

PI3K/AKT/mTOR 信号通路抑制剂在宫颈癌治疗中的研究进展

张 献, 冯 欣*

首都医科大学附属北京妇产医院 药事部, 北京 100026

摘 要: 宫颈癌是女性常见恶性肿瘤之一。针对局部晚期及复发转移的宫颈癌患者尚未有令人满意的治疗手段, 因此探索和发展更有效的治疗方案具有重要的意义。PI3K/AKT/mTOR 信号通路在人类子宫颈癌细胞的增殖、分化和凋亡中具有重要的调节作用, 有望成为开发宫颈癌治疗药物的新型靶标。综述了近年来 PI3K/AKT/mTOR 信号通路的单一及双重靶点抑制剂针对宫颈癌的临床前及临床研究情况, 包括 PI3K 抑制剂 (wortmannin、LY294002、吡咯-3-甲醇)、AKT 抑制剂 (SC-66、MK-2206、木黄酮、冬凌草甲素和雷公藤)、mTOR 抑制剂 (替西罗莫司和依维莫司) 及双重靶点抑制剂 (GSK2126458、BEZ235、BGT226、PF04691502、GDC-0980 和 PKI-587) 等。

关键词: PI3K/AKT/mTOR 信号通路; 宫颈癌; 单一或双重靶点抑制剂

中图分类号: R984 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2018)05-1278-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.05.059

Research progress on inhibitors of PI3K/AKT/mTOR signaling pathway in treatment of cervical cancer

ZHANG Xian, FENG Xin

Department of Pharmacy, Beijing Obstetrics and Gynecology Hospital, Capital Medical University, Beijing 100026, China

Abstract: Cervical cancer is a common malignant tumor of women all over the world. There is no satisfactory treatment for cervical cancer patients with locally advanced and recurrent metastases. Therefore, it is of great significance to explore and develop more effective treatment protocols. The PI3K/AKT/mTOR signaling pathway plays an important regulatory role in the proliferation, differentiation, and apoptosis of human cervical cancer cells, and it is hopeful that it will become a new target for the development of therapeutic drugs for cervical cancer. Therefore, preclinical and clinical research on single and dual target inhibitors of cervical cancer on PI3K/AKT/mTOR signaling pathway in this pathway are reviewed in recent years. The inhibitors include PI3K inhibitors (wortmannin, LY294002, and indole-3-methanol), AKT inhibitors (SC-66, MK-2206, flavonoids, oridonin, and tripterygium wilfordii), mTOR inhibitors (CCI-779 and RAD-001), and dual inhibitors (GSK2126458, BEZ235, BGT226, PF04691502, GDC-0980, and PKI-587).

Key words: PI3K/AKT/mTOR signaling pathway; cervical cancer; single and dual target-based inhibitors

宫颈癌是常见妇科恶性肿瘤之一, 在女性中的发病率和死亡率仅次于乳腺癌^[1]。尽管手术和同步放化疗可以治愈 80%~95% 早期 (IA~IB₁ 期) 宫颈癌患者, 但针对局部晚期 (IB₂~IVA 期) 宫颈癌患者及复发转移的宫颈癌患者尚未有令人满意的治疗手段。由于传统化疗药物在延长晚期、复发宫颈癌患者的生存期和提高生活质量方面的效果不佳, 发展针对肿瘤信号转导通路的靶向药物成为近年来的

研究热点。磷脂肌醇 3-激酶 (PI3K) /蛋白激酶 B (AKT) /mTOR 信号通路控制着众多肿瘤发生发展中至关重要的细胞生物学过程, 包括细胞增殖、凋亡、转录、翻译、代谢、新生血管生成以及细胞周期的调控^[2]。研究表明该信号通路在人类子宫颈癌细胞的增殖、分化和凋亡中具有重要的调节作用, 被认为是充满前景的宫颈癌治疗靶点^[3-4]。

PI3K 是 RAS 信号通路的下调因子, 也是一种

收稿日期: 2018-04-13

基金项目: 首都医科大学附属北京妇产医院中青年学科骨干培养专项 (fcyy201608); 首都医科大学 2017 年基础-临床科研合作基金资助项目 (17JL38)

