlas was collected, and ROC curve was performed to analyze efficacy of AXL gene expression level in differentiating CESC. Kaplan-Meier survival curve was employed to evaluate the survival differences of CESC patients with different AXL gene expression levels. A retrospective collection of pathologically confirmed cervical cancer tissues and adjacent tissues from 79 patients admitted to the Second Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University between January 2021 and January 2024 was performed. The expression differences of AXL protein between different tissues were detected using immunohistochemical staining and the clinicopathological characteristics between AXL high-expression group (41 cases) and low-expression group (38 cases) were compared respectively. Cox regression analysis was used to analyze the factors influencing the prognosis of patients with cervical cancer. Kaplan-Meier survival curve was plotted to compare the disease-free survival rate and overall survival rate of the two groups of patients. **Results** The AUC of AXL gene expression level in differentiating CESC group from normal group was 0.923, demonstrating high diagnostic efficacy. Patients with high AXL gene expression showed significantly lower 10-years' disease-free survival rate and overall survival rate

DOI:10.12056/j.issn.1006-2785.2025.47.24.2025-939

基金项目:温州市基础性科研项目(Y2023425);浙江省抗癌协会-齐鲁肿瘤防治临床研究专项基金资助项目(zjskxhqlck-yxm202208)

作者单位:325000 温州医科大学附属第二医院病理科(张大贵、张普),肿瘤放疗科(韩玲、张曦),外科(林小芳)

通信作者:张曦,E-mail:xxzhang828@163.com

compared to low-expression groups (both $P < 0.05$). Compared to adjacent tissues, cervical cancer tissues exhibited significantly higher AXL protein positivity rates ($P < 0.05$). In high-AXL expression groups, proportions of patients aged > 55 years, with tumor-node-metastasis (TNM) stage III-IV, or with pelvic lymph node metastasis were significantly elevated (all $P < 0.05$). Cox regression analysis showed that distant metastasis, high expression of AXL, and pelvic lymph node metastasis were prognostic factors for patients with cervical cancer (all $P < 0.05$). Kaplan-Meier survival curve analysis revealed that patients with high AXL expression had significantly lower 3-years' disease-free rate and overall survival rate than those with low expression (both $P < 0.05$). **Conclusion** The high expression of AXL in cervical cancer tissues indicates a worse prognosis, suggesting that AXL can be used as a prognostic indicator for cervical cancer and has potential value as a biomarker.

【 Key words 】 Cervical cancer; Receptor tyrosine kinase; AXL; Survival analysis

宫颈癌是女性发病率仅低于乳腺癌的恶性肿瘤。2022 年全球新发宫颈癌约 66 万例,死亡患者约 35 万例,已成为发展中国家恶性肿瘤相关死亡的主要原因之一^[1]。宫颈鳞状细胞癌(cervical squamous cell carcinoma, CESC)是宫颈癌最主要的病理亚型,国际妇产科学联盟(International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO)分期 II A 期以下患者可以通过手术治疗获得较好的生存率^[2],而 I B3 期及以上的患者通常需外照射联合近距离腔内放疗同步化疗^[3]。但由于肿瘤异质性、局部复发和转移,传统放化疗的疗效往往有限,患者 5 年生存率约为 50%,预后较差^[4]。因此,靶向治疗已成为中晚期宫颈癌的重点治疗方向^[5-6],探索新的分子靶点对提升宫颈癌诊疗水平具有重要价值。受体酪氨酸激酶(receptor tyrosine kinase, RTK)家族作为一类重要的跨膜信号分子,在肿瘤细胞的增殖、分化、迁移和血管生成等过程中发挥关键作用,是公认的抗肿瘤药物治疗靶点,其中的 TAM 亚家族由酪氨酸蛋白激酶受体 3、AXL 和 Mer 原癌基因酪氨酸激酶等组成^[7-8],因其与肿瘤进展和耐药性关系密切而受到关注。多项研究显示,AXL 表达水平在非小细胞肺癌、前列腺癌、乳腺癌、肝细胞癌、胃腺癌、头颈部鳞状细胞癌以及急性髓系白血病等多种恶性肿瘤中显著上调,与肿瘤发生、发展、患者不良预后及治疗耐药性显著相关^[9-10]。同时,AXL 过表达还与上皮细胞间充质转化有关,驱动肿瘤转移与发展进程^[11-14]。本研究通过检测宫颈癌数据库及临床标本中 AXL 表达情况,分析 AXL 表达与患者临床病理特征及预后的关系,旨在为制定新型靶向治疗策略提供依据。

