

# mTOR作为抗癌靶点在泌尿系统肿瘤 治疗中的研究进展

何春锋 崔心刚

上海长征医院泌尿外科, 上海 200003

**[摘要]** 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)能调节蛋白合成, 细胞生长和凋亡。针对雷帕霉素抗肿瘤机制的研究表明, 很多实质性肿瘤细胞中mTOR均高表达, 包括泌尿系统肿瘤, 如前列腺癌, 膀胱癌和肾癌。前列腺癌和膀胱癌的体外、体内实验证实了mTOR信号通路在调控肿瘤侵袭和转移中的重要性。雷帕霉素及其类似物西罗莫司(temsirolimus, CCI2779)和依维莫司(everolimus, RAD001)都有明确的抗肿瘤作用。治疗前列腺癌和膀胱癌的研究已经进入临床试验阶段。在肾癌的研究中, temsirolimus已经进入临床II及III阶段。本文针对mTOR作为抗癌靶点在泌尿系统肿瘤治疗中的研究进展作一综述。

**[关键词]** 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白; 抗癌靶点; 泌尿系统; 肿瘤

DOI: 10.3969/j.issn.1007-3969.2011.10.015

中图分类号: R737.1 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2011)10-0816-05

**mTOR inhibition as a therapeutic strategy in the management of urologic malignancies** HE Chun-feng, CUI Xin-gang (Department of Urology, Shanghai Changzheng Hospital, Shanghai 200003, China)

Correspondence to: CUI Xin-gang E-mail: cuixingang@163.com

**[Abstract]** The mammalian target of rapamycin (mTOR) is a protein kinase that regulates protein translation, cell growth, and apoptosis. Recently, there has been an enormous increase in our understanding on molecular mechanisms underlying the therapeutics of rapamycin in cancer. Alterations in the pathway regulating mTOR occur in many solid malignancies including prostate, bladder, and kidney cancer, *in vitro* and *in vivo* models of prostate and bladder cancer have established the importance of the mTOR pathway in control of cancer progression and metastasis. Temsirolimus (Torisel) and everolimus (RAD-001), two ester analogues of rapamycin, as well as rapamycin itself have clear antitumor activity of *in vitro* and *in vivo* models and are under clinical trial investigations for prostate and bladder cancer. Phase II and III trials have already established the clinical efficacy of temsirolimus in renal cancer. Now we summarized the progress of the research on mTOR inhibition as a therapeutic strategy in the management of urologic malignancies.

**[Key words]** mTOR; Target of cancer therapy; Urology; Tumor

(target of rapamycin, TOR)属于磷脂酰肌醇激酶相关的蛋白激酶(phosphoinositide kinase-related kinase, PIKK)超家族成员, 作为Ser/Thr 激酶而起作用, 首先在酵母中发现, 随后在哺乳动物中也发现了其同源物。哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)控制细胞内mRNA的翻译, 参与膜蛋白转运, 蛋白质降解, 蛋白激酶C信号转导和核糖体合成等一系列生理病理过程<sup>[1]</sup>。mTOR信号通路被认为是

一个调节细胞周期进程和细胞生长的信号汇聚点。近年来, mTOR在肿瘤细胞生存、生长、蛋白合成、细胞代谢及血管生成等方面的研究甚多。本文简要阐述近年来mTOR在泌尿系统肿瘤中的研究进展。

## 1 mTOR的分子结构

mTOR基因位于人1号染色体短臂3区6带2亚带, 其蛋白由2 549个氨基酸组成, 相对分子质量为 $289 \times 10^3$ 。mTOR的结构包括: 1个催化结构域(catalytic domain, CD); 1个FRB(FKBP-12-rapamycin binding)结构域, 为FK506结合蛋