作者简介: 张 献, 女, 初级药师, 研究方向为抗肿瘤小分子抑制剂的新药研发。E-mail: zhangxian85@163.com

*通信作者 冯 欣, 主任药师, 研究方向为妇产科临床药理学。E-mail: fengxin1115@126.com

常见的参与受体信号转导系统的脂类激酶^[5], 在多种人类恶性肿瘤中呈现活化状态^[6-7]。激活的 PI3K 可以将膜脂磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸盐 (PtdIns[4,5]P₂) 转化成磷脂酰肌醇-3,4,5-三磷酸盐 (PtdIns[3,4,5]P₃)。丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶 AKT 和磷酸肌醇依赖性蛋白激酶 1 (PDK1) 通过直接与 PtdIns[3,4,5]P₃ 结合而被募集到 PI3K 的活性位点^[8], 与 PtdIns[3,4,5]P₃ 结合后促进了 PDK1 磷酸化 Akt 的过程^[9], 这一磷酸化过程促进了 AKT 的催化活性, 导致其他蛋白的磷酸化, 从而影响细胞周期、细胞增殖和抗凋亡过程。PI3K/AKT 信号通路的组成性激活与许多实体瘤中肿瘤细胞的增殖与存活相关^[10]。在宫颈癌中的基因分析发现 AKT1 基因在 14q32.33 区域的扩增^[11]。Bertelsen 等^[12]研究了 46 份宫颈肿瘤组织标本, 使用对丝氨酸 473-磷酸化 AKT 具有特异性的抗体对 PI3K/AKT 信号通路的活化状态进行免疫组织化学分析, 发现其中的 39 份肿瘤组织存在 AKT 的磷酸化, 进一步的 PIK3CA 基因扩增试验发现其中的 28 份组织存在 3 个或 3 个以上的 PIK3CA 基因拷贝, 以上实验结果在宫颈癌中存在 AKT 激酶的增强活化状态, 并且这种增强活化状态是与 PIK3CA 基因扩增相关的。mTOR 是 PI3K/AKT 信号通路下游的丝/苏氨酸蛋白激酶, 体外实验发现在宫颈癌中, mTOR 信号通路高表达, 对宫颈癌 HeLa 细胞采用 siRNA 沉默 mTOR 及采用雷帕霉素抑制其作用后, 可以抑制细胞生长^[13]。在 HPV 阳性宫颈鳞状细胞癌中, PI3K/AKT/mTOR 信号通路经常被激活^[14]。

研究表明宫颈癌中 PI3K/AKT/mTOR 信号通路存在异常激活现象, 因此该信号通路抑制剂可能对宫颈癌的治疗有效, 本文对 PI3K/AKT/mTOR 信号通路抑制剂在宫颈癌中的研究进展进行综述。

1 PI3K 抑制剂

已知的第 1 批具有专属性的 PI3K 抑制剂有天然存在的绳状青霉菌的代谢产物 wortmannin、黄酮类化合物槲皮素以及槲皮素的衍生物 LY294002^[15], 这些抑制剂作用于 PI3K 的 p110 催化亚基^[16], 与 ATP 竞争性结合底物^[17]。

1.1 wortmannin

wortmannin 是一种不可逆的 PI3K 抑制剂^[18], 能通过抑制 AKT 的活化促进一些细胞系的细胞凋亡过程。wortmannin 降低 ATM 蛋白和 DNA-依赖性蛋白激酶催化亚基 (DNA-PK) 的活性^[19], 使得肿瘤细胞放射增敏^[16]。另外, Zhang 等^[20]发现 wortmannin

能够通过抑制 PI3K/AKT 信号通路增强 roscovitine 诱导的细胞生长抑制作用, 包括 A549 细胞、HCT116 细胞和 HeLa 细胞。

1.2 槲皮素

槲皮素是一种天然存在的、广泛抑制蛋白激酶的黄酮类化合物。Zhang 等^[21]研究了槲皮素对人宫颈癌 HeLa 细胞的增殖、凋亡、黏附力、侵袭以及转移的影响, 结果表明槲皮素能够抑制 HeLa 细胞的增殖并诱导其细胞凋亡, 而且具有抑制 HeLa 细胞侵袭和转移的作用。黄丽琼等^[22]发现槲皮素能够抑制 HeLa 细胞的增殖, 并且通过钙离子依赖的线粒体凋亡途径诱发细胞死亡。另外, De 等^[23]发现, 槲皮素对小鼠子宫颈的肿瘤形成具有化学预防作用, 其能够阻止或逆转宫颈肿瘤的发生和发展。但是至今为止, 槲皮素还未进行临床试验。

1.3 LY294002

LY294002 是以槲皮素为原型设计而成, Prasad 等^[24]发现, 采用 LY294002 抑制 PI3K 能够降低 p-AKT1 的水平并激活转录因子 FOXO1, FOXO1 的激活能够诱导宫颈癌细胞系的凋亡, 阻止细胞增殖, 以及降低细胞的活性, 说明 PI3K/AKT 信号通路是宫颈癌治疗的潜在靶点。另外, Fuhrman 等^[25]研究了 LY294002 的放射增敏作用机制, 记录细胞生长曲线并分析 PI3K 下游效应蛋白的水平, 结果发现 LY294002 给药 12 h 即能显著增强放射增敏作用, 在放射同时给予 LY294002 的细胞中, 放射后的 48、72、96 h, PI3K 的下游效应蛋白 gammaH2AX 仍处于较高水平, DNA-PK 活性受到显著抑制, 说明 LY294002 通过抑制 HeLa 细胞双链 DNA 的断裂修复能力来提供有效的放射增敏作用。

