

## B细胞非霍奇金淋巴瘤中信号通路抑制剂的研究进展

江传和 王健民

**Advances of aberrant signaling pathways and related targeting drugs in B cell non-Hodgkin lymphoma** Jiang Chuanhe, Wang Jianmin

Corresponding author: Wang Jianmin, Institute of Hematology, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China. Email: jmwangch@139.com

目前B细胞非霍奇金淋巴瘤(B-NHL)已是一类高度可治愈的疾病,但仍有很多患者因治疗效果不佳或者无法耐受传统化疗的不良反应而最终死亡。因此,新方案尤其是药物研发,对于改善患者预后具有重大意义。本文主要就成熟B-NHL中常见的异常信号通路及相应抑制剂的研究进展进行综述。

### 一、BCR(B-cell receptor)信号途径

BCR信号在正常B细胞的发育与成熟中起着关键作用,其异常激活或表达在弥漫大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、边缘区淋巴瘤(MCL)、滤泡细胞淋巴瘤(FL)、慢性淋巴细胞白血病(CLL)、小淋巴细胞淋巴瘤(SLL)等多种B-NHL中均扮演着重要角色<sup>[1]</sup>。目前其靶向治疗的研究主要针对Syk(spleen tyrosine kinase)及BTK(Bruton's tyrosine kinase)——BCR信号通路中两种关键信号激酶。

1. Syk抑制剂:Syk介导BCR信号下游PI3K/Akt、NF- $\kappa$ B等通路的激活,Syk抑制剂可以选择性地减弱BCR信号,从而诱导多种依赖BCR信号的B-NHL细胞凋亡<sup>[2]</sup>。目前Syk抑制剂主要有FosD(R788)及GS9973。FosD可以有效抑制BCR信号,选择性干扰恶性B细胞的存活与增殖,对于正常B细胞无影响,适用于靶向治疗,是第一种应用于临床试验口服给药的Syk抑制剂<sup>[3]</sup>。FosD的II期临床试验入组68例复发B-NHL患者,总体反应率(ORR):DLBCL为22%(5/23),FL为10%(2/21),CLL/SLL为55%(6/11),MCL为11%(1/9),入组患者疾病无进展生存(PFS)中位时间为4.2个月;不良反应主要为腹泻、乏力、粒细胞及血小板减少,严重不良反应少见<sup>[4]</sup>。GS9973是新一代口服给药的选择性Syk抑制剂,应用于复发难治性CLL患者,II期临床试验结果显示入组的41例患者均有效,24周的PFS率为70.1%,中位PFS时间为13.8个月,治疗反应率为61%;29%的患者出现严重不良反应,最常见为呼吸困难、粒细胞缺乏发热、脱水

及可逆性的肝脏转氨酶升高<sup>[5]</sup>。

2. BTK抑制剂:BTK是Tec激酶家族一员,由上游Src激酶激活,诱导下游NF- $\kappa$ B、MAPK等信号途径的激活,在多种B-NHL中均存在异常表达<sup>[6]</sup>。目前最为成熟的BTK抑制剂为Ibrutinib(PCI-32765)。该药通过结合BTK,抑制其磷酸化,从而阻断BCR信号,降低B-NHL患者的肿瘤负荷,延长生存期<sup>[6]</sup>。目前已被美国FDA批准用于复发难治性CLL及MCL,以及伴有17p-的CLL患者的治疗<sup>[7]</sup>。研究发现Ibrutinib在CLL细胞中诱导凋亡高于正常B细胞,而不影响T细胞存活<sup>[6]</sup>;同时干扰依赖BCR及环境来源的细胞因子(包括可溶性因子CD40L、BAFF、IL-6、IL-4及TNF- $\alpha$ 、纤连蛋白以及基质细胞)促瘤细胞生长的作用,阻断二者介导的CLL细胞向其生存微环境(淋巴结、骨髓)的归巢<sup>[8]</sup>。在MCL细胞系(Mino或Jeko-1)中加入Ibrutinib,可以降低磷酸化BTK-Tyr(223)以及抗凋亡蛋白Bcl-2等的表达,从而抑制其生长,诱导凋亡<sup>[9]</sup>。II期临床试验给予111例复发难治性MCL患者Ibrutinib(560 mg/d)单药治疗,主要不良反应为轻中度腹泻、恶心、呕吐、乏力,3级及更严重的血液学不良反应少见,包括粒细胞减少(16%)、血小板减少(11%)以及贫血(10%);ORR为68%,其中完全缓解(CR)率21%,部分缓解(PR)率47%,同时治疗反应与是否接受过硼替佐米治疗无关,中位随访时间15.3个月,中位治疗反应持续时间为17.5个月,中位PFS时间为13.9个月,18个月时总生存(OS)率为58%,展示了良好的治疗效果<sup>[10]</sup>。在难治复发性DLBCL中进行的II期临床试验结果显示,Ibrutinib对于GCB型患者效果较差,对ABC型效果较好,前者ORR为5.6%,中位OS时间为3.35个月,后者ORR为40%,8%的患者达到CR,中位OS时间为9.26个月,因此对于难治复发性DLBCL的治疗也表现出较好的应用前景<sup>[11]</sup>。