1 资料和方法

1.1 生物信息学分析 登录癌症基因组图谱(The Cancer Genome Atlas, TCGA)数据库,选择 CESC 数据

集,根据 AXL 基因表达水平中位数分为高表达 AXL 组和低表达 AXL 组。使用 R 统计软件绘制 ROC 曲线,以 AUC 评估 AXL 基因表达水平鉴别 CESC 的效能;绘制 Kaplan-Meier 生存曲线,使用 log-rank 检验比较不同 AXL 基因表达水平患者生存率差异。

1.2 材料 回顾性选取 2021 年 1 月至 2024 年 1 月温州医科大学附属第二医院手术切除的 79 例宫颈癌组织及配对癌旁组织标本。纳入标准:(1)患者年龄 ≥ 18 周岁;(2)经组织病理学检查确诊;(3)临床病理资料完整;(4)无肿瘤相关治疗史(包括但不限于手术治疗、放射治疗、化学治疗等抗肿瘤措施)。排除标准:(1)伴发其他器官系统恶性肿瘤;(2)入组前接受过抗肿瘤治疗。79 例宫颈癌患者中,年龄 ≤ 55 岁 46 例, > 55 岁 33 例;CESC 62 例,腺癌 12 例,其他类型 5 例;盆腔淋巴结转移 23 例,无转移 56 例;FIGO 2018 版宫颈癌肿瘤-淋巴结-转移(tumor-node-metastasis, TNM)临床分期 I 期 31 例, II 期 23 例, III~IV 期 25 例;脉管侵犯阳性 33 例,阴性 46 例。随访发现远处转移 6 例,未发生转移 73 例。本研究经本院医学伦理委员会审查通过(批准文号:2022-K-337-02),所有患者均知情同意。

1.3 宫颈癌及癌旁组织 AXL 蛋白表达检测 组织标本均经石蜡包埋处理,4 μm 厚切片,行常规免疫组织化学染色。AXL 一抗购于美国 Thermo Fisher 公司,批号:13196-1-AP。AXL 蛋白定位于细胞膜,表达水平评估采用半定量评分:细胞膜未见明显着色为 0 分,呈现淡黄色显色反应为 1 分,显示深棕黄色或棕褐色沉积为 3 分,介于 1 分和 3 分之间的染色强度为 2 分;显微镜视野下染色细胞百分比 $\leq 10\%$ 计 0 分, $11\% \sim 25\%$ 计 1 分, $26\% \sim 50\%$ 计 2 分, $51\% \sim 75\%$ 计 3 分, $> 75\%$ 计 4 分;两项乘积作为最终评分,0 分为阴性(-), 1~3 分为弱阳性(+), 4~8 分为中阳性(++), 9~12 分为强阳性(+++)。(+++和++)定义为阳性表达,并计算阳性表达率。

(+++) 定义为 AXL 高表达, (++) 定义为 AXL 低表达。

1.4 随访 采用电话随访、门诊复查及住院病历回顾相结合的综合随访策略, 随访截止日期为 2024 年 12 月 17 日。收集纳入患者临床资料及预后信息。无病生存期 (disease-free survival, DFS) 的起始时间为手术治疗当日, 终止时间为首次证实肿瘤复发、确认发生远处转移或随访截止日期; 总生存期 (overall survival, OS) 的起始时间为病理确诊日期, 终止时间为患者死亡或随访截止日期。

1.5 统计学处理 使用 R 4.2.2 统计软件, 采用 ggplot2 软件包使图像可视化。计数资料和分类资料组间比较采用 χ^2 检验。绘制 ROC 曲线评估 AXL 基因鉴别 CESC 的效能; 绘制 Kaplan-Meier 生存曲线, 采用 log-rank 检验比较不同 AXL 基因表达水平患者和不同 AXL 表达患者生存差异。使用 Cox 回归分析宫颈癌患者预后的影响因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 AXL 基因表达水平鉴别 CESC 的效能及不同 AXL 基因表达水平患者预后比较 ROC 曲线分析显示, AXL 基因表达水平鉴别 CESC 组与正常组的 AUC=0.923, 95% CI: 0.872~0.961。Kaplan-Meier 生存曲线分析显示, AXL 高表达患者 10 年无病生存率和 10 年总生存率均显著低于低表达患者, 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$), 见图 1。

