

# mTOR 抑制剂联合其他药物治疗肿瘤的研究进展

方云 王应辉 石尚进 黎莉 袁军

**摘要** 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)在多种肿瘤的发生、发展中扮演着十分重要的调控作用,因此 mTOR 抑制剂在肿瘤治疗中拥有巨大的潜力。进一步研究发现, mTOR 抑制剂在发挥抗肿瘤作用的同时,不但产生了许多不良反应,而且还诱导肿瘤细胞耐药和复发,这在一定程度上限制了 mTOR 抑制剂的应用。mTOR 抑制剂与其他药物联合使用,不仅弥补了单一药物治疗的不足,还能作用于肿瘤细胞的不同靶点,因此能够更大程度发挥 mTOR 抑制剂的抗肿瘤作用,这将为肿瘤治疗的临床研究提供新策略。本文就近年来 mTOR 抑制剂联合其他药物在肿瘤治疗中的研究进展进行综述。

**关键词** 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白抑制剂 肿瘤 不良反应 联合用药

**中图分类号** R73 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2022.05.004

肿瘤是细胞异常增殖所引起的疾病,肿瘤细胞具有无限增殖、持续的血管生成和组织浸润、转移等多种生物学特性<sup>[1]</sup>。肿瘤的发生、发展和恶性程度都与哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)的过表达有着密切的联系<sup>[2]</sup>。虽然, mTOR 抑制剂能够降低肿瘤细胞中 mTOR 的表达水平,起到一定的抗肿瘤作用<sup>[3]</sup>。但是,使用 mTOR 抑制剂也产生了许多不良反应,甚至出现肿瘤耐药、复发和转移的现象<sup>[4,5]</sup>。这也在一定程度上限制了 mTOR 抑制剂的应用。目前, mTOR 是肿瘤治疗研究中的重要靶点, mTOR 抑制剂联合其他药物治疗肿瘤的相关研究也处于积极探索中,本文就近年来 mTOR 抑制剂联合其他药物治疗肿瘤的研究进展进行综述。

## 一、mTOR 的生物学功能

在哺乳动物中发现与酵母中雷帕霉素靶蛋白(target of rapamycin, TOR)具有高度同源性的蛋白,被称为 mTOR。mTOR 是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,是磷酸肌醇激酶 3 相关激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI<sub>3</sub>K)家族中具有相对保守结构的成员之一<sup>[6]</sup>。mTOR 能够与不同的蛋白构成两种复合物(mTOR complex, mTORC), mTORC1 是由 mTOR 与 Raptor 结合形成对雷帕霉素敏感的复合物,能直接作

用于真核细胞翻译起始因子 4E(eIF-4E)结合蛋白(4E-BP1)和核糖体 S6 蛋白激酶(P70S6K、S6K1),起到促进蛋白质翻译的作用, mTORC2 是由 mTOR 与 Rictor 结合形成对雷帕霉素不敏感的复合物,在细胞骨架构建和蛋白质翻译后修饰有着重要作用<sup>[7]</sup>。

PI<sub>3</sub>K/Akt/mTOR 信号通路调控着细胞的生长和增殖,该通路的异常激活与肿瘤的发生和发展有着密不可分的联系<sup>[8]</sup>。在细胞因子、激素和抗原等因素的刺激下,活化的 PI<sub>3</sub>K 能将其底物 3,4 二磷酸磷脂酰肌醇(PIP2)磷酸化为 3,4,5 三磷酸磷脂酰肌醇(PIP3)。Akt 是 PI<sub>3</sub>K 下游底物, PIP3 通过与 Akt 和磷酸肌醇依赖性蛋白激酶 1(PDK1)的 PH 结构域结合,并通过 PDK1 磷酸化 Akt 的苏氨酸位点,从而激活 Akt,活化的 Akt 最终会导致 mTOR 过表达,在蛋白质合成、自噬、代谢等方面发挥重要作用<sup>[9]</sup>。

