

# 进展期非小细胞肺癌的内科治疗进展\*

王欣欣 综述, 陈正堂<sup>△</sup> 审校

(第三军医大学新桥医院全军肿瘤诊治研究所, 重庆 400037)

**关键词:** 癌, 非小细胞肺; 进展期; 药物疗法; 靶向治疗

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2012.31.037

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2012)31-3330-04

世界卫生组织(WHO)预测,到2025年,中国每年新增肺癌患者将达100万。肺癌将成为严重威胁中国居民生命健康的最大隐形“杀手”。非小细胞肺癌(NSCLC)约占所有肺癌的80%~85%。临床确诊的NSCLC多处于进展期(ⅢB、Ⅳ期),此类患者因癌细胞的血行播散及对放、化疗耐受,治疗颇为棘手,5年生存率不足5%。寻找积极有效的治疗新手段迫在眉睫。近年来,随着分子生物学和基因药理学的不断发展,各种新型化疗药物和靶向药物相继问世。如何合理应用这些药物,以循证医学的证据制订个体化的科学治疗方案,是提高疗效、延长生存期的关键。本文就进展期NSCLC内科治疗的若干进展进行综述。

## 1 一线治疗

对于70岁以下的Ⅳ期NSCLC患者,铂类与第3代细胞毒药物联合化疗是一线治疗的标准方案。目前,包括JMDB在内的许多临床试验研究了不同第3代细胞毒药物与铂类联合化疗的疗效,发现顺铂/培美曲塞(CP)方案治疗非鳞癌的疗效优于顺铂/吉西他滨(CG方案),其总生存期(OS),11.8个月 vs 10.4个月( $P=0.005$ )且血液学毒性发生率更低<sup>[1]</sup>。2010版《NCCN非小细胞肺癌临床实践指南》推荐采用CP方案一线治疗NSCLC,且明确指出CP方案不适用于鳞癌患者。在2010年的美国临床肿瘤学会(ASCO)年会上,一项Ⅲ期随机临床研究结果显示,与紫三醇(PC)联合卡铂相比,清蛋白结合紫三醇(nab-P)联合卡铂治疗Ⅳ期NSCLC的总缓解率(ORR)和安全性更高,且对于鳞癌患者,nab-P的ORR较PC提高67%<sup>[2]</sup>。可见,不同组织类型的NSCLC对各种细胞毒药物的反应性可能不同,临床应根据患者的病理诊断选取最适合化疗方案。

对于年龄在70岁以上且PS评分为0~2分的老年NSCLC患者,由于其对化疗的耐受性较低,过去主张采用单药化疗方案。然而,新近研究证实,与单药化疗相比,紫三醇/卡铂双药联合方案可显著提高OS和无进展生存期(PFS),有望成为该类患者新的治疗方案<sup>[3]</sup>。对于不能耐受铂类药物的患者,一些非铂药物的两药联合方案如吉西他滨加多西他赛方案也有不错的疗效<sup>[4]</sup>。

上述第3代细胞毒药物(如紫三醇、吉西他滨)的出现,虽较大程度地提高了Ⅳ期NSCLC的生存期和生存率,但近年来NSCLC的化疗已逐渐步入平台期,而分子靶向药物的出现为提高NSCLC疗效带来了新的希望。现已有不少临床试验比较了靶向药物与化疗药物在NSCLC一线治疗中的疗效。

Pirker等<sup>[5]</sup>研究入组1125例初治Ⅲ<sub>B</sub>/Ⅳ期NSCLC患者,给予顺铂/长春瑞滨(CV)方案或CV联合西妥昔单抗治疗,结果显示,联合西妥昔单抗治疗组OS为11.3个月,1年生

