

中图分类号: R965; R979.1 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2023)05-0127-09  
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.05.030



# 癌症治疗中 PI3K / AKT / mTOR 通路及靶向抑制剂研究进展\*

周 慧,海广范,张 涛,邓智建<sup>△</sup>

(新乡医学院药学院,河南 新乡 453003)

**摘要:**目的 为磷脂酰肌醇3激酶/蛋白激酶B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(PI3K/AKT/mTOR)通路抑制剂的开发、临床应用提供参考。方法 归纳 PI3K/AKT/mTOR 通路在多类型癌症进展中的作用,比较该通路靶向抑制剂的治疗作用。结果 PI3K/AKT/mTOR 通路可促进肿瘤细胞增殖、迁移,促进耐药性产生。该通路抑制剂有 PI3K 靶向抑制剂、AKT 靶向抑制剂、mTOR 靶向抑制剂和 PI3K/mTOR 双靶向抑制剂,可延长患者的生存期,具有一定的肿瘤抑制作用。其中,PI3K 和 mTOR 靶向抑制剂较 AKT 靶向抑制剂发展相对较好,多用于乳腺癌的治疗、延缓耐药性产生等。结论 PI3K/AKT/mTOR 通路促进癌症发展,其靶向抑制剂具有良好的靶向抗肿瘤效果,但应进一步增强特异性和选择性,减少不良反应。

**关键词:**磷脂酰肌醇3激酶/蛋白激酶B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白通路;靶向抑制剂;癌症;靶向治疗

## Research Progress of PI3K / AKT / mTOR Pathway and Its Targeted Inhibitors in Cancer Treatment

ZHOU Hui, HAI Guangfan, ZHANG Tao, DENG Zhijian

(School of Pharmacy, Xinxiang Medical University, Xinxiang, Henan, China 453003)

**Abstract : Objective** To provide a reference for the development and clinical application of inhibitors of phosphatidylinositol

\* 基金项目:国家自然科学基金[21672186];2021年度河南省高等学校青年骨干教师培养计划项目[2021GGJS105];新乡医学院教育教学改革研究项目[2019 - XYJG - 50]。

第一作者:周慧,女,硕士研究生在读,研究方向为临床药学,(电子信箱)zhouhuiqr@163.com。

<sup>△</sup>通信作者:邓智建,硕士研究生,主任药师,研究方向为临床合理用药,(电子信箱)deng710402@sina.com。

Front - line transplantation program with lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone combination as induction and consolidation followed by lenalidomide maintenance in patients with multiple myeloma: a phase II study by the Intergroupe Francophone du Myelome[J]. J Clin Oncol, 2014, 32: 2712 - 2717.

[13] ATTAL M, LAUWERS - CANCES V, HULIN C, et al. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone with transplantation for myeloma[J]. N Engl J Med, 2017, 376: 1311 - 1320.

[14] 戴晓宁, 吴桂玲. 老年人多发性骨髓瘤 15 例早期误诊分析[J]. 实验与检验医学, 2015, 33(3): 342 - 343.

[15] AL - HUJAILY E, OLDHAM R, HARI P, et al. Development of novel immunotherapies for multiple myeloma [J]. International Journal of Molecular Sciences, 2016, 17(9): 1506.

[16] 林志美, 朱焕玲, 饶进, 等. 多发性骨髓瘤 127 例首发表现及首诊科室分析[J]. 临床误诊误治, 2013, 26(4): 25 - 27.

[17] 张楠, 郭晓昕, 贾海忠. 避免药物不良反应发生的方法学研究进展[J]. 中国药物警戒, 2020, 17(1): 60 - 61.

[18] WANG JF, WANG HT, LIU ZG. Research progress of peripheral effects of bortezomib - induced peripheral neuropathy [J]. Chin J Hematol, 2012, 33(2): 157 - 159.

[19] 张璐, 郑翠苹. 皮下注射与静脉注射硼替佐米治疗多发性骨髓瘤的疗效与不良事件的 Meta 分析[J]. 临床血液学杂志, 2017, 30(11): 859 - 862.

[20] 秦慧, 汪廷生, 丁士华, 等. 皮下注射硼替佐米治疗多发性骨髓瘤的疗效及安全性分析[J]. 四川大学学报(医学版), 2014, 45(3): 529 - 532.

[21] LEE SM, BACKENROTH D, CHEUNG YK, et al. Case example of dose optimization using data from bortezomib dose - finding clinical trials[J]. J Clin Oncol, 2016, 34(12): 1395.

[22] 宋岭, 曹波, 安博文, 等. 不同剂量硼替佐米对多发性骨髓瘤患者临床疗效的差异化研究[J]. 实用癌症杂志, 2019, 34(1): 168 - 170.

[23] WANG Y, AI L, CUI G, et al. Once versus twice - weekly Bortezomib Induction therapy with dexamethasone in newly diagnosed multiple myeloma[J]. J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci, 2012, 36(32): 495 - 500.

[24] 朱玲娜, 程军, 汪龙. 硼替佐米致不良反应文献分析[J]. 中国新药杂志, 2018, 27(17): 2076 - 2077.

[25] 潘妹, 金剑. 基于不良反应文献分析探讨临床安全使用硼替佐米的思路[J]. 世界临床药物, 2019, 40(12): 873 - 876.

[26] 中国医师协会血液科医师分会多发性骨髓瘤专业委员会. 多发性骨髓瘤周围神经病变诊疗中国专家共识(2015年)[J]. 中华内科杂志, 2015, 54(9): 821 - 824.

[27] RICHARDSON PG, XIE W, JAGANNATH S, et al. A phase 2 trial of Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone in patients with relapsed and relapsed / refractory myeloma[J]. Blood, 2014, 123(10): 1461 - 1469.

[28] 苗文娟, 田稼馨, 廖应照, 等. 硼替佐米治疗多发性骨髓瘤患者致肠梗阻不良反应的回顾性分析[J]. 中国药物警戒, 2019, 16(5): 285 - 288.

(收稿日期: 2022 - 08 - 22)

3 - kinase / protein kinase B / mammalian target of rapamycin (PI3K / AKT / mTOR) pathway. **Methods** The roles of PI3K / AKT / mTOR pathway in the progression of multiple types of cancer were summarized, and the treatment effects of targeted inhibitors of this pathway were compared. **Results** PI3K / AKT / mTOR pathway could promote the proliferation and migration of tumor cells, and promote the generation of drug resistance. The inhibitors of this pathway included PI3K - targeted inhibitors, AKT - targeted inhibitors, mTOR - targeted inhibitors and PI3K / mTOR dual - targeted inhibitors, which could prolong the survival of patients and had a certain inhibitory effect on tumors. Among the above inhibitors, PI3K - targeted and mTOR - targeted inhibitors developed better than AKT - targeted inhibitors, which were mostly used to treat breast cancer and delay the generation of drug resistance. **Conclusion** PI3K / AKT / mTOR pathway promotes the progression of cancer, and its targeted inhibitors have a good anti - tumor effect, but the specificity and selectivity of these inhibitors should be further improved to reduce the occurrence of adverse drug reactions.

