

中图分类号: R965; R979.1 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2023)09-0028-05
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.09.007



PI3Ks 新型抑制剂 NVP - BEZ235 对食管鳞癌的抑制作用*

姚佳仪¹, 王斯琦², 钱玉兰¹, 孙晓鸣³, 马赛⁴, 杨薇², 郭冰², 杨中², 查良英^{5△}

(1. 苏州大学附属第一医院, 江苏 苏州 215006; 2. 江苏省苏州市第五人民医院, 江苏 苏州 215131;
3. 江苏省苏州市广济医院, 江苏 苏州 215131; 4. 南京医科大学附属苏州医院, 江苏 苏州 215008;
5. 江苏省苏州高新区人民医院, 江苏 苏州 215129)

摘要:目的 探讨磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3Ks)新型抑制剂 NVP - BEZ235(Dactolisib)对食管鳞癌体内外模型的抑制作用,为食管鳞癌的靶向治疗提供参考。方法 采用免疫印迹(Western blot)法检测食管鳞癌细胞系中磷脂酰肌醇 3-激酶调节亚基 p85 α (PI3K - p85 α)蛋白的表达情况;对食管鳞癌的细胞系分别给予 0, 1, 4, 8, 16, 32, 64, 128 nmol/L 浓度的 NVP - BEZ235, 采用 MTT 法检测生长情况, 计算细胞生存率及半数抑制浓度(IC_{50});对 PI3K - p85 α 高表达及低表达的食管鳞癌细胞系分别予 10 nmol/L NVP - BEZ235, 观察细胞集落形成情况;建立裸鼠皮下移植瘤模型, 评估 NVP - BEZ235 的体内治疗效果。结果 PI3K - p85 α 高表达的食管鳞癌细胞系 KYSE30, KYSE70, KYSE510, TE1 对 NVP - BEZ235 更敏感, IC_{50} 分别为 4.92, 5.43, 4.76, 7.78 nmol/L; 而 PI3K - p85 α 低表达的细胞系 KYSE150, KYSE180, KYSE270, KYSE450 对 NVP - BEZ235 的敏感度较低, IC_{50} 分别为 13.21, 18.44, 20.37, 48.45 nmol/L。加入 10 nmol/L NVP - BEZ235 进行的集落形成实验结果相似, KYSE30, KYSE70, KYSE510, TE1 的集落数目少于 KYSE150, KYSE180, KYSE270, KYSE450 的集落数目。在裸鼠皮下移植瘤模型中, 较低浓度(10 mg/kg)的 NVP - BEZ235 即可抑制食管鳞癌皮下移植瘤的生长。结论 NVP - BEZ235 对食管鳞癌细胞系和裸鼠移植瘤都有明显的抑制作用, 在 PI3K - p85 α 高表达的食管鳞癌细胞系中抑制效果更明显, 在食管鳞癌中具有一定靶向性, 可为后期的临床试验提供参考。

关键词:食管鳞癌; NVP - BEZ235; 磷脂酰肌醇 3-激酶调节亚基 p85 α ; 靶向治疗

Inhibitory Effect of a Novel PI3Ks Inhibitor NVP - BEZ235 on Esophageal Squamous Cell Carcinoma

YAO Jiayi¹, WANG Siqi², QIAN Yulan¹, SUN Xiaoming³, MA Sai⁴, YANG Wei², GUO Bing², YANG Zhong², ZHA Liangying⁵

(1. The First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou, Jiangsu, China 215006; 2. The Fifth People's Hospital of Suzhou, Suzhou, Jiangsu, China 215131; 3. Suzhou Guangji Hospital, Suzhou, Jiangsu, China 215131; 4. The Affiliated Suzhou Hospital of Nanjing Medical University, Suzhou, Jiangsu, China 215008; 5. The People's Hospital of Suzhou New District, Suzhou, Jiangsu, China 215129)