## 二、mTOR 抑制剂抗肿瘤机制和 mTOR 抑制剂

mTOR 抑制剂能够与一种称为 FK506(FK-506-binding protein12, FKBP1)的小分子蛋白结合形成复合物,该复合物能与 mTOR 发挥作用,降低 mTORC1 表达水平,从而抑制其下游底物分子的功能<sup>[10]</sup>。目前认为 mTOR 抑制剂抗肿瘤作用的机制可能包括:①诱导肿瘤细胞停滞在 G<sub>1</sub> 期<sup>[11]</sup>;②降低血管内皮生长因子(VEGF)表达,抑制肿瘤血管生成<sup>[12]</sup>;③促进细胞凋亡和自噬等<sup>[13]</sup>。

mTOR 被认为是细胞生长和增殖的中枢,因此, mTOR 抑制剂也成为了肿瘤治疗研究中的重要靶点。目前处于前期研究和临床实验的 mTOR 抑制剂有以下几种:第一代 mTOR 抑制剂:雷帕霉素及类似物(CCI-779、RAD001、AP23573),它能与 mTORC1 特

基金项目:贵州省科学技术厅项目(黔科合基础[2019]1004号);贵阳市科技计划项目(筑科合同[2019]9-9-2号)

作者单位:550004 贵州医科大学检验学院(方云、王应辉、袁军);550023 贵州医科大学附属金阳医院检验科(方云、袁军),病理科(石尚进、黎莉)

通信作者:袁军,主任技师,硕士生导师,电子邮箱:junyuan99430@163.com

异性结合,抑制蛋白质翻译;第二代 mTOR 抑制剂分为两种:①  $PI_3K/mTOR$  双靶点抑制剂 (PQR309、NVP - BEZ235、LY3023414),能够同时抑制  $PI_3K$  和 mTOR 活性,从而抑制肿瘤生长;② ATP 竞争型 mTOR 抑制剂 (AZD8055、AZD2014),能够同时抑制 mTOR 信号转导中 mTORC1 和 mTORC2 两种核心物质,对 mTOR 活性有很高的抑制作用<sup>[14]</sup>;第三代 mTOR 抑制剂:其他新合成的 mTOR 抑制剂 (JR - AB2 - 011、P529),JR - AB2 - 011 能够与 Rictor 结合阻断 mTOR - Rictor 结合,从而抑制 mTORC2<sup>[15]</sup>;而 P529 则可以同时抑制两种 mTORC 活性,从而抑制肿瘤的生长<sup>[16]</sup>。

### 三、mTOR 抑制剂的不良反应与肿瘤耐药

mTOR 抑制剂在抗肿瘤的同时,不仅会引起口腔炎、腹泻、高血糖、贫血和咳嗽等不良反应<sup>[17,18]</sup>。George 等<sup>[19]</sup>研究发现,单独使用 mTOR 抑制剂对去势抵抗性前列腺癌患者并没有临床意义。甚至还有研究发现,mTOR 抑制剂在一定时间内能够抑制肿瘤生长,但随后被抑制的肿瘤细胞仍然会继续生长<sup>[20]</sup>。传统的 mTOR 抑制剂如雷帕霉素,在抑制 mTOR 时会触发  $PI_3K/Akt/mTOR$  信号通路的负反馈,能诱导肿瘤细胞耐药,削弱 mTOR 抑制剂的抗肿瘤作用。通常情况下,体内的两种 mTORC 存在动态平衡的关系,当 mTORC1 被 mTOR 抑制剂结合时,mTORC1 对 mTORC2 的抑制作用下降,使得 mTORC2 的活性增加,活化的 mTORC2 能够促进了 Akt 和 eIF - 4E 的磷酸化,诱导肿瘤发生<sup>[4,21]</sup>。除此之外,mTOR 抑制剂还能通过增加 ERK/MAPK 信号、促进血管生成和刺激氧化应激等途径诱导肿瘤细胞耐药和复发<sup>[22]</sup>。从减少不良反应、降低耐药性和增强疗效多个方面来看,将 mTOR 抑制剂联合其他药物治疗肿瘤显得尤为重要。

### 四、mTOR 抑制剂与其他药物联合作用

肿瘤的发生、发展是个十分复杂的过程,涉及遗传和环境多因素,单一使用 mTOR 抑制剂治疗肿瘤,往往达不到理想的治疗目的。mTOR 抑制剂联合其他药物,可能产生协同、叠加、扩大 mTOR 抑制剂的抗肿瘤作用,使其在肿瘤治疗过程中发挥更大的优势。目前,也有很多前期和临床研究,正在尝试着将 mTOR 抑制剂和其他药物联合作用于肿瘤,以期获得更好的疗效。

