

PI3K 信号通路及其抑制剂抗恶性肿瘤的研究进展

PI3K signaling pathway and its inhibitors in anti-cancer researches

陈正军, 黄翔
CHEN Zheng-jun HUANG Xiang

(四川省医学科学院·四川省人民医院泌尿外科, 四川 成都 610072)

【摘要】 磷脂酰肌醇-3-激酶 (phosphoinositide 3-kinases, PI3K) 介导的信号通路是细胞内重要信号转导通路之一, 该通路调节细胞的增殖、分化、凋亡等活动。因此, PI3K 被认为与人类的多种恶性肿瘤的发生、发展、转归密切相关。本文对 PI3K 信号通路的组成、功能及其抑制剂抗恶性肿瘤的研究进展作一综述。

【关键词】 磷脂酰肌醇-3-激酶-Akt 信号转导; 磷脂酰肌醇-3-激酶抑制剂; 肿瘤; 细胞凋亡

【中图分类号】 R737.1

【文献标识码】 B

【文章编号】 1672-6170(2011)03-0140-04

3.3 不恰当的助产方式所致的子宫破裂 本组不恰当助产方式是子宫破裂第三常见原因 (占 4.84%)。由于剖宫产率低, 自然分娩率高, 阴道助产率高, 最常用的是胎吸加腹部加压。由于缺乏医生, 常常由助产士自行完成。产前不测骨盆大小, 大多数胎儿无 B 超测双顶径的大小, 对胎儿的大小不能正确估计。由于胎儿较大, 腹部加压粗暴, 胎头和胎肩娩出困难, 造成子宫破裂。由于宗教的原因东帝汶人不接受毁胎术, 有时产前 B 超已诊断胎儿畸形 (脑积水、腹部肿瘤), 也不能引产, 等待分娩, 这都是潜在性的子宫破裂原因。

3.4 药物引产不当所致的子宫破裂 共有 2 例 (占 3.23%)。1 例用 2.5 单位催产素 + 0.9% 生理盐水 500 毫升静脉滴入引产, 家属自行调快滴速导致子宫发生强直性收缩, 导致子宫下段破裂, 这属于引产过程观察不仔细, 是完全可以避免的。另 1 例是米索前列醇阴道穹隆放入同时加用了常规浓度催产素引产^[5], 子宫发生强直性收缩, 导致子宫下段破裂。这是没有按 WHO 的规定流程进行米索前列醇引产 (用米索前列醇引产在 8 小时之内不能用催产素引产)^[6]。

3.5 子宫破裂与母儿愈后 本组治愈 51 例, 死亡 11 例 (8 例死于极重度失血性贫血, 3 例死于严重感染), 围生儿死亡 62 例。主要由于血库没有足够的血源, 得不到及时输血的治疗而导致产妇死亡。子宫破裂时间长, 破裂处合并感染继发败血症、中毒性休克也是导致产妇死亡的重要原因。由于子宫破裂时间长, 感染重, 如果保守治疗将会造成更高的死亡率, 故 58 例都行子宫切除, 4 例行子宫修补术。62 例都在院内发生子宫破裂, 破裂发生的时间短, 破裂范围不是很大, 感染不是很严重。膀胱修补有 2 例, 均是产程长、膀胱组织受压、水肿、脆、子宫破裂时造成膀胱损伤。围生儿死亡 62 例, 因为子宫破裂时, 由于胎儿进入腹腔, 胎盘部分或全部剥离, 导致胎儿

血供急剧减少甚至停止而使胎儿死亡。如果能在先兆子宫破裂的时候做出诊断^[7], 及时行剖宫产术是可以预防子宫破裂和挽救胎儿生命的。

3.6 产科培训与子宫破裂的关系 因为联合国妇女儿童基金会和东帝汶卫生部在 2004 年、2005 年对东帝汶全国的医生和助产士、护士进行产科急症处理培训, 从 2006 年开始古巴医生到地区、各村医务室开展孕期保健工作。各地区、医院都配备了救护车, 各村医务室配备助产士, 尽量告知孕妇住院分娩, 对有医疗问题的孕妇均尽量及时转院, 对降低子宫破裂发生率起到了一定作用, 故子宫破裂呈递减趋势。