Abstract: Objective To investigate the inhibitory effect of NVP - BEZ235 (Dactolisib), a novel phosphatidylinositol 3 - kinase (PI3Ks) inhibitor, on esophageal squamous cell carcinoma (ESCC) *in vivo* and *in vitro*, and to provide a reference for targeted therapy of ESCC. **Methods** The expression of phosphatidylinositol 3 - kinase regulatory subunit p85 α (PI3K - p85 α) protein in ESCC cell lines was detected by Western blot. The ESCC cell lines were treated with different concentrations of NVP - BEZ235 (0, 1, 4, 8, 16, 32, 64, and 128 nmol/L). The growth of cells was detected by the MTT method, and the cell survival rate and 50% inhibitory concentration (IC_{50}) were calculated. ESCC cell lines with high and low expression of PI3K - p85 α were treated with 10 nmol/L NVP - BEZ235 respectively, and the formation of cell colonies was observed. The *in vivo* therapeutic effect of NVP - BEZ235 was evaluated by establishing a subcutaneous tumor xenograft model in nude mice. **Results** The ESCC cell lines KYSE30, KYSE70, KYSE510, and TE1 with high expression of PI3K - p85 α showed higher sensitivity to NVP - BEZ235 with IC_{50} values of 4.92, 5.43, 4.76, and 7.78 nmol/L, respectively. The ESCC cell lines KYSE150, KYSE180, KYSE270, and KYSE450 with low expression of PI3K - p85 α showed lower sensitivity to NVP - BEZ235 with IC_{50} values of 13.21, 18.44, 20.37, and 48.45 nmol/L, respectively. Similar results were obtained in the colony formation experiment with the treatment of 10 nmol/L of NVP - BEZ235, and the colony number of KYSE30, KYSE70, KYSE510, and TE1 was fewer than that of KYSE150, KYSE180, KYSE270, and KYSE450. In a nude mouse model of subcutaneous tumor xenograft, a lower concentration (10 mg/kg) of NVP - BEZ235 could inhibit the growth of subcutaneous tumor xenograft of ESCC. **Conclusion** NVP - BEZ235 showed obvious inhibitory effect on ESCC cell lines and tumor xenograft in nude mice. The inhibitory effect of NVP - BEZ235 is more obvious in ESCC cell lines with high expression of PI3K - p85 α , indicating the target ability of ESCC, which provides a reference for the future clinic trials.

Key words: esophageal squamous cell carcinoma; NVP - BEZ235; PI3K - p85 α ; target therapy

*基金项目: 国家自然科学基金[82002519]; 江苏省苏州市科学技术局科技发展计划 - 民生科技项目[SYS2020168]。

第一作者: 姚佳仪, 女, 大学本科, 医师, 研究方向为内分泌学, (电子信箱)744602425@qq.com。

△通信作者: 查良英, 女, 大学本科, 副主任药师, 研究方向为消化系统药物药理学, (电子信箱)382469500@qq.com。

食管癌是人类常见的恶性肿瘤,我国发病率和病死率分别居全球第6位和第4位,严重威胁国民健康^[1]。食管癌在组织病理学上主要分为食管鳞状细胞癌(ESCC)和食管腺癌(EAC)^[2],我国以食管鳞癌为主,占食管癌的90%。目前,食管鳞癌的发病机制尚不完全清楚,其治疗仍以手术为主,辅以放射治疗和化学治疗,临床缺乏有效的分子靶向药物,患者5年生存率极低^[3]。因此,探索新的靶向治疗药物对食管鳞癌的治疗十分重要。磷脂酰肌醇3-激酶(PI3Ks)是一种位于胞内的磷脂酰肌醇激酶家族,在细胞的增殖、分化和胞内运输中具有关键作用^[4-5]。PI3Ks根据其编码基因和催化底物,可分为I型、II型、III型3种类型。I类亚型的PI3Ks为异源二聚体,由1个110 000催化亚单位(p110 α ,由位于3q26.3的PIK3CA编码)和1个85 000调节亚单位(p85 α ,由位于5q13.1的PIK3R1编码)组成^[6]。PIK3CA在食管鳞癌中存在高频突变和扩增,其表达与淋巴结转移相关^[7-8]。磷脂酰肌醇3-激酶调节亚基p85 α 抗体(PI3K-p85 α)的基因多态性与食管鳞癌的风险增加有关^[9]。有研究指出,lncRNA LINC01503可诱导PI3K-p85 α 的激活而促进食管鳞癌细胞的增殖^[10]。NVP-BEZ235(Dactolisib)是一种新型的PI3Ks和哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)双重抑制剂,对肝癌、甲状腺癌等均显示出良好的抑制作用^[11-12]。本研究中主要通过体内外模型探讨了NVP-BEZ235对食管鳞癌的作用,以及PI3K-p85 α 表达水平对NVP-BEZ235效果的影响,现报道如下。