白(FK506-binding protein, FKBP-12)-雷帕霉素复合物与mTOR相互作用的区域,该区发生突变后可以完全阻止雷帕霉素对mTOR的抑制作用;N末端有20个串联重复的HEAT模体;靠近C末端有一个自抑制结构域(repressor domain, RD)和FATC(FAT C-terminal)结构域参与催化活性的调节<sup>[2]</sup>,FRB下游大约500个氨基酸残基处为FAT域(the focal adhesion targeting domain),作用可能是与FATC域形成1个空间结构,从而暴露mTOR分子的催化域。N末端的20个串联重复序列,每个重复序列包含2个分别由40个氨基酸残基组成的 $\alpha$ 螺旋,每个螺旋都有1个亲水基团和1个疏水基团。这种重复结构介导蛋白质之间的相互作用<sup>[3]</sup>,并有利于mTOR定位于浆膜。mTOR蛋白分子结构模式见图1。*TOR*基因序列从酵母到哺乳动物都十分保守,具有95%的同源性<sup>[2]</sup>。

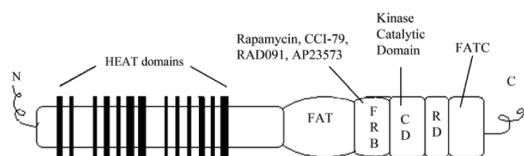


图1 哺乳动物雷帕霉素的靶蛋白(mTOR)的蛋白结构

Fig. 1 The structure of Protein mTOR

## 2 mTOR形成的两种不同复合物

### 2.1 mTOR复合物1(mTORC1)

mTORC1的发现源于对酵母TOR复合物的研究,主要包括Raptor(regulatory associated protein of TOR)、mLST8(mammalian ortholog of LST8,亦称G $\beta$ L)和mTOR<sup>[4]</sup>等分子。Raptor能够同时和mTOR下游的效应蛋白相结合,如S6K1(S6 kinase 1)和4E-BP1(eukaryotic initiation factor 4E binding protein 1),因而Raptor可能是mTOR的一个调节蛋白,能够将mTOR的激酶域和底物连接起来。运用反义核酸干扰Raptor表达后,细胞中mTORC1激酶的活性明显下降<sup>[5]</sup>。雷帕霉素FKBP-12形成的复合物能够结合在mTOR蛋白羧基端的FRB结构域内,破坏mTOR和Raptor之间的相互作用,使mTOR的激酶催化域失去接近并磷酸化下游靶蛋白的能力<sup>[6]</sup>,从而抑制mTOR-Raptor复合物的活性。mTORC1在细胞中发挥广泛而重要的作用,胞内营养水平和生长因子通过其调节下游一系列靶蛋白的活性,影响蛋白质翻译、核糖体合成

等代谢过程,从而改变细胞生长和增殖的状态<sup>[7-8]</sup>。

### 2.2 mTOR复合物2(mTORC2)

mTORC2晚于mTORC1被发现,两者共同含有mLST8和mTOR。mTORC2包含Rictor(rapamycin-insensitive companion of mTOR)蛋白,及新发现的mSIN1<sup>[9-10]</sup>。mTORC2对雷帕霉素不敏感,因为FKBP-12-雷帕霉素复合物不能够结合在mTORC2上。目前的研究表明,mTORC2参与细胞骨架蛋白的构造<sup>[11]</sup>,维持细胞生存,参与细胞代谢等。AKT蛋白激酶在细胞分化和存活过程中扮演重要角色,许多恶性肿瘤细胞中AKT的活性都有异常升高。在体外实验中,mTOR与Rictor结合后能直接磷酸化AKT的Ser473位点,与PDK1一起完成对AKT的激活<sup>[12]</sup>。这一发现有助于彻底解开AKT激活的原因,为肿瘤治疗开辟了新途径。有研究表明,雷帕霉素长时间作用于某些类型肿瘤细胞能抑制mTORC2复合物的形成,机制还不清楚,可能与mSIN1影响mTORC2对雷帕霉素的敏感性有关<sup>[10, 13]</sup>。