子宫破裂的预防措施是综合性的, 首先要提高全民的文化素质, 特别是母亲的文化素质, 避免早婚早育, 提倡优生优育, 建立和完善边远地区初级卫生保健系统, 建立中心血站, 大力提倡义务献血, 加强妇产科专科医师和助产士的培训工作, 提高业务能力, 加强围产期保健和提高住院分娩率, 加强产程中全程监护, 对产程出现的问题应及时处理, 严格掌握剖宫产的指征和阴道助产, 掌握催产素、米索前列醇引产指征, 这样可以降低子宫破裂发生率, 从而降低孕产妇和胎儿的死亡率。

【参考文献】

[1] 刘莲秋. 子宫破裂 185 例临床分析 [J]. 中华妇产科学, 2001, 4: 1511
[2] 吕晓霞, 徐娟. 晚期妊娠自发性子宫破裂误诊为阑尾炎胎儿存活 1 例 [J]. 中华妇幼临床医学杂志 (电子版), 2010, 6(6): 408
[3] 吕禄平, 陈欣, 何芳, 等. 晚期妊娠瘢痕子宫不全破裂 17 例临床分析 [J]. 实用妇产科杂志, 2010, 26(9): 691-692
[4] 陈金珊. 米非司酮配伍米索前列醇用于中晚期瘢痕子宫妊娠引产术中应用 [J]. 药物与临床, 2009, 47(19): 87-96
[5] 戴素清, 曾文. 剖宫产后再次妊娠分娩 118 例临床分析 [J]. 实用医院临床杂志, 2007, 4(5): 61-62
[6] Global Health Council conference Healthy Women Healthy World in Washington, DC in May 2001 Managing complication in pregnancy and childbirth: A guide for midwives and doctors [C]. DC, US, 2001
[7] 乐杰. 妇产科学 [M]. 第 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2008.
(收稿日期: 2011-02-15 修回日期: 2011-03-23)

随着人们对恶性肿瘤研究的不断深入,越来越多的信号通路不断被发现。其中磷脂酰肌醇-3-激酶(phosphoinositide 3-kinases, PI3K)介导的信号通路在多种恶性肿瘤的发生、发展、转归中具有重要作用。以 PI3K 信号通路中关键分子为靶点的抗肿瘤药物不断发现。本文对 PI3K/Akt/mTOR 信号通路的组成与功能及其抑制剂抗恶性肿瘤的研究进展作一综述。

1 PI3K 结构及其功能

PI3K 是一个比较复杂的大家族,家族成员属于原癌基因,且 PI3K 本身具有丝氨酸/苏氨酸(Ser/Thr)激酶的活性,也有磷脂酰肌醇激酶的活性。PI3K 普遍存在于静息细胞细胞质中,有两种激活方式:一种是与具有磷酸化酪氨酸残基的生长因子受体或连接蛋白相互作用,引起二聚体构象改变而被激活;另一种是通过 Ras 和 p110 直接结合导致 PI3K 的活化^[1]。PI3K 根据其结构分为 I 型、II 型和 III 型,其中研究最深入的是 I 型。I 型 PI3K 能被细胞表面受体所激活,它又分为 IA 和 IB 两个亚型。IA 型是由调节亚单位 p85 和催化亚单位 p110 所组成的具有类脂激酶和蛋白激酶双重活性的二聚体蛋白。IA 和 IB 两个亚型分别从酪氨酸激酶连接受体和 G 蛋白连接受体传递信号,催化磷脂酰肌醇在 D3 位的磷酸化,由其活化而产生的产物有 3,4-二磷酸磷脂酰肌醇,3,5-二磷酸磷脂酰肌醇和 3,4,5-三磷酸磷脂酰肌醇(PIP3)。PIP3 是细胞内第二信使,可以和下游的 Akt(蛋白激酶 B, PKB)的 N 端 FH 结构域结合, Akt 募集到膜上,而 Thr308 位点和(或)Ser473 位点的磷酸化是 Akt 激活的必要条件之一。PDK1 能磷酸化 Akt 蛋白的 Thr308 位点,可能通过 PDK2 对其 Ser473 的磷酸化从而导致 Akt 的完全活化^[2]。