**Key words:** phosphatidylinositol 3 - kinase / protein kinase B / mammalian target of rapamycin pathway; targeted inhibitors; cancer; targeted treatment

国际癌症研究中心2020年发布的《世界癌症报告》统计显示,全世界179个国家中癌症是导致过早死亡的重要因素,发病率逐年上升<sup>[1]</sup>。分子靶向治疗作为肿瘤治疗的重要方法,是以病变组织、细胞中的特殊分子作为靶点,特异性抑制癌细胞生长增殖。磷脂酰肌醇3激酶/蛋白激酶B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(PI3K/AKT/mTOR)通路可被多种生长因子激活,其异常激活认为是癌症发生的重要特征<sup>[2]</sup>。Caris生命科学公司的一项研究发现,PI3K/AKT通路高频上调<sup>[3]</sup>。另一项泛癌研究对癌症基因组图谱(TCGA)数据库的32种11 219个肿瘤样本分析发现,PI3K/AKT通路异常上调<sup>[4]</sup>。PI3K/AKT/mTOR通路上调对抑制凋亡基因表达、诱导保护性自噬、加速新生血管形成等具有重要作用,目前此通路在癌症靶向治疗中的作用已受到密切关注。在此,归纳PI3K/AKT/mTOR通路在多类型癌症进展中的作用,比较该通路靶向抑制剂的治疗作用,以为PI3K/AKT/mTOR通路抑制剂的开发临床应用提供参考。

## 1 对癌症进展的影响

### 1.1 抑制癌细胞凋亡,诱导肿瘤形成

PI3K/AKT/mTOR信号通路可调控一系列凋亡相关因子,包括Bcl-2基因家族、X-连锁凋亡抑制蛋白(XIAP)、鼠双微基因2(MDM-2)、Forkhead box O3转录因子(FOXO3a)等。AKT磷酸化促凋亡蛋白B淋巴瘤-2基因相关启动子(BAD),使其失去结合Bcl-xL形成异源二聚体的能力,导致Bcl-xL蛋白从二聚体中释放,发挥抗凋亡作用<sup>[5]</sup>。AKT还可磷酸化MDM-2的Ser166和Ser186位点,使MDM-2结合并阻断肿瘤蛋白p53基因(TP53)N端反式激活结构域,导致p53蛋白泛素化后降解<sup>[5]</sup>。p53可促进凋亡蛋白Bcl-2相关X蛋白(BAX)表达,当p53缺失时促生存蛋白Bcl-2与BAX间的平衡被破坏,引起细胞抵抗凋亡。XIAP是一种细胞内抗凋亡蛋白,具有3个杆状病毒细胞凋亡抑制蛋白(IAP)重复序列(BIR)结构域,可被AKT磷酸化激活,激活的

XIAP的BIR结构域可直接结合Caspase家族,抑制促凋亡蛋白caspase 3, caspase 8, caspase 9发挥作用<sup>[6]</sup>。

ZHOU等<sup>[7]</sup>的研究证实,丹参酮I对卵巢癌的抑制作用是通过下调PI3K, AKT, mTOR蛋白磷酸化,抑制PI3K/AKT/mTOR通路激活而产生的,该信号通路的下调进一步促进了caspase 3, cleaved caspase 3的表达上升, Bcl-2/BAX比例下降;在小鼠体内实验中,药物处理组小鼠肿瘤体积、质量显著小于对照组,且肿瘤组织蛋白检测结果验证了丹参酮I的抗肿瘤作用与PI3K/AKT/mTOR通路下调的密切关系。另一项敲低IncRNA CASC9的实验中,抑制口腔鳞状细胞癌细胞AKT/mTOR通路激活后, Bcl-2/BAX比例显著下降,肿瘤细胞增殖能力降低、凋亡增多;在小鼠体内移植瘤实验中,小鼠肿瘤体积、质量均显著小于对照组<sup>[8]</sup>。关于肝癌<sup>[9]</sup>、胃癌<sup>[10]</sup>、甲状腺癌<sup>[11]</sup>的研究证明,下调PI3K/AKT/mTOR通路激活对癌细胞增殖、生长具有抑制作用。

### 1.2 对癌细胞迁移、侵袭的影响

PI3K/AKT/mTOR信号通路激活可促进癌细胞的迁移。激活后的AKT诱导mTORC1及其下游靶点如4E-BP1和p70S6K发生磷酸化,导致上皮间质转化(EMT)标记物波形蛋白和神经细胞钙黏蛋白(N-cadherin)的上调及上皮标记物上皮细胞钙黏蛋白(E-cadherin)、紧密连接蛋白1(ZO-1)、连接蛋白(claudin)的减少<sup>[12]</sup>,可使细胞的转移、侵袭能力上升。在胃癌组织中, N6-腺苷酸甲基化(m6A)的mRNA水平低于临近正常组织样本。LIU等<sup>[13]</sup>发现,过表达甲基转移酶样蛋白14抗体(METTL14)可抑制PI3K/AKT/mTOR通路激活,对基质金属蛋白酶9(MMP9)、E-cadherin、N-cadherin等蛋白的表达具有下调作用,故认为METTL14对胃癌细胞侵袭的抑制作用可能与抑制PI3K/AKT/mTOR的激活有关。

活化的mTORC1通过激活p70核糖体蛋白S6激酶(p70S6K)调节Rac1和Cdc42,控制癌细胞运动过程中

的肌动蛋白重组,影响癌细胞的迁移。p70S6K激活后还可直接与交联的F-肌动蛋白(F-actin)相互作用,抑制丝切蛋白(cofilin)家族肌动蛋白解聚。基质金属蛋白酶(MMP)在细胞侵袭中可降解细胞外基质,p70S6K可促进MMP的激活与表达<sup>[14]</sup>,使细胞更易发生侵袭。木犀草素抑制三阴乳腺癌转移的机制研究结果显示,经木犀草素处理的人乳腺癌细胞(BT-20细胞)的AKT和mTOR蛋白磷酸化水平显著降低,导致基质金属酶2(MMP-2)和MMP-9 mRNA、蛋白水平下调;体外细胞迁移实验和划痕实验中,木犀草素对过表达豆蔻酰化AKT(myr-AKT)的BT-20细胞几乎无作用<sup>[15]</sup>,表明通过抑制AKT/mTOR磷酸化激活,下调MPP家族表达,对癌细胞侵袭具有抑制作用。

### 1.3 对癌细胞化疗耐药的影响

自噬是癌细胞产生化疗耐药的重要因素。细胞通过自噬避免在不利生长环境中受损。自噬作为一种程序性死亡过程,过度自噬通过降解细胞内异常蛋白、受损细胞器,引起细胞死亡<sup>[16]</sup>。mTOR作为PI3K/AKT/mTOR通路的重要成分,抑制该通路激活,影响下游mTOR诱导的自噬,对降低癌症化疗耐药具有重要作用。YANG等<sup>[17]</sup>的研究发现,芹菜素对肝癌细胞具有凋亡诱导作用,芹菜素仅能减小雄性移植瘤模型小鼠肿瘤体积,移植瘤质量较对照组无显著变化。3-甲基腺嘌呤(3-MA)作为一种Ⅲ类PI3K抑制剂<sup>[18]</sup>,与芹菜素联用后可抑制PI3K/AKT/mTOR通路激活,导致自噬标志物微管相关蛋白1轻链3B-II(LC3B-II)蛋白表达水平显著降低,移植瘤体积、质量较芹菜素治疗组下降<sup>[17]</sup>,表明PI3K/AKT/mTOR通路抑制对提高抑癌药物疗效,增加肿瘤敏感性具有显著作用。