存率为47%,而化疗组分别为10.1个月和42%。该研究首次证实了一线化疗联合抗EGFR靶向治疗可明显延长NSCLC患者的OS。Sandler等<sup>[6]</sup>研究结果显示,与单纯紫杉醇/卡铂化疗相比,贝伐单抗联合紫杉醇/卡铂一线治疗非鳞型晚期NSCLC,患者客观缓解率(10% vs 27%, $P<0.01$ )显著提高,PFS显著延长(4.5个月 vs 6.4个月, $P<0.01$ ),但是严重出血危险(0.7% vs 4.4%, $P<0.01$ )增加。2010版《NCCN非小细胞肺癌临床实践指南》也建议采用贝伐单抗与紫杉醇/卡铂联合应用于一线治疗无出血史的晚期非鳞型NSCLC。

以上研究显示靶向药物联合化疗药物一线治疗NSCLC取得了较好的疗效,那么,对于不能耐受一线化疗的患者,是否可单独采用靶向药物作为一线治疗方案呢?其疗效又如何?

Mok等<sup>[7]</sup>研究结果显示,吉非替尼组的1年PFS率显著高于顺铂/紫三醇组(24.9% vs 6.7%, $P<0.05$ ),且对于EGFR突变的患者吉非替尼治疗的有效率明显高于化疗者(71.2% vs 47.3%),而EGFR野生型患者接受吉非替尼治疗有效率仅1.1%,低于化疗组的23.5%。此研究结果显示,吉非替尼一线治疗NSCLC较含铂双药化疗有效,且EGFR突变对吉非替尼一线治疗NSCLC疗效有较好的预测作用。

2010年ASCO年会上报道的TORCH研究结果显示,一线吉西他滨加顺铂/二线厄洛替尼方案组的PFS和OS均较一线厄洛替尼/二线吉西他滨加顺铂方案组长(5.7个月 vs 2.2个月, $P<0.05$ ;10.9个月 vs 7.7个月, $P<0.05$ ),厄洛替尼似乎应作为二线而不是一线使用<sup>[8]</sup>。但实际上,仔细分析可发现,TORCH的研究对象是白种人群,而白种人90%以上的人群是EGFR野生型患者,无论一线还是二线使用靶向药物,有效率均较低。因此,究竟一线还是二线使用靶向药物取决于EGFR的突变状态。对于野生型患者应一线化疗二线靶向治疗,而对于突变型患者则应一线靶向治疗二线化疗。最近更新的OPTIMAL研究数据也进一步证明,厄洛替尼一线治疗晚期EGFR突变的NSCLC患者较标准一线化疗能够显著延长PFS,而在分层分析中,不论年龄、性别、PS评分、疾病分期、组织学类型和吸烟状况,厄洛替尼组的PFS均显著获益,且接受厄洛替尼治疗的患者生活质量显著好于接受化疗者<sup>[9]</sup>。

## 2 维持治疗

进展期NSCLC一线化疗后是否应继续采用化疗药物或靶向药物进行维持治疗是当前肺癌治疗中又一颇具争议的问题。而在维持治疗中,是继续采用一线有效药物延缓肿瘤复发和进展,还是换用非交叉耐药的二线药物推迟肿瘤细胞耐药的发生更是争论的焦点。

一项研究表明,培美曲塞维持治疗疗效的Ⅲ期临床试验入组663例经过4个周期含铂化疗后无进展的Ⅲ<sub>B</sub>或Ⅳ期

NSCLC 患者,随机采用培美曲塞或安慰剂进行维持治疗。结果显示,培美曲塞组较安慰剂组 OS 显著延长(13.4 个月 vs 10.6 个月,  $P=0.012$ )。分层分析显示,在非鳞癌组中,培美曲塞 OS 显著延长(15.5 个月 vs 10.3 个月,  $P=0.002$ ),而鳞癌组培美曲塞与安慰剂组的 OS 比较差异无统计学意义<sup>[10]</sup>。据此,美国 FDA 已通过培美曲塞作为 4 个一线含铂双药化疗后无进展的局部进展或转移的 NSCLC 患者的维持治疗方案。Ciuleanu 等<sup>[11]</sup>研究结果也证实培美曲塞维持治疗可使患者 PFS 延长 65%,患者疾病进展或死亡风险降低 50%,且非鳞癌患者的可有更多的临床获益(OS,15.5 个月 vs 10.3 个月)。2010 年版《NCCN 非小细胞肺癌临床实践指南》更是明确指出针对非鳞癌患者培美曲塞可作为维持治疗方案(2B 类推荐)。而最新的一项研究发现培美曲塞组较安慰剂组的 PFS 显著延长(4.5 个月 vs 2.6 个月;HR:0.44,CI:0.36~0.55,  $P<0.01$ ),OS 也显著延长(15.5 个月 vs 10.3 个月;HR:0.70,CI:0.56~0.88,  $P=0.002$ )<sup>[12]</sup>。