激活后的 Akt 蛋白再转位到胞质中。Akt 能直接磷酸化多种转录因子,通过调控这些转录因子,抑制凋亡基因的表达和增强抗凋亡基因的表达。如 Bcl-2 家族、p53 叉头转录因子(forkhead-related transcription factor, FKHR),FKHR 能促进凋亡基因 Fas-1 和 Bim 等转录。Akt 也能正调节 NF- κ B, NF- κ B 与许多细胞因子和生长因子引起的细胞分化、增殖和凋亡有关。Akt 通过直接磷酸化 Bad 使促凋亡蛋白 Bad 与胞质中的 14-3-3 蛋白结合,使 Bcl-2 或 Bcl-xL 被释放,恢复抗凋亡的功能,从而促进细胞的存活。活化的 Akt 能直接抑制半胱氨酸天冬氨酸酶-9(Caspase-9)的活性。Caspase-9 是细胞凋亡的启动者和效应者。Akt 可使 Caspase-9 的 ser196 位点磷酸化而丧失活性,从而中断下游信号,抑制其促凋亡

作用^[3]。Akt 通路下游的 MDM2 泛素连接酶能抑制 p53 是 p53 的一种负性调节蛋白。MDM2 的第 166-186 位丝氨酸可以特异地被活化的 Akt 磷酸化,使细胞质中的 Akt-MDM2 复合物迅速解离,MDM2 进入细胞核与 p53 结合,进而促进 p53 的降解或失活。而 p53 是一个重要的介导细胞凋亡的蛋白,可通过多种通路影响细胞周期的进行。活化的 Akt 能够抑制线粒体释放细胞色素 C 及凋亡因子,从而抑制细胞凋亡^[4]。Akt 的底物 YAP 能够与核磷酸蛋白 p73 相互作用,延缓或减少 p73 介导的凋亡^[5]。

mTOR 是一种跟 PI3K/Akt 通路相关的蛋白激酶, mTOR 又称 FRAP, 由于其羧基末端与 PI3K 催化区高度同源, mTOR 被认为是 PI3K 相关的蛋白激酶家族成员。mTOR 的 ser2448 位点能够被 Akt 磷酸化而激活,激活的 mTOR 可随后磷酸化它的两个下游分子,即翻译抑制分子 eIF-4e 结合蛋白 1(4E-Bp1)和与 mRNA 翻译相关的核糖体蛋白 P70S6K^[6]。4E-Bp1 被磷酸化后而失活,因而降低了与 eIF-4e 的结合能力,使 eIF-4e 与之分离,并与其他翻译起始因子结合,启动蛋白质的翻译^[7]。另一方面, P70S6K 磷酸化后其功能被激活,从而促进蛋白质的合成。

因此, PI3K/Akt/mTOR 信号通路是调节蛋白质合成的主要信号通路,参与细胞增殖、分化、凋亡以及迁移等的调节^[8]。

2 PI3K 信号通路在恶性肿瘤发生发展中的作用

研究表明 PI3K/Akt 信号通路在多种恶性肿瘤谱中失调,如卵巢癌、乳腺癌^[9]、肝细胞癌^[10]、肾细胞癌^[11]、前列腺腺癌等^[12-13]。PI3K/Akt/mTOR 信号通路活化后可以抑制细胞凋亡,增强细胞对缺氧和营养缺乏的耐受,促进细胞存活、增殖并参与血管形成,辅助肿瘤生长,促进肿瘤转移。在其他致癌因素诱导所致肿瘤的发生、发展中扮演着非常重要的角色。

2.1 抑制细胞凋亡

PI3K/Akt 信号转导通路可抑制 Forkhead 家族转录因子的活性,下调 Fas/FasL 诱导的凋亡过程, Akt 抑制前凋亡蛋白 BAD 及 Caspase-9 的活性,抑制其促凋亡作用^[3]。正调节转录因子 NF- κ B 和 Bcl-2 或者上调凋亡蛋白抑制因子(inhibitor of apoptosis proteins, IAPs)的表达。抑制不依赖 p53 的细胞凋亡^[14]。

2.2 促进细胞生存和增殖

Akt 通过磷酸化 mTOR 及其下游分子 P70S6K、4E-Bp1 传递生存信号,使细胞周期主要蛋白,如细胞周期素、细胞周期依赖性蛋白激酶 4(CDK4)的翻译上调,促进 G1 期进展,促进细胞生存、增殖和分化^[14]。

