

PI3K δ 抑制剂在 B 细胞淋巴瘤中的应用情况

郑范丽, 郑亚楠, 黄莉莉, 沈晨君, 卢君, 应佳家, 楼斯悦^{*}(浙江中医药大学中医药科学院, 杭州 310053)

摘要: PI3K/AKT/mTOR 信号通路在细胞的增殖、存活、分化、运动和胞内运输等生物功能中发挥了至关重要的作用。PI3K δ 作为 PI3K 的一个亚型, 在 B 淋巴细胞中高表达并参与了 B 细胞淋巴瘤的恶性进展。因此, 开发以 PI3K δ 为靶点的抑制剂已成为抗 B 细胞淋巴瘤研究领域的热点。目前, 已有多款 PI3K δ 抑制剂被 FDA 批准用于 B 细胞淋巴瘤的治疗, 各具特点, 但在临床上也存在着不同程度的不良反应。由于 B 细胞淋巴瘤发病机制的复杂性及多样性, 单靶点的 PI3K δ 抑制剂疗效往往有限, 且易产生耐药性, 常需联合化疗或其他靶向药物以提升疗效。PI3K δ 抑制剂的未来发展趋势是开发高效低毒的新型抑制剂, 或者探索与化疗、放疗及靶向药物等联合运用以达到更好的抗肿瘤效果同时减少不良反应的治疗方案。本文针对已上市和尚处于临床研究阶段的 PI3K δ 抑制剂进行综述, 重点围绕其作用特点、不良反应及联合用药方案。

关键词: PI3K δ 抑制剂; B 细胞淋巴瘤; 联合用药; 不良反应

中图分类号: R966 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2024)06-0847-11

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.20224134

引用本文: 郑范丽, 郑亚楠, 黄莉莉, 等. PI3K δ 抑制剂在 B 细胞淋巴瘤中的应用情况[J]. 中国现代应用药学, 2024, 41(6): 847-857.

Application Situation on PI3K δ Inhibitors in B-cell Lymphoma

ZHENG Fanli, ZHENG Yanan, HUANG Lili, SHEN Chenjun, LU Jun, YING Jiajia, LOU Siyue^{*}(Academy of Chinese Medical Sciences, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China)

ABSTRACT: PI3K/AKT/mTOR signaling pathway plays a crucial role in cell proliferation, survival, differentiation, motility and intracellular transport. PI3K δ , an isoform of PI3K, is highly expressed in B lymphocytes and is involved in the malignant progression of B-cell lymphoma. Thus, PI3K δ has emerged as an attractive target for the development of anti-B-cell lymphoma drugs. Currently, there are several PI3K δ inhibitors approved by the FDA for the treatment of B-cell lymphoma, each with its own characteristics, but also with varying degrees of adverse effects in clinical practice. Due to the complexity and diversity of the pathogenesis of B-cell lymphoma, single-target PI3K δ inhibitors often have limited efficacy and are prone to drug resistance, and need to be combined with chemotherapy or other targeted drugs to enhance their efficacy. The future trend is to design novel inhibitors with higher efficacy and lower toxicity or to develop novel combination regimens with other chemotherapy, radiotherapy, and target drugs to acquire better anti-tumor effects with reduced adverse effects. This review summarizes the PI3K δ inhibitors that have been approved for the treatment of B-cell lymphoma or are still in clinical trials, mainly focusing on their characteristics, adverse effects and combination regimens.

KEYWORDS: PI3K δ inhibitor; B-cell lymphoma; drug combination; adverse reactions

恶性淋巴瘤是世界水平发病率较高的十大肿瘤之一, 在血液肿瘤中的发病率位列第一, 其具有亚型众多, 异质性较高的特点^[1]。按照 B 细胞淋巴瘤 (B-cell lymphoma, BCL) 的病理类型, 医学上将其大致分为非霍奇金淋巴瘤 (non-hodgkin lymphoma, NHL) 和霍奇金淋巴瘤 (hodgkin lymphoma, HL) 2 种类型。其中, HL 约占 BCL 发病率的 30%; NHL 约占 BCL 的 70%。弥漫大 B 细胞淋巴瘤 (diffuse large B-cell lymphoma,