关于单药化疗作为维持治疗的疗效,2010 的 ASCO 年会上,Belani 等<sup>[13]</sup>报道了一项比较一线吉西他滨加卡铂化疗后吉西他滨维持治疗对比最佳支持治疗的 III 期临床试验数据。结果显示,维持治疗组和最佳支持治疗组的中位 PFS 分别为 3.9 个月和 3.8 个月,中位 OS 分别为 8.0 个月和 9.3 个月( $P=0.84$ ,HR=0.97,95%CI:0.72~1.30)。可见,单药化疗维持治疗并非都能成功。晚期 NSCLC 维持治疗之辨,由于一线化疗后患者的 PS 状态较差,对于继续化疗的耐受也降低,那么作为安全性高、毒性及不良反应小的靶向药物是否能够替代化疗药物成为 NSCLC 新的维持治疗方案呢?新近一些研究提供了靶向药物维持治疗的临床疗效分析结果。

2009 年 ASCO 年会上,Miller 等<sup>[14]</sup>报道了一项关于厄洛替尼维持治疗的 III 期临床研究(ATLAS 研究),该研究纳入 768 例经 4 个周期贝伐单抗加化疗后疾病稳定的 III<sub>B</sub>/IV 期 NSCLC 患者,随机给予贝伐单抗加厄洛替尼或贝伐单抗加安慰剂治疗。结果显示,厄洛替尼组患者的 PFS 明显优于安慰剂组(4.8 个月 vs 3.7 个月,  $P=0.0012$ )。2010 年的 ASCO 年会上,Kabbinnar 等<sup>[15]</sup>报道了 ATLAS 最新的研究结果,厄洛替尼组患者的 OS 明显优于安慰剂组(15.9 个月 vs 13.9 个月,HR=0.90,95%CI:0.74~1.09,  $P=0.2686$ )。

意大利学者 Cappuzzo 等<sup>[16]</sup>的一项 III 期临床研究(SATURN 研究)显示,厄洛替尼维持治疗组所有的患者均有 PFS 获益;分层分析显示,EGFR 突变型患者使用厄洛替尼维持治疗较安慰剂组更能明显延长患者的 PFS(12.3 周 vs 11.2 周)。因此,选择优势人群进行靶向维持治疗是提高疗效的前提。

日本的 Takeda 等<sup>[17]</sup>研究比较了 6 周期含铂双药方案和 3 周期含铂双药方案加吉非替尼治疗进展期 NSCLC 的疗效。结果显示,吉非替尼治疗组 PFS 明显延长(HR=0.68;95%CI:0.57~0.80;  $P<0.001$ ),OS 比较差异无统计学意义(HR=0.86;95%CI:0.72~1.03;  $P=0.11$ ),而在亚组分析中,吉非替尼治疗组 OS 显著长于化疗组(HR=0.79;95%CI:0.65~0.98,  $P=0.03$ )。可见,吉非替尼作为维持治疗具有光明前景,尤其是对于腺癌患者。今年的 ASCO 大会报道的 INFORM 研究数据也显示吉非替尼较安慰剂更能延长 EGFR 突变患者的 PFS,且耐受性较好。

### 3 二线治疗

经一线治疗后疾病复发或进展的晚期 NSCLC 患者,需要进行二线治疗。常用的二线药物包括培美曲塞、多西他赛、厄洛替尼或吉非替尼。早期临床研究证实,多西他赛可延长患者