### 二、NF- $\kappa$ B信号途径

B-NHL中NF- $\kappa$ B通路的研究集中于DLBCL与MCL。研究发现ABC型DLBCL中存在着NF- $\kappa$ B的持续活化,淋巴瘤细胞需要来源于该通路中CBM复合体(由CARD11、Bcl-10以及MALT1组成)的信号以维持生存<sup>[12-13]</sup>;MCL中亦存在NF- $\kappa$ B途径的异常表达,多数由BCR信号激活,少数依赖于蛋白激酶NIK<sup>[14]</sup>。NF- $\kappa$ B信号的传导起始于MALT1利用TCR/CD28共刺激信号募集TRAF6、Caspase-8、A20等重要信号分子至CBM复合体,其后E3连接酶TRAF6共价泛素化修饰MALT1,促进下游TAB2-TAK1及NEMO-IKK $\alpha$ / $\beta$ 蛋白激酶复合物的集合,从而诱导IKK的激活,后者磷酸化I $\kappa$ B蛋白,最终诱导NF- $\kappa$ B家族入核,启动转录<sup>[15]</sup>。当前NF- $\kappa$ B信号途径的靶向抑制剂主要针对MALT1、IKK复合

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2014.12.015

基金项目:国家自然科学基金(81270638)

作者单位:200433 上海,第二军医大学长海医院

通信作者:王健民, Email: jmwangch@139.com

体及I $\kappa$ B等关键调控分子。

1. MALT1抑制剂:如上所述, MALT1 (mucosa-associated lymphoid tissue protein 1)是抗原诱导激活的NF- $\kappa$ B信号通路中一个关键调控子。在ABC-DLBCL中,存在MALT1底物的持续蛋白水解,给予ABC-DLBCL细胞系MALT1蛋白酶抑制剂可以阻断A20与Bcl-10的裂解,降低NF- $\kappa$ B目标基因的表达,从而选择性诱导该细胞的生存阻滞与细胞凋亡<sup>[13]</sup>。目前在研的具有MALT1抑制效果的药物主要有Z-VRPR-FMK以及Phenothiazine衍生物两大类<sup>[12]</sup>:前者通过共价结合起不可逆抑制作用,然其药理性不佳,起效所需剂量大,不适于临床进一步研究;后者为一大类已在临床长久应用的安定镇静药,经过筛选, Mepazine、Thioridazine及Promazine三种化合物可以通过非共价结合,可逆性地抑制细胞内MALT1蛋白酶的裂解活性,在体外细胞培养及异种移植动物模型中均可以有效杀伤ABC-DLBCL细胞与此同时药代动力学显示口服给药即可达到有效浓度,适合开展进一步的临床研究来探讨其靶向治疗应用前景。