除了通过抑制PI3K对整个通路磷酸化激活进行下调,直接抑制mTOR或双靶向抑制PI3K/mTOR对治疗癌症自噬性耐药具有积极作用。DENG等<sup>[19]</sup>研究发现,在耐药上皮性卵巢癌(EOC)细胞中,与单用顺铂处理组相比,PI3K/mTOR抑制剂BEZ235与顺铂联用处理肿瘤细胞可显著抑制克隆团形成,促进细胞凋亡,逆转上皮间质转化(EMT)发生,下调化疗耐药标志物癌症干细胞(CSC)表达,使耐药细胞EOC重新敏感。另一项BEZ235治疗阿霉素耐药的K562细胞研究<sup>[20]</sup>证实,抑制PI3K/AKT/mTOR通路激活有利于使耐药细胞重新敏感,增强化疗效果。

由图1可知,PI3K/AKT/mTOR通路通过磷酸化作用逐级激活,可调节影响细胞生长、增殖、迁移、侵袭及凋亡的多种因子,以及促进肿瘤进展的多个环节,PI3K/AKT/mTOR通路复杂多样的生理功能为该通路抑制剂的开发应用提供了坚实的基础。

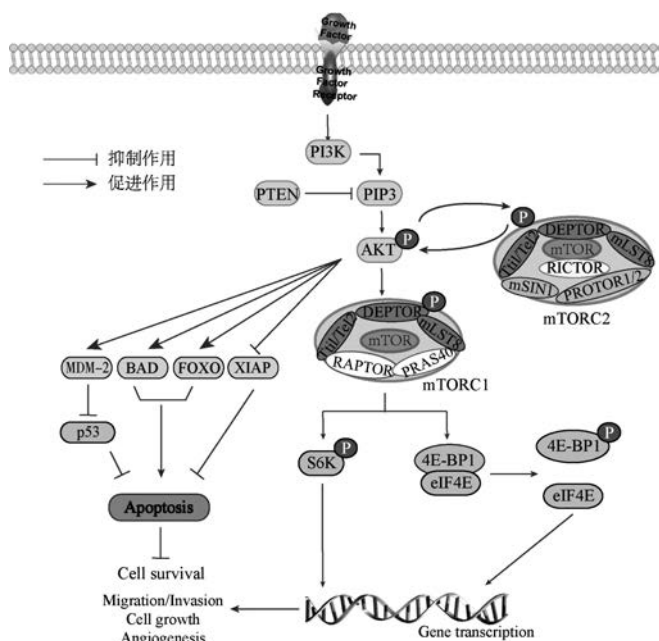


图1 PI3K/AKT/mTOR通路在细胞中的信号传导与作用  
Fig. 1 Signal transduction and roles of PI3K/AKT/mTOR pathway in cells

## 2 靶向抑制剂及其作用

### 2.1 PI3K 靶向抑制剂

#### 2.1.1 广谱 PI3K 抑制剂

新型广谱PI3K抑制剂具有耐受性好、不良反应少等优点,与其他治疗方法或临床抑癌药物配合治疗效果良好。目前,常见广谱PI3K抑制剂包括LY294002, BKM120(buparlisib), copanlisib, PX-866, GDC-0941(pictilisib), PX-866, XL-147, GNE-317等。

LY294002作为第1个广谱PI3K抑制剂,对多种肿瘤细胞的PI3K相关通路具有广泛抑制作用,临床研究中常与阿霉素、长春新碱、5-氟尿嘧啶、依托泊苷等抑癌药物联用,可提高药物疗效、减缓耐药性产生<sup>[21]</sup>,但未见单药抗肿瘤作用评价的报道。

BKM120可广泛抑制PI3K的p110 $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\delta$ ,  $\gamma$ 亚型,但对p110 $\alpha$ 亚型的抑制效果更好,能以ATP竞争方式抑制次级信使磷脂酰肌醇-3,4,5-三磷酸(PIP3)激活。ZHAO等<sup>[22]</sup>评估353个肿瘤细胞系对BKM120的作用发现,BKM120对PI3KCA突变的肿瘤细胞系具有优先抑制作用,而PI3KCA突变与乳腺癌进展又密切相关。在BKM120治疗PI3K通路激活的晚期乳腺癌的Ⅲ期临床试验中,BKM120治疗组患者无进展生存期中位数为6.8个月,显著长于安慰剂组的4.0个月<sup>[23]</sup>,表明其可延长患者的生存期。

Copanlisib是一种泛I型PI3K抑制剂,主要作用于PI3K $\alpha$ 和 $\delta$ 亚型,均对促进B淋巴细胞存活和迁移至骨髓方面具有重要作用<sup>[24]</sup>。2017年, copanlisib由美国食

品和药物管理局(FDA)批准用于治疗难治性或复发性滤泡性淋巴瘤<sup>[24]</sup>;在霍奇金病的Ⅲ期临床试验中,与利妥昔单抗联用显著延长患者的无进展生存期<sup>[25]</sup>。

泛PI3K抑制剂对各种实体瘤均展现出一定抑制作用,但非选择性阻断PI3K亚型导致大量不良反应。BKM120对乳腺癌的Ⅱ期临床研究中,12%的患者临床获益,但高血糖、厌食症等三级及以下不良反应发生率超30%<sup>[26]</sup>;日本一项广谱抑制剂GDC-0941(pictilisib)治疗晚期实体瘤患者的Ⅰ期临床试验中,给药340 mg/d后出现3级黄斑丘疹<sup>[27]</sup>;一项GDC-0941(pictilisib)联合常见抗癌药物治疗晚期乳腺癌的Ⅰb期试验中,患者出现不同程度中性粒细胞减少(44.9%)、皮疹(50.7%)、腹泻(78.3%)等<sup>[28]</sup>。部分泛PI3K抑制剂在临床阶段未达到临床前研究中展现出的抗肿瘤作用,导致可用于临床的泛PI3K抑制剂十分有限。

### 2.1.2 选择性PI3K抑制剂

在肿瘤发生过程中,部分PI3K亚型常发生突变,进行靶向抑制可减少不良反应,提高药物疗效。其中,PI3K $\alpha$ 亚型选择性抑制剂对PI3KCA突变的恶性肿瘤具有更好的抑制作用<sup>[29]</sup>。VASAN等<sup>[30]</sup>研究报道了顺式PI3KCA双突变与乳腺癌发病的密切关系,15%的患者的病变组织中存在PI3K异常激活,且可被PI3K抑制剂有效控制,对PI3K $\alpha$ 抑制剂更加敏感。PI3K $\alpha$ 亚型抑制剂BKM120<sup>[31]</sup>和GDC-0941<sup>[32]</sup>及选择性PI3K $\alpha$ 抑制剂alpelisib等对乳腺癌具有一定的治疗作用。

BYL719(alpelisib)是选择性PI3K $\alpha$ 抑制剂。体内实验中,alpelisib以时间、剂量依赖方式抑制PI3K信号通路激活,表现出较强的抗肿瘤作用,具有良好的耐受性。磷脂酰肌醇3激酶催化亚基a基因(PI3KCA)认为是alpelisib敏感的重要生物标志物<sup>[33]</sup>。在治疗乳腺癌方面,alpelisib对绝经后HR阳性/人表皮生长因子受体2(HER2)阴性且携带PI3K突变的晚期患者治疗作用良好。在Ⅲ期临床试验中,相比于安慰剂,BYL719(alpelisib)联合氟维司群可有效延长患者无进展生存期<sup>[34]</sup>。2019年5月,FDA批准BYL719(alpelisib)联合氟维司群用于治疗男性或绝经后女性HR阳性/HER2阴性且携带PI3K突变的晚期乳腺癌<sup>[35]</sup>。