生存期,改善患者生活质量<sup>[18]</sup>,而培美曲塞的疗效与多西他赛类似,且不良反应较轻<sup>[19]</sup>。最近报道的一项 III 期临床试验比较了长春氟宁(vinflunine)和多西他赛二线治疗含铂化疗后 NSCLC 的疗效。研究入组 551 例患者,采用长春氟宁或多西他赛治疗直到病情进展或出现不能耐受的毒性反应。结果显示,两组的中位 PFS 均为 2.3 个月,中位 OS 分别为 6.2 个月和 7.2 个月(HR:0.973;95%CI:0.805~1.176),二者的疗效相当。此外,长春氟宁不良反应的发生率稍高于多西他赛,但这些反应都是较易处理的,因而研究者认为长春氟宁可作为 NSCLC 的又一种二线化疗药物<sup>[20]</sup>。

近年来,靶向药物作为 NSCLC 的二线治疗的研究也较多。ISEL 研究对吉非替尼治疗晚期 NSCLC 的疗效进行了评估,结果显示,吉非替尼可延长非吸烟、腺癌和亚裔患者的中位生存时间,其有效率也较安慰剂组高。随后,ISTANA 研究也比较了吉非替尼与多西他赛二线治疗进展期 NSCLC 的疗效。结果显示,吉非替尼组和多西他赛组的 6 个月 PFS 率分别为 32%和 13%(HR=0.729,  $P=0.0441$ )。尽管两组 OS 尚未达显著差异,但初步分析提示吉非替尼组有优于多西他赛组的趋势。安全性和耐受性方面,吉非替尼组 3/4 级不良事件或严重不良事件发生率均低于多西他赛组。2009 版的《NCCN 非小细胞肺癌临床实践指南》已将吉非替尼列为 IV 期 NSCLC 患者的二线治疗药物。而研究显示,厄洛替尼可有效延长晚期进展期 NSCLC 患者总生存期(6.7 个月 vs 4.7 个月,  $P=0.001$ ),且最近来自台湾的 5 家研究中心回顾性分析了厄洛替尼和吉非替尼治疗 NSCLC 的临床数据,结果显示,厄洛替尼组患者的 PFS 和 OS 均较吉非替尼组长(4.6 个月 vs 3.6 个月,  $P<0.05$ ;10.7 个月 vs 9.6 个月,  $P<0.05$ ),且腺癌患者获益更显著<sup>[21]</sup>。可见,厄洛替尼有望成为进展期肺腺癌患者优势二线治疗靶向药物。

ZEAL 研究是一项比较范德他尼联合培美曲塞用于晚期 NSCLC 二线治疗疗效的随机双盲 III 期临床研究<sup>[22]</sup>。研究入组 534 例患者,随机给予范德他尼联合培美曲塞或安慰剂联合培美曲塞治疗。结果显示,范德他尼联合培美曲塞组与安慰剂组相比,两者的 PFS 和 OS 差异均无统计学意义。但范德他尼联合培美曲塞组缓解率较高(19.1% vs 7.9%,  $P<0.01$ ),同时皮疹、腹泻、高血压的发生率也较高。而来自 ZODIAC 研究的最新结果显示,范德他尼联合多西他赛即可显著延长患者的 PFS(4.0 个月 vs 3.2 个月,  $P<0.01$ )<sup>[23]</sup>。

综合以上研究,考虑到疗效、耐受性以及治疗的方便性和性价比,在晚期 NSCLC 二线治疗中可优先选择靶向药物,然而昂贵的费用却让患者望而却步。但一项来自英国的厄洛替尼与多西他赛经济效益比较分析却显示,对于进展期 NSCLC 的二线治疗,与多西他赛相比,使用厄洛替尼可为患者节省约 226 英镑<sup>[24]</sup>。因此,从卫生经济学的角度来讲,分子靶向药物是进展期 NSCLC 二线治疗的明智选择。此外,一项随机双盲 III 期临床试验的数据显示,中国完全自主知识产权的小分子靶向药物埃克替尼作为晚期 NSCLC 二线用药的疗效与吉非替尼相当,且耐受性更好,价格实惠,势必成为国人晚期 NSCLC 二线治疗的首选药物<sup>[25]</sup>。

### 参考文献:

- [1] Fleeman N, Bagust A, McLeod C, et al. Pemetrexed for the first-line treatment of locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer [J]. Health Technol Assess, 2010, 14(1):47-53.