1 材料与方法

1.1 仪器、试剂、动物与细胞

仪器:Thermo 240型CO₂培养箱,Thermo Varieskan LUX型酶标仪,均购自(美国Thermo Revco公司;Olympus IX51型倒置显微镜(日本Olympus公司))。

试剂:RPMI 1640培养基(美国Gibco公司,批号8122282);胎牛血清(法国Biowest公司,批号为S1700);NVP-BEZ235(Dactolisib, Med Chem Express公司,批号20210712);四甲基偶氮唑盐(MTT,批号为HY-15925),二甲基亚砷(批号HY-Y0320),均购自Med Chem Express公司;吉姆萨染液(北京索莱宝科技有限公司,批号为G1015);PI3K-p85 α (批号为60225-1-Ig),甘油醛-3-磷酸脱氢酶抗体(GAPDH,批号60004-1-Ig),均购自美国Proteintech公司;BCA检测试剂盒(批号为P0012S),0.25%胰蛋白酶-乙二胺四乙酸(Trypsin-EDTA,批号为C0201),放射免疫沉淀分析裂解液(RIPA,批号为P0013B),上样缓冲液>Loading

Buffer,批号为P0015),聚偏二氟乙烯膜(PVDF,批号为FFP28),脱脂牛奶(批号为P0216),均购自上海碧云天生物科技有限公司;发光液(苏州阿尔法生物实验器材有限公司,批号为180-5001)。

动物:6周龄雌性BALB/c-nu裸鼠10只,购自杭州子源实验动物科技有限公司,生产许可证号SCXK(浙)2019-0004,使用许可证号SCXK(苏)2022-0008。动物实验经江苏省苏州市第五人民医院伦理委员会批准[批件号为(2022)院伦理审字(10)号]。饲养条件为,SPF级动物房,温度23~25℃,相对湿度(50±10)%,12h/12h明暗交替。

细胞:食管鳞癌细胞系KYSE30、KYSE70、KYSE510、KYSE410、TE1、KYSE150、KYSE180、KYSE270、KYSE450均购自中国科学院细胞库;食管腺癌细胞系OE33、OE19、ESO26由美国南加州大学De-chenLin教授惠赠。

1.2 方法

细胞培养:在37℃、5%CO₂条件下,用含10%胎牛血清的1640培养基培养食管癌细胞系,隔天换液。每个细胞系给予0,1,4,8,16,32,64,128nmol/L浓度梯度的NVP-BEZ235培养48h。

细胞增殖能力检测:采用MTT比色法。取对数生长期细胞,接种于96孔板中,每孔6×10³个,在37℃、5%CO₂条件下培养。每个细胞系给予0,1,4,8,16,32,64,128nmol/LNVP-BEZ235培养48h。加入MTT(每孔20μL),继续培养4h,弃上清液,加入二甲基亚砷(DMSO,每孔200μL)振荡10min。以酶标仪于570nm波长处测定吸光度(OD),平行测定3次,并计算细胞生存率。细胞生存率(%)=OD_{用药组}/OD_{对照组}×100%。以增殖率为50%时的药物浓度为半数抑制浓度(IC₅₀)。

细胞集落形成实验:取对数生长期细胞,接种于24孔板中,每孔1×10³个,在37℃、5%CO₂条件下培养4d。当培养皿中出现肉眼可见克隆时,给予10nmol/LNVP-BEZ235培养48h。弃去培养液,用磷酸盐缓冲液(PBS)小心浸洗2次,空气干燥。甲醇固定15min,弃甲醇,空气干燥。用吉姆萨染液染色10min,用流水缓慢洗去染液,空气干燥。