2.2 宫颈癌组织及癌旁组织中 AXL 蛋白表达比较 免疫组织化学染色显示, 宫颈癌组织 AXL 蛋白阳性率为 100.0% (79/79), 癌旁组织 AXL 蛋白阳性率为 48.1% (38/79), 两组比较差异有统计学意义 ($\chi^2=55.517, P < 0.001$)。

光镜检查可见, 癌组织中呈现广泛的细胞膜染色, 即 AXL 蛋白在癌组织细胞膜上强表达, 见图 2。79 例宫颈癌组织, AXL 强阳性表达 41 例 (高表达组), 中阳性表达 38 例 (低表达组)。

2.3 不同 AXL 表达水平患者临床病理特征比较 相比 AXL 低表达组, AXL 高表达组年龄 > 55 岁、TNM 分期 III~IV 期、盆腔淋巴结转移患者比例显著升高 (均 $P < 0.05$), 两组病理组织类型、脉管侵犯及远处转移等患者比例比较, 差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$), 见表 1。

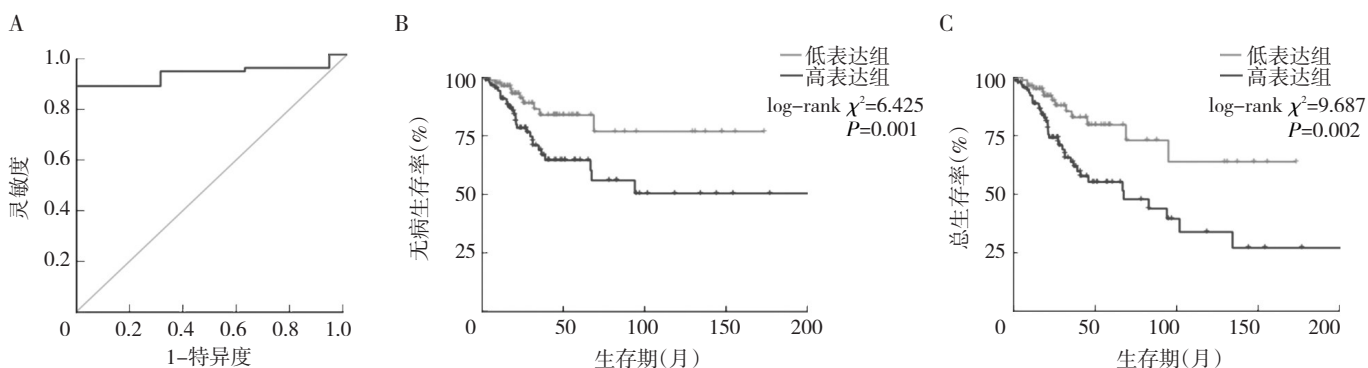
2.4 影响宫颈癌患者预后的因素分析 Cox 回归分析显示, 盆腔淋巴结转移、远处转移、AXL 高表达是影响患者 DFS 的因素 (均 $P < 0.05$); TNM 分期 III~IV 期、盆腔淋巴结转移、远处转移、AXL 高表达是影响患者 OS 的因素 (均 $P < 0.05$)。见表 2。

2.5 不同 AXL 表达水平患者预后比较 Kaplan-Meier 生存曲线分析显示, AXL 高表达组患者 3 年无病生存率及总生存率均显著低于低表达组患者 (均 $P < 0.05$), 提示 AXL 高表达与较差的临床预后有关, 见图 3。

3 讨论

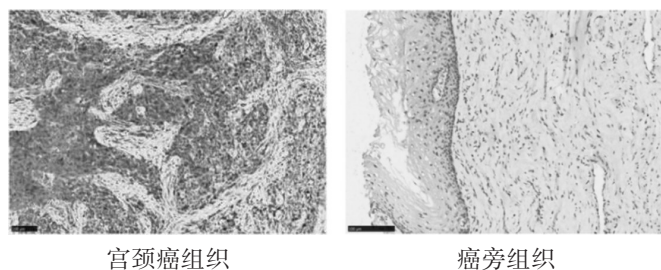
作为 RTK 家族中的重要一成员, AXL 可能参与了肿瘤发生和发展、病毒感染、免疫逃逸、炎症反应等多项生理学过程^[15-16]。AXL 的表达具有组织特异性, 在心脏、骨骼肌、骨髓基质细胞中呈现出高表达。但在淋巴系中的表达量较低, 且在外周血细胞中几乎无法检测到^[17-19]。AXL 蛋白在多种原发性和转移性恶性肿瘤细胞表面高表达^[20-24], 被认为是一个潜在的肿瘤靶标。