- [2] Socinski MA, Bondarenko IN, Karaseva NA, et al. Results of a randomized, phase III trial of nab-paclitaxel (nab-P) and carboplatin (C) compared with cremophor-based paclitaxel (P) and carboplatin as first-line therapy in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(18):2511-2514.
- [3] Quoix EA, Oster J, Westeel V, et al. Weekly paclitaxel combined with monthly carboplatin versus single-agent therapy in patients age 70 to 89: IFCT-0501 randomized phase III study in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(18):2546-2548.
- [4] Pujil JL, Breton JL, Gervais R, et al. Gemcitabine-docetaxel versus cisplatin-vinorelbine in advanced non-small cell lung cancer: a phase III study addressing the case for cisplatin [J]. *Ann Oncol*, 2005, 16(4):602-610.
- [5] Pirker R, Pereira JR, Szczesna A, et al. Cetuximab plus chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (FLEX): an open-label randomised phase III trial [J]. *Lancet*, 2009, 373(12):1525-1531.
- [6] Sandler A, Gray R, Perry MC, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2006, 355(24):2542-2550.
- [7] Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma [J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(10):947-957.
- [8] Gridelli C, Ciardiello F, Feld R, et al. International multicenter randomized phase III study of first-line erlotinib (E) followed by second-line cisplatin plus gemcitabine (CG) versus first-line CG followed by second-line E in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): The TORCH trial [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(15):1708-1712.
- [9] Zhou CC, Wu YL, Chen G, et al. Updated efficacy and quality-of-life (QoL) analyses in OPTIMAL, a phase III, randomized, open-label study of first-line erlotinib versus gemcitabine/carboplatin in patients with EGFR-activating mutation-positive (EGFR Act Mut<sup>+</sup>) advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(1):20-23.
- [10] Belani CP, Brodowicz T, Ciuleanu T, et al. Maintenance pemetrexed (Pem) plus best supportive care (BSC) versus placebo (Plac) plus BSC: A randomized phase III study in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(18):2657-2659.
- [11] Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C, et al. Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase 3 study [J]. *Lancet*, 2009, 374(9):1432-1440.
- [12] Greenhalgh J, McLeod C, Bagust A, et al. Pemetrexed for the maintenance treatment of locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer [J]. *Health Technol Assess*, 2010, 14(2):33-39.
- [13] Belani CP, Waterhouse DM, Ghazal H, et al. Phase III study of maintenance gemcitabine (G) and best supportive care (BSC) versus BSC, following standard combination therapy with gemcitabine-carboplatin (G-Cb) for patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(15):2026-2028.
- [14] Miller VA, O'Connor PG, Soh C, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III<sub>b</sub> trial (ATLAS) comparing bevacizumab (B) therapy with or without erlotinib (E) after completion of chemotherapy with B for first-line treatment of locally advanced, recurrent, or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(18):2532-2534.
- [15] Kabbinavar FF, Miller VA, Johnson BE, et al. Overall survival (OS) in ATLAS, a phase III<sub>b</sub> trial comparing bevacizumab (B) therapy with or without erlotinib (E) after completion of chemotherapy (chemo) with B for first-line treatment of locally advanced, recurrent, or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(15):2043-2045.
- [16] Cappuzzo F, Ciuleanu T, Stelmakh L, et al. Erlotinib as maintenance treatment in advanced non-small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 study [J]. *Lancet Oncol*, 2010, 11(6):521-529.
- [17] Takeda K, Hida T, Sato T, et al. Randomized phase III study of platinum-doublet chemotherapy followed by gefitinib compared with continued platinum-doublet chemotherapy in Japanese patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of a West Japan Thoracic Oncology Group Trial (WJTOG0203) [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(5):753-760.
- [18] Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy [J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22(9):1589-1597.
- [19] Weiss GJ, Langer C, Rosell R, et al. Elderly patients benefit from second-line cytotoxic chemotherapy: a subset analysis of a randomized phase III trial of pemetrexed compared with docetaxel in patients with previously treated advanced non-small cell lung cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(27):4405-4411.
- [20] Krzakowski M, Ramlau R, Jassem J, et al. Phase III trial comparing vinflunine with docetaxel in second-line advanced non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(13):2167-2173.
- [21] Rossi D, Dennetta D, Ugolini M, et al. Activity and safety of erlotinib as second- and third-line treatment in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer: a phase II trial [J]. *Target Oncol*, 2010, 5(4):231-235.
- [22] Fan WC, Yu CJ, Tsai CM, et al. Different efficacies of erlotinib and gefitinib in Taiwanese patients with advanced non-small cell lung cancer: a retrospective multicenter study [J]. *J Thorac Oncol*, 2011, 6(1):148-155.
- [23] Herbst RS, Sun Y, Eberhardt WE, et al. Vandetanib plus docetaxel versus docetaxel as second-line treatment for patients with advanced non-small-cell lung cancer (ZODIAC): a double-blind, randomised, phase 3 trial [J]. *Lancet*