细胞表达检测:采用免疫印迹(Western blot)法。在T25瓶中收集肿瘤细胞,计数2×10⁶细胞,离心(转速为1500r/min)5min,加入300μLRIPA裂解液,4℃冰浴10min,超声5min,离心(转速为12000r/min)10min,采用BCA法测定蛋白质浓度,加入Loading Buffer煮沸5min。冷却后上样(30μg蛋白/泳道)。100V、60min进

行转膜,将胶上的蛋白转移到PVDF膜上,并在室温条件下用牛奶封闭1 h,加入p85 α 抗体(1:1 000),4 $^{\circ}$ C孵育过夜;次日用TBST洗脱3次,每次15 min;加入二抗孵育1 h。加入显影检测试剂与膜蛋白充分混匀,室温孵育5 min,用凝胶成像仪曝光并拍照。

裸鼠移植瘤实验:6周龄雌性BALB/c-nu裸鼠10只,KYSE30肿瘤细胞 1×10^6 个/只接种于裸鼠上肢腋下。每10 d测量皮下移植瘤的长度和宽度,计算肿瘤体积,体积 = $1/3 \times (\text{长度} \times \text{宽度} \times \text{宽度})$ 。待肿瘤体积达到100 mm³时,将裸鼠随机分为实验组和对照组,每组5只。实验组腹腔注射NVP-BEZ235(10 mg/kg),每周2次;对照组注射PBS。第50天使用CO₂法处死小鼠,剥取肿瘤组织,称定质量并拍照。

1.3 统计学处理

采用SPSS 21.0统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行*t*检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 食管鳞癌细胞系中PI3K-p85 α 表达

食管鳞癌细胞系中KYSE30, KYSE70, KYSE510, KYSE410, TE1, 以及食管腺癌细胞系OE33和OE19中PI3K-p85 α 表达均较高;食管鳞癌细胞系KYSE150, KYSE180, KYSE270, KYSE450, 以及食管腺癌细胞系ESO26中PI3K-p85 α 的表达量较低。详见图1。

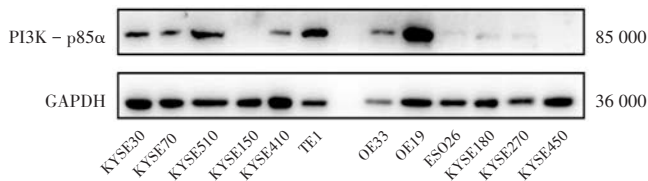


图1 食管鳞癌细胞系中PI3K-p85 α 表达量

Fig.1 Expression of PI3K-p85 α in ESCC cell lines

2.2 对食管鳞癌细胞系增殖能力的影响及IC₅₀

结果显示,高浓度处理后,细胞的增殖能力均显著

下降,每个细胞系IC₅₀差异显著。PI3K-p85 α 高表达的食管鳞癌细胞系对NVP-BEZ235的敏感度更高,抑制效果较好,KYSE30, KYSE70, KYSE510, TE1的IC₅₀分别为4.92, 5.43, 4.76, 7.78 nmol/L; PI3K-p85 α 表达量较低的食管鳞癌细胞系对NVP-BEZ235的敏感度低,抑制效果较差, KYSE150, KYSE180, KYSE270, KYSE450的IC₅₀分别为13.21, 18.44, 20.37, 48.45 nmol/L。详见表1。由图2可知,在加入10 nmol/L NVP-BEZ235处理的细胞集落形成实验中, KYSE30, KYSE70, KYSE510, TE1的集落数目少于KYSE150, KYSE180, KYSE270, KYSE450的集落数目。

2.3 对食管鳞癌细胞系裸鼠皮下移植瘤生长能力的影响

腹腔注射NVP-BEZ235的荷瘤裸鼠皮下移植瘤见图3 A。实验组的移植瘤体积为(531.98 \pm 37.14)mm³,显著低于对照组的(1 169.5 \pm 110.34)mm³($t = 12.24$, $P < 0.001$)。实验组的移植瘤质量为(0.37 \pm 0.10)g,显著低于对照组的(0.91 \pm 0.08)g($t = 9.51$, $P < 0.001$)。详见图3 B和图3 C。