AXL 分子内部含有 3 个磷酸激酶位点 (Y779、Y821



注: AXL 为一种受体酪氨酸激酶; CESC 为宫颈鳞状细胞癌。

图 1 AXL 基因表达水平鉴别 CESC 的效能及不同 AXL 基因表达水平患者预后比较 (A: ROC 曲线; B: 高、低 AXL 基因表达水平患者无病生存率比较; C: 高、低 AXL 基因表达水平患者总生存率比较)



注: AXL 为一种受体酪氨酸激酶;免疫组织化学染色, $\times 20$ 。

图 2 不同组织中 AXL 表达比较

表 1 不同 AXL 表达水平患者与临床病理特征比较[例(%)]

病理特征	AXL 高表达组 (n=41)	AXL 低表达组 (n=38)	χ^2 值	P 值
年龄				
≤55 岁	8(19.5)	38(100.0)	52.527	<0.001
>55 岁	33(80.5)	0		
TNM 分期				
I 期	10(24.4)	21(55.3)	19.358	<0.001
II 期	9(22.0)	14(36.8)		
III~IV 期	22(53.6)	3(7.9)		
组织类型				
鳞癌	29(70.7)	33(86.8)	3.352	0.198
腺癌	9(22.0)	3(7.9)		
其他	3(7.3)	2(5.3)		
盆腔淋巴结转移				
有	19(46.3)	4(10.5)	11.437	0.001
无	22(53.7)	34(89.5)		
脉管侵犯				
阳性	18(43.9)	15(39.5)	0.159	0.809
阴性	23(56.1)	23(60.5)		
远处转移				
有	5(12.2)	1(2.6)	2.570	0.110
无	36(87.8)	37(97.4)		

注: TNM 为肿瘤-淋巴结-转移; AXL 为一种受体酪氨酸激酶。

和 Y866), 是多种信号通路传导的关键位点^[25-27]。TAM 亚家族的配体主要是生长停滞特异基因 6(growth arrest-specific protein 6, Gas6) 和蛋白 S1, 它们均含有性激素结合球蛋白(sex hormone binding globulin, SHBG) 和 γ -羧基谷氨酸结构域, 前者可介导后者的活性^[28]。Gas6 蛋白作为 AXL 的唯一配体, 以旁分泌或者自分泌的方式与 AXL 结合, 其 SHBG 结构域与 AXL 胞外段的免疫球蛋白样结构域结合并激活细胞内磷酸激酶活性, 传递相关下游信号^[28-29]。AXL 激活的下游信号通路主要涉及磷脂酰肌醇激酶/蛋白激酶 B 和丝裂原活化蛋白激酶/细胞外调节蛋白激酶 1/2 途径, 这些通路不仅能够抗凋亡,

还可能促进细胞恶性转化^[30]。在正常表达水平下, AXL 并不具备促分裂活性, 但 AXL 的过度表达可引发细胞增殖失控, 从而推动肿瘤形成进程。研究还发现, 表达正常的 AXL-Gas6 信号通路在肝脏中调节血管通透性, 表达异常的 AXL-Gas6 信号通路在肿瘤细胞中参与多种信号的传递^[31-32]。

TCGA-CESC 数据集分析显示, AXL 基因表达水平可有效预测患者预后, AXL 基因高表达可能降低患者无病生存率和总生存率。对宫颈癌患者临床样本的免疫组织化学分析结果显示, 宫颈癌组织中 AXL 呈阳性表达, 且大部分高表达; 临床病理特征比较显示, AXL 高表达患者中年龄 >55 岁、TNM 分期 III~IV 期、盆腔淋巴结转移比例显著升高(均 $P < 0.05$), 表明监测 AXL 表达水平可能为宫颈癌的早期诊断和预后分层提供有价值的分子依据。