1.4 吲哚-3-甲醇

植物化学成分吲哚-3-甲醇是具有抗肿瘤和雌激素作用的化合物, 被发现富含于十字花科蔬菜中, 如花椰菜和甘蓝。Jin 等^[26]发现吲哚-3-甲醇可以预防由高剂量的雌激素引起的小鼠宫颈肿瘤, 实验组小鼠在饮食中给予 2 mg/g 吲哚-3-甲醇, 对照组小鼠给予 0.125 mg/60 d 雌二醇, 结果对照组 25 只小鼠中有 19 只在 6 个月后患上了宫颈肿瘤, 而实验组的 24 只小鼠仅有 2 只患上肿瘤。目前已知, 吲哚-3-甲醇上调肿瘤抑制因子蛋白 PTEN, 使肿瘤细胞中的 AKT 失活。虽然吲哚-3-甲醇使 PTEN 表达上调的机制还不清楚, 但是 PTEN 经由吲哚-3-甲醇脱甲基^[27], 以及与 PTEN 表达调控相关联的转录因子

Egr-1 的表达上调都是潜在的机制^[28]。

Bell 等^[29]进行了口服吡啶-3-甲醇针对女性宫颈上皮内瘤变的临床试验,发现与安慰剂相比,使用吡啶-3-甲醇治疗的患者出现了具有统计学意义的肿瘤消退。另外,吡啶-3-甲醇已经在复发性呼吸道乳头状瘤病的辅助治疗中显示出有前景的效果^[30]。

2 AKT 抑制剂

PI3K/AKT/mTOR 通路被激活后,所产生的效应会随信号向下游的传导而增强,抑制 PI3K 会产生对这些效应的最大抑制效果,而抑制该信号通路的一些下游靶标,如 AKT,甚至更下游的靶标如 mTOR 等,会提供进一步的更加具有选择性的抑制效果^[31],虽然 AKT 在这一重要的促生存信号通路中具有中心作用,但目前只有较少单纯的 AKT 抑制剂被开发用于人类治疗^[32],Bilodeau 等^[33]开发了一系列萘啶及萘啶酮类 AKT1/2 双重变构抑制剂,MK-2206 是其中之一,MK-2206 作用于宫颈癌细胞株 C33A 能够导致 AKT 从细胞膜到细胞质的再分布^[34],针对实体瘤的 I 期临床试验结果表明 MK-2206 具有较好的效果^[35]。

Rashmi 等^[36]研究发现 AKT 抑制剂能够通过干扰 mTOR 信号通路从而促进宫颈癌细胞死亡,测试了两个变构 AKT 抑制剂(SC-66 和 MK-2206)对 C33A 细胞的作用,结果发现 SC-66 能够有效的抑制 C33A 细胞中的 AKT 和 mTOR 及其底物,并通过减少向细胞膜运输 Glut1 和 Glut4 而抑制葡萄糖的摄取,当 AKT 抑制剂和 2-脱氧葡萄糖合用时减弱细胞活性的作用得到增强,SC-66 和 MK-2206 通过一种非凋亡的机制减弱细胞活性,另外 SC-66 还能够减弱细胞迁移作用,AKT 抑制剂能有效的阻断 mTORC1/2、减少葡萄糖摄取、减弱糖酵解、减弱细胞活性,以上研究表明 AKT 抑制剂可能具有增强宫颈癌放化疗效果的作用。

木黄酮是在豆类植物中具有较高丰度的一种小分子化合物^[37]。Banerjee 等^[38]发现,与对照相比,木黄酮能够减少 AKT 蛋白的 Ser473 的磷酸化水平,从而剂量相关性的诱导 AKT 处于持续活化状态的细胞产生凋亡,木黄酮能够显著抑制 HeLa 细胞和 CaSki 细胞的增殖,这一作用可能是由 AKT 抑制产生的^[39],另外木黄酮能够对宫颈癌细胞 CaSki 和 ME180 产生辐射增敏作用^[40],木黄酮已在多个临床试验中被测试用于前列腺癌、乳腺癌和胰腺癌等肿瘤的治疗作用,但目前还没有木黄酮用于宫颈癌患

者治疗的相关报道。

另外两个天然产物也表现出 AKT 抑制活性,它们是从冬凌草中分离得到的冬凌草甲素^[41]和雷公藤的主要活性成分雷公藤内酯^[42],这两种天然产物均能够对 HeLa 细胞产生凋亡作用,同时伴随 AKT 磷酸化水平的减弱。

3 mTOR 抑制剂

mTOR 是 PI3K/AKT 信号通路的下游成分之一,mTOR 抑制剂雷帕霉素产生于吸水链霉菌,是 1975 年在拉帕努伊岛上发现的,最初被用于抗真菌剂^[43],近年来,已开发出雷帕霉素衍生物如替西罗莫司和依维莫司作为抗肿瘤药物^[17],这些小分子药物能够在细胞内与 FK506 结合蛋白-12 (FKBP-12) 形成复合物后被 mTOR 识别^[44]。