1. mTOR 抑制剂与传统抗癌药联合使用:随着传统抗癌药的常规使用,肿瘤细胞逐渐对传统抗癌药产

生了药物抵抗。紫杉醇 (taxol/paclitaxel) 是从紫杉的树皮中提出的一种化合物,能够抑制肿瘤细胞的有丝分裂,使细胞停滞在  $G_2$  和 M 期。依维莫司和紫杉醇联合应用,不仅能够协同诱导肿瘤细胞凋亡,还能上调耐药细胞的敏感度<sup>[23,24]</sup>。Christopoulos 等<sup>[25]</sup> 将依维莫司和紫杉醇联合应用于肺大细胞神经内分泌癌的临床研究中发现,两者联合使用对疾病控制有很好的作用,并且在肿瘤治疗中显示出了更好的疗效和良好的耐受性。顺铂能与肿瘤细胞 DNA 结合,能破坏 DNA 功能,诱导细胞凋亡。雷帕霉素与顺铂联合应用,能够显著增强 mTOR 抑制剂对骨肉瘤细胞的抑制作用<sup>[26]</sup>。Anand 等<sup>[27]</sup> 将依维莫司和顺铂联合应用于新辅助化疗后的三阴性乳腺癌中发现,两药联合能够明显地降低残留癌的大小,除此之外,还能显著增强对标准治疗无效患者的治疗效果。

2. mTOR 抑制剂与抗肿瘤植物药联合使用:蒜素,是日常食材大蒜中主要生物活性成分的总称,水溶性的 s - 烯丙基巯基半胱氨酸 (SAMC) 是蒜素的主要成分之一。SAMC 在激活 MAPK 信号通路时,同时抑制 NF -  $\kappa$ B 信号通路,抑制乳腺癌细胞的增殖<sup>[28]</sup>。SAMC 能增加雷帕霉素的抗肿瘤作用,联合用药对肿瘤细胞的抑制率明显高于单独用药<sup>[29]</sup>。广泛存在于葡萄、花生和浆果等多种自然界植物中的白藜芦醇 (resveratrol),可通过促进细胞凋亡、抗增殖和抗炎等途径抑制肿瘤生长<sup>[30]</sup>。Bian 等<sup>[31]</sup> 将两药联合应用于甲状腺乳头状癌中发现,两药联用不但能够协同诱导肿瘤细胞凋亡,抑制细胞迁移,还能防止雷帕霉素诱导肿瘤细胞 Akt 的再激活,避免肿瘤耐药的产生。

3. mTOR 抑制剂与激酶抑制剂联合使用:酪氨酸蛋白激酶 (TKI/PTK) 的异常表达可直接导致肿瘤的发生,使用酪氨酸激酶抑制剂 (TKIs) 与 ATP 竞争 PTK 的 ATP 结合位点并减少酪氨酸激酶磷酸化,从而抑制癌细胞增殖<sup>[32]</sup>。mTOR 抑制剂与 TKIs 联合应用能够抑制乳腺癌细胞周期的进程,增加细胞毒性,诱导细胞凋亡,甚至还能减低乳腺癌细胞对雷帕霉素的耐药性<sup>[33,34]</sup>。在临床研究中发现,mTOR 抑制剂可能通过提高小分子抑制剂穿透血 - 脑脊液屏障的能力,增强 TKIs 在脑脊液中的浓度,持续的联合用药能够进一步加强对高级别胶质瘤的治疗效果,两药联合的安全性和有效性也得到证实<sup>[35,36]</sup>。但是最终能否应用于临床还有待于更深一步的研究。细胞周期蛋白依赖性激酶 4 和 6 (CDK4/6),能使 Rb 蛋白磷酸

化和失活,促使细胞增殖进入S期。依维莫司和瑞博西尼(CDK4/6抑制剂)联合能够降低乳腺癌细胞S期和G<sub>2</sub>/M期细胞比值,诱导细胞凋亡,二者对细胞的毒性作用与给药顺序有一定的关系<sup>[37]</sup>。Bardia等<sup>[38]</sup>将依维莫司、瑞博西尼和依西美坦三药联合用于绝经后HR<sup>+</sup>,HER-2<sup>-</sup>晚期乳腺癌中发现,相对MAPK基因高表达的患者,高表达ESR1基因的患者对联合治疗的效果更佳明显。