## 3 雷帕霉素及其类似物的发现

由于mTOR在细胞增殖、分化、转移和存活中的重要地位,mTOR已经成为癌症治疗中的一个新靶点。mTOR抑制剂的抗癌机制都是通过首先与FKBP-12蛋白生成复合物,此复合物再与mTOR的FRB区域结合由此抑制mTOR的功能,从而抑制了下游的相关因子的功能,将肿瘤细胞阻滞于G<sub>1</sub>期(前DNA合成期),使肿瘤细胞的生长受抑制并最终阻滞细胞的增殖,甚至使细胞凋亡。

雷帕霉素属大环内酯类抗生素,与FK506结构相似。早在1975年,人们已从吸水链霉菌的代谢产物中分离出雷帕霉素,但由于其过低的抗菌活性而遭冷遇,直至1977年,由于其结构与免疫抑制剂FK506相似而被发现同样具有免疫抑制活性,但令人惊奇的是雷帕霉素与FK506却有着非常不同的免疫抑制机制。1989年,雷帕霉素作为移植后的抗排斥反应新药进入临床。在上世纪90年代中期,由于雷帕霉素对T淋巴细胞增殖的抑制引导人们将其用于抗肿瘤细胞治疗,并发现其具有同样较好的抗肿瘤活性,此药作为抗癌药已由美国惠氏公司开发并即将进入临床<sup>[14]</sup>。雷帕霉素的抗肿瘤活性虽强,但有两个严重的缺点:稳定性与溶

解性差。雷帕霉素对酸或碱都不稳定,即使在生理pH条件下雷帕霉素也会发生 $\beta$ 2消除形成 $\alpha$ ,  $\beta$ 2不饱和酮和发生内酯环的水解形成 $\beta$ 2羟基酮而活性下降。因为雷帕霉素的溶解性差导致很难得到其口服剂型,一直以来雷帕霉素的使用都是通过非肠道给药系统。为了解决口服给药生物利用度过低的问题,研究者试图在雷帕霉素的结构上引入亲水性的基因。将16位的甲氧基的甲基脱去或者将甲氧基替换成炔氧基可以增加雷帕霉素衍生物的稳定性和生物利用度,而在40位的羟基上的修饰显然对改善雷帕霉素的理化性质更为有利<sup>[15]</sup>。

Everolimus体外免疫抑制活性比雷帕霉素低3倍,但在体内与雷帕霉素相当。作为免疫抑制剂与环孢素有协同作用,目前处于Ⅲ期临床试验中; Everolimus有抑制血管内皮细胞增殖的作用,已批准作为支架的涂层药物; Everolimus也是mTOR抑制剂,是作用于mTOR靶位的抗肿瘤物<sup>[16]</sup>。

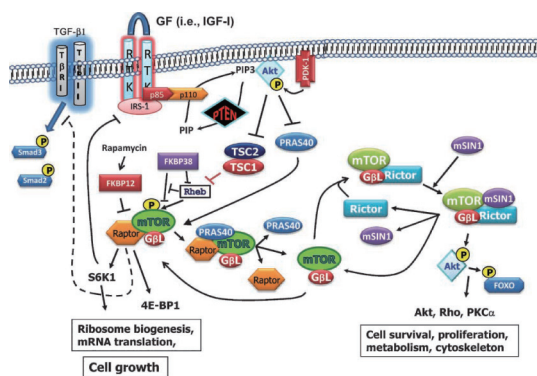


图2 细胞内信号传导示意图

Fig. 2 The map of cell signal transduction.