2. IKK抑制剂:IKK复合体由IKK $\alpha$ 、IKK $\beta$ 及NEMO组成,是标准型NF- $\kappa$ B激活的中心环节,由接触反应亚单位IKK $\alpha$ 、IKK $\beta$ 及泛素化结合的非接触反应调控亚单位——IKK $\gamma$ 或称为NF- $\kappa$ B必要调控子(NF- $\kappa$ B essential modulator, NEMO)组成<sup>[16]</sup>。IKK $\alpha$ 与IKK $\beta$ 均含有一个NEMO结合结构域(NBD),后者与NEMO的 $\alpha$ 螺旋相互作用。一旦激活,IKK复合体即可以磷酸化抑制性的I $\kappa$ B蛋白向下传递信号。动物模型中NBD多肽可抑制持续性激活的NF- $\kappa$ B,从而降低犬复发难治性DLBCL的肿瘤负荷<sup>[16]</sup>。新近发现, Withaferin A可以通过干扰标准NF- $\kappa$ B信号诱导的NEMO泛素化重组,显著抑制标准型与持续型的NF- $\kappa$ B活性,诱导特定淋巴瘤细胞系的凋亡<sup>[17]</sup>。另有研究发现在DLBCL中,给予BET蛋白(一种表观遗传调节家族分子,通过结合乙酰化的染色质从而促进依赖Pol-2的RNA转录)抑制剂JQ1可以通过降低IKK $\beta$ 的磷酸化,抑制下游NF- $\kappa$ B的信号传导,杀伤ABC-DLBCL细胞;同时JQ1与多种靶向BCR信号的药物具有协同效应,在异种移植小鼠体内与Ibrutinib表现出对于淋巴瘤细胞杀伤作用的叠加,而不伴有不良反应的累积<sup>[18]</sup>。

3. I $\kappa$ B抑制剂:I $\kappa$ B是NF- $\kappa$ B信号通路终末分子家族,其抑制剂可以从终末端阻断该通路的效应。研究发现ABC-DLBCL中存在I $\kappa$ B- $\zeta$ 的异常表达,其控制持续性NF- $\kappa$ B目标基因网络以及ABC-DLBCL细胞的生存,下调其表达可以选择性地杀伤ABC-DLBCL细胞<sup>[19]</sup>。针对I $\kappa$ B的抑制剂现有Bay 11-7085,不可逆地抑制I $\kappa$ B- $\alpha$ 磷酸化<sup>[20]</sup>。

### 三、PI3K/Akt/mTOR

该信号通路的异常表达见于多种B-NHL,针对该通路的抑制剂主要分为三大类,即分别抑制PI3K、Akt及mTOR信号。

1. PI3K抑制剂:与B-NHL相关的主要为IA型PI3K分子,该分子传导BCR及酪氨酸激酶受体的下游信号,维持细胞生存,促进其增殖<sup>[21]</sup>。IA型PI3K分子包含P110 $\alpha$ 、 $\beta$ 及 $\delta$ 三

种异构体<sup>[21]</sup>,其抑制剂研究较多为Idelalisib(GS-1101或CAL-101),该药通过抑制P110 $\delta$ 阻断BCR介导的PI3K激活而起作用<sup>[22]</sup>。II期临床试验入组125例耐利妥昔单抗和(或)烷化剂或治疗后6个月内复发的惰性NHL患者,给予Idelalisib 150 mg,每日2次治疗,入组患者含FL 72例,SLL 28例,MZL 15例,淋巴浆细胞白血血病(LPL)/华氏巨球蛋白血症(WM)10例;结果显示ORR为57%,CR率为6%,达到反应所需中位时间为1.9个月,治疗反应持续的中位时间为12.5个月,中位PFS时间为11个月;最常见的3度及以上不良反应为血细胞减少(27%)、AST升高(13%)、腹泻(13%)以及肺炎(7%)<sup>[23]</sup>。在另一项III期临床试验中,应用Idelalisib联合利妥昔单抗治疗220例复发CLL患者,ORR为81%,24周时PFS率为93%<sup>[24]</sup>。鉴于以上显著的治疗效果,2014年该药通过美国FDA及欧盟批准,联合利妥昔单抗应用于复发CLL,以及单药用于复发FL及SLL,同时通过欧盟批准作为伴有17p-和(或)TP53突变预后不佳、不适于化学免疫疗法CLL患者的一线方案<sup>[25]</sup>。

2. Akt抑制剂: Akt位于PI3K的下游, Akt抑制剂中目前已进入临床试验阶段的为Perifosine。体外实验证实其对CLL细胞系具有毒性作用, II期临床试验中应用于复发难治CLL患者,经过3个月的治疗,8例患者中6例疾病得以控制,1例PR,1例疾病进展,EFS与OS时间分别为3.9和9.7个月,不良反应主要影响血液系统、感染/发热、疼痛、胃肠道及组织毒性<sup>[26]</sup>。因此尽管Perifosine在体外对于CLL细胞具有毒性作用,但在体内更多的表现为对于疾病进展的控制。其他在研的Akt抑制剂尚有MK-2206、Nelfinavir等,这些抑制剂均在体外实验中表现出对于多种B细胞淋巴瘤细胞系的毒性杀伤作用<sup>[27]</sup>,但仍需要进一步的临床试验来验证其治疗潜能。