替西罗莫司是美国食品药品监督管理局(FDA)和欧盟药品评价管理局(EMA)批准的用于晚期肾细胞癌的注射用药物^[44-45],在很多其他肿瘤模型中也显示抗肿瘤活性^[46],在药物临床试验网站上注册的该药物的临床试验已有 100 多项,Temkin 等^[47]使用替西罗莫司联合拓扑替康在妇科肿瘤患者中进行了一项 I 期临床试验,招募了 15 名晚期或复发的妇科肿瘤患者,1 mg/m² 拓扑替康与 25 mg 替西罗莫司合用,其中 4 名未接受过放疗的患者对该疗法耐受,但是接受过放疗的患者对该疗法不耐受,表明该疗法对之前未接受过放疗的患者可能是安全的。

另 1 个雷帕霉素衍生物依维莫司也被 FDA 和 EMA 批准用于晚期肾细胞癌^[48],在临床前模型中,依维莫司能够与紫杉醇产生协同作用^[49]。一项名为 PHOENIX I 的 I 期临床试验研究了依维莫司联合顺铂+放射疗法用于局部晚期宫颈癌的治疗,招募了 13 名受试者,分为 2.5 (6 人)、5 (3 人)、10 mg (4 人) 3 个剂量组,其中 4 人未完成预定试验,2.5 mg 剂量组中 1 人发生 4 级急性肾衰竭,10 mg 剂量组中的 3 人出现剂量限制性毒性,试验结果确定最大耐受剂量为 5 mg/d,风险获益比支持进一步的研究^[50]。

4 PI3K/mTOR 双重抑制剂

针对 PI3K/AKT/mTOR 通路中的关键蛋白进行新药设计逐渐受到重视,而 PI3K/mTOR 双重抑制剂被证明是癌症治疗中更有效的策略。因为它既能抑制 PI3K 激酶同时又能作用于非 PI3K 依赖的靶点 mTOR,并且双重抑制剂能避免并联的 mTOR 负反馈环路,这些负反馈环路通常是导致选择性 mTOR 抑制剂活性不佳的原因^[51-54]。

BEZ235 是 Novartis 公司开发的 PI3K/mTOR 双重抑制剂, 最新的研究发现在人宫颈癌细胞中, 该分子有效地和特异性地阻断功能失调的 PI3K/mTOR 通路活化, 以时间和浓度相关性方式抑制细胞生长, 导致 G₁ 细胞周期停滞并诱导细胞凋亡。BEZ235 还通过抑制 PI3K/AKT/MMP-2 途径抑制 HeLa 细胞侵袭和转移^[48, 55-57]。Kang 等^[58]发现甲硫哒嗪, 一种抗精神失常药, 能够显著增强宫颈癌细胞的凋亡, 对其作用机制的研究发现甲硫哒嗪能够抑制 AKT 的磷酸化, 并磷酸化两个 mTOR 级联反应通路中的重要因子 4E-BP1 和 p70S6K, 这些结果表明甲硫哒嗪能够作用于 PI3K/AKT/mTOR/p70S6K 信号通路而抑制肿瘤细胞的生长。

还有一些 PI3K/mTOR 双靶点抑制剂虽然目前还没有治疗宫颈癌的报道, 但它们均已针对其他肿瘤开展了临床研究, 因此也可能是潜在的治疗宫颈癌的候选化合物, 如 GSK2126458^[59], 一个具有良好

活性与受体选择性的 PI3K/mTOR 双重抑制剂, 已经完成了 I 期开放标签、剂量递增研究, 基于安全性和耐受性、药动学、药效学和临床有效性的初步证据确定了它在治疗难治性实体瘤和淋巴瘤的剂量; BGT226 已进行了针对晚期乳腺癌和晚期实体瘤患者的 I/II 期临床试验^[60-61]; PF04691502 的 I 期开放标签剂量递增研究评估了其在成人晚期恶性实体瘤患者中的安全性、药动学和药效学^[62]; PKI-587 在子宫内膜癌、转移性结直肠癌、乳腺癌、卵巢癌和胶质母细胞瘤等适应症的 II 期临床试验也已完成^[63]。目前, 药物耐受性是 PI3K-mTOR 双重抑制剂的主要挑战之一, 也是这些抑制剂的研究和开发进展较缓慢的原因。尽管已经证实了对抗癌症显著的治疗效果, 但 PI3K/mTOR 靶向药物(如依维莫司)显示出较明显的药物毒性, 包括口腔炎、非感染性肺炎、皮疹、血糖升高和免疫抑制等。PI3K/mTOR 双重抑制剂的化学结构见图 1。