亚型特异性PI3K抑制剂的毒性往往取决于其抑制的具体亚型,PI3K $\alpha$ 选择性抑制剂通常会引起高血糖或皮疹,除了BYL719(alpelisib)外,TAK-117(serabelisib)作为口服选择性PI3K $\alpha$ 抑制剂同样具有上述不良反应。serabelisib(TAK-117)的Ⅰ期临床研究发现,其在晚期实体瘤中具有单药抗肿瘤活性,但药物相关Ⅲ级不良反应发生率为27%,主要不良反应有高血糖(8%)、3级丙氨酸氨基转移酶/天门冬氨酸氨基转移酶(ALT/

AST)升高(15%)等,其药物安全性不足,限制了临床的进一步临床使用<sup>[36]</sup>。

Idelalisib是一种口服ATP结合位点竞争性抑制剂,对PI3K $\delta$ 选择性高于其他PI3K亚型30倍以上<sup>[37]</sup>。2014年7月,FDA批准idelalisib用于复发性、难治性慢性淋巴细胞白血病的治疗。Idelalisib与美罗华联用可有效提高患者的客观缓解率、总生存期<sup>[38]</sup>,表现出良好的治疗作用,常见轻度或中度不良反应。PI3K $\delta$ 抑制剂常伴有胃肠道反应、骨髓抑制、转氨酶升高等<sup>[39]</sup>,对PI3K $\delta$ 亚型具有较高选择性的抑制剂idelalisib,duvelisib,umbralisib,copanlisib,acalisib,parcaclisib,ME-401。治疗慢性淋巴细胞白血病(CLL)时,采用间断给药或减量可降低不良反应发生率<sup>[31]</sup>。

多种PI3K抑制剂已进入不同的临床发展阶段,已获FDA批准用于临床的PI3K抑制剂仍十分短缺。目前,仅有用于血液系统恶性肿瘤的PI3K抑制剂idelalisib和copanlisib,以及用于乳腺癌的选择性抑制剂alpelisib。

## 2.2 AKT靶向抑制剂

### 2.2.1 概述

AKT可分为AKT1,AKT2,AKT3 3种亚型。目前,在胃癌、卵巢癌、胰腺癌等多种恶性肿瘤中均发现了3种亚型的异常扩增,在部分恶性肿瘤如乳腺癌、结肠癌、肝癌及黑色素瘤中还存在AKT亚型的过表达现象<sup>[40]</sup>,靶向抑制AKT已成为癌症治疗的思路之一。

### 2.2.2 ATP竞争性AKT抑制剂

ATP竞争性抑制剂可直接靶向具有催化活性的激酶结构域,从而抑制AKT<sup>[41]</sup>。Ipatasertib(GDC-0068)是一种ATP竞争性、选择性泛AKT抑制剂,口服对AKT的3种亚型均有良好的抑制作用,对蛋白激酶A(PKA)家族的其他成员抑制作用较差,具有较好的选择性。在肿瘤细胞及肿瘤异种移植模型中,经ipatasertib处理的肿瘤细胞周期进展被阻滞,细胞的生存能力降低,在AKT活化水平增高、类脂磷酸酶(PTEN)缺失及PI3KCA突变的情况下均有良好的肿瘤细胞抑制作用<sup>[42]</sup>。Ⅰ期临床试验表明,ipatasertib耐受性、吸收性良好<sup>[43]</sup>;单药抗肿瘤Ⅰ期临床试验中,ipatasertib对30%实体瘤患者表现出抗肿瘤活性,包括结肠癌、卵巢癌、前列腺癌等,8.5%的患者无进展生存期超过6个月,不良反应多为1~2级胃肠道反应,部分患者出现高血糖(10%)、皮疹(6%)等<sup>[39]</sup>。Ipatasertib与阿比特龙+泼尼松龙<sup>[44]</sup>或阿比特龙<sup>[45]</sup>联用治疗前列腺癌的一项Ⅲ/Ⅱ期临床试验中,可有效延长PTEN缺失的前列腺癌患者的无进展生存期,表现出良好的治疗作用。

GSK2141795或GSK795,又称uprosertib,是一种口服ATP竞争性AKT抑制剂。GSK2141795在多种肿瘤细

胞系中可抑制 AKT 下游底物磷酸化,产生有效的抗肿瘤活性,但 AKT 自身磷酸化水平在体内均升高<sup>[46]</sup>。相比于未激活的 AKT,ATP 竞争性抑制剂与激活的 AKT 亲和性更高。通过将 AKT 锁定在磷酸化但无功能状态,阻断 AKT 激活下游信号通路,达到抑制肿瘤细胞的目的。AGHAJANIAN 等<sup>[47]</sup>研究发现,在 GSK2141795 抗肿瘤作用 II 期临床研究中,GSK2141795 对 PTEN 缺失、PI3KCA 突变实体瘤患者疗效更好。

GSK - 690693 作为第 1 个进入临床试验的 ATP 竞争性抑制剂,由于口服生物利用度低,且不良反应严重,阻碍了 I 期临床试验的研究。LY - 2780301 是一种 p70S6K 与 AKT 的双重抑制剂,在 I 期临床试验中出现多种不良反应,包括便秘(19%)、疲乏(13%)、恶心(9%)、腹泻(9%)<sup>[48]</sup>,但与紫杉醇联用治疗激素耐药 HER2 阴性或三阴性晚期乳腺癌对 PI3K / AKT 激活患者的客观缓解率达 63.9%,展现出良好的抗肿瘤作用<sup>[49]</sup>。

对比 ipatasertib,LY - 2780301,GSK2141795 临床研究结果发现,仅抑制 AKT 下游底物磷酸化的抗肿瘤作用弱于直接靶向 AKT,故 ipatasertib 的发展前景相对优于 GSK2141795 和 LY - 2780301。

### 2.2.3 AKT 变构抑制剂

变构激酶抑制剂是目前研究 AKT 抑制剂的方向之一,其结合和作用区域都在 ATP 结合位点外。AKT 的 3 种异构体都包含 PH 结合域,其中的色氨酸残基(Trp80)吸引变构抑制剂与其结合并产生相互作用<sup>[50]</sup>,在膜水平阻断 AKT 与磷脂酰肌醇 - 3,4,5 - 三磷酸(PIP3)的结合,抑制 AKT 的活化。

MK - 2206 是一种口服变构型 AKT 抑制剂,可靶向抑制 AKT 的 3 种亚型。AKT 磷酸化水平在顺铂耐药细胞系(AGS,MGS - 803,MKN - 45)中较高,与单用顺铂治疗相比,顺铂联用 MK - 2206 可使凋亡标志物二磷酸核糖聚合酶(PARP)表达增加,对癌细胞产生更强的抑制作用<sup>[51]</sup>。MK - 2206 治疗淋巴瘤的 II 期临床研究中,56 例患者完全缓解 2 例,经典霍奇金淋巴瘤 25 例患者有效率为 20%,III 级不良反应(15%)<sup>[52]</sup>。在另一项 II 期临床试验中对比 MK - 2206 与依维莫司对难治性肾癌的作用,按 2:1 将 43 例患者随机分为 MK - 2206 组、依维莫司组,结果显示,MK - 2206 无进展生存期弱于依维莫司,但 MK - 2206 治疗组患者治疗效果明显优于依维莫司组,MK - 2206 诱导皮疹、瘙痒等不良反应发生率明显高于依维莫司组<sup>[53]</sup>。