3. mTOR抑制剂:主要有Temsirolimus及Everolimus(RAD001)。在一项Temsirolimus III期临床试验中入组162例复发难治性MCL,随机分为3组:A组给予该药每周175 mg $\times$ 3周续以每周75 mg,B组予以该药每周175 mg $\times$ 3周续以每周25 mg,C组给予其他常用化疗方案;结果显示3组的中位PFS时间分别为4.8、3.4及1.9个月,A组ORR为22%,C组为2%;中位OS期A组为12.8个月,C组为9.7个月;3/4度不良反应为血小板、粒细胞降低、贫血以及哮喘<sup>[28]</sup>。2011年研究证实联合使用Temsirolimus与利妥昔单抗治疗复发难治性MCL可以改善患者预后:ORR为59.4%,CR率为18.8%,PR率为40.6%,利妥昔单抗敏感患者ORR为62.5%,利妥昔单抗耐药者ORR为52.4%<sup>[29]</sup>。Everolimus是另一种研究较多的mTOR抑制剂,体外实验中诱导细胞周期休眠,与利妥昔单抗具有协同作用; II期临床试验入组26例复发难治性DLBCL患者,给予该药10 mg/d $\times$ 28 d+利妥昔单抗每周1次 $\times$ 4周(第1个疗程,其后每4周1次),直至12个疗程或疾病进展;24例可评价患者的ORR为38%,3例CR,6例PR,有反应者反应持续的中位时间为8.1个月,随访12个月时,OS率为37%,同时与利妥昔单抗联合并不增加不良反应<sup>[30]</sup>。MCL中,该药亦展现出良好的治疗效果:入组36例复

发难治性MCL患者,给予该药10 mg/d×28 d×6个疗程或直到疾病进展,35例可评价患者ORR率为20%,其中2例CR,5例PR,49%的患者疾病稳定,中位随访时间6个月,总的中位PFS为5.5个月,接受6个或更多疗程的18例患者其PFS为17个月,其中3例获得持续性的完全分子学反应<sup>[31]</sup>。

#### 四、JAK-STAT信号通路

细胞因子或生长因子结合JAK分子膜表面的细胞因子受体,诱导其磷酸化,进而募集STAT蛋白并使其磷酸化激活,后者形成二聚体,转移入核,从而调控细胞增殖等多种生化过程<sup>[32]</sup>。JAK-STAT通路在多种B-NHL中异常表达:例如ALK阳性的大B细胞淋巴瘤中存在STAT3的激活<sup>[33]</sup>;接受RCHOP方案治疗的DLBCL患者中,STAT3的激活与疾病的预后不良相关<sup>[34]</sup>。目前已进入临床试验用于B-NHL的JAK-STAT通路抑制剂有Pacitinib(SB-1518),该药选择性抑制JAK2,影响其激活依赖性细胞系的增殖,同时通过抑制STAT信号,促进肿瘤细胞凋亡<sup>[35]</sup>;在I期临床试验中应用于复发霍奇金淋巴瘤及多种NHL,结果显示不良反应轻微,主要为胃肠道不适,血细胞下降少见,3例PR,15例疾病稳定,绝大多数患者治疗反应时间均持续超过2个月;13例疾病稳定的患者肿瘤负荷降低了4%~46%<sup>[36]</sup>。此外多项研究表明在B-NHL中存在着IL-10及其受体介导的JAK-STAT信号的异常表达:IL-10/IL-10R复合体上调JAK2信号,IL-10中和抗体可以抑制持续性及IL-10诱导的JAK2/STAT3通路的磷酸化,从而抑制磷酸化JAK2(p-JAK2)阳性DLBCL细胞系的生长,对于p-JAK2阴性的DLBCL细胞亦有一定作用<sup>[37]</sup>。在原发DLBCL中,21%存在IL-10RA基因的扩增,10%存在IL-10RB基因的扩增,所有接受IL-10R阻滞剂处理的ABC-DLBCL细胞系均表现出剂量依赖性的细胞死亡,而在GCB型中则呈现高低不同的敏感度,该杀伤作用依赖于STAT3抑制及一定程度的STAT1信号抑制<sup>[38]</sup>。因此在B-NHL中,靶向JAK-STAT通路的抑制包含直接作用于JAK,同时作用于IL-10及其受体的药物也显现出一定的临床应用前景。