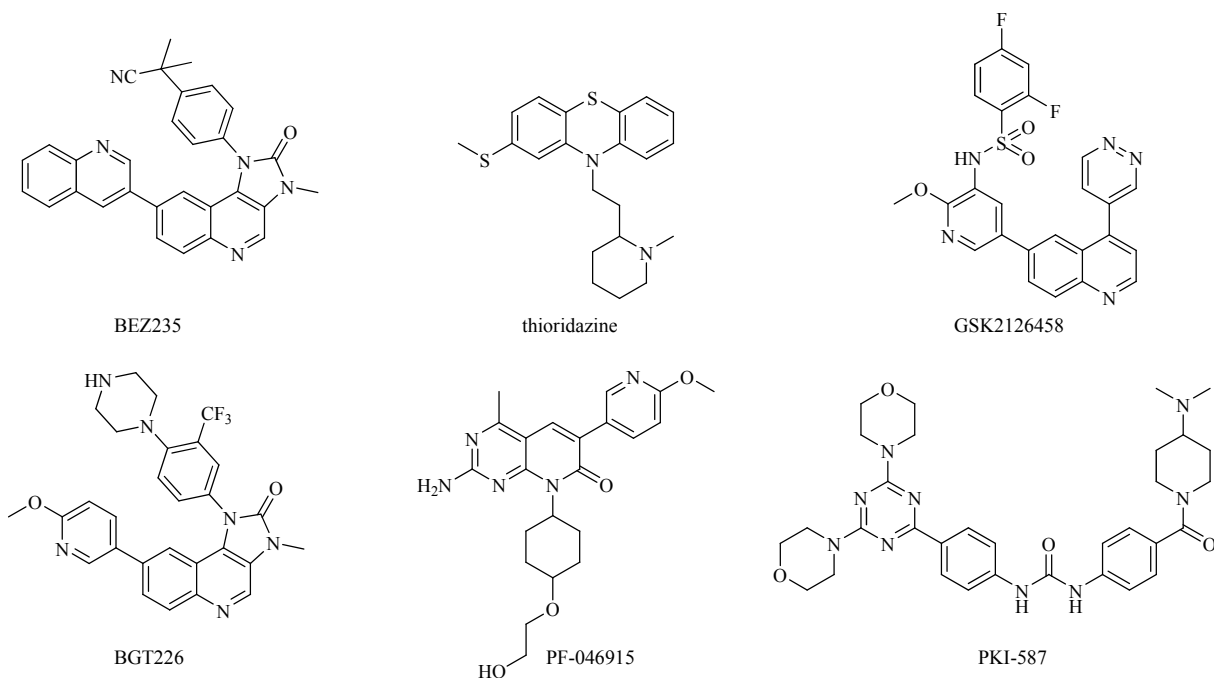


图 1 PI3K/mTOR 双重抑制剂的化学结构

Fig. 1 Chemical structures of PI3K/mTOR dual inhibitors

5 结语

PI3K/AKT/mTOR 信号通路在人类子宫颈癌细胞的增殖、分化和凋亡中具有重要调节作用, 其组成性活化与肿瘤发生及肿瘤侵袭转移的相关性, 提示该信号转导中的各因子有望成为抗宫颈癌的潜在靶点。目前研究者已对 PI3K 抑制剂如 wortmannin、

AKT 抑制剂如 MK-2206 和冬凌草甲素、mTOR 抑制剂依维莫司、PI3K/mTOR 双重抑制剂如 BEZ235 等对宫颈癌的作用进行了相关研究, 结果表明作用于 PI3K/AKT/mTOR 信号通路的抑制剂具有抑制宫颈癌细胞生长、促进细胞凋亡、增强宫颈癌细胞对放疗的敏感性等作用, 并且有一些抑制剂已在针对

宫颈癌的临床试验中表现出一定的效果,说明针对该信号通路的小分子靶向药物具有开发成为新型抗宫颈癌药物的潜力,但目前发现的具有抗宫颈癌活性的PI3K/AKT/mTOR信号通路抑制剂也有一些缺点,如其中大部分为天然产物,虽然活性较好,但有些天然产物作用靶点广泛,毒性较大,成药性较差,因此,设计开发选择性更好、成药性较好的新型抑制剂将是研究者未来努力的方向,如PI3K/mTOR双重抑制剂同时作用于PI3K和mTOR,理论上具有更好的活性和选择性,但目前针对宫颈癌治疗的研究还不多,因此是一个具有潜在价值的研究方向。相信随着研究的不断深入,人类子宫颈肿瘤的诊疗水平将会大大提高。