2.3 促进肿瘤转移 肿瘤血管生成是肿瘤发生、发展、转移的重要条件。目前公认为刺激肿瘤血管生长最主要的因子是血管内皮细胞生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF), 而 VEGF 的表达又受多种因素的影响。PBK 通过与 VEGFR-2 形成复合物, 参与 VEGF 介导的信号传递^[15], 同时还可上调基质金属蛋白酶-2 (MMP-2) 和环氧化酶。PBK 信号通路还能促进肿瘤坏死因子 (TNF) 的表达, 调节肿瘤血管的生成^[16]。活化后的 Akt 能增加 NF- κ B 的转录活性, 后者作用于其靶基因尿激酶型纤维蛋白酶原活性因子 (UPA)。研究表明^[17]: UPA 水平的高低与肿瘤细胞的侵袭能力相关。抑制 PI3K/Akt 信号转导能够减少 UPA 的分泌, 导致肿瘤细胞的运动和侵袭能力被抑制。

3 PBK/Akt/mTOR 信号通路的抑制剂

目前, 恶性肿瘤的治疗方法主要有手术、放疗、化疗和激素等疗法。对于一些晚期癌症的疗效常不能令人满意, 寻找一种新的治疗方法显得尤其重要。随着研究的进步, 以 PBK/Akt/mTOR 信号通路为靶点的化合物不断被发现, 能有效地增加化疗药物对癌细胞的敏感性^[18-21]。

3.1 PBK 的抑制剂 Shankar 等^[22] 研究表明: 姜黄素能抑制 PI3K 中 p110 和 p85 亚基的表达和 ser473 的磷酸化, 从而达到抑制生长和诱导前列腺癌细胞凋亡的目的, PTEN 基因能增强姜黄素诱导癌细胞凋亡的作用。Wortmannin 和 LY294002 是两种靶向 PBK 催化亚基 p110 的抑制剂。Wortmannin 沃曼青霉素是 1957 年从真菌中提取出来的, 低浓度时抑制 PBK 的活性位点, 在高浓度时对 mTOR 也有着抑制作用^[23]。在 20 世纪 90 年代 Lilly 等合成 LY294002, Garlich 等研究表明^[24], LY294002 明显限制肿瘤生长, 与 Wortmannin 相比, LY294002 有更好的化学稳定性, 但后者对 PBK 的半数抑制浓度是前者的 300 倍以上, 且半衰期较短, 有皮肤毒性, 抑制精子或使之不能用于临床试验^[25]。目前正在研究其第二代抑制物, 给肿瘤治疗带来新的希望。

3.2 Akt 的抑制剂 Akt 抑制剂能拮抗 Akt 的抗凋亡作用, 诱发癌细胞凋亡, 破坏癌细胞的耐药性。其抑制剂主要有塞来考昔 (Celecoxib)、Perifosine、Cmep 等。Celecoxib 是一种 COX-2 抑制剂, 具有抗炎作用, 其衍生物 osu-03012 具有更高的专一性, 在体内具有高度的生物活性, 是乳腺癌治疗研究中的主要药物之一^[26]。Perifosine 可抑制 Akt 的膜转位, 降低 Akt 的活性, 可抑制胰腺癌、前列腺癌、肾细胞癌、巨球蛋白血症、骨髓瘤、晚期软组织肉瘤细胞的生长^[27-30]。Cmep 通过抑制 Akt ser473 和 Thr308 的磷酸化降低

Akt 的活性。Cmep 对 Akt 高度活化的前列腺癌细胞具有抗增殖和诱导凋亡的作用^[31]。

3.3 mTOR 的抑制剂 mTOR 抑制剂的作用机理是抑制 mTOR 使 mTOR 不能磷酸化其下游的 4E-Bp1/eif4e 阻断 mRNA 翻译, 从而阻断细胞从 G1 期进入 S 期。mTOR 较强的抑制剂有雷帕霉素 (Rapamycin, RAPA), 及其衍生物 CCI-779 (Temsirolimus, 西罗莫司, Sirolimus 脂化物), RAD001 (Everolimus, 依维莫司) 以及 AP-23573 (deforolimus, MK-8669)。