Temsirolimus水溶性比雷帕霉素更好,作用于mTOR靶位,是一种雷帕霉素信号通道抑制剂,几乎无免疫抑制活性,但有抗肿瘤活性,是一种延迟肿瘤增殖的非细胞毒药物。2007年5月FDA批准temsirolimus用于晚期肾癌患者的治疗。该药物现在已完成I期临床,进入肾癌和乳癌的Ⅱ期临床试验,静脉注射给药。Temsirolimus单用或同细胞毒药物联合应用可以对抗10多种肿瘤<sup>[17]</sup>。

AP23573也是mTOR抑制剂,在各种有机溶剂、不同pH水溶液、血浆和全血中都很稳定,无免疫抑制活性,但对各种癌症都有很强

的作用,可单用,也可同细胞毒药物联合使用。该药由FDA批准用于治疗软组织和骨骼恶性肿瘤,对血液癌(白血病、淋巴瘤)和实体瘤(肉瘤、前列腺瘤和各种胶质细胞瘤)的治疗分别处在Ⅱ期和I期临床试验中<sup>[18]</sup>。

#### 4 mTOR抑制剂在前列腺癌和膀胱癌中的应用

雄激素非依赖性前列腺癌(androgein independent prostate cancer, AIPC)细胞表达大量活化的PI3K和Akt<sup>[19]</sup>。活化的Akt通过磷酸化作用调节肿瘤细胞的增殖、凋亡、代谢、细胞周期以及肿瘤血管生成,促进AIPC的发生、发展<sup>[20-21]</sup>。PI3K通路的活化受到PTEN的抑制调控。PTEN基因功能失常是前列腺癌患者最常见的病因之一。Pfeil等<sup>[22]</sup>在80例前列腺肿瘤患者中,有23例因为肿瘤抑制基因PTEN的缺失,导致PI3K/Akt表达持续上调。联合PI3K抑制剂LY294002治疗能增强雄激素依赖性前列腺癌LNCaP对化疗的敏感性,也可部分增强AIPC的PC3细胞对化疗的敏感性。

mTOR抑制剂是一种非常有前景的治疗药物。对everolimus和temsirolimus安全性和有效性的验证,两者将被用于耐化疗药的前列腺癌。Lerut等<sup>[23]</sup>进行的临床Ⅱ期试验研究表明局限性的前列腺癌患者对everolimus的治疗有效。在此项研究中,有15例患者在进行前列腺癌根治术前完整接受4周everolimus的治疗,治疗剂量为:4例每周30 mg,4例每周50 mg,4例每天5 mg,3例每天10 mg。治疗过程中均没有严重的不良反应,只有轻微的腹泻或皮疹等。应用免疫组化方法观察发现,everolimus治疗后S6、4E-BP1磷酸化水平降低,其机制不清。AP-23573针对去势治疗后转移性前列腺癌的临床试验已经在进行中。同样评价抗VEGF抗体药物贝伐单抗bevacizumab和temsirolimus联合治疗耐化疗药物的去势后进展性前列腺癌的临床试验也在开展<sup>[23]</sup>。多西他赛、唑来膦酸等与mTOR抑制剂联合使用能更有效地抑制肿瘤生长及降低PSA水平<sup>[24]</sup>。

世界各地膀胱癌的发病率相差很大,其中以西欧和北美最高,60岁以上男性发病率较高,为泌尿系统中最常见的肿瘤,移行细胞癌占90%以上。Wang等<sup>[25]</sup>发现23%的膀胱癌存在PTEN基因突变或缺失。正常膀胱黏膜组织中存在较强的PTEN蛋白表达,提示正常膀胱

黏膜上皮中存在受PTEN蛋白调控的PI3K/Akt/mTOR 信号传导通路,调节膀胱黏膜上皮的物质代谢、细胞增殖和分化。如PTEN 蛋白表达下降或缺失,则不能很好地拮抗PI3K的作用,丧失对PI3K/Akt/mTOR信号传导途径的负调控,导致该信号传导途径的功能异常。这可能是使膀胱黏膜上皮失去正常的细胞周期调控、过度增殖、易于发生恶性转化的原因之一。Oka等<sup>[26]</sup>发现活化Akt可以防止T24膀胱癌细胞凋亡,而用PI3K抑制剂wortmanin和LY294002下调Akt的表达可以诱导癌细胞凋亡。因此,用药物调节Akt的活性或基因改变Akt的表达等方法促进肿瘤细胞的凋亡,将为治疗膀胱癌提供一个全新的前景。Eblin等<sup>[27]</sup>研究也证明了在膀胱癌细胞的生存和生长过程中,PI3K起关键作用,并且PI3K抑制剂LY294002能明显抑制癌细胞的生长。