参考文献

- [1] Ronco G, Dillner J, Elfström K M, *et al.* Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials [J]. *Lancet*, 2014, 383(9916): 524-532.
- [2] 陈颖, 毕芳芳, 杨清. PI3K/AKT/mTOR信号通路抑制剂在卵巢癌治疗中的研究进展 [J]. *现代药物与临床*, 2018, 33(5): 1273-1277.
- [3] Bahrami A, Hasanzadeh M, Hassanian S M, *et al.* The potential value of the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway for assessing prognosis in cervical cancer and as a target for therapy [J]. *J Cell Biochem*, 2017, 118(2): 4163-4169.
- [4] Manzo-Merino J, Contreras-Paredes A, Vazquez-Ulloa E, *et al.* The role of signaling pathways in cervical cancer and molecular therapeutic targets [J]. *Arch Med Res*, 2014, 45(7): 525-539.
- [5] Park J K, Cho C H, Ramachandran S, *et al.* Augmentation of sodium butyrate-induced apoptosis by phosphatidylinositol 3-kinase inhibition in the human cervical cancer cell-line [J]. *Cancer Res Treat*, 2006, 38(2): 112-117.
- [6] Cantley L C. The phosphoinositide 3-kinase pathway [J]. *Science*, 2002, 296(5573): 1655-1657.
- [7] Vivanco I, Sawyers C L. The phosphatidylinositol 3-Kinase AKT pathway in human cancer [J]. *Nat Rev Cancer*, 2002, 2(7): 489-501.
- [8] Fresno Vara J A, Casado E, de Castro J, *et al.* PI3K/Akt signalling pathway and cancer [J]. *Cancer Treat Rev*, 2004, 30(2): 193-204.
- [9] Lawlor M A, Alessi D R. PKB/Akt: a key mediator of cell proliferation, survival and insulin responses? [J]. *J Cell Sci*, 2001, 114(Pt 16): 2903-2910.
- [10] Chen Y L, Law P Y, Loh H H. Inhibition of PI3K/Akt signaling: an emerging paradigm for targeted cancer therapy [J]. *Curr Med Chem Anticancer Agents*, 2005, 5(6): 575-589.
- [11] Narayan G, Bourdon V, Chaganti S, *et al.* Gene dosage alterations revealed by cDNA microarray analysis in cervical cancer: identification of candidate amplified and overexpressed genes [J]. *Genes Chromosomes Cancer*, 2007, 46(4): 373-384.
- [12] Bertelsen B I, Steine S J, Sandvei R, *et al.* Molecular analysis of the PI3K-AKT pathway in uterine cervical neoplasia: frequent PIK3CA amplification and AKT phosphorylation [J]. *Int J Cancer*, 2006, 118(8): 1877-1883.
- [13] Ji J, Zheng P S. Activation of mTOR signaling pathway contributes to survival of cervical cancer cells [J]. *Gynecol Oncol*, 2010, 117(1): 103-108.
- [14] Assad D X, Borges G A, Avelino S R, *et al.* Additive cytotoxic effects of radiation and mTOR inhibitors in a cervical cancer cell line [J]. *Pathol Res Pract*, 2018, 214(2): 259-262.
- [15] Gharbi S I, Zvelebil M J, Shuttleworth S J, *et al.* Exploring the specificity of the PI3K family inhibitor LY294002 [J]. *Biochem J*, 2007, 404(1): 15-21.
- [16] Lopiccolo J, Blumenthal G M, Bernstein W B, *et al.* Targeting the PI3K/Akt/mTOR pathway: effective combinations and clinical considerations [J]. *Drug Resist Updat*, 2008, 11(1/2): 32-50.
- [17] Walker E H, Pacold M E, Perisic O, *et al.* Structural determinants of phosphoinositide 3-kinase inhibition by wortmannin, LY294002, quercetin, myricetin, and staurosporine [J]. *Mol Cell*, 2000, 6(4): 909-919.
- [18] Powis G, Bonjouklian R, Berggren M M, *et al.* Wortmannin, a potent and selective inhibitor of phosphatidylinositol-3-kinase [J]. *Cancer Res*, 1994, 54(9): 2419-2423.
- [19] Arcaro A, Guerreiro A S. The phosphoinositide 3-kinase pathway in human cancer: genetic alterations and therapeutic implications [J]. *Curr Genomics*, 2007, 8(5): 271-306.
- [20] Zhang F, Zhang T, Jiang T, *et al.* Wortmannin potentiates roscovitine-induced growth inhibition in human solid tumor cells by repressing PI3K/Akt pathway [J]. *Cancer Lett*, 2009, 286(2): 232-239.
- [21] Zhang W, Zhang F. Effects of quercetin on proliferation, apoptosis, adhesion and migration, and invasion of HeLa cells [J]. *Eur J Gynaecol Oncol*, 2009, 30(1): 60-64.
- [22] 黄丽琼, 张蔚, 杨洋, 等. 槲皮素对子宫颈癌 HeLa 细胞的作用及其机制 [J]. *中华妇产科杂志*, 2009, 44(6): 436-439.
- [23] De S, Chakraborty J, Chakraborty R N, *et al.* Chemopreventive activity of quercetin during carcinogenesis in cervix uteri in mice [J]. *Phytother Res*, 2000, 14(5): 347-351.