本研究结果显示, AXL 高表达患者无病生存率和总生存率均显著低于低表达组(均 $P < 0.05$), 提示 AXL 高表达与宫颈癌患者不良预后有关。随访分析和 Cox 回归分析证实, AXL 表达水平是宫颈癌患者预后的影响因素。DFS 作为肿瘤疗效评估的核心指标, 常被用来评估根治性手术或放化疗后辅助治疗的疗效, 并可以借此对肿瘤复发风险进行预测。本研究进一步揭示, 淋巴结转移及远处转移状态的存在会显著影响患者 DFS 和 OS, 提示 AXL 的高表达可能促进淋巴结转移和远处转移, 进而影响到宫颈癌患者的病情发展。

研究显示, AXL 在肺腺癌组织中表达水平上调, 且 AXL 表达水平和患者预后呈负相关, 揭示了其作为生物标志物和作为肺腺癌治疗潜在靶点的潜能^[33]; AXL 也被证实可作为预测性生物标志物, 如 Reichl 等^[34]发现 AXL 可作为预测抗表皮生长因子受体靶向治疗耐药性发生的关键分子, AXL 表达与 RAS 野生型转移性结直肠癌患者的不良预后有关, 与本研究结果一致。

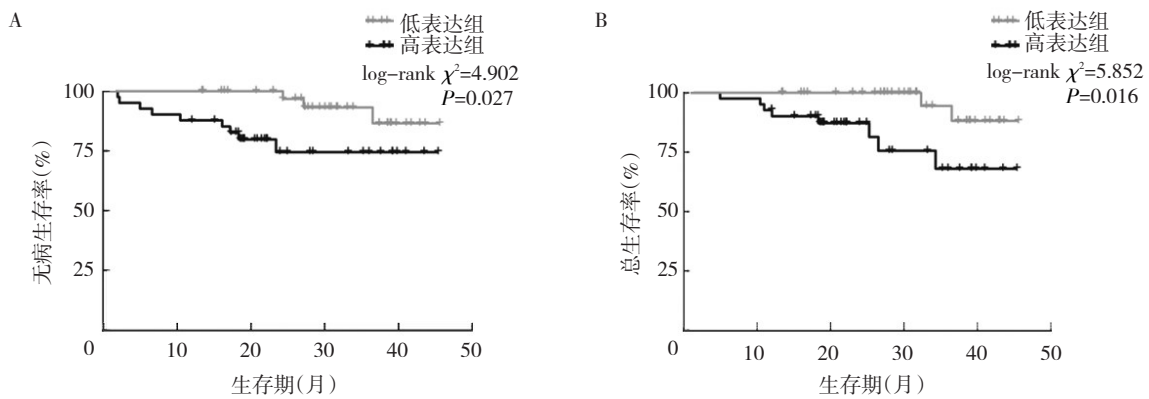
既往研究发现, AXL-Gas6 信号通路通过自分泌或旁分泌循环持续激活 AXL 受体, 驱动肿瘤的恶性进展并导致治疗抵抗, 因此靶向该通路是克服耐药、改善患者预后的有前景的治疗策略^[35-39]。现阶段研发的 AXL 靶向药物主要代表是 AXL 的小分子抑制剂和治疗性抗体^[32, 40-41], 若干靶向 AXL 的小分子抑制药物进入临床研究阶段, 如小分子药物 R428 在抑制 AXL 分子高表达的肿瘤细胞如高侵袭乳腺癌细胞的生长及转移、晚期肺癌和脑胶质瘤等治疗方面已显示出了良好的治疗效果^[42-43]。

本研究尚有一定局限性: 首先, 严格的筛选标准

表2 影响宫颈癌患者预后的Cox回归分析

病理特征	n	DFS		OS	
		HR值(95%CI)	P值	HR值(95%CI)	P值
年龄					
≤55岁	44	1		1	
>55岁	35	1.487(0.479~4.620)	0.492	0.737(0.206~2.642)	0.640
TNM分期					
I期	31	1		1	
II期	23	0.334(0.037~2.990)	0.327	0(0~Inf)	0.999
III~IV期	25	3.225(0.915~11.363)	0.068	4.844(1.219~19.248)	0.025
组织类型					
鳞癌	62	1		1	
腺癌	12	1.668(0.447~6.220)	0.446	1.063(0.224~5.051)	0.939
其他	5	0(0~Inf)	0.999	0(0~Inf)	0.998
盆腔淋巴结转移					
无	56	1		1	
有	23	3.363(1.062~10.650)	0.039	5.628(1.558~20.332)	0.008
脉管侵犯					
阴性	46	1		1	
阳性	33	1.332(0.429~4.134)	0.620	2.192(0.617~7.789)	0.225
远处转移					
无	73	1		1	
有	6	30.208(8.369~109.030)	<0.001	17.014(4.531~63.892)	<0.001
AXL					
低表达	38	1		1	
高表达	41	4.025(1.070~15.146)	0.039	5.603(1.174~26.751)	0.031