DLBCL)、滤泡型淋巴瘤 (follicular lymphoma, FL)、黏膜相关淋巴组织淋巴瘤、小淋巴细胞淋巴瘤 (small lymphocytic lymphoma, SLL)/慢性淋巴细胞白血病 (chronic lymphocytic leukemia, CLL) 和套细胞淋巴瘤 (mantle cell lymphoma, MCL) 是 5 种最为常见的 B 细胞 NHL 亚型, 占 NHL 的 3/4。目前临床上针对 BCL 主要采取的是以放疗、化疗及手术为主的治疗手段。R-CHOP 化疗 (包括环磷酰胺、多柔比星、长春新碱和泼尼松龙) 是

基金项目: 浙江中医药大学自然科学青年探索项目 (2022JKZKTS12)

作者简介: 郑范丽, 女, 硕士生 E-mail: zhengfanli2022@163.com

^{*}通信作者: 楼斯悦, 女, 博士, 副教授

E-mail:

lsy@zcmu.edu.cn

中国现代应用药学 2024 年 3 月第 41 卷第 6 期

Chin J Mod Appl Pharm, 2024 March, Vol.41, No.6

· 847 ·

DLBCL 及 FL 等淋巴瘤的一线标准治疗方案^[2],但依旧有 1/3 的患者存在耐药性、难治性及复发等问题^[3],并且老年患者在 R-CHOP 治疗后常出现心脏及血液毒性^[4]。手术治疗主要是造血干细胞移植术,但存在较多且严重的并发症,如移植后淋巴增生性疾病^[5]、巨细胞病毒感染^[6]及急性肺功能障碍^[7]等。近几年,嵌合抗原受体 T 细胞疗法在 BCL 中的疗效引人注目,但在临床试验中观察到患者出现了细胞因子释放综合征^[8],若不及时处理,很有可能危及生命。目前已上市的嵌合抗原受体 T 细胞价格昂贵,若不能作为志愿者参与临床试验治疗,百万元的治疗费用可令大部分患者望而却步。随着对 BCL 分子机制研究的不断深入了解,靶向抗肿瘤药物已经成为药物研发的重中之重。相对于其他疗法而言,靶向抗肿瘤药物不仅具有高效、不良反应少和治疗费用低等优点^[9],而且可特异性靶向肿瘤组织且不影响肿瘤周围的正常组织细胞。

PI3K/AKT/mTOR 信号通路在细胞的增殖、存活、分化、凋亡、运动和胞内运输等生物学功能中发挥了至关重要的作用,与正常淋巴细胞的发育和功能高度相关^[10]。但是,该信号通路的过度

激活会促进正常淋巴细胞的恶性转化,目前已有较多文献报道 PI3K/AKT/mTOR 信号通路在 BCL 中处于失调状态^[11]。因此,开发靶向该通路的激酶抑制剂可为临床上治疗 BCL 提供新的解决方案。

1 PI3K/AKT/mTOR 信号通路与 BCL 的关系

磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K) 是一个具有调节多种生物学功能的脂质激酶。PI3K 与被磷酸化的酪氨酸残基缔合,激活自身的催化亚基 p110,将磷脂酰肌醇-4,5-双磷酸酯转化为磷脂酰肌醇-3,4,5-三磷酸酯 (PIP3)^[12]。随后,PIP3 在质膜上募集 AKT,使其苏氨酸 308 位点 (Ser308) 被 PDK1 磷酸化,丝氨酸 473 位点 (Thr473) 被 mTORC2 磷酸化,完全活化的 AKT 可以磷酸化下游多个蛋白,从而发挥抑制凋亡、促进代谢或增殖等促细胞生存作用^[13],见图 1。PI3K 基因的突变或异常扩增均会导致 PI3K/AKT/mTOR 信号通路的异常激活,进而促进肿瘤的发生发展^[14]。

PI3K 根据其结构和底物特异性分为 3 个主要类别 (I、II 和 III 类),其中研究最广泛的是 I 类 PI3K。I 类 PI3K 可进一步分为 IA 和 IB 两类,