4. mTOR抑制剂与自噬抑制剂联合使用:自噬是细胞自我降解的过程。氯喹是一种传统的抗疟疾药,越来越多的研究发现,氯喹可以通过诱导凋亡、抑制自噬和免疫等机制来达到抗肿瘤的效果。mTOR抑制剂与自噬抑制剂能够共同抑制mTOR的表达和自噬,来提高肿瘤细胞的放射敏感度,还可以促使肿瘤相关巨噬细胞分型转换,促进炎症反应间接地抑制肿瘤生长<sup>[39,40]</sup>。Haas等<sup>[41]</sup>将依维莫司和羟氯喹联合应用于肾癌患者中,67%的患者疾病得到控制,其中6个月无进展生存期(PFS)达45%,该研究还提供了患者可耐受的联合剂量,为进一步的临床研究提供了依据。

5. mTOR抑制剂与免疫调节剂联合使用:免疫治疗是继传统肿瘤治疗方法之后一种兴起的方式,可以通过调节机体自身的免疫反应,达到抗肿瘤的作用。FTY720是具有强大的免疫抑制作用的新型免疫抑制剂,能作用于多个分子靶点产生抗肿瘤的作用。FTY720能通过抑制细胞的增殖和迁移来增强雷帕霉素的抗肿瘤作用。依维莫司能够增加调节性T细胞(Tregs),对抗肿瘤免疫应答产生负面影响,Werter等<sup>[42]</sup>将依维莫司与环磷酰胺联合发现,虽然联合治疗有效降低了Tregs的循环水平,但是没有改善患者的4个月PFS。与此同时,多种免疫抑制剂的联合作用,可能会导致机体免疫系统受到严重抑制,从而导致一些免疫相关的不良反应。鞭毛素蛋白是Toll样受体5(TLR5)唯一的天然配体,能够激活TLR5介导的信号通路,促进炎症反应发生。罗力等<sup>[43]</sup>将雷帕霉素与鞭毛素蛋白联合作用于乳腺癌荷瘤小鼠时发现,二者联合能抑制小鼠乳腺癌模型中肿瘤的生长和转移,鞭毛蛋白可以通过TLR5信号通路发挥抗肿瘤效应及免疫调控作用,以此增强雷帕霉素的抗肿瘤疗效。

## 五、展望

mTOR信号通路在多种肿瘤中均存在异常表达,虽然mTOR抑制剂在抗肿瘤治疗中的应用前景广阔,

但也产生了效率低、易复发和耐药等棘手的问题。与mTOR抑制剂单药治疗比较,联合其他药物治疗肿瘤有以下优点:①抑制不同细胞周期的肿瘤细胞,阻滞肿瘤的发展进程;②打破mTOR抑制剂的耐药机制,提高肿瘤细胞对药物的敏感度;③缩小mTOR抑制剂的局限性,扩大作用范围;④激活或者抑制不同的信号通路,诱导肿瘤细胞凋亡;⑤改变肿瘤微环境,直接或者间接地抑制肿瘤生长。另外,突变基因,表观修饰和肿瘤类型等因素,都与联合用药的疗效有着一定的关系。因此在mTOR抑制剂与其他药物联合的相关研究中,选择何种药物与mTOR抑制剂联合作用,如何制定合理的给药方案,减少单独使用mTOR抑制剂引起的不良反应,最大化发挥其抗肿瘤的效果,达到更加精准的靶向治疗,还有待于未来开展深入的研究予以进一步证实。