3 讨论

我国是食管鳞癌的高负担国家,过量饮酒、吸烟等对食管造成损伤的各类慢性刺激及环境因素是中国食管鳞癌发病的主要原因^[13-14]。过去几十年,不同于肺癌等其他肿瘤,食管鳞癌在靶向治疗方面发展缓慢,5年生存率改善程度低,亟需在食管鳞癌治疗靶点发现和抑制剂探索方面进行深入研究^[3,15]。

肿瘤靶向药物主要是利用肿瘤细胞与正常细胞间分子生物学上的差异(癌基因的突变激活或异常高表达)而抑制肿瘤细胞生长,促进其凋亡坏死,同时降低对正常组织的损害^[16]。NVP-BEZ235是一种新型PI3K/mTOR双重抑制剂,其化学成分是咪唑并喹啉类的小分子合成物,NVP-BEZ235可与PI3K和mTOR激

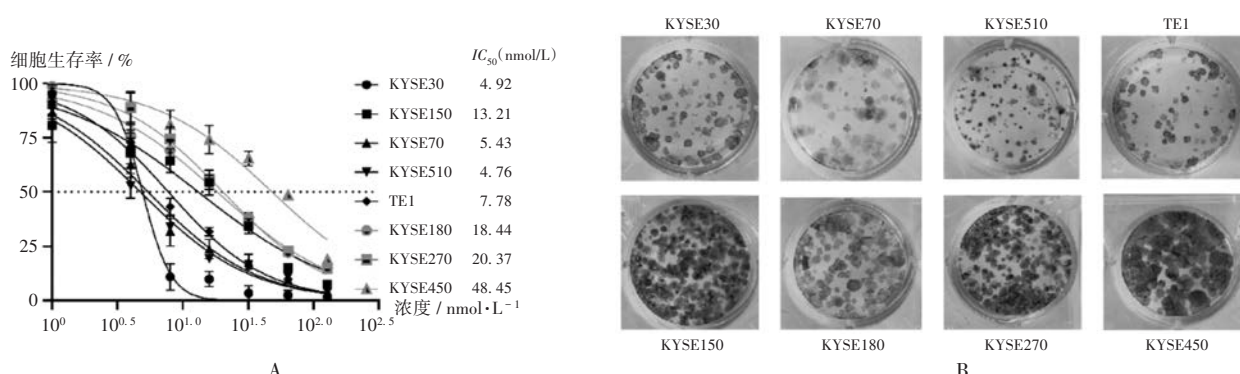
表1 NVP-BEZ235对食管癌细胞系细胞增殖的影响($\bar{X} \pm s, n = 4$)

Tab.1 Effect of NVP-BEZ235 on cell proliferation of ESCC cell lines ($\bar{X} \pm s, n = 4$)

序号	浓度(nmol/L)	KYSE30	KYSE150	KYSE70	KYSE510	TE1	KYSE180	KYSE270	KYSE450
1	0	100.00 \pm 10.23	100.00 \pm 10.34	100.00 \pm 12.12	100.00 \pm 9.79	100.00 \pm 9.01	100.00 \pm 9.87	100.00 \pm 10.21	100.00 \pm 11.39
2	1	95.13 \pm 10.34	80.83 \pm 8.78*	86.76 \pm 8.56	88.37 \pm 8.87	91.55 \pm 9.13	98.64 \pm 9.65	90.94 \pm 9.42	94.36 \pm 9.21
3	4	70.15 \pm 7.45*	68.05 \pm 7.45*	62.60 \pm 6.79*	52.90 \pm 5.67*	72.88 \pm 7.45*	75.71 \pm 8.03*	88.86 \pm 8.91	88.67 \pm 8.38*
4	8	11.01 \pm 6.12*	64.46 \pm 7.64*	32.12 \pm 3.42*	34.06 \pm 3.47*	43.32 \pm 4.56*	69.22 \pm 7.12*	74.46 \pm 7.82*	81.15 \pm 8.31*
5	16	9.92 \pm 7.34*	54.50 \pm 5.12*	23.78 \pm 3.87*	19.41 \pm 2.01*	31.87 \pm 3.41*	54.55 \pm 6.34*	55.72 \pm 5.71*	74.24 \pm 7.31*
6	32	3.56 \pm 3.32*	34.34 \pm 3.37*	17.98 \pm 1.84*	16.77 \pm 1.72*	15.91 \pm 1.52*	38.38 \pm 4.12*	35.23 \pm 3.52*	65.54 \pm 6.73*
7	64	2.63 \pm 2.28*	15.34 \pm 1.76*	9.67 \pm 0.75*	11.02 \pm 1.23*	9.96 \pm 0.98*	22.14 \pm 2.78*	22.92 \pm 3.91*	48.74 \pm 5.01*
8	128	1.86 \pm 1.23*	7.64 \pm 0.89*	4.32 \pm 0.43*	7.25 \pm 0.82*	5.50 \pm 0.45*	15.09 \pm 1.68*	14.87 \pm 1.52*	19.14 \pm 2.13*