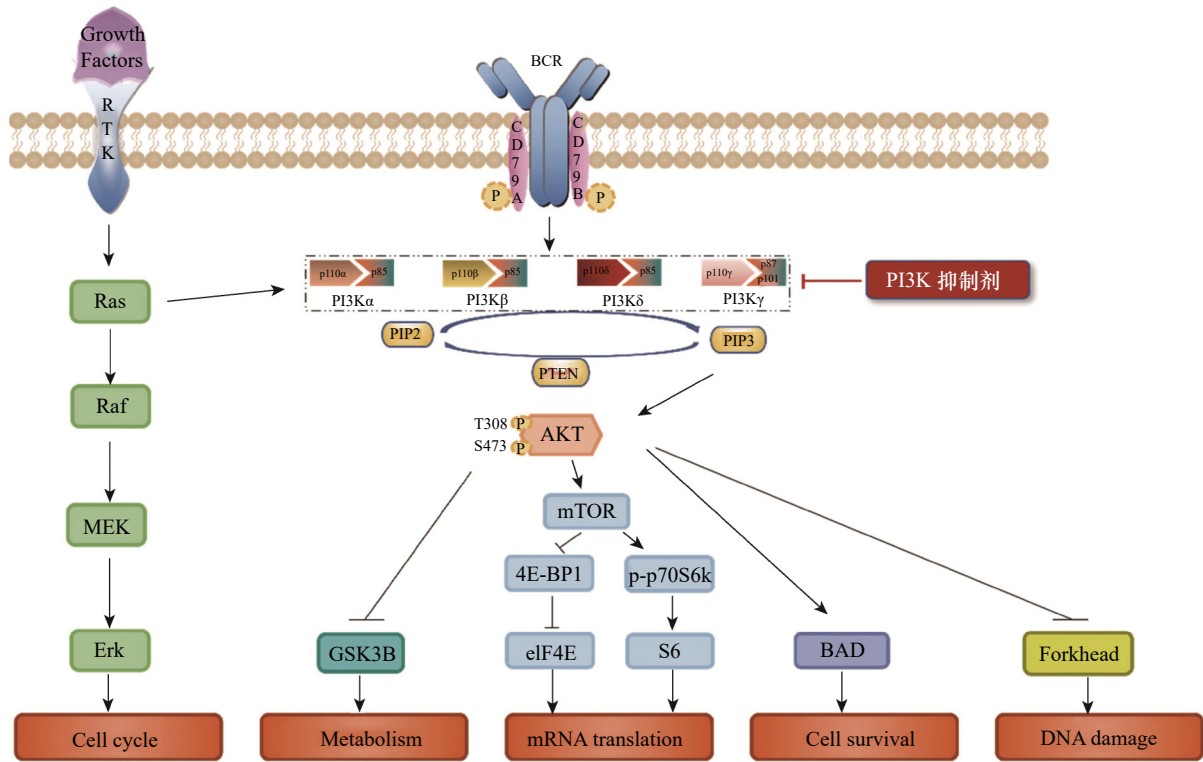


图 1 PI3K/AKT/mTOR 信号通路的作用机制

Fig. 1 Mechanism of action of PI3K/AKT/mTOR signaling pathway

IA类PI3K是由p110催化亚基(p110 α 、p110 β 或p110 δ)和p85调节亚基组成的异二聚体;IB类PI3K是由p110 γ 催化亚基和p101或p87调节亚基组成^[15]。不同于PI3K α 和PI3K β 的普遍表达,PI3K γ 和PI3K δ 的表达主要局限于免疫细胞,并且它们的表达水平会根据细胞类型、激活状态和微环境的不同而有所差异^[16]。PI3K δ 在T细胞和B细胞的发育和活化过程中很重要,PI3K δ 的功能增益(gain of function, GOF)突变会导致B细胞和T细胞的一系列发育和功能缺陷,直接导致宿主防御受损;PI3K δ 的功能丧失(loss of function, LOF)突变会导致更严重的B淋巴细胞减少和无丙种球蛋白血症缺乏症,但不会导致T细胞衰老^[17]。

当B细胞受体等上游受体激活后,p85调节亚基通过与B细胞抗原CD19和BCAP的酪氨酸磷酸化序列结合而被募集至细胞膜上,进而招募并活化p110 δ 催化亚基^[18]。随后,PI3K δ 介导了多条肿瘤相关信号通路的激活,如膜转运、AKT/mTOR、MAPK和NF- κ B^[19]。其中,AKT是PI3K δ 调控致癌信号的关键效应器,其下游蛋白在调节细胞周期与细胞存活(MDM2、p53和FOXO)、DNA修复(MDM2、p53)、化疗耐药(NF- κ B)和能量代谢(GSK-3 β 、mTOR)等方面发挥了重要作用^[20]。由于PI3K δ 与BCL中的促细胞生存信号通路高度相关,因此PI3K δ 抑制剂已成为抗BCL药物研究领域的热点。