注:TNM为肿瘤-淋巴结-转移;AXL为一种受体酪氨酸激酶;DFS为无病生存期;OS为总生存期。



注:AXL为一种受体酪氨酸激酶。

图3 AXL高、低表达组患者预后比较(A:无病生存率;B:总生存率)

导致可以完全符合纳入标准的患者基数较小;其次,由于后续的随访时间较长且受到部分随访患者配合的不确定性,本次研究用于回归性分析的最终可用病例数较少。

综上所述,基于生物信息学方法和免疫组织化学检

测的分析证实AXL高表达患者预后较差,同时与患者DFS和OS有关。AXL高表达、盆腔淋巴结转移、远处转移、TNM分期III~IV期是影响OS的因素,AXL高表达、远处转移、盆腔淋巴结转移是影响DFS的因素。AXL表达水平可能影响宫颈癌患者的预后,可作为治疗宫颈癌

的潜在作用靶点。

4 参考文献

- [1] Johnson CA, James D, Marzan A, et al. Cervical cancer: an overview of pathophysiology and management[J]. *Semin Oncol Nurs*, 2019, 35(2):166–174. DOI:10.1016/j.soncn.2019.02.003.
- [2] Koh WJ, Abu-Rustum NR, Bean S, et al. Cervical cancer, version 3.2019, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2019, 17(1):64–84. DOI:10.6004/jnccn.2019.0001.
- [3] Zhong L, Li K, Song L, et al. The effect of consolidation chemotherapy after concurrent chemoradiation on the prognosis of locally advanced cervical cancer: a systematic review and Meta-analysis[J]. *J Obstet Gynaecol*, 2022, 42(5):830–837. DOI:10.1080/01443615.2021.2012437.
- [4] Monk BJ, Toita T, Wu X, et al. Durvalumab versus placebo with chemoradiotherapy for locally advanced cervical cancer (CALLA): a randomised, double-blind, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2023, 24(12):1334–1348. DOI:10.1016/S1470-2045(23)00479-5.
- [5] Lorusso D, Xiang Y, Hasegawa K, et al. Pembrolizumab or placebo with chemoradiotherapy followed by pembrolizumab or placebo for newly diagnosed, high-risk, locally advanced cervical cancer (ENGOT-cx11/GOG-3047/KEYNOTE-A18): a randomised, double-blind, phase 3 clinical trial[J]. *Lancet*, 2024, 403(10434):1341–1350. DOI:10.1016/S0140-6736(24)00317-9.
- [6] Giudice E, Mirza MR, Lorusso D. Advances in the management of recurrent cervical cancer: state of the art and future perspectives[J]. *Curr Oncol Rep*, 2023, 25(11):1307–1326. DOI:10.1007/s11912-023-01463-9.
- [7] Graham DK, Deryckere D, Davies KD, et al. The TAM family: phosphatidylserine sensing receptor tyrosine kinases gone awry in cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2014, 14(12):769–785. DOI:10.1038/nrc3847.
- [8] Doran AC, Yurdagul A, Tabas I. Efferocytosis in health and disease[J]. *Nat Rev Immunol*, 2020, 20(4):254–267. DOI:10.1038/s41577-019-0240-6.
- [9] Yadav M, Sharma A, Patne K, et al. AXL signaling in cancer: from molecular insights to targeted therapies[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2025, 10(1):37. DOI:10.1038/s41392-024-02121-7.
- [10] Ban J, Qian J, Zhang C, et al. Recent advances in TAM mechanisms in lung diseases[J]. *J Transl Med*, 2025, 23(1):479. DOI:10.1186/s12967-025-06398-2.
- [11] Linger RM, Cohen RA, Cummings CT, et al. Mer or Axl receptor tyrosine kinase inhibition promotes apoptosis, blocks growth and enhances chemosensitivity of human non-small cell lung cancer[J]. *Oncogene*, 2013, 32(29):3420–3431. DOI:10.1038/ncr.2012.355.