## 2.3 mTOR 靶向抑制剂

### 2.3.1 雷帕霉素及其衍生物

抗生素变构 mTOR 抑制剂主要包括雷帕霉素及其衍生物(rapalogs),可靶向抑制 mTOR 和 FKBP12,作用

基本一致。Rapalogs 与 FKBP12 结合形成复合物,复合物结合 mTOR 的 FRB 结构域,改变 mTOR 的构象,抑制 mTORC1 激酶的活性<sup>[54]</sup>。

雷帕霉素最初被认为是一种具有抗真菌、免疫抑制、抗癌细胞增殖的药物。后续研究发现,雷帕霉素通过与 FKBP12 蛋白结合抑制 mTORC1 发挥药理作用,但雷帕霉素溶解性、药代动力学差,不适合用于人类癌症的治疗<sup>[25]</sup>。目前,雷帕霉素类似物有依维莫司、temsirolimus、ridaforolimus。依维莫司经 FDA 批准用于 ER 阳性 / HER 阴性乳腺癌治疗口服雷帕霉素类似物。在治疗晚期非功能性肺或胃肠道神经内分泌肿瘤的 III 期临床研究中,依维莫司可使疾病进展或死亡的估计风险降低 52%<sup>[55]</sup>。在依维莫司联合来曲唑与来曲唑单药治疗绝经前 HR 阳性 / ERBB2 阴性的晚期乳腺癌的 II 期临床研究中,依维莫司联合来曲唑组的无进展生存期明显长于单独服用来曲唑组,依维莫司有效增加了来曲唑的抗肿瘤作用<sup>[56]</sup>。

相比于雷帕霉素,temsirolimus(torisel)水溶性与稳定性更好<sup>[57]</sup>。Temsirrolimus 通过细胞色素 P4503A4 酶(CYP3A4)转化为雷帕霉素而发挥作用,可维持数天<sup>[31]</sup>。因此,使用 temsirolimus 治疗过程中应密切监控 CYP3A4 指标,及时调整药物用量。Temsirrolimus 在治疗复发性 / 难治性原发性中枢神经系统淋巴瘤(PCNSL)的 II 期临床研究中,患者总缓解率达 54%,常见不良反应为高血糖(29.7%)、血小板减少(21.6%)、感染(19%)等。收集患者脑脊液,75 mg 静脉滴注组中仅 1 例检测到 temsirolimus,其余患者脑脊液中未发现药物,说明单用 temsirolimus 治疗复发性 / 难治性 PCNSL 具有抗肿瘤活性,但作用短暂<sup>[58]</sup>。

Ridaforolimus(AP23573,MK - 8669)是一种雷帕霉素的非前药类似物,对 mTOR 具有特异性抑制作用<sup>[59]</sup>。有研究显示,ridaforolimus 与达洛妥珠单抗联用对雌激素受体阳性乳腺癌具有一定的抗肿瘤活性<sup>[60]</sup>。另一项 ridaforolimus 与紫杉醇、卡铂联用治疗实体瘤的 I 期临床试验中,50% 的患者部分缓解,33% 的患者病情稳定,18 例患者实体瘤评估中肿瘤体积下降 25%<sup>[61]</sup>,对抑制肿瘤生长及延缓病情发展具有良好作用。

常见的 mTOR 抑制剂依维莫司、temsirolimus 已被 FDA 批准分别用于肾细胞癌、晚期肾细胞癌的治疗。临床研究发现,雷帕霉素衍生物的单药抗肿瘤作用有限,但与其他抗癌药物联用时可有效提高疗效。

### 2.3.2 ATP 竞争性 mTOR 靶向抑制剂

ATP 竞争性 mTOR 抑制剂及 mTOR / PI3K 双抑制剂为小分子的 ATP 类似物,可直接作用于 mTOR 或 PI3K 的 ATP 结合位点,产生竞争性抑制作用,不仅能抑制细胞

生长,还可诱导肿瘤细胞凋亡。ATP竞争性mTOR抑制剂对mTORC1和mTORC2均可产生抑制作用。

MLN0128(INK128, TAK228)是一种泛mTOR抑制剂,在体内外都有抗肿瘤作用。MLN0128能抑制CD44高表达的肿瘤外植体的生长,且能使耐药的肝细胞癌对索拉非尼重新敏感<sup>[62]</sup>。

LY3023414是一种PI3K, mTOR, DNA - PK的ATP竞争性抑制剂, I期临床研究中,患者发生的主要不良反应包括恶心(38%)、疲劳(34%)、呕吐(32%)等,大多数为轻度或中度,药物剂量 $\geq 150$  mg时靶向抑制率 $\geq 90\%$ ,表明LY3023414对于晚期癌症患者具有可耐受的安全性及单药活性<sup>[63]</sup>。

ATP竞争性mTOR抑制剂通过抑制mTOR而有效降低由单一抑制mTORC1产生的上游mTORC2的反馈激活,对减缓耐药性产生,提高药物疗效具有积极作用。与雷帕霉素类似物相比,部分ATP竞争性mTOR抑制剂的单药抗肿瘤活性相对更好。

### 2.3.3 其他mTOR抑制剂及天然活性产物

由于mTOR是以mTORC1和mTORC2形式存在并发挥作用,因此抑制亚基间相互作用可对mTOR产生抑制作用。P529可识别Rictor和Raptor,并发挥相互作用,抑制mTORC2和mTORC1复合物形成, JR - AB011可识别结合Rictor,从而发挥抑制mTORC2的作用。

一些天然产物对mTOR及其所在通路具有抑制作用,如在姜黄、菖蒲中分离提取的curcumin具有抗炎、抗增殖、抗侵袭、放射增敏及化学增敏等作用,能以剂量依赖方式降低mTOR, Rictor, Raptor,是一种mTORC1和mTORC2的泛mTOR抑制剂。NELSON等<sup>[64]</sup>研究现, curcumin在治疗包括结肠癌、胰腺癌在内的多种疾病过程中,测试对象血清中curcumin的含量虽然较低,但低剂量下具有一定疗效,中高剂量疗效尚不明确。因curcumin量效关系不稳定、构效关系不明等因素制约其进一步开发利用。mTOR抑制剂虽有一定的抗肿瘤活性,但单药治疗作用不显著,常与其他抗肿瘤药物联用以提高治疗作用,mTOR抑制剂在对抗耐药方面发挥了重要作用。

### 2.4 PI3K / mTOR 双靶向抑制剂

PI3K与mTOR分别作为PI3K / AKT / mTOR通路的两端,靶向PI3K有利于对提高药物的抗肿瘤活性,而mTOR作为多种实体瘤耐药的关键蛋白,靶向mTOR有利于产生协同抗肿瘤作用,减缓耐药产生。PI3K / mTOR双靶向抑制剂表现出了良好的抗肿瘤效果。

PKI - 587(gedatolisib, PF - 05212384)是一种泛I类PI3K / mTOR抑制剂<sup>[65]</sup>。PKI - 587不仅对慢生长细胞系BON, QGP - 1, KRJI具有增殖抑制作用,对于低分化

水平的快速增长细胞LCC - 18也具有抑制作用<sup>[66]</sup>。与依维莫司相比,PKI - 587处理的胃肠胰腺神经内分泌肿瘤细胞系BON, QGP - 1, KRJI, LCC - 18抑制率为61% ~ 94%,高于依维莫司处理组抑制率的47% ~ 52%<sup>[66]</sup>。在PKI - 587治疗复发性子宫内膜癌患者的II期临床研究中,3 ~ 4级不良事件的发生率低于其他PI3K, mTOR抑制剂<sup>[67]</sup>。另一项临床研究<sup>[68]</sup>发现,PKI - 587的主要不良反应为黏膜炎症(43%)、恶心(41%)、高血糖(26%)、呕吐(24%),未出现IV级及以上不良事件。可见,PKI - 587对肿瘤细胞具有广谱高效的抑制作用。