- [24] Prasad S B, Yadav S S, Das M, *et al.* Down regulation of FOXO1 promotes cell proliferation in cervical cancer [J]. *J Cancer*, 2014, 5(8): 655-662.
- [25] Fuhrman C B, Kilgore J, Lacoursiere Y D, *et al.* Radiosensitization of cervical cancer cells via double-strand DNA break repair inhibition [J]. *Gynecol Oncol*, 2008, 110(1): 93-98.
- [26] Jin L, Qi M, Chen D Z, *et al.* Indole-3-carbinol prevents cervical cancer in human papilloma virus type 16 (HPV16) transgenic mice [J]. *Cancer Res*, 1999, 59(16): 3991-3997.
- [27] Qi M, Anderson A E, Chen D Z, *et al.* Indole-3-carbinol prevents PTEN loss in cervical cancer *in vivo* [J]. *Mol Med*, 2005, 11(1/12): 59-63.
- [28] Virolle T, Adamson E D, Baron V, *et al.* The Egr-1 transcription factor directly activates PTEN during irradiation-induced signalling [J]. *Nat Cell Biol*, 2001, 3(12): 1124-1128.
- [29] Bell M C, Crowley-Nowick P, Bradlow H L, *et al.* Placebo-controlled trial of indole-3-carbinol in the treatment of CIN [J]. *Gynecol Oncol*, 2000, 78(2): 123-129.
- [30] Higdon J V, Delage B, Williams D E, *et al.* Cruciferous vegetables and human cancer risk: epidemiologic evidence and mechanistic basis [J]. *Pharmacol Res*, 2007, 55(3): 224-236.
- [31] Powis G, Ihle N, Kirkpatrick D L. Practicalities of drugging the phosphatidylinositol-3-kinase/Akt cell survival signaling pathway [J]. *Clin Cancer Res*, 2006, 12(10): 2964-2966.
- [32] Bold R J, Muilenburg D J, Parsons C, *et al.* Targeted inhibition of AKT in pancreatic cancer [J]. *Curr Cancer Ther Rev*, 2009, 5(4): 288-295.
- [33] Bilodeau M T, Balitza A E, Hoffman J M, *et al.* Allosteric inhibitors of Akt1 and Akt2: a naphthyridinone with efficacy in an A2780 tumor xenograft model [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2008, 18(11): 3178-3182.
- [34] Cherrin C, Haskell K, Howell B, *et al.* An allosteric Akt inhibitor effectively blocks Akt signaling and tumor growth with only transient effects on glucose and insulin levels *in vivo* [J]. *Cancer Biol Ther*, 2010, 9(7): 493-503.
- [35] Tolcher A W, Yap T A, Fearon I, *et al.* A phase I study of MK-2206, an oral potent allosteric Akt inhibitor (Akti), in patients (pts) with advanced solid tumor (ST) [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(15_suppl): 3503.
- [36] Rashmi R, DeSelm C, Helms C, *et al.* AKT inhibitors promote cell death in cervical cancer through disruption of mTOR signaling and glucose uptake [J]. *PloS One*, 2014, 9(4): e92948.
- [37] Pavese J M, Farmer R L, Bergan R C. Inhibition of cancer cell invasion and metastasis by genistein [J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2010, 29(3): 465-482.
- [38] Banerjee S, Li Y, Wang Z, *et al.* Multi-targeted therapy of cancer by genistein [J]. *Cancer Lett*, 2008, 269(2): 226-242.
- [39] Kim S H, Kim S H, Lee S C, *et al.* Involvement of both extrinsic and intrinsic apoptotic pathways in apoptosis induced by genistein in human cervical cancer cells [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2009, 1171: 196-201.
- [40] Yashar C M, Spanos W J, Taylor D D, *et al.* Potentiation of the radiation effect with genistein in cervical cancer cells [J]. *Gynecol Oncol*, 2005, 99(1): 199-205.
- [41] Hu H Z, Yang Y B, Xu X D, *et al.* Oridonin induces apoptosis via PI3K/Akt pathway in cervical carcinoma HeLa cell line [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2007, 28(11): 1819-1826.
- [42] Yang J H, Luo S D, Wang Y S, *et al.* Triterpenes from *Tripterygium wilfordii* Hook [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2006, 8(5): 425-429.
- [43] Sehgal S N, Baker H, Vézina C. Rapamycin (AY-22,989), a new antifungal antibiotic-2-Fermentation, isolation and characterization [J]. *J Antibiot (Tokyo)*, 1975, 28(10): 727-732.
- [44] Yuan R R, Kay A, Berg W J, *et al.* Targeting tumorigenesis: development and use of mTOR inhibitors in cancer therapy [J]. *J Hematol Oncol*, 2009, 2: 45.
- [45] Faivre S, Decaens T, Raymond E. mTOR and cancer therapy: clinical development and novel prospects [M]. 12th ed. New York: Humana Press, 2010: 133-148.
- [46] Raymond E, Alexandre J, Faivre S, *et al.* Safety and pharmacokinetics of escalated doses of weekly intravenous infusion of CCI-779, a novel mTOR inhibitor, in patients with cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22(12): 2336-2347.
- [47] Temkin S M, Yamada S D, Fleming G F. A phase I study of weekly temsirolimus and topotecan in the treatment of advanced and/or recurrent gynecologic malignancies [J]. *Gynecol Oncol*, 2010, 117(3): 473-476.
- [48] Xie G, Wang Z, Chen Y, *et al.* Dual blocking of PI3K and mTOR signaling by NVP-BEZ235 inhibits proliferation in cervical carcinoma cells and enhances therapeutic response [J]. *Cancer Lett*, 2017, 388: 12-20.
- [49] Campone M, Levy V, Bourbouloux E, *et al.* Safety and pharmacokinetics of paclitaxel and the oral mTOR inhibitor everolimus in advanced solid tumours [J]. *Br J Cancer*, 2009, 100(2): 315-321.
- [50] de Melo A C, Grazziotin-Reisner R, Erlich F, *et al.* A phase I study of mTOR inhibitor everolimus in association with cisplatin and radiotherapy for the treatment of locally advanced cervix cancer: PHOENIX I [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2016, 78(1): 101-109.