注:与0 nmol/L比较,* $P < 0.05$ 。

Note: Compared with those at 0 nmol/L, * $P < 0.05$.

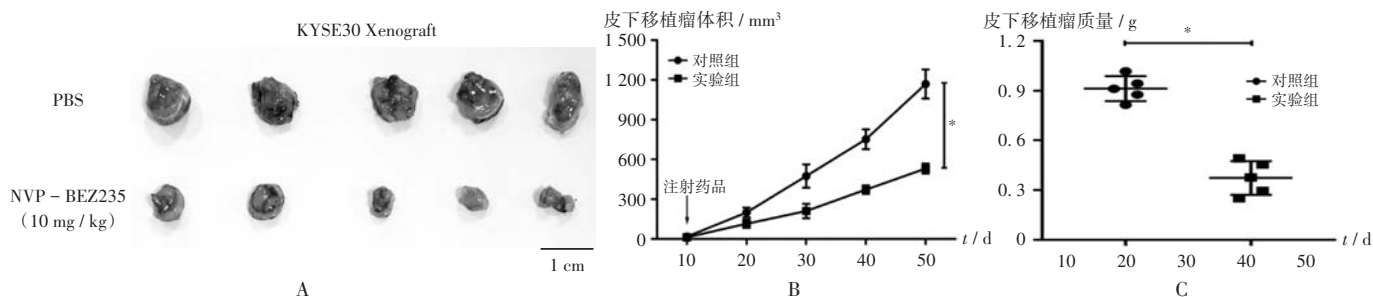


A. 食管鳞癌细胞株在不同浓度NVP-BEZ235下的IC₅₀ B. 10 nmol/L NVP-BEZ235中食管鳞癌细胞株集落

图2 NVP-BEZ235对食管鳞癌细胞系IC₅₀及集落形成的影响

A. IC₅₀ values of ESCC cell lines exposed to different concentrations of NVP-BEZ235 B. Colony formation assay of ESCC cell lines treated with 10 nmol/L of NVP-BEZ235

Fig. 2 Effect of NVP-BEZ235 on IC₅₀ values and colony formation of ESCC cell lines



A. KYSE30细胞系裸鼠皮下移植瘤 B. 皮下移植瘤体积 C. 皮下移植瘤质量

注:与对照组比较,*P < 0.001。

图3 NVP-BEZ235抑制裸鼠皮下移植瘤实验

A. Subcutaneous tumor xenograft of KYSE30 cell lines in nude mice B. Volume of subcutaneous tumor xenograft C. Weight of subcutaneous tumor xenograft

Note: Compared with those in the control group, *P < 0.001.

Fig. 3 Inhibition of NVP-BEZ235 to subcutaneous tumor xenograft in nude mice

酶的ATP结合口袋结合,抑制其激酶活性^[17]。有研究表明,NVP-BEZ235在非小细胞肺癌、乳腺癌、肝癌、多发性骨髓瘤、胰腺癌、胶质母细胞瘤等肿瘤中均能产生有效的抗肿瘤活性^[12,17-19]。NVP-BEZ235可诱导p21基因表达而阻滞细胞周期^[20]。NVP-BEZ235还可通过抑制mTOR^{Ser2448}位点的去磷酸化下调mTOR的活性,进而抑制AKT^{Ser473}位点磷酸化,最终诱导细胞凋亡^[18,21]。本研究中探讨了NVP-BEZ235对食管鳞癌细胞系的抑制作用,结果发现4 nmol/L NVP-BEZ235便可对肿瘤细胞产生明显抑制,提示NVP-BEZ235对食管鳞癌细胞的增殖抑制效果良好。