PQR309作为一种口服生物可利用的PI3K / mTOR双靶向抑制剂,对I型PI3K具有广泛抑制作用,同时以ATP竞争的方式抑制mTOR的作用,避免由于mTORC1抑制导致的mTORC2反馈激活,对减少耐药的产生具有积极意义。在评价PQR309的安全性、有效性的II期临床试验<sup>[69]</sup>中,复发或难治性淋巴瘤患者总缓解率为14%,36%的患者病情稳定,但治疗过程中70%的患者出现III级不良反应,部分患者出现IV级不良反应,如高血糖(24%)、中性粒细胞减少(20%)、血小板减少(22%)。

SAR245409是一种口服有效的I型PI3Ks / mTOR双抑制剂, I期临床研究发现, SAR245409治疗复发或难治性淋巴瘤患者的最大耐受剂量(MTD)为50 mg,每日2次<sup>[70]</sup>。II期临床研究发现, SAR245409治疗164例难治性非霍奇金淋巴瘤、CLL、小淋巴细胞淋巴瘤,缓解30例,完全缓解8例。

相较于mTOR和PI3K单靶向抑制剂而言,PI3K / mTOR双靶向抑制剂有效解决了mTOR单靶向抑制剂疗效不佳的问题,客观缓解率升高,但不良反应也增加了。亚型选择性不仅会引发PI3K $\delta$ 抑制,而且会发生多种不良反应,故在对PI3K / mTOR进行双重抑制时,亚型选择性是开发安全高效靶向抑制剂的有效途径。

### 3 展望

PI3K / AKT / mTOR信号通路是多种肿瘤发生、进展中的常见通路,为癌症治疗提供了多个靶点,PI3K / AKT / mTOR抑制剂主要在乳腺癌、B淋巴细胞恶性肿瘤方面具有广泛的抑制作用。目前,部分PI3K抑制剂、mTOR抑制剂已获FDA批准用于乳腺癌的临床治疗,PI3K, AKT, mTOR, PI3K / mTOR双靶向抑制剂均已进入B淋巴细胞恶性肿瘤临床研究阶段。

PI3K, AKT, mTOR, PI3K / mTOR双靶向抑制剂在抗肿瘤治疗中均存在不同的作用特点。PI3KCA突变与乳腺癌发病存在密切关系,研究多集中于乳腺癌领域,PI3KCA突变对PI3K $\alpha$ 选择性抑制剂更敏感<sup>[30]</sup>,目前选择性PI3K $\alpha$ 抑制剂alpelisib已批准用于晚期乳腺癌的临床治疗,泛抑制剂BKM120, pictilisib等由于其不

不良反应较多,难以进入下一步研究。相较于PI3K抑制剂,AKT抑制剂多为泛抑制剂,以ATP竞争、AKT变构方式实现AKT1,AKT2,AKT3 3种亚型的抑制,这导致AKT抑制剂不良反应多,难以进入临床研究。但AKT抑制剂对PTEN突变、缺失的恶性肿瘤仍有良好的发展潜力。mTOR作为整个通路的下游,调控着细胞自噬的发生与发展程度<sup>[71]</sup>,与癌症化疗耐药的产生密切相关,在减缓其他抗癌药物耐药性产生,提高抗肿瘤活性方面具有重要作用,但也存在单药抗肿瘤活性弱的缺点。

### 参考文献

- [1] 袁蕊芸,蒋宇飞,谭玉婷,等. 全球癌症发病与死亡流行现状和变化趋势[J]. 肿瘤防治研究,2021,48(6):642-646.
- [2] ZHANG M, ZHANG XY. The role of PI3K / AKT / FOXO signaling in psoriasis [J]. Arch Dermatol Res, 2019, 311(2): 83-91.
- [3] MILLIS SZ, IKEDA S, REDDY S, et al. Landscape of Phosphatidylinositol-3-Kinase Pathway Alterations Across 19 784 Diverse Solid Tumors[J]. JAMA Oncol, 2016, 2(12): 1565-1573.
- [4] ZHANG YQ, KWOK-SHING NG P, KUCHERLAPATI M, et al. A Pan-Cancer Proteogenomic Atlas of PI3K / AKT / mTOR Pathway Alterations[J]. Cancer Cell, 2017, 31(6): 820-832.
- [5] AUBREY BJ, KELLY GL, JANIC A, et al. How does p53 induce apoptosis and how does this relate to p53-mediated tumour suppression [J]. Cell Death Differ, 2018, 25(1): 104-113.
- [6] MIYAMOTO M, TAKANO M, IWAYA K, et al. X-chromosome-linked inhibitor of apoptosis as a key factor for chemoresistance in clear cell carcinoma of the ovary [J]. British Journal of Cancer, 2014, 110(12): 2881-2886.
- [7] ZHOU J, JIANG YY, CHEN H, et al. Tanshinone I attenuates the malignant biological properties of ovarian cancer by inducing apoptosis and autophagy via the inactivation of PI3K / AKT / mTOR pathway [J]. Cell Proliferation, 2020, 53(2): e12739.
- [8] YANG YX, CHEN D, LIU H, et al. Increased expression of lncRNA CASC9 promotes tumor progression by suppressing autophagy-mediated cell apoptosis via the AKT / mTOR pathway in oral squamous cell carcinoma [J]. Cell Death Dis, 2019, 10(2): 41.
- [9] SUN RJ, ZHAI RR, MA CL, et al. Combination of aloin and metformin enhances the antitumor effect by inhibiting the growth and invasion and inducing apoptosis and autophagy in hepatocellular carcinoma through PI3K / AKT / mTOR pathway [J]. Cancer Med, 2020, 9(3): 1141-1151.
- [10] RONG L, LI ZD, LENG X, et al. Salidroside induces apoptosis and protective autophagy in human gastric cancer AGS cells through the PI3K / Akt / mTOR pathway [J]. Biomed Pharmacother, 2020, 122: 109726.
- [11] FENG HR, CHENG X, KUANG J, et al. Apatinib-induced protective autophagy and apoptosis through the AKT-mTOR pathway in anaplastic thyroid cancer [J]. Cell Death Dis, 2018, 9(10): 1030.
- [12] ROBICHAUD N, DEL RINCON SV, HUOR B, et al. Phosphorylation of eIF4E promotes EMT and metastasis via translational control of SNAIL and MMP-3 [J]. Oncogene, 2015, 34(16): 2032-2042.
- [13] LIU X, XIAO MY, ZHANG L, et al. The m6A methyltransferase METTL14 inhibits the proliferation, migration, and invasion of gastric cancer by regulating the PI3K / AKT / mTOR signaling pathway [J]. J Clin Lab Anal, 2021, 35(3): e23655.
- [14] MANNING BD, TOKER A. AKT / PKB Signaling: Navigating the Network [J]. Cell, 2017, 169(3): 381-405.
- [15] WU HT, LIN J, LIU YE, et al. Luteolin suppresses androgen receptor-positive triple-negative breast cancer cell proliferation and metastasis by epigenetic regulation of MMP9 expression via the AKT / mTOR signaling pathway [J]. Phytomedicine, 2021, 81: 153437.
- [16] 谭化蛟, 廖琼. 自噬与非小细胞肺癌治疗研究进展 [J]. 实用肿瘤杂志, 2021, 36(3): 209-214.
- [17] YANG JL, PI CC, WANG GH. Inhibition of PI3K / Akt / mTOR pathway by apigenin induces apoptosis and autophagy in hepatocellular carcinoma cells [J]. Biomed Pharmacother, 2018, 103: 699-707.
- [18] ZHANG J, MAO W, LIU YY, et al. 3-MA Enhanced Chemoresistance in Cisplatin Resistant Hypopharyngeal Squamous Carcinoma Cells via Inhibiting Beclin-1 Mediated Autophagy [J]. Curr Pharm Des, 2021, 27(7): 996-1005.
- [19] DENG JL, BAI XP, FENG XJ, et al. Inhibition of PI3K / Akt / mTOR signaling pathway alleviates ovarian cancer chemoresistance through reversing epithelial-mesenchymal transition and decreasing cancer stem cell marker expression [J]. BMC Cancer, 2019, 19(1): 618.
- [20] LI J, WANG XZ, MA CB, et al. Dual PI3K / mTOR inhibitor NVP-BEZ235 decreases the proliferation of doxorubicin-resistant K562 cells [J]. Mol Med Rep, 2021, 23(4): 301.
- [21] SARKER D, ANG JE, BAIRD R, et al. First-in-human phase I study of pictilisib (GDC-0941), a potent pan-class I phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K) inhibitor, in patients with advanced solid tumors [J]. Clin Cancer Res, 2015, 21(1): 77-86.
- [22] ZHAO WN, QIU YL, KONG DX. Class I phosphatidylinositol 3-kinase inhibitors for cancer therapy [J]. Acta Pharmaceutica Sinica B, 2017, 7(1): 27-37.
- [23] BASELGA J, IM SA, IWATA H, et al. Buparlisib plus fulvestrant versus placebo plus fulvestrant in postmenopausal, hormone receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (BELLE-2): a randomised, double-blind, placebo-