### 5 mTOR抑制剂在肾癌中的应用

肾细胞癌是世界上十大致死的癌症之一,发生率呈逐渐上升的趋势。30%的肾癌患者有转移,另外30%在10年内有发生转移的危险。局部肾细胞癌的5年生存率约为70%,但有转移的患者5年生存率只有5%,而且转移性肾癌对放疗和系统治疗都有较高的抵抗能力。Soubrier等<sup>[28]</sup>用Western blot法检测发现,与正常肾组织相比,在7种人肾细胞癌(786-0、UOK-126、UOK-128、A498、ACHN、Caki-1和Caki-2)中,Akt的T308和S473位点磷酸化增多,使Akt表达上调,Akt的表达与PI3K的表达呈正比,与PTEN的表达呈反比。在肾癌治疗的研究中,everolimus和temsirolimus的临床研究数据最丰富。Everolimus能降低S6和4E-BP1的磷酸化水平。许多临床I和II期试验评价了其剂量、方法与疗效等<sup>[29-30]</sup>。Everolimus是目前唯一得到证实用于VEGFR/TKI治疗失败后的二线治疗药物。国外III期多中心试验共入组410例患者,按照2:1随机分为everolimus联合最佳支持治疗(BSC)组及安慰剂联合BSC治疗组,Everolimus用法为10 mg,每日口服1次,28 d为1个周期重复。结果显示,治疗组:部分缓解(PR)3例(1%),疾病稳定(SD)171例(63%);安慰剂组:无PR患者,SD 44例(32%)。两组的临床获益率分别为64%和32%,治疗组显著延长了中位无疾病进展时间(410个月 vs 119个月)。不良反应主要为血液学毒性及生化异常、黏膜炎

及疲乏等<sup>[31]</sup>。

Temsirolimus可以抑制肾癌细胞mTOR 的活性并且降低缺氧诱导因子HIF-1、HIF-2 $\alpha$ 及血管内皮生长因子水平。Temsirolimus治疗肾细胞癌的III期临床试验包括626名受试者,随机分为temsirolimus组、干扰素组和联合用药组。试验结果表明,接受temsirolimus单独治疗组的总体生存率和无进展生存期均高于接受干扰素单独治疗组。联合应用temsirolimus 和干扰素治疗组与单独接受干扰素治疗组没有明显区别。Temsirolimus组、干扰素组和联合用药组的平均总体生存时间分别是10.9、7.3和8.4个月,干扰素组的无进展存活期为3.1个月,而temsirolimus组的无进展存活期提高到5.5个月。联合治疗组的存活期相对于干扰素组无明显提高<sup>[32]</sup>。Temsirolimus组中,皮疹、外周水肿、高血糖、高血脂等不良反应更为多见,而干扰素组中则以乏力、衰弱更多见,但与干扰素组相比,temsirolimus组出现的严重不良反应事件较少( $P=0.102$ ),且患者的总生存期延长,不良预后得到一定程度的改善。

### 6 总结

mTOR复合物中的大分子成分和功能,及其这些大分子对mTOR抑制剂治疗效果的影响也在进一步研究中。这项研究将进一步揭示一些新的组织标记物,如raptor、ricctor、PRAS40、mSin1、FKBP38和IRS-1等,这些分子将可能成为新的抗癌靶点。