I型PI3K分为IA型(p110 α ,p110 β ,p110 γ)和IB型(p110 δ),其中由p110 α 和p85 α 组成的IA类PI3K是目前研究最广泛的类型,主要参与细胞生长、胰岛素信号转导和葡萄糖代谢^[5]。p85 α 由5个结构域构成。SH3 (Src homology 3 domain)结构域、GAP结构域(a Rac

binding domain flanked by two proline-rich domains, nPRD and cPRD)、N-端SH₂(nSH₂)结构域、SH₂间(iSH₂)结构域和C-端SH₂(cSH₂)结构域组成。p85 α 的主要功能是稳定和结合抑制p110 α 。p85 α 的iSH₂结构域与p110 α 的结合对p110 α 的蛋白稳定性十分重要。但当细胞受到胞外刺激时,nSH₂与cSH₂结构域可和酪氨酸激酶受体及接头蛋白中磷酸化的酪氨酸结合,破坏iSH₂结构域对p110 α 的接触抑制,从而促进p110 α 催化亚基的激活,最终引起PI3K激酶活化^[22-24]。据报道,通过免疫组织化学技术检测了590例石蜡包埋的食管鳞癌肿瘤组织中PI3K-p85 α 蛋白的表达,发现57.1%的肿瘤组织高表达PI3K-p85 α ,且PI3K-p85 α 的高表达与不良预后显著相关^[25]。本研究结果表明,PI3K-p85 α 的高表达可显著提高NVP-BEZ235对食管鳞癌细胞的抑制作用。在食管鳞癌细胞系KYSE30, KYSE70, KYSE510, TE1中,10 nmol/L NVP-BEZ235

具有明显的抑制作用。而PI3K - p85 α 相对低表达的食管鳞癌细胞系 KYSE150, KYSE180, KYSE270, KYSE450 对 NVP - BEZ235 的敏感度较低。裸鼠移植瘤实验结果表明,腹腔注射较低剂量(10 mg / kg)的 NVP - BEZ235 促使移植瘤体积明显缩小,表明 NVP - BEZ235 对食管鳞癌体内模型的疗效较好。

综上所述,较低剂量(10 mg / kg) NVP - BEZ235 可在细胞系模型和裸鼠皮下移植瘤中抑制食管鳞癌细胞的增殖,且 PI3K - p85 α 高表达可显著增强 NVP - BEZ235 对食管鳞癌细胞的抑制作用。