以上研究结果表明,信号通路的异常在B-NHL发病中扮演着重要角色,小分子抑制剂具备十分广阔的应用前景。基础研究向临床应用转化的过程中,需要不断认知其对于正常细胞、组织的影响,避免严重不良反应的发生。此外,以下两点需要引起注意:

1. 在B-NHL的发病中,可能同时存在多条信号通路的异常。例如Hussain等<sup>[20]</sup>发现在原发性渗出性淋巴瘤中存在PI-3K/Akt与NF- $\kappa$ B的双通路异常;在难治性MCL中联合应用NF- $\kappa$ B与mTOR信号通路抑制剂体现出了协同效应,对于难治性病例体现出了一定效果<sup>[39]</sup>。这些研究表明在某些存在多条信号通路异常的B-NHL中联合应用多种信号通路抑制剂的必要性和有效性。

2. 机体信号通路复杂,关联性强,信号通路中某一分子受到抑制后可能反馈性地引起互补分子的激活,从而难以达到预期中的治疗效果。已有研究表明信号通路中多个关键分子的共抑制可以改善单一抑制剂耐药的窘境<sup>[21,40-42]</sup>。今后需要深入研究单一靶点抑制后信号通路中功能互补分子的

激活状况,从而开发出联合应用多位点抑制药物阻断互补途径的反馈激活等治疗策略,最终真正实现阻断某信号通路效应的治疗目标。

因此,尽管已有多种靶向药物在研发之中,但尚需要进行更为深入的机制研究以及更多、更大样本的临床试验来证明各种药物在患者中的实际疗效及其应用前景。

#### 参考文献

- [1] Bogusz AM, Baxter RH, Currie T, et al. Quantitative immunofluorescence reveals the signature of active B-cell receptor signaling in diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2012, 18(22): 6122-6135.
- [2] Chen L, Monti S, Juszczynski P, et al. SYK inhibition modulates distinct PI3K/AKT-dependent survival pathways and cholesterol biosynthesis in diffuse large B cell lymphomas [J]. *Cancer Cell*, 2013, 23(6): 826-838.
- [3] Suljagic M, Longo PG, Bennardo S, et al. The Syk inhibitor fostamatinib disodium (R788) inhibits tumor growth in the E $\mu$ -TCL1 transgenic mouse model of CLL by blocking antigen-dependent B-cell receptor signaling [J]. *Blood*, 2010, 116(23): 4894-4905.
- [4] Friedberg JW, Sharman J, Sweetenham J, et al. Inhibition of Syk with fostamatinib disodium has significant clinical activity in non-Hodgkin lymphoma and chronic lymphocytic leukemia [J]. *Blood*, 2010, 115(13): 2578-2585.
- [5] Sharman J, Hawkins M, Kolibaba K, et al. An open-label phase 2 trial of entospletinib (GS-9973), a selective spleen tyrosine kinase inhibitor, in chronic lymphocytic leukemia [J]. *Blood*, 2015, 125(15):2336-2343.
- [6] Herman SE, Gordon AL, Hertlein E, et al. Bruton tyrosine kinase represents a promising therapeutic target for treatment of chronic lymphocytic leukemia and is effectively targeted by PCI-32765 [J]. *Blood*, 2011, 117(23): 6287-6296.
- [7] Wang Y, Zhang LL, Champlin RE, et al. Targeting Bruton's tyrosine kinase with ibrutinib in B-cell malignancies [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2015, 97(5):455-468.
- [8] de Rooij MF, Kuil A, Geest CR, et al. The clinically active BTK inhibitor PCI-32765 targets B-cell receptor- and chemokine-controlled adhesion and migration in chronic lymphocytic leukemia [J]. *Blood*, 2012, 119(11): 2590-2594.
- [9] Cinar M, Hamedani F, Mo Z, et al. Bruton tyrosine kinase is commonly overexpressed in mantle cell lymphoma and its attenuation by Ibrutinib induces apoptosis [J]. *Leuk Res*, 2013, 37(10): 1271-1277.
- [10] Wang ML, Rule S, Martin P, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma [J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(6): 507-516.
- [11] Wilson WH, Gerecitano JF, Goy A, et al. The Bruton's tyrosine kinase (BTK) inhibitor, ibrutinib (PCI-32765), has preferential activity in the ABC subtype of relapsed/refractory de novo diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): interim results of a multicenter, open-label, phase 2 study [J]. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*, 2012, 120: 686.
- [12] Nagel D, Spranger S, Vincendeau M, et al. Pharmacologic inhibition of MALT1 protease by phenothiazines as a therapeutic approach for the treatment of aggressive ABC-DLBCL [J]. *Cancer Cell*, 2012, 22(6): 825-837.