Oncol, 2010, 31(4): 487-489.

[24] Lewis G, Peake M, Aultman, et al. Cost-effectiveness of erlotinib versus docetaxel for second-line treatment of advanced non-small cell lung cancer in the United Kingdom [J]. J Int Med Res, 2010, 38(1): 9-21.

[25] Sun Y, Shi Y, Zhang L, et al. A randomized, double-blind

phase III study of icotinib versus gefitinib in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) previously treated with chemotherapy (COGEN) [J]. J Clin Oncol, 2011, 29(1): 20-25.

(收稿日期: 2012-05-08 修回日期: 2012-08-23)

· 综 述 ·

## mTOR Complex1-S6K1 信号通路在 2 型糖尿病发生发展中的作用

张颖综述, 郝进<sup>△</sup>审校

(重庆医科大学附属第二医院皮肤科 400002)

**关键词:** 糖尿病, 2 型; mTOR Complex1-S6K1; 信号通路

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2012.31.038

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2012)31-3333-03

随着人们生活水平的提高, 全身代谢性疾病逐渐成为影响人类生活质量的主要疾病之一。在近年来的调查研究中发现, 糖尿病的发生率较过去 20 年间呈数倍增加, 尤其糖尿病并发症引起的死亡率较前大大提升。所以深入研究糖尿病的发生、发展机制成为目前治疗糖尿病的关键。mTOR 信号通路是雷帕霉素的靶分子, 是丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶, 在感受营养信号、调节细胞生长和增殖中起关键性的作用。mTOR Complex1-S6K1 信号通路可受如生长因子、激素、能量信号等多种因素的调节, 在糖尿病的发生、发展中起重要作用。本文将详细阐述 mTOR Complex1-S6K1 信号通路在糖尿病的发生发展中的作用机制。

### 1 mTOR Complex1-S6K1 信号通路

**1.1 mTOR 的功能、结构及组成** mTOR 是在哺乳动物中发现的一个高度保守的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶, 由 2 549 个氨基酸组成, 相对分子质量为  $290 \times 10^3$ , 属于 PIKK 超家族成员之一, 其作用与细胞调节, 增生调控和癌细胞新陈代谢有关。PIKK 家族成员羧基末端有丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶区域, 类似于磷脂酰肌醇 3 激酶和磷脂酰肌醇 4 激酶的催化域。在氨基末端存在有 20 多个 HEAT 串联重复序列。每一个 HEAT 基序都有大约 40 个氨基酸组成, 形成一个反向平行的  $\alpha$  环。在多蛋白复合物中, HEAT 可以介导蛋白质之间的相互作用。氨基端一侧 FRB 区域相对分子质量为  $11 \times 10^3$ , 是 FKBP12-雷帕霉素与 mTOR 结合区域, 此位点可以抑制雷帕霉素和 mTOR 之间的相互作用。雷帕霉素与 FKBP12 结合后可以中断蛋白质之间的相互作用从而抑制 mTOR 的功能<sup>[1]</sup>。氨基端一侧的 FAT 区域, 大约有 500 个氨基酸。FAT 区域仅在 PIKK 家族存在的情况下出现, 但其机制仍然不清楚。目前推测, 此区域功能可能类似于 HEAT 串联重复序列充当支架或蛋白质之间相互作用的区域。羧基末端包含一个大约 35 个氨基酸的短序列称为 FATC 区域。FATC 区域仅仅在与 FAT 区域相互作用的时候存在, 可能对 PIK 相关激酶的催化活性有重要作用<sup>[2]</sup>。在哺乳动物中, mTOR 以两种复合物的形式存在。