## 参考文献

- 1 Senga SS, Grose RP. Hallmarks of cancer – the new testament [J]. *Open Biol*, 2021, 11(1): 200358
- 2 孟侠, 杨智玲, 向睿, 等. 宫颈癌组织中Cripto-1、mTOR的表达及临床意义 [J]. *中国医师杂志*, 2020, 22(11): 1611-1614
- 3 宋魏, 崔云, 张建波, 等. 雷帕霉素对鼻咽癌肿瘤干细胞增殖的影响 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2019, 35(12): 1269-1271
- 4 Sun S, Rosenberg L, Wang X, et al. Activation of Akt and eIF4E survival pathways by rapamycin-mediated mammalian target of rapamycin inhibition [J]. *Cancer Res*, 2005, 65(16): 7052-7058
- 5 Revathidevi S, Munirajan AK. Akt in cancer: mediator and more [J]. *Semin Cancer Biol*, 2019, 59: 80-91
- 6 Baretic' D, Williams RL. PI3Ks – the solenoid nest where partners and kinases meet [J]. *Curr Opin Struct Biol*, 2014, 29: 134-142
- 7 Kim J, Guan KL. mTOR as a central hub of nutrient signalling and cell growth [J]. *Nat Cell Biol*, 2019, 21(1): 63-71
- 8 Alzahrani AS. PI3K/Akt/mTOR inhibitors in cancer: at the bench and bedside [J]. *Semin Cancer Biol*, 2019, 59: 125-132
- 9 Liu GY, Sabatini DM. mTOR at the nexus of nutrition, growth, ageing and disease [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2020, 21(4): 183-203
- 10 Brown EJ, Albers MW, Shin TB, et al. A mammalian protein targeted by G1-arresting rapamycin-receptor complex [J]. *Nature*, 1994, 369(6483): 756-758
- 11 Zu X, Ma X, Xie X, et al. 2, 6-DMBQ is a novel mTOR inhibitor that reduces gastric cancer growth in vitro and in vivo [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2020, 39(1): 107
- 12 Fujii T, Yajima R, Tatsuki H, et al. Anticancer effect of rapamycin on MCF-7 via downregulation of VEGF expression [J]. *In Vitro Cell Dev Biol Anim*, 2016, 52(1): 45-48
- 13 Yu WX, Lu C, Wang B, et al. Effects of rapamycin on osteosarcoma cell proliferation and apoptosis by inducing autophagy [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(2): 915-921