- [51] Lv X, Ma X, Hu Y. Furthering the design and the discovery of small molecule ATP-competitive mTOR inhibitors as an effective cancer treatment [J]. *Expert Opin Drug Discov*, 2013, 8(8): 991-1012.
- [52] Carracedo A, Ma L, Teruya-Feldstein J, *et al.* Inhibition of mTORC1 leads to MAPK pathway activation through a PI3K-dependent feedback loop in human cancer [J]. *J Clin Invest*, 2008, 118(9): 3065-3074.
- [53] O'Reilly K E, Rojo F, She Q B, *et al.* mTOR inhibition induces upstream receptor tyrosine kinase signaling and activates Akt [J]. *Cancer Res*, 2006, 66(3): 1500-1508.
- [54] 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.
- [55] Zhou Y, Zhang G, Wang F, *et al.* Developing a novel dual PI3K-mTOR inhibitor from the prodrug of a metabolite [J]. *Onco Targets Ther*, 2017, 10: 5077-5087.
- [56] Maira S M, Stauffer F, Brueggen J, *et al.* Identification and characterization of NVP-BEZ235, a new orally available dual phosphatidylinositol 3-kinase/mammalian target of rapamycin inhibitor with potent *in vivo* antitumor activity [J]. *Mol Cancer Ther*, 2008, 7(7): 1851-1863.
- [57] Serra V, Markman B M, Eichhorn P, *et al.* NVP-BEZ235, a dual PI3K/mTOR inhibitor, prevents PI3K signaling and inhibits the growth of cancer cells with activating PI3K mutations [J]. *Cancer Res*, 2008, 68(19): 8022-8030.
- [58] Kang S, Dong S M, Kim B R, *et al.* Thioridazine induces apoptosis by targeting the PI3K/Akt/mTOR pathway in cervical and endometrial cancer cells [J]. *Apoptosis*, 2012, 17(9): 989-997.
- [59] Knight S D, Adams N D, Burgess J L, *et al.* Discovery of GSK2126458, a highly potent inhibitor of PI3K and the mammalian target of rapamycin [J]. *ACS Med Chem Lett*, 2010, 1(1): 39-43.
- [60] Glienke W, Maute L, Wicht J, *et al.* The dual PI3K/mTOR inhibitor NVP-BGT226 induces cell cycle arrest and regulates Survivin gene expression in human pancreatic cancer cell lines [J]. *Tumor Biol*, 2012, 33(3): 757-765.
- [61] Chang K Y, Tsai S Y, Wu C M, *et al.* Novel phosphoinositide 3-kinase/mTOR dual inhibitor, NVP-BGT226, displays potent growth-inhibitory activity against human head and neck cancer cells *in vitro* and *in vivo* [J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(22): 7116-7126.
- [62] Cheng H, Bagrodia S, Bailey S, *et al.* Discovery of the highly potent PI3K/mTOR dual inhibitor PF-04691502 through structure based drug design [J]. *Med Chem Commun*, 2010, 1(2): 139-144.
- [63] Venkatesan A M, Dehnhardt C M, Delos S E, *et al.* Bis (morpholino-1,3,5-triazine) derivatives: potent adenosine 5'-triphosphate competitive phosphatidylinositol-3-kinase/mammalian target of rapamycin inhibitors: discovery of compound 26 (PKI-587), a highly efficacious dual inhibitor [J]. *J Med Chem*, 2010, 53(6): 2636-2645.