参考文献

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries [J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209 - 249.
- [2] 刘宇英, 魏君丽, 江柔, 等. 食管癌的流行病学及筛查研究进展 [J]. 中华疾病控制杂志, 2022, 26(7): 839 - 844.
- [3] HE S, XU J, LIU X, et al. Advances and challenges in the treatment of esophageal cancer [J]. Acta Pharm Sin B, 2021, 11(11): 3379 - 3392.
- [4] YU L, WEI J, LIU P. Attacking the PI3K / Akt / mTOR signaling pathway for targeted therapeutic treatment in human cancer [J]. Semin Cancer Biol, 2022, 85: 69 - 94.
- [5] YANG J, NIE J, MA X, et al. Targeting PI3K in cancer: mechanisms and advances in clinical trials [J]. Mol Cancer, 2019, 18(1): 26.
- [6] PENG Y, WANG Y, ZHOU C, et al. PI3K / Akt / mTOR Pathway and Its Role in Cancer Therapeutics: Are We Making Headway? [J]. Front Oncol, 2022, 12: 819128.
- [7] 董超, 陈印, 张洪涛. PI3K 抑制剂在肺癌治疗中的研究进展 [J]. 重庆医学, 2019, 48(16): 2834 - 2837.
- [8] QIN HD, LIAO XY, CHEN YB, et al. Genomic Characterization of Esophageal Squamous Cell Carcinoma Reveals Critical Genes Underlying Tumorigenesis and Poor Prognosis [J]. Am J Hum Genet, 2016, 98(4): 709 - 727.
- [9] ZHU J, WANG M, ZHU M, et al. Associations of PI3KR1 and mTOR polymorphisms with esophageal squamous cell carcinoma risk and gene - environment interactions in Eastern Chinese populations [J]. Sci Rep, 2015, 5: 8250.
- [10] XIE JJ, JIANG YY, JIANG Y, et al. Super - Enhancer - Driven Long Non - Coding RNA LINC01503, Regulated by TP63, Is Over - Expressed and Oncogenic in Squamous Cell Carcinoma [J]. Gastroenterology, 2018, 154(8): 2137 - 2151.
- [11] RUAN B, LIU W, CHEN P, et al. NVP - BEZ235 inhibits thyroid cancer growth by p53 - dependent / independent p21 up-regulation [J]. Int J Biol Sci, 2020, 16(4): 682 - 693.
- [12] WANG Y, MIAO X, JIANG Y, et al. The synergistic antitumor effect of IL - 6 neutralization with NVP - BEZ235 in hepatocellular carcinoma [J]. Cell Death Dis, 2022, 13(2): 146.
- [13] ABNET CC, ARNOLD M, WEI WQ. Epidemiology of Esophageal Squamous Cell Carcinoma [J]. Gastroenterology, 2018, 154(2): 360 - 373.
- [14] BABA Y, NOMOTO D, OKADOME K, et al. Tumor immune microenvironment and immune checkpoint inhibitors in esophageal squamous cell carcinoma [J]. Cancer Sci, 2020, 111(9): 3132 - 3141.
- [15] YANG YM, HONG P, XU WW, et al. Advances in targeted therapy for esophageal cancer [J]. Signal Transduct Target Ther, 2020, 5(1): 229.
- [16] VAN DEN BULK J, VERDEGAAL EM, DE MIRANDA NF. Cancer immunotherapy: broadening the scope of targetable tumours [J]. Open Biol, 2018, 8(6): 180037.
- [17] MA YY, JIN ZX, YU K, et al. NVP - BEZ235 - induced autophagy as a potential therapeutic approach for multiple myeloma [J]. American Journal of Translational Research, 2019, 11(1): 87 - 105.
- [18] VAZQUEZ N, LOPEZ A, CUELLO V, et al. NVP - BEZ235 or JAKi Treatment leads to decreased survival of examined GBM and BBC cells [J]. Cancer Treat Res Commun, 2021, 27: 100340.
- [19] ZHU H, SHI Y, JIAO X, et al. Synergistic antitumor effect of dual PI3K and mTOR inhibitor NVP - BEZ235 in combination with cisplatin on drug - resistant non - small cell lung cancer cell [J]. Oncol Lett, 2020, 20(6): 326.
- [20] PATIL SA, PATIL SA, PATIL R, et al. Imidazoquinolines: Recent Developments in Anticancer Activity [J]. Mini Rev Med Chem, 2016, 16(4): 309 - 322.
- [21] MA Y, JIN Z, YU K, et al. NVP - BEZ235 - induced autophagy as a potential therapeutic approach for multiple myeloma [J]. Am J Transl Res, 2019, 11(1): 87 - 105.
- [22] VALLEJO - DÍAZ J, CHAGOYEN M, OLAZABAL - MORÁN M, et al. The Opposing Roles of PIK3R1 / p85 α and PIK3R2 / p85 β in Cancer [J]. Trends Cancer, 2019, 5(4): 233 - 244.
- [23] MARSHALL JDS, WHITECROSS DE, MELLOR P, et al. Impact of p85 α Alterations in Cancer [J]. Biomolecules, 2019, 9(1): 29.
- [24] TURTURRO SB, NAJOR MS, YUNG T, et al. Somatic loss of PIK3R1 may sensitize breast cancer to inhibitors of the MAPK pathway [J]. Breast Cancer Res Treat, 2019, 177(2): 325 - 333.
- [25] SHANG L, LIU HJ, HAO JJ, et al. A panel of overexpressed proteins for prognosis in esophageal squamous cell carcinoma [J]. PLoS One, 2014, 9(10): e111045.

(收稿日期: 2022 - 11 - 18)