2 已上市的PI3K δ 抑制剂

2.1 Gilead制药的Idelalisib

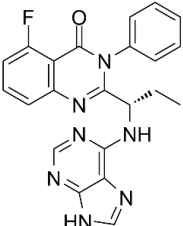
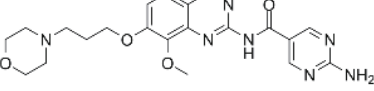
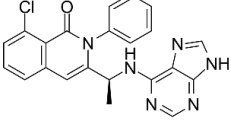
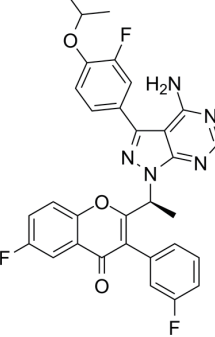
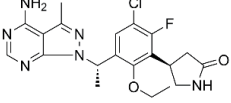
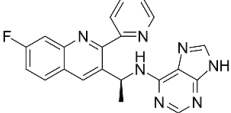
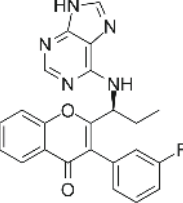
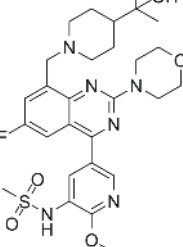
Idelalisib是第一代选择性PI3K δ 抑制剂,于2014年被FDA批准上市,用于治疗复发性FL、SLL和CLL,见表1。Idelalisib是嘌呤-喹唑啉衍生物。喹唑啉是一种具有多种药理作用的多功能支架,其显示出了强大的抗肿瘤活性。Idelalisib在喹唑啉的骨架上有氟、羰基及取代苯基等均能增加对PI3K的亚型选择性^[21]。在复发/难治性的CLL患者的I期研究中,Idelalisib耐受性良好,总缓解率为72%,中位反应持续时间(median response duration, DOR)为16.2个月,无进展生存期(progression free survival, PFS)为15.8个月。通过检测Idelalisib治疗后的CLL患者细胞和血清样本,发现Idelalisib会剂量依赖性地降低AKT活性以及与CLL相关的趋化因子和细胞因子

水平,并且Idelalisib可以抑制复发/难治性CLL患者的淋巴结和肝脾肿大,这些临床数据证实了Idelalisib在体内有良好的药理活性^[22]。但由于其毒性问题,Idelalisib在临床使用中治疗中止率高达50%。II期试验结果表明Idelalisib和利妥昔单抗联合用药在未经治疗的 ≥ 65 岁的CLL/SLL患者中产生了97%的客观缓解率(objective response rate, ORR),并且二者联合用药的DOR为36.4个月,是Idelalisib单药使用的2倍^[23]。因此,Gilead制药于2022年1月14日撤回了前2项适应证,目前仍保留与利妥昔单抗在临床上作为二线用药组合用于治疗复发性CLL^[24],见表1。

2.1.1 Idelalisib的不良反应 Idelalisib的不良反应主要是肝毒性、严重腹泻、结肠炎、肺炎、感染和肠穿孔,其中最常见的不良反应是肝毒性,见表1。天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)和丙氨酸氨基转移酶(alanine transaminase, ALT)是反映肝功能状态的2个重要指标,当肝功能受损时,ALT和AST会升高。在持续用Idelalisib治疗的患者中可明显观察到ALT和AST的升高^[25]。在一项使用Idelalisib的II期研究中,观察到54%CLL患者的ALT增加了3倍以上,因此Idelalisib的肝毒性发生率很高^[26]。

造成Idelalisib肝毒性的第1个原因可能是细胞毒性T淋巴细胞浸润增加和炎症加剧。Lampson等^[25]发现使用Idelalisib后,细胞毒性T淋巴细胞的浸润在产生肝毒性的CLL患者活检样本中明显升高。同时,细胞毒性T淋巴细胞产生的细胞毒介质穿孔素染色呈阳性,这种病理学的改变证明Idelalisib引起了细胞凋亡。同时,促炎细胞因子CCL-3和CCL-4水平在产生肝毒性的患者中也明显升高。因此,Idelalisib可能会使炎症细胞因子水平升高,从而导致细胞毒性T淋巴细胞的浸润增加和炎症加剧。造成肝毒性的第2个原因可能是调节性T细胞(T regulatory cells, Treg)数量的减少。Treg是由胸腺产生后输出至外周,并通过主动调节的方式抑制存在于正常机体内的潜在自身反应性T细胞的活化与增殖,从而调节机体的免疫力。因此,Treg对免疫耐受性和稳态维持非常重要^[27]。PI3K δ 缺失可能会导致小鼠Treg数量的减少,以及发育和功能受损^[25,28]。