RAPA 是吸水性链霉素产生的一种大环内酯类抗生素, 1990 年被美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准为肾移植术后使用的免疫抑制剂, 人们逐渐认识到它的抗肿瘤细胞增殖作用的。由于其本身的稳定性问题, 限制了它在肿瘤中的应用。但 RAPA 的衍生物 CCI-779, RAD001, AP-23573 在乳腺癌、子宫颈癌、泌尿系统肿瘤的治疗中能使患者病情部分缓解, 被 FDA 明确为抗肿瘤药物。也可用于血管支架的涂层, 阻止血管平滑肌细胞反应性增殖以预防冠状动脉再狭窄。

CCI-779 是水溶性更好的丙酸酯类衍生物, 几乎无免疫抑制活性、对前列腺癌、肾细胞癌等多种实体瘤有抗肿瘤活性。CCI-779 以抑制实体肿瘤细胞生长, 减缓增殖为主, 并非缩小肿瘤。在一项针对 626 例预后较差的难治性肾细胞癌的 II 期随机临床研究中, 分为单药 25 mg 每周治疗组、IFN- α 3 M IU 治疗组 (最大剂量至 18 M IU)、Temsirolimus 15 mg 每周联合 IFN- α 6 M IU 三组, 结果显示: 三组中位生存时间分别为 10.9 7.3 8.4 个月, 统计学分析证实 Temsirolimus 单药治疗组总生存及无进展生存时间优于 IFN 单药组^[32]。

依维莫司是 Novartis 公司研发的具有口服生物活性的 RAPA 的衍生物, 有明显的抗肿瘤细胞增殖和显著的抗血管生成特性^[33, 34]。在体内免疫活性与 RAPA 相当。依维莫司作为每天一次的口服用药, 通过持续地对 mTOR 的靶向抑制作用, 对于晚期肾癌患者显示出良好的前景^[35]。FDA 于 2009 年 3 月 30 号批准依维莫司 (商品名: Afinitor) 用于治疗甲磺酸索拉非尼片 (商品名: 多吉美) 或苹果酸舒尼替尼酸囊 (商品名: 索坦) 治疗失败的晚期肾癌。用依维莫司仍然有很好的疗效, 能够显著延长患者的生存期。

AP23573 是由计算机辅助设计出来的半合成药物, 有较好的稳定性。在各种有机溶剂、水溶液及全血中都比较稳定, 无免疫抑制活性^[36]。荷瘤模型实验发现可使前列腺癌的瘤细胞衰退。具有较强的抗肿瘤作用。FDA 核准 ARIAD 制药公司制造的 AP23573

注射剂用于治疗软组织及骨肿瘤。现有临床试验表明 AP23573 安全性良好, 且对多种癌症, 包括肉瘤具有抗肿瘤活性^[37, 38]。目前一项全球多中心、随机、III期、双盲、安慰剂对照试验已经启动, 为转移性软组织或骨源性肉瘤患者带来新的希望^[39]。

4 小结与展望

PI3K 信号通路对于细胞的增殖、分化、凋亡的调节是必需的, 其功能的失常与人类恶性肿瘤的发生、发展密切相关。在泌尿系肿瘤的临床治疗中, PI3K/Akt/mTOR 通路必将成为新的靶点。目前, 人们对 PI3K/Akt/mTOR 信号通路的作用及其调节机制, 其它信号通路与 PI3K 信号通路间如何相互调控, 以及 PI3K 通路的抑制剂在应用于恶性肿瘤治疗的同时, 对血糖调节、免疫功能、能否诱发另类肿瘤等方面的问题, 均值得进一步思考。