- controlled, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18 (7) : 904 – 916.
- [24] BETHESDA J. Copanlisib [M/ OL] // National Institutes of Health. LiverTox: Clinical and research information on drug – induced liver injury. Maryland: Bethesda, (2018 – 10 – 20) [2022 – 08 – 24]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548413/>.
- [25] MATASAR MJ, CAPRA M, ÖZCAN M, et al. Copanlisib plus rituximab versus placebo plus rituximab in patients with relapsed indolent non – Hodgkin lymphoma (CHRONOS – 3): a double – blind, randomised, placebo – controlled, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(5): 678 – 689.
- [26] GARRIDO – CASTRO AC, SAURA C, BARROSO – SOUSA R, et al. Phase 2 study of buparlisib (BKM120), a pan – class I PI3K inhibitor, in patients with metastatic triple – negative breast cancer [J]. *Breast Cancer Res*, 2020, 22(1): 120.
- [27] Sarker D, Ang Je, Baird R, et al. First – in – human phase I study of pictilisib (GDC – 0941), a potent pan – class I phosphatidylinositol – 3 – kinase (PI3K) inhibitor, in patients with advanced solid tumors [J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(1): 77 – 86.
- [28] SCHÖFFSKI P, CRESTA S, MAYER IA, et al. A phase I b study of pictilisib (GDC – 0941) in combination with paclitaxel, with and without bevacizumab or trastuzumab, and with letrozole in advanced breast cancer [J]. *Breast Cancer Res*, 2018, 20(1): 109.
- [29] ELLIS H, MA CX. PI3K Inhibitors in Breast Cancer Therapy [J]. *Curr Oncol Rep*, 2019, 21(12): 110.
- [30] VASAN N, RAZAVI P, JOHNSON JL, et al. Double PIK3CA mutations in cis increase oncogenicity and sensitivity to PI3K $\alpha$  inhibitors [J]. *Science*, 2019, 366(6466): 714 – 23.
- [31] 任全广, 姜永生, PI3K 抑制剂在恶性肿瘤中的应用及研究进展 [J]. *华中科技大学学报 (医学版)*, 2021, 50(2): 240 – 246.
- [32] LI Y, WANG YT, ZHANG WP, et al. BKM120 sensitizes BRCA – proficient triple negative breast cancer cells to olaparib through regulating FOXM1 and Exo1 expression [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 4774.
- [33] FRITSCH C, HUANG A, CHATENAY – RIVAUDAY C, et al. Characterization of the novel and specific PI3K $\alpha$  inhibitor NVP – BYL719 and development of the patient stratification strategy for clinical trials [J]. *Mol Cancer Ther*, 2014, 13(5): 1117 – 1129.
- [34] ANDRÉ F, CIRUELOS E, RUBOVSKY G, et al. Alpelisib for PIK3CA – Mutated, Hormone Receptor – Positive Advanced Breast Cancer [J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(20): 1929 – 1940.
- [35] SAURA C, HLAUSCHEK D, OLIVEIRA M, et al. Neoadjuvant letrozole plus taselisib versus letrozole plus placebo in postmenopausal women with oestrogen receptor – positive, HER2 – negative, early – stage breast cancer (LORELEI): a multicentre, randomised, double – blind, placebo – controlled, phase 2 trial [J]. *The Lancet Oncology*, 2019, 20(9): 1226 – 1238.
- [36] JURIC D, DE BONO JS, LORUSSO PM, et al. A First – in – Human, Phase I, Dose – Escalation Study of TAK – 117, a Selective PI3K $\alpha$  Isoform Inhibitor, in Patients with Advanced Solid Malignancies [J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23 (17) : 5015 – 5023.
- [37] LANNUTTI BJ, MEADOWS SA, HERMAN SEM, et al. CAL – 101, a p110 $\delta$  selective phosphatidylinositol – 3 – kinase inhibitor for the treatment of B – cell malignancies, inhibits PI3K signaling and cellular viability [J]. *Blood*, 2011, 117 (2) : 591 – 594.
- [38] SHARMAN JP, COUTRE SE, FURMAN RR, et al. Final Results of a Randomized, Phase III Study of Rituximab With or Without Idelalisib Followed by Open – Label Idelalisib in Patients With Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(16): 1391 – 1402.
- [39] SAURA C, RODA D, ROSELLÓ S, et al. A First – in – Human Phase I Study of the ATP – Competitive AKT Inhibitor Ipatasertib Demonstrates Robust and Safe Targeting of AKT in Patients with Solid Tumors [J]. *Cancer Discov*, 2017, 7(1) : 102 – 113.
- [40] HUA H, ZHANG H, CHEN J, et al. Targeting Akt in cancer for precision therapy [J]. *J Hematol Oncol*, 2021, 14(1): 128.
- [41] FANG Z, SIMARD JR, PLENKER D, et al. Discovery of inter – domain stabilizers – a novel assay system for allosteric akt inhibitors [J]. *ACS Chem Biol*, 2015, 10(1): 279 – 288.
- [42] LIN J, SAMPATH D, NANNINI MA, et al. Targeting activated Akt with GDC – 0068, a novel selective Akt inhibitor that is efficacious in multiple tumor models [J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(7): 1760 – 1772.
- [43] MALHI V, BUDHA N, SANE R, et al. Single and multiple – dose pharmacokinetics, potential for CYP3A inhibition, and food effect in patients with cancer and healthy subjects receiving ipatasertib [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2021, 88(6) : 921 – 930.
- [44] SWEENEY C, BRACARDA S, STERNBERG CN, et al. Ipatasertib plus abiraterone and prednisolone in metastatic castration – resistant prostate cancer (IPATential150): a multicentre, randomised, double – blind, phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2021, 398(10295): 131 – 142.
- [45] DE BONO JS, DE GIORGI U, RODRIGUES DN, et al. Randomized Phase II Study Evaluating Akt Blockade with Ipatasertib, in Combination with Abiraterone, in Patients with Metastatic Prostate Cancer with and without PTEN Loss [J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(3): 928 – 936.
- [46] CHERAGHCHI – BASHI A, PARKER CA, CURRY E, et al. A putative biomarker signature for clinically effective AKT inhibition: correlation of *in vitro*, *in vivo* and clinical data identifies the importance of modulation of the mTORC1 pathway [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(39): 41736 – 41749.