- [12] Han R, Lu CH, Hu C, et al. Brigatinib, a newly discovered AXL inhibitor, suppresses AXL-mediated acquired resistance to osimertinib in EGFR-mutated non-small cell lung cancer[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2024, 45(6):1264–1275. DOI:10.1038/s41401-024-01237-4.
- [13] Genest M, Comunale F, Planchon D, et al. Upregulated flotillins and sphingosine kinase 2 derail AXL vesicular traffic to promote epithelial-mesenchymal transition[J]. *J Cell Sci*, 2022, 135(7):jcs259178. DOI:10.1242/jcs.259178.
- [14] Tsubakihara Y, Moustakas A. Epithelial-mesenchymal transition and metastasis under the control of transforming growth factor β [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(11):3672. DOI:10.3390/ijms19113672.
- [15] Loh CY, Chai JY, Tang TF, et al. The E-Cadherin and N-Cadherin switch in epithelial-to-mesenchymal transition: signaling, therapeutic implications, and challenges[J]. *Cells*, 2019, 8(10):1118. DOI:10.3390/cells8101118.
- [16] Li P, Sun T, Yuan Q, et al. The expressions of NEDD9 and E-cadherin correlate with metastasis and poor prognosis in triple-negative breast cancer patients[J]. *Oncol Targets Ther*, 2016, 9:5751–5759. DOI:10.2147/OTT.S113768.
- [17] Ståhl S, Gräslund T, Eriksson-Karlström A, et al. Affibody molecules in biotechnological and medical applications[J]. *Trends Biotechnol*, 2017, 35(8):691–712. DOI:10.1016/j.tibtech.2017.04.007.
- [18] Li M, Shi W, Yang J, et al. Generation of a novel affibody molecule targeting Chlamydia trachomatis MOMP[J]. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2021, 105(4):1477–1487. DOI:10.1007/s00253-021-11128-x.
- [19] Lai JY, Lim TS. Infectious disease antibodies for biomedical applications: a mini review of immune antibody phage library repertoire[J]. *Int J Biol Macromol*, 2020, 163:640–648. DOI:10.1016/j.ijbiomac.2020.06.268.
- [20] Zhu C, Wei Y, Wei X. AXL receptor tyrosine kinase as a promising anti-cancer approach: functions, molecular mechanisms and clinical applications[J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1):153. DOI:10.1186/s12943-019-1090-3.
- [21] Abu-Thuraia A, Gauthier R, Chidiac R, et al. Axl phosphorylates Elmo scaffold proteins to promote Rac activation and cell invasion[J]. *Mol Cell Biol*, 2015, 35(1):76–87. DOI:10.1128/mcb.00764-14.
- [22] Wang D, Bi L, Ran J, et al. Gas6/Axl signaling pathway promotes proliferation, migration and invasion and inhibits apoptosis in A549 cells[J]. *Exp Ther Med*, 2021, 22(5):1321. DOI:10.3892/ETM.2021.10756.
- [23] Nagai K, Matsubara T, Mima A, et al. Gas6 induces Akt/mTOR-mediated mesangial hypertrophy in diabetic nephropathy[J]. *Kidney Int*, 2005, 68(2):552–561. DOI:10.1111/j.1523-1755.2005.00433.x.
- [24] Janssen JW, Schulz AS, Steenvoorden AC, et al. A novel putative tyrosine kinase receptor with oncogenic potential[J]. *Oncogene*, 1991, 6(11):2113–2120. DOI:10.3109/10428199109067641.