【参考文献】

- [1] Osaki M, Oshimura M, Ito H. PI3K-Akt pathway: its functions and alterations in human cancer [J]. *Apoptosis* 2004, 9(6): 667-676
- [2] Song G, Ouyang GL, Bao SD. The activation of Akt/PKB signaling pathway and cell survival [J]. *J Cell Mol Med* 2005, 9(1): 59-71
- [3] Shultz JC, Goehle RW, Wijesinghe DS, et al. Alternative splicing of caspase 9 is modulated by the phosphoinositide 3-kinase/Akt pathway via phosphorylation of SRp30a [J]. *Cancer Res* 2010, 70(22): 9185
- [4] Gibson EM, Henson ES, Haney N, et al. Epidermal growth factor protects epithelial-derived cells from tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand-induced apoptosis by inhibiting cytochrome c release [J]. *Cancer Res* 2002, 62(2): 488-496
- [5] Strano S, Monti O, Pediconi N, et al. The transcriptional coactivator Yes-associated protein drives p73 gene-target specificity in response to DNA damage [J]. *Mol Cell* 2005, 18(4): 447-459
- [6] Zhou X, Tan M, Stondhewathum E, et al. Activation of the Akt/mammalian target of Rapamycin/4E-BP1 pathway by ErbB2 overexpression predicts tumor progression in breast cancers [J]. *Clin Cancer Res* 2004, 10(20): 6779-6788
- [7] Anagnostou L, Bruno P, Priulla M, et al. mTOR: a protein kinase switching between life and death [J]. *Pharmacol Res* 2004, 50(6): 545-549
- [8] 郭琳, 王强. PI3K/Akt/mTOR 信号传导通路与恶性肿瘤浸润和转移的研究进展 [J]. *现代肿瘤医学*, 2009, 17(8): 1585-1588
- [9] Douglas AL, Faina B, Cindy J, et al. Frequent mutation of the PK3CA gene in ovarian and breast cancer [J]. *Clin Cancer Res* 2005, 11(8): 2875-2878
- [10] Mischak P, Downward J. Mechanisms of disease PI3K/AKT signaling in gastrointestinal cancers [J]. *J Gastroenterol* 2005, 43(10): 1133-1139
- [11] Soubrier C, Lindner V, Lang H, et al. The phosphoinositide 3-kinase/Akt pathway: a new target in human renal cell carcinoma therapy [J]. *Cancer Res* 2006, 66(10): 5130-5142
- [12] Cohen MB, Rokhlin OW. Mechanisms of prostate cancer cell survival after inhibition of AR expression [J]. *J Cell Biochem*, 2009, 106(3): 363-371
- [13] Kaab BM, Mikkelsen OL, Maler d L, et al. PI3K-AKT-mTOR pathway is dominant over androgen receptor signaling in prostate cancer cells [J]. *Cell Oncol* 2010, 32(1): 11-27
- [14] 方乐坚, 曾宇慧. PI3K/Akt/mTOR 信号传导通路及泌尿系统肿瘤 [J]. *国际内科学杂志*, 2007, 34(9): 509-512
- [15] Nancie M, Marcinia K, Nowak JZ. VEGF as an angiogenic, neurotrophic, and neuroprotective factor [J]. *Postepy Hig Med Dosw*, 2005, 59: 573-583
- [16] Zhang R, Xu Y, Ekmann N, et al. Etk/Bmx Transactivates Vascular Endothelial Growth Factor 2 and Recruits Phosphatidylinositol 3-Kinase to Mediate the Tumor Necrosis Factor-induced Angiogenic Pathway [J]. *J Biol Chem*, 2003, 278: 51267-51276
- [17] Gondi CS, Kandhukuri N, Dinh DH, et al. Downregulation of uPAR and uPA activates caspase mediated apoptosis inhibits the PI3K/AKT pathway [J]. *Int J Oncol* 2007, 31(1): 19-27
- [18] Ohta T, Ohmichi M, Hayasaka T, et al. Inhibition of phosphatidylinositol 3-kinase increases efficacy of cisplatin in in vivo ovarian cancer models [J]. *Endocrinology* 2006, 147(4): 1761-1769
- [19] 杨玉捷, 孟辉, 杨国嵘, 等. PI3K-Akt 信号通路抑制对结肠癌细胞 LS-174T 顺铂耐药逆转机制的研究 [J]. *第四军医大学学报*, 2009, 30(23): 2739-2741
- [20] Wee S, Jagani Z, Xiang KX, et al. PI3K Pathway Activation Mediates Resistance to MEK Inhibitors in KRAS Mutant Cancers [J]. *Cancer Res* 2009, 69(10): 4286-4293
- [21] Wong KK, Engelman JA, Cantley LC. Targeting the PI3K signaling pathway in cancer [J]. *Current Opinion in Genetics & Development* 2010, 20(1): 87-90