- 14 Vilar E, Perez - Garcia J, Tabernero J. Pushing the envelope in the mTOR pathway: the second generation of inhibitors [J]. *Mol Cancer Ther*, 2011, 10(3): 395 - 403
- 15 Guenzle J, Akasaka H, Joechle K, *et al*. Pharmacological inhibition of mTORC2 reduces migration and metastasis in melanoma [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 22(1): 30
- 16 Ferguson KT, Torr EE, Bernau K, *et al*. The novel mTOR complex 1/2 inhibitor P529 inhibits human lung myofibroblast differentiation [J]. *J Cell Biochem*, 2017, 118(8): 2241 - 2249
- 17 Zhang, Yan, Xu, *et al*. Molecular basis for class side effects associated with PI<sub>3</sub>K/AKT/mTOR pathway inhibitors [J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2019, 15(9): 767 - 774
- 18 Schneider TC, de WD, Links TP, *et al*. Everolimus in patients with advanced follicular - derived thyroid cancer: results of a phase II clinical trial [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2017, 102(2): 698 - 707
- 19 George DJ, Halabi S, Healy P, *et al*. Phase 2 clinical trial of TORC1 inhibition with everolimus in men with metastatic castration - resistant prostate cancer [J]. *Urol Oncol*, 2020, 38(3): 7915 - 7922
- 20 Kawada J, Ito Y, Iwata S, *et al*. mTOR inhibitors induce cell - cycle arrest and inhibit tumor growth in Epstein - Barr virus - associated T and natural killer cell lymphoma cells [J]. *Clin Cancer Res*, 2014, (21): 5412 - 5422
- 21 Gupta M, Ansell SM, Novak AJ, *et al*. Inhibition of histone deacetylase overcomes rapamycin - mediated resistance in diffuse large B - cell lymphoma by inhibiting Akt signaling through mTORC2 [J]. *Blood*, 2009, 114(14): 2926 - 2935
- 22 Carew JS, Kelly KR, Nawrocki ST. Mechanisms of mTOR inhibitor resistance in cancer therapy [J]. *Target Oncol*, 2011, 6(1): 17 - 27
- 23 Dong P, Hao F, Dai S, *et al*. Combination therapy Eve and Pac to induce apoptosis in cervical cancer cells by targeting PI<sub>3</sub>K/AKT/mTOR pathways [J]. *J Recept Signal Transduct Res*, 2018, 38(1): 83 - 88
- 24 Xu T, Liu P, Li Q, *et al*. Inhibitory effects of everolimus in combination with paclitaxel on adriamycin - resistant breast cancer cell line MDA - MB - 231 [J]. *Taiwan J Obstet Gynecol*, 2020, 59(6): 828 - 834
- 25 Christopoulos P, Engel - Riedel W, Grohé C, *et al*. Everolimus with paclitaxel and carboplatin as first - line treatment for metastatic large - cell neuroendocrine lung carcinoma: a multicenter phase II trial [J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(8): 1898 - 1902
- 26 Han TY, Ma B, Hu B, *et al*. Effects of rapamycin combined with cisplatin on tumor necrosis factor TNF -  $\alpha$  in MG - 63 cells [J]. *Cell Transplant*, 2020, 29: 63689720926153
- 27 Anand K, Patel T, Niravath P, *et al*. Targeting mTOR and DNA repair pathways in residual triple negative breast cancer post neoadjuvant chemotherapy [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 82
- 28 陆娟, 冯晨露, 赵旭林. SAMC 在体内环境下通过干预 MAPK 与 NF -  $\kappa$ B 信号通路发挥对乳腺癌的治疗作用 [J]. *实用癌症杂志*, 2020, 35(11): 1753 - 1757
- 29 Li S, Yang G, Zhu X, *et al*. Combination of rapamycin and garlic - derived S - allylmercaptocysteine induces colon cancer cell apoptosis and suppresses tumor growth in xenograft nude mice through autophagy/p62/Nrf2 pathway [J]. *Oncol Rep*, 2017, 38(3): 1637 - 1644
- 30 Rauf A, Imran M, Butt MS, *et al*. Resveratrol as an anti - cancer agent; a review [J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2018, 58(9): 1428 - 1447
- 31 Bian P, Hu W, Liu C, *et al*. Resveratrol potentiates the anti - tumor effects of rapamycin in papillary thyroid cancer: PI<sub>3</sub>K/AKT/mTOR pathway involved [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2020, 689: 108461
- 32 Ostman A, Hellberg C, Böhmer FD. Protein - tyrosine phosphatases and cancer [J]. *Nat Rev Cancer*, 2006, 6(4): 307 - 320
- 33 El Guerrab A, Bamdad M, Bignon YJ, *et al*. Co - targeting EGFR and mTOR with gefitinib and everolimus in triple - negative breast cancer cells [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 6367
- 34 Ozates NP, Soğutlu F, Lermingölu F, *et al*. Effects of rapamycin and AZD3463 combination on apoptosis, autophagy, and cell cycle for resistance control in breast cancer [J]. *Life Sci*, 2021, 264: 118643
- 35 Miklja Z, Yadav VN, Cartaxo RT, *et al*. Everolimus improves the efficacy of dasatinib in PDGFR $\alpha$  - driven glioma [J]. *J Clin Invest*, 2020, 130(10): 5313 - 5325
- 36 Nogova L, Mattonet C, Scheffler M, *et al*. Sorafenib and everolimus in patients with advanced solid tumors and KRAS - mutated NSCLC: a phase I trial with early pharmacodynamic FDG - PET assessment [J]. *Cancer Med*, 2020, 9(14): 4991 - 5007
- 37 Marinelli O, Romagnoli E, Maggi F, *et al*. Exploring treatment with Ribociclib alone or in sequence/combo with Everolimus in ER (+)HER2(-)Rb wild - type and knock - down in breast cancer cell lines [J]. *BMC Cancer*, 2020, 20(1): 1119
- 38 Bardia A, Modi S, Oliveira M, *et al*. Phase Ib dose - escalation/expansion trial of ribociclib in combination with everolimus and exemestane in postmenopausal women with HR(+), HER2(-) advanced breast cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(24): 6417 - 6428
- 39 Shiratori H, Kawai K, Hata K, *et al*. The combination of temsirolimus and chloroquine increases radiosensitivity in colorectal cancer cells [J]. *Oncol Rep*, 2019, 42(1): 377 - 385
- 40 Hsu SPC, Chen YC, Chiang HC, *et al*. Rapamycin and hydroxychloroquine combination alters macrophage polarization and sensitizes glioblastoma to immune checkpoint inhibitors [J]. *J Neurooncol*, 2020, 146(3): 417 - 426
- 41 Haas NB, Appleman LJ, Stein M, *et al*. Autophagy inhibition to augment mTOR inhibition: a phase I/II trial of everolimus and hydroxychloroquine in patients with previously treated renal cell carcinoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(7): 2080 - 2087
- 42 Werter IM, Huijts CM, Lougheed SM, *et al*. Metronomic cyclophosphamide attenuates mTOR - mediated expansion of regulatory T cells, but does not impact clinical outcome in patients with metastatic renal cell cancer treated with everolimus [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2019, 68(5): 787 - 798
- 43 罗力. 鞭毛素蛋白联合雷帕霉素对乳腺癌荷瘤小鼠肿瘤作用及机制初探 [D]. 贵阳: 贵州医科大学, 2018

(收稿日期: 2021 - 12 - 07)

(修回日期: 2022 - 01 - 06)