- [25] Antony J, Huang RY. AXL-driven EMT state as a targetable conduit in cancer[J]. *Cancer Res*, 2017, 77(14):3725–3732. DOI:10.1158/0008-5472.can-17-0392.
- [26] Franciosa G, Smits JGA, Minuzzo S, et al. Proteomics of resistance to Notch1 inhibition in acute lymphoblastic leukemia reveals targetable kinase signatures[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1):2507. DOI:10.1038/s41467-021-22787-9.
- [27] Paolino M, Penninger JM. The role of TAM family receptors in immune cell function: implications for cancer therapy[J]. *Cancers*, 2016, 8(10):97. DOI:10.3390/cancers8100097.
- [28] Tai KY, Shieh YS, Lee CS, et al. Axl promotes cell invasion by inducing MMP-9 activity through activation of NF- κ B and Brg-1[J]. *Oncogene*, 2008, 27(29):4044–4055. DOI:10.1038/onc.2008.57.
- [29] Hasanbasic I, Cuerquis J, Varnum B, et al. Intracellular signaling pathways involved in Gas6-Axl-mediated survival of endothelial cells[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2004, 287(3):H1207–1213. DOI:10.1152/ajpheart.00020.2004.
- [30] Antony J, Thiery JP, Huang RY. Epithelial-to-mesenchymal transition: lessons from development, insights into cancer and the potential of EMT-subtype based therapeutic intervention[J]. *Phys Biol*, 2019, 16(4):041004. DOI:10.1088/1478-3975/ab157a.
- [31] Lemke G. Biology of the TAM receptors[J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2013, 5(11):a009076. DOI:10.1101/cshperspect.a009076.
- [32] Nagata K, Ohashi K, Nakano T, et al. Identification of the product of growth arrest-specific gene 6 as a common ligand for Axl, Sky, and Mer receptor tyrosine kinases[J]. *J Biol Chem*, 1996, 271(47):30022–30027. DOI:10.1074/jbc.271.47.30022.
- [33] Bellosta P, Zhang Q, Goff SP, et al. Signaling through the ARK tyrosine kinase receptor protects from apoptosis in the absence of growth stimulation[J]. *Oncogene*, 1997, 15(20):2387–2397. DOI:10.1038/sj.onc.1201419.
- [34] Reichl P, Dengler M, van Zijl F, et al. Axl activates autocrine transforming growth factor- β signaling in hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatology*, 2015, 61(3):930–941. DOI:10.1002/hep.27492.
- [35] Li Y, Ye X, Tan C, et al. Axl as a potential therapeutic target in cancer: role of Axl in tumor growth, metastasis and angiogenesis[J]. *Oncogene*, 2009, 28(39):3442–3455. DOI:10.1038/onc.2009.212.
- [36] Ishikawa M, Sonobe M, Nakayama E, et al. Higher expression of receptor tyrosine kinase Axl, and differential expression of its ligand, Gas6, predict poor survival in lung adenocarcinoma patients[J]. *Ann Surg Oncol*, 2013, 20(suppl 3):S467–476. DOI:10.1245/s10434-012-2795-3.
- [37] Cardone C, Blauensteiner B, Moreno-Viedma V, et al. AXL is a predictor of poor survival and of resistance to anti-EGFR therapy in RAS wild-type metastatic colorectal cancer[J]. *Eur J Cancer*, 2020, 138:1–10. DOI:10.1016/j.ejca.2020.07.010.
- [38] Tanaka M, Siemann DW. Therapeutic targeting of the Gas6/Axl signaling pathway in cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(18):9953. DOI: 10.3390/ijms22189953.
- [39] Wium M, Ajayi-Smith AF, Paccez JD, et al. The role of the receptor tyrosine kinase AXL in carcinogenesis and development of therapeutic resistance: an overview of molecular mechanisms and future applications[J]. *Cancers*, 2021, 13(7):1521. DOI:10.3390/cancers13071521.
- [40] Nalwoga H, Ahmed L, Arnes JB, et al. Strong expression of hypoxia-inducible factor-1 α (HIF-1 α) is associated with AXL expression and features of aggressive tumors in African breast cancer[J]. *PLoS One*, 2016, 11(1):e0146823. DOI:10.1371/journal.pone.0146823.
- [41] Kanlikilicer P, Ozpolat B, Aslan B, et al. Therapeutic targeting of AXL receptor tyrosine kinase inhibits tumor growth and intraperitoneal metastasis in ovarian cancer models[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2017, 9(C):251–262. DOI:10.1016/j.omtn.2017.06.023.
- [42] Boshuizen J, Koopman LA, Krijgsman O, et al. Cooperative targeting of melanoma heterogeneity with an AXL antibody-drug conjugate and BRAF/MEK inhibitors[J]. *Nat Med*, 2018, 24(2):203–212. DOI:10.1038/nm.4472.
- [43] Sheridan C. First Axl inhibitor enters clinical trials[J]. *Nat Biotechnol*, 2013, 31(9):775–776. DOI:10.1038/nbt0913-775a.

(收稿日期:2025-05-15)

(本文编辑:沈亚芳)