#### [参 考 文 献]

- [1] NISSAN H, NAHUM S. Up stream and downstream of mTOR [J]. *Genes Dev*, 2004, 18(16): 1926-1945.
- [2] SARBASSOV D D, GUERTIN D A, ALI S M, et al. Phosphorylation and regulation of Akt/PKB by the rictor-mTOR complex [J]. *Science*, 2005, 307(5712): 1098-1101.
- [3] ANDRADE M, BORK P. HEAT repeats in the Huntington's disease protein [J]. *Nat Genet*, 1995, 11(2): 115-116.
- [4] KIM D H, SARBASSOV D D, ALI S M, et al. Gbeta1, a positive regulator of the rapamycin-sensitive pathway required for the nutrient-sensitive interaction between raptor and mTOR [J]. *Mol Cell*, 2003, 11(4): 895-904.
- [5] HARA K, MARUKI L, LONG X, et al. Raptor, a binding partner of target of rapamycin (mTOR), mediates TOR action [J]. *Cell*, 2002, 110(2): 177-189.
- [6] OSHIRO N, YOSHINO K, HIDAYAT S, et al. Dissociation of raptor from mTOR is a mechanism of rapamycin-induced inhibition of mTOR function [J]. *Genes Cells*, 2004, 9(4): 359-366.
- [7] LOEWITH R, JACINTO E, WULLSCHLEGER S, et al. Two TOR complex, only one of which is rapamycin sensitive, have