mTOR Complex1 包含 mTOR、Raptor、PRAS40、G $\beta$ L, 可以被雷帕霉素阻断, 细胞内的生长因子、营养物质、能量等因素可以通过调节下游靶蛋白(如 S6K1、4E-BP1 等)的活性, 影响蛋白质翻译、mRNA 生成、核糖体形成等代谢过程<sup>[3-5]</sup>。

mTOR Complex2 包含 mTOR、Rictor、mSin1 和 mLST8, 对雷帕霉素不敏感, 但可以磷酸化蛋白激酶 B(PKB/Akt), 两种复合物都受到有丝分裂原的刺激, 但仅有 mTOR Complex1 受到营养物质和能量摄入的控制<sup>[4-6]</sup>。

**1.2 S6K1 的功能及组成** S6K1 是 mTOR 信号通路下游的效应蛋白之一, 是一个属于 AGC 激酶家族的 Ser/Thr 激酶。它参与调节细胞生长、分化增殖以及蛋白质合成等过程。S6K1 的激活可以通过磷酸化 S6 核糖体蛋白促进细胞增殖及蛋白质合成<sup>[7]</sup>。

S6K1 包括两个亚型, 分别是 S6K1L 和 S6K1S, 前者主要存在于细胞核中, 后者主要存在于细胞质中, 在细胞中两者的调控方式相似。S6K1 的活性主要取决于其残基的功能, 其残基主要包括 T229、T389、S371。相关研究表明残基 T389 是雷帕霉素最敏感的结合位点, 并可直接调控 T389 的磷酸化, 同样也可以通过 3' 磷酸肌醇依赖的激酶(PDK1)介导 T229 的磷酸化<sup>[6]</sup>。

**1.3 mTOR Complex1-S6K1 信号通路活化的调控机制** mTOR Complex1-S6K1 信号通路受多种因素的调控, 氨基酸、葡萄糖等信号通过 Class III PI3K 通路激活 mTORC1, 胰岛素及生长因子等则通过 Class I PI3K/PKB 通路激活 mTORC1。mTORC1 通路激活使其下游分子 4E-BP1、S6 增加, 从而促进细胞生长及代谢<sup>[8-9]</sup>。

### 2 mTOR Complex1-S6K1 信号通路对糖尿病发生、发展的影响及机制

糖尿病是一组以慢性血葡萄糖水平增高为特征的代谢性疾病, 是由于胰岛素分泌和(或)作用缺陷所引起。2 型糖尿病的发病原因非常复杂, 除遗传因素外, 主要为营养过剩、能量积聚过多而引起的肥胖。在糖尿病发生发展过程中所出现的高血糖和脂代谢紊乱可进一步降低胰岛素敏感性并且损伤胰岛 B 细胞功能。上述所说的糖尿病发病特征均可活化 mTOR 信号通路。

**2.1 营养物质对 mTOR Complex1-S6K1 信号通路的激活作用** 胰岛素诱导经典 I PI3K-PKB 信号通路同样可以被其他生长因子激活, 比如表皮生长因子(EGF)、胰岛素样生长因子(IGF)和血小板衍生生长因子(PDGF)<sup>[10]</sup>。上述路径一旦被激活, PKB/Akt 能够介导许多特殊底物的磷酸化, 除了 caspase 9 和细胞死亡拮抗剂 BCL-2(BAD), 最终达到促存活反应<sup>[11]</sup>。