- [13] Ferch U, Kloo B, Gewies A, et al. Inhibition of MALT1 protease activity is selectively toxic for activated B cell-like diffuse large B cell lymphoma cells [J]. *J Exp Med*, 2009, 206 (11): 2313-2320.
- [14] Rahal R, Frick M, Romero R, et al. Pharmacological and genomic profiling identifies NF- $\kappa$ B-targeted treatment strategies for mantle cell lymphoma [J]. *Nat Med*, 2014, 20 (1): 87-92.
- [15] Yang C, David L, Qiao Q, et al. The CBM signalosome: potential therapeutic target for aggressive lymphoma? [J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2014, 25 (2): 175-183.
- [16] Gaurnier-Hausser A, Patel R, Baldwin AS, et al. NEMO-binding domain peptide inhibits constitutive NF- $\kappa$ B activity and reduces tumor burden in a canine model of relapsed, refractory diffuse large B- cell lymphoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17 (14): 4661-4671.
- [17] Jackson SS, Oberley C, Hooper CP, et al. Withaferin A disrupts ubiquitin- based NEMO reorganization induced by canonical NF- $\kappa$ B signaling [J]. *Exp Cell Res*, 2015, 331 (1): 58-72.
- [18] Ceribelli M, Kelly PN, Shaffer AL, et al. Blockade of oncogenic I $\kappa$ B kinase activity in diffuse large B- cell lymphoma by bromodomain and extraterminal domain protein inhibitors [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111 (31): 11365-11370.
- [19] Nogai H, Wenzel SS, Hailfinger S, et al. I $\kappa$ B- $\zeta$  controls the constitutive NF- $\kappa$ B target gene network and survival of ABC DLBCL [J]. *Blood*, 2013, 122 (13): 2242-2250.
- [20] Hussain AR, Ahmed SO, Ahmed M, et al. Cross-talk between NF $\kappa$ B and the PI3- kinase/AKT pathway can be targeted in primary effusion lymphoma (PEL) cell lines for efficient apoptosis [J]. *PLoS One*, 2012, 7 (6): e39945.
- [21] Iyengar S, Clear A, Bödör C, et al. P110 $\alpha$ -mediated constitutive PI3K signaling limits the efficacy of p110 $\delta$ -selective inhibition in mantle cell lymphoma, particularly with multiple relapse [J]. *Blood*, 2013, 121 (12): 2274-2284.
- [22] Bodo J, Zhao X, Sharma A, et al. The phosphatidylinositol 3-kinases (PI3K) inhibitor GS-1101 synergistically potentiates histone deacetylase inhibitor- induced proliferation inhibition and apoptosis through the inactivation of PI3K and extracellular signal-regulated kinase pathways [J]. *Br J Haematol*, 2013, 163 (1): 72-80.
- [23] Gopal AK, Kahl BS, de Vos S, et al. PI3K $\delta$  inhibition by idelalisib in patients with relapsed indolent lymphoma [J]. *N Engl J Med*, 2014, 370 (11): 1008-1018.
- [24] Hewett YG, Uprety D, Shah BK. Idelalisib- a PI3K $\delta$  targeting agent for B- cell malignancies [J]. *J Onco Pharm Pract*, 2015, pii: 1078155215572933. DOI:10.1177/1078155215572933.
- [25] Yang Q, Modi P, Newcomb T, et al. Idelalisib: First-in-Class PI3K Delta Inhibitor for the Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia, Small Lymphocytic Leukemia, and Follicular Lymphoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21 (7): 1537-1542.
- [26] Friedman DR, Lanasa MC, Davis PH, et al. Perifosine treatment in chronic lymphocytic leukemia: results of a phase II clinical trial and in vitro studies [J]. *Leuk Lymphoma*, 2014, 55 (5): 1067-1075.
- [27] Petrich AM, Leshchenko V, Kuo PY, et al. Akt inhibitors MK-2206 and nelfinavir overcome mTOR inhibitor resistance in diffuse large B- cell lymphoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2012, 18 (9): 2534-2544.