- distinct roles in cell growth control [ J ] . *Mol Cell*, 2002, 10(3): 457-468.
- [ 8 ] ROBERG K J, BICKEL S, ROWLEY N, et al. Control of amino acid permease sorting in the late secretory pathway of *Saccharomyces cerevisiae* by SEC13, LST4, LST7 and LST8 [ J ] . *Genetics*, 1997, 147(4): 1569-1584.
- [ 9 ] YANG Q, INOKI K, IKENOUE T, et al. Identification of Sin1 as an essential TORC2 component required for complex formation and kinase activity [ J ] . *Genes Dev*, 2006, 20(20): 2820-2832.
- [ 10 ] FRIAS M A, THOREEN C C, JAFFE J D, et al. mSin1 is necessary for Akt/PKB phosphorylation, and its isoforms define three distinct mTORC2s [ J ] . *Curr Biol*, 2006, 16(18): 1865-1870.
- [ 11 ] SARBASSOV D D, ALI S M, KIM D H, et al. Rictor, a novel binding partner of mTOR, defines a rapamycin-insensitive and raptor-independent pathway that regulates the cytoskeleton [ J ] . *Curr Biol*, 2004, 14(14): 1296-1302.
- [ 12 ] SARBASSOV D D, GUERTIN D A, ALI S M, et al. Phosphorylation and regulation of Akt/PKB by the rictor-mTOR complex [ J ] . *Science*, 2005, 307(5712): 1098-1101.
- [ 13 ] SABATINI D M. mTOR and cancer: insights into a complex relationship [ J ] . *Nat Rev Cancer*, 2006, 6(9): 729-734.
- [ 14 ] HUANG S, HOUGHTON P J. Inhibitors of mammalian target of rapamycin novel antitumor agents: From bench to clinic *Curr Opin Invest Drugs* [ J ] . *Curr Opin Investig Drugs*, 2002, 3(2): 295-304.
- [ 15 ] NELSON F C, STACHEL S J, ENG C P, etc. Manipulation of the C(22)-C(27) region of rapamycin: stability issues and biological implications [ J ] . *Bioorg Med Chem Lett*, 1999, 9(2): 295-300.
- [ 16 ] SEDRANI R, COTTENS S, KALLEN J, et al. Chemical modification of rapamycin: The discovery of SDZ RAD [ J ] . *Transplant Proc*, 1998, 30(5): 2192-2194.
- [ 17 ] HABECK M. Starving cancer cells drug discovery today [ J ] . 2002, 7(12): 6263-6265.
- [ 18 ] DANCEY J E. Clinical development of mammalian target of rapamycin inhibitors [ J ] . *Hemato Oncol Clin North Am*, 2002, 16(5): 1101-1114.
- [ 19 ] REGE Y D, RANGNEKAR V M. Molecular therapy intervention prospects in prostate cancer [ J ] . *Curr Pharm Des*, 2004, 10(5): 523-530.
- [ 20 ] WU X, SENECHAL K, NESHAT M S, et al. The PTEN/MMAC1 tumor suppressor phosphatase functions as a negative regulator of the phosphoinositide 3-kinase/Akt pathway [ J ] . *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998, 95(26): 15587-15591.
- [ 21 ] SHI Y, GERA J, HU L, et al. Enhanced sensitivity of multiple myeloma cells containing PTEN mutations to CCI-779 [ J ] . *Cancer Res*, 2002, 62(17): 5027-5034.
- [ 22 ] PFEIL K, EDER I E, PUTZ T, et al. Long-term androgen ablation causes increased resistance to PI3K/Akt pathway inhibition in prostate cancer cells [ J ] . *Prostate*, 2004, 58(3): 2592-2681.
- [ 23 ] LERUT E, ROSKAMS T, GOOSSENS E, et al. Molecular pharmacodynamic (MPD) evaluation of dose and schedule of RAD001 (Everolimus) in patients with operable prostate carcinoma(PC) [ J ] . *J Clin Oncol*, 2005, 23(16 Suppl): 3071.
- [ 24 ] MORGAN T M, PITTS T E, GROSS T S, et al. RAD001 (Everolimus) inhibits growth of prostate cancer in the bone and the inhibitory effects are increased by combination with docetaxel and zoledronic acid [ J ] . *Prostate*, 2008, 68(8): 861-871.
- [ 25 ] WANG D S, RIEGER-CHRIST K, LATINI J M, et al. Molecular analysis of PTEN and MXI1 in primary bladder carcinoma [ J ] . *Int J Cancer*, 2000, 88(4): 620-625.
- [ 26 ] OKA N, TANIMOTO S, TAUER R, et al. Role of phosphatidylinositol kinase/Akt pathway in bladder cancer cell apoptosis induced by tumor necrosis factor related apoptosis inducing ligand [ J ] . *Cancer Sci*, 2006, 97(10): 10932-10981.
- [ 27 ] EBLIN K E, BREDFELDT T G, BUFFINGTON S, et al. Mitogenic signal transduction caused by monomethylarsonous acid in human bladder cells: role in arsenic-induced carcinogenesis [ J ] . *Toxicol Sci*, 2007, 95(2): 321-330.
- [ 28 ] SOURBIER C, LINDNER V, LANG H, et al. The phosphoinositide kinase/Akt pathway: a new target in human renal cell carcinoma therapy [ J ] . *Cancer Res*, 2006, 66(10): 51302-51421.
- [ 29 ] WANNER K, HIPPE S, OELSNER M, et al. Mammalian target of rapamycin inhibition induces cell cycle arrest in diffuse large B cell lymphoma (DLBCL) cells and sensitises DLBCL cells to rituximab [ J ] . *Br J Haematol*, 2006, 134(5): 475-584.
- [ 30 ] TABERNERO J, ROJO F, CALVO E, et al. Dose- and schedule-dependent inhibition of the mammalian target of rapamycin pathway with everolimus: a phase I tumor pharmacodynamic study in patients with advanced solid tumors [ J ] . *J Clin Oncol*, 2008, 26(10): 1603-1610.
- [ 31 ] MOTZER R, ESCUDIER B, OUDARD S, et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial [ J ] . *Lancet*, 2008, 372(9637): 449-456.
- [ 32 ] HADES G, CARDUCCI M, TOMCAT K P, et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma [ J ] . *New Engl J Med*, 2007, 356(22): 2271-2281.

(收稿日期: 2011-04-07 修回日期: 2011-08-18)