- [47] AGHAJANIAN C, BELL – MCGUINN KM, BURRIS HA 3RD, et al. A phase I, open – label, two – stage study to investigate the safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of the oral AKT inhibitor GSK2141795 in patients with solid tumors[J]. *Invest New Drugs*, 2018, 36(6): 1016 – 1025.
- [48] 田 禾, 马昌友, 吴 舰, 等. 口服 Akt 抑制剂的临床研究进展[J]. *中国新药与临床杂志*, 2019, 38(10): 577 – 584.
- [49] VICIER C, SFUMATO P, ISAMBERT N, et al. TAKTIC: A prospective, multicentre, uncontrolled, phase I B / II study of LY2780301, a p70S6K / AKT inhibitor, in combination with weekly paclitaxel in HER2 – negative advanced breast cancer patients[J]. *Eur J Cancer*, 2021, 159: 205 – 214.
- [50] UKO NE, GÜNER OF, MATESIC DF, et al. Akt Pathway Inhibitors[J]. *Curr Top Med Chem*, 2020, 20(10): 883 – 900.
- [51] TAO KX, YIN YP, SHEN Q, et al. Akt inhibitor MK – 2206 enhances the effect of cisplatin in gastric cancer cells[J]. *Bio-medical reports*, 2016, 4(3): 365 – 368.
- [52] OKI Y, FANALE M, ROMAGUERA J, et al. Phase II study of an AKT inhibitor MK2206 in patients with relapsed or refractory lymphoma[J]. *British Journal of Haematology*, 2015, 171(4): 463 – 470.
- [53] JONASCH E, HASANOV E, CORN PG, et al. A randomized phase 2 study of MK – 2206 versus everolimus in refractory renal cell carcinoma[J]. *Annals of Oncology*, 2017, 28(4): 804 – 808.
- [54] CHEN Y, ZHOU X. Research progress of mTOR inhibitors[J]. *Eur J Med Chem*, 2020, 208: 112820.
- [55] YAO JC, FAZIO N, SINGH S, et al. Everolimus for the treatment of advanced, non – functional neuroendocrine tumours of the lung or gastrointestinal tract (RADIANT – 4): a randomised, placebo – controlled, phase 3 study[J]. *Lancet*, 2016, 387(10022): 968 – 977.
- [56] FAN Y, SUN T, SHAO Z, et al. Effectiveness of Adding Everolimus to the First – line Treatment of Advanced Breast Cancer in Premenopausal Women Who Experienced Disease Progression While Receiving Selective Estrogen Receptor Modulators: A Phase 2 Randomized Clinical Trial[J]. *JAMA Oncol*, 2021, 7(10): e213428.
- [57] MENG LH, ZHENG XF. Toward rapamycin analog (rapalog) – based precision cancer therapy[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2015, 36(10): 1163 – 1169.
- [58] KORFEL A, SCHLEGEL U, HERRLINGER U, et al. Phase II Trial of Temsirolimus for Relapsed / Refractory Primary CNS Lymphoma[J]. *Clin Oncol*, 2016, 34(15): 1757 – 1763.
- [59] RUGO HS, TRÉDAN O, RO J, et al. A randomized phase II trial of ridaforolimus, dalotuzumab, and exemestane compared with ridaforolimus and exemestane in patients with advanced breast cancer[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2017, 165(3): 601 – 609.
- [60] DI COSIMO S, SATHYANARAYANAN S, BENDELL JC, et al. Combination of the mTOR inhibitor ridaforolimus and the anti – IGF1R monoclonal antibody dalotuzumab: preclinical characterization and phase I clinical trial[J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(1): 49 – 59.
- [61] CHON HS, KANG S, LEE JK, et al. Phase I study of oral ridaforolimus in combination with paclitaxel and carboplatin in patients with solid tumor cancers[J]. *BMC Cancer*, 2017, 17(1): 407.
- [62] BADAWI M, KIM J, DAUKI A, et al. CD44 positive and sorafenib insensitive hepatocellular carcinomas respond to the ATP – competitive mTOR inhibitor INK128[J]. *Oncotarget*, 2018, 9(40): 26032 – 26045.
- [63] BENDELL JC, VARGHESE AM, HYMAN DM, et al. A First – in – Human Phase 1 Study of LY3023414, an Oral PI3K / mTOR Dual Inhibitor, in Patients with Advanced Cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(14): 3253 – 3262.
- [64] NELSON KM, DAHLIN JL, BISSON J, et al. The Essential Medicinal Chemistry of Curcumin[J]. *Med Chem*, 2017, 60(5): 1620 – 1637.
- [65] MALLON R, FELDBERG LR, LUCAS J, et al. Antitumor efficacy of PKI – 587, a highly potent dual PI3K / mTOR kinase inhibitor[J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(10): 3193 – 3203.
- [66] FREITAG H, CHRISTEN F, LEWENS F, et al. Inhibition of mTOR's Catalytic Site by PKI – 587 Is a Promising Therapeutic Option for Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumor Disease[J]. *Neuroendocrinology*, 2017, 105(1): 90 – 104.
- [67] DEL CAMPO JM, BIRRER M, DAVIS C, et al. A randomized phase II non – comparative study of PF – 04691502 and gedatolisib (PF – 05212384) in patients with recurrent endometrial cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2016, 142(1): 62 – 69.
- [68] SHAPIRO GI, BELL – MCGUINN KM, MOLINA JR, et al. First – in – Human Study of PF – 05212384 (PKI – 587), a Small – Molecule, Intravenous, Dual Inhibitor of PI3K and mTOR in Patients with Advanced Cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(8): 1888 – 1895.
- [69] COLLINS GP, EYRE TA, SCHMITZ – ROHMER D, et al. A Phase II Study to Assess the Safety and Efficacy of the Dual mTORC1 / 2 and PI3K Inhibitor Bimiralisib (PQR309) in Relapsed, Refractory Lymphoma[J]. *Hemasphere*, 2021, 5(11): e656.
- [70] PAPADOPOULOS KP, EGILE C, RUIZ – SOTO R, et al. Efficacy, safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of SAR245409 (voxtalisib, XL765), an orally administered phosphoinositide 3 – kinase / mammalian target of rapamycin inhibitor: a phase 1 expansion cohort in patients with relapsed or refractory lymphoma[J]. *Leuk Lymphoma*, 2015, 56(6): 1763 – 1770.
- [71] 李 檫, 李益萍, 王肖龙. 基于 mTOR 通路探讨中医药调控心肌缺血 / 再灌注损伤中自噬的研究进展[J]. *中华中医药杂志*, 2021, 36(12): 7242 – 7247.

(收稿日期: 2022 – 07 – 07; 修回日期: 2022 – 11 – 14)