- [28] Hess G, Herbrecht R, Romaguera J, et al. Phase III study to evaluate temsirolimus compared with investigator's choice therapy for the treatment of relapsed or refractory mantle cell lymphoma [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27 (23): 3822-3829.
- [29] Ansell SM, Tang H, Kurtin PJ, et al. Temsirolimus and rituximab in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma: a phase 2 study [J]. *Lancet Oncol*, 2011, 12 (4): 361-368.
- [30] Barnes JA, Jacobsen E, Feng Y, et al. Everolimus in combination with rituximab induces complete responses in heavily pretreated diffuse large B- cell lymphoma [J]. *Haematologica*, 2013, 98 (4): 615-619.
- [31] Renner C, Zinzani PL, Gressin R, et al. A multicenter phase II trial (SAKK 36/06) of single-agent everolimus (RAD001) in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma [J]. *Haematologica*, 2012, 97 (7): 1085-1091.
- [32] Hatzimichael E, Tsolas E, Briassoulis E. Profile of pacritinib and its potential in the treatment of hematologic disorders [J]. *J Blood Med*, 2014, 5: 143-152.
- [33] d'Amore ES, Visco C, Menin A, et al. STAT3 pathway is activated in ALK-positive large B- cell lymphoma carrying SQSTM1- ALK rearrangement and provides a possible therapeutic target [J]. *Am J Surg Pathol*, 2013, 37 (5): 780-786.
- [34] Huang X, Meng B, Iqbal J, et al. Activation of the STAT3 signaling pathway is associated with poor survival in diffuse large B- cell lymphoma treated with R-CHOP [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31 (36): 4520-4528.
- [35] Derenzini E, Younes A. Targeting the JAK-STAT pathway in lymphoma: a focus on pacritinib [J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2013, 22 (6): 775-785.
- [36] Younes A, Romaguera J, Fanale M, et al. Phase I study of a novel oral Janus kinase 2 inhibitor, SB1518, in patients with relapsed lymphoma: evidence of clinical and biologic activity in multiple lymphoma subtypes [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30 (33): 4161-4167.
- [37] Gupta M, Han JJ, Stenson M, et al. Elevated serum IL-10 levels in diffuse large B- cell lymphoma: a mechanism of aberrant JAK2 activation [J]. *Blood*, 2012, 119 (12): 2844-2853.
- [38] Béguelin W, Sawh S, Chambwe N, et al. IL10 receptor is a novel therapeutic target in DLBCLs [J]. *Leukemia*, 2015, 29 (8): 1684-1694.
- [39] Chaturvedi NK, Rajule RN, Shukla A, et al. Novel treatment for mantle cell lymphoma including therapy- resistant tumor by NF- $\kappa$ B and mTOR dual- targeting approach [J]. *Mol Cancer Ther*, 2013, 12 (10): 2006-2017.
- [40] Zhang C, Yang N, Yang CH, et al. S9, a novel anticancer agent, exerts its anti- proliferative activity by interfering with both PI3K- Akt- mTOR signaling and microtubule cytoskeleton [J]. *PLoS One*, 2009, 4 (3): e4881.
- [41] Zang C, Eucker J, Liu H, et al. Inhibition of pan-class I phosphatidylinositol- 3- kinase by NVP- BKM120 effectively blocks proliferation and induces cell death in diffuse large B- cell lymphoma [J]. *Leuk Lymphoma*, 2014, 55 (2): 425-434.
- [42] Müller A, Zang C, Chumduri C, et al. Concurrent inhibition of PI3K and mTORC1/mTORC2 overcomes resistance to rapamycin induced apoptosis by down-regulation of Mcl-1 in mantle cell lymphoma [J]. *Int J Cancer*, 2013, 133 (8): 1813-1824.

(收稿日期:2015-04-20)

(本文编辑:董文革)