- [22] Shankar S, Srivastava RK. Involvement of Bcl-2 family members, phosphatidylinositol 3-kinase/AKT and mitochondrial p53 in curcumin (diferuloylmethane)-induced apoptosis in prostate cancer [J]. *Int J Oncol* 2007, 30(4): 905-918
- [23] Sarkaria JN, Tibbets RS, Busby EC, et al. Inhibition of phosphoinositide 3-kinase related kinases by the radiosensitizing agent wortmannin [J]. *Cancer Res* 1998, 58(19): 4375-4382
- [24] Garlich JR, De P, Dey N, et al. A vascular targeted pan-phosphoinositide 3-kinase inhibitor prodrug SF1126 with antitumor and antiangiogenic activity [J]. *Cancer Res* 2008, 68(1): 206-215
- [25] Hu L, Zaloudek C, Mills GB, et al. In vivo and in vitro ovarian carcinoma growth inhibition by a phosphatidylinositol 3-kinase inhibitor (LY294002) [J]. *Clin Cancer Res* 2000, 6(3): 880-886
- [26] Barnes NL, Wamberg F, Famie G, et al. Cyclooxygenase-2 inhibitor effects on tumor growth, cell cycling and lymphangiogenesis in a xenograft model of breast cancer [J]. *Br J Cancer* 2007, 96(4): 575-582
- [27] Marsh RW, Rocha LCM, Levy DE, et al. A phase II trial of perifosine in locally advanced unresectable or metastatic pancreatic adenocarcinoma [J]. *Am J Clin Oncol* 2007, 30(1): 26-31
- [28] Cristea D, Hideshima T, Rodig S, et al. Dual inhibition of Akt/mammalian Target of Rapamycin pathway by Nanoparticle Albumin-Bound-Rapamycin and Perifosine Induces Antitumor Activity in Multiple Myeloma [J]. *Mol Cancer Ther* 2010, 9: 963
- [29] Floryk D, Thompson TC. Perifosine induces differentiation and cell death in prostate cancer cells [J]. *Cancer Letters* 2008, 266(2): 216-226
- [30] Cho DC, Figlin RA, Flaherty KT, et al. A phase II trial of perifosine in patients with advanced renal cell carcinoma (RCC) who have failed tyrosine kinase inhibitors (TKI) [J]. *J Clin Oncol* 2009, 27: 5101
- [31] Zhang M, Fang X, Liu H, et al. Blockade of AKT activation in prostate cancer cells with a small molecule inhibitor, 9-chloro-2-methyl-ellipticinium acetate (CMEP) [J]. *Biochem Pharmacol* 2007, 73(1): 15-24
- [32] Hudes G, Carducci M, Tomczak P, et al. Temsirolimus, interferon alpha, or both for advanced renal-cell carcinoma [J]. *N Engl J Med* 2007, 356(22): 2271-2281
- [33] Mason WP, MacNeil M, Easaw J, et al. A phase I study of temozolomide (TMZ) and RAD001 in patients (pts) with glioblastoma multiforme (GBM) [J]. *J Clin Oncol* 2009, 27: 2036
- [34] Johnson PB, Ansell SM, Coogan JP, et al. Phase II trial of the oral mTOR inhibitor everolimus (RAD001) for patients with relapsed or refractory lymphoma [J]. *J Clin Oncol* 2007, 25: 8055
- [35] Amato RJ, Mischak A, Khan M, et al. A phase II trial of RAD001 in patients with metastatic renal cell carcinoma (MRCC) [J]. *J Clin Oncol* 2006, 24: 4530
- [36] Fetterly GJM, MaMM, Britten CD, et al. Pharmacokinetics of oral deforolimus (AP23573 MK-8669) [J]. *J Clin Oncol* 2008, 26: 14555
- [37] Mita M, Sankhala K, Abdelkarim I, et al. Deforolimus (AP23573) a novel mTOR inhibitor in clinical development [J]. *Informa Healthcare* 2008, 17(12): 1947-1954
- [38] Gore L, Trippett IM, Katzenstein HM, et al. A multicenter first-in-pediatrics phase I study of ridaforolimus (AP23573 MK-8669) in patients (pts) with refractory solid tumors [J]. *J Clin Oncol* 2010, 28(15): 9531
- [39] Bley JY. Updating progress in sarcoma therapy with mTOR inhibitors [J]. *Ann Onc* 2011, 22(2): 280-287

(收稿日期: 2011-01-17 修回日期: 2011-02-10)