表 1 本文讨论的 PI3K δ 抑制剂的特点
Tab. 1 Characteristics of PI3K δ inhibitors discussed in the text

药物	结构	靶点	适应证	联合用药	不良反应
Idelalisib		PI3K δ	复发性 FL、SLL 和 CLL	与利妥昔单抗联合治疗复发性 CLL	肝毒性、严重腹泻、结肠炎、肺炎、感染和肠穿孔
Copanlisib		PI3K δ 、PI3K α	至少 2 次系统治疗后复发或者难治性的 FL	与利妥昔单抗联合治疗复发性惰性 NHL	高血糖、高血压和中性粒细胞减少症
Duvelisib		PI3K δ 、PI3K γ	至少进行过 2 次治疗后复发或者难治性的 CLL、SLL、FL	与 FCR 联合治疗复发的 CLL 及惰性 NHL	嗜中性白血球减少症、贫血和血小板减少
Umbralisib		PI3K δ 、CK1 ϵ	复发性或难治性 MZBL 和 FL 的成年患者	与 CD20 单克隆抗体联合治疗复发/难治性 B 细胞 NHL 和 CLL	腹泻、中性粒细胞减少、血小板减少和贫血
Parsaclisib		PI3K δ	DLBCL、FL、MZBL 及 MCL(临床试验)	与 JAK1 抑制剂、IDO1 抑制剂联合治疗 BCL、实体瘤和自身免疫性疾病	腹泻、结肠炎、中性粒细胞减少和肺炎
AMG-319		PI3K δ	复发或难治性淋巴瘤恶性肿瘤及 CLL	与 BTK 抑制剂 Acalabrutinib 联合治疗 B 细胞 NHL 与侵袭性淋巴瘤	腹泻、结肠炎、中性粒细胞减少和肺炎
Tenalisib		PI3K δ 、PI3K γ	复发或者难治性 T 细胞淋巴瘤 (临床试验)	暂无文献报道联合用药情况	腹泻、恶心和呕吐
Linperlisib		PI3K δ	FL 和 CLL(临床试验)	暂无文献报道联合用药情况	中性粒细胞减少、肺炎、高尿酸血症、淋巴细胞增多症、白细胞减少症和肺炎

Idelalisib 可能是通过减少 Treg 的数量，从而产生自身免疫毒性反应^[25]。其具体机制是 Idelalisib 抑

制了 Treg 中 PI3K 下游 GSK-3 β (Ser9) 的磷酸化并激活 GSK-3 β ，进而促进了下游抗凋亡蛋白 MCL-

1 的降解和细胞凋亡^[29]。总体而言，造成 Idelalisib 肝毒性的主要原因可能是细胞毒性 T 淋巴细胞的浸润增加、炎症加剧和 Treg 数量减少。然而，当把 Idelalisib 的双环骨架和嘌呤取代基替换为单环骨架和吡唑并嘧啶取代基从而形成第二代 PI3K δ 抑制剂 Parsaclisib 时，药物的肝毒性显著减轻，提示 Idelalisib 的肝毒性还可能与这些特殊结构引起的脱靶效应有关，但其具体机制尚未阐明^[30]。

Idelalisib 第二常见的不良反应是免疫介导的严重腹泻和结肠炎。在 Idelalisib 的临床试验中，可观察到 2 种类型的腹泻。第一类腹泻通常发生在开始治疗的前 8 周内，程度为轻度或中度 (1~2 级)，且常见的止泻药可以缓解腹泻症状。第二种腹泻往往发生得较晚，通常是水样腹泻，没有抽筋且并不伴有血液或黏液。第二种腹泻对止泻药无反应，且最有可能与 Idelalisib 的使用相关。根据临床试验的数据，18% 的患者出现了严重腹泻 (≥ 3 级的不良反应)，其中一部分患者由于严重腹泻而需要停用药物^[31]。Louie 等^[32] 对服用了 Idelalisib 的患者进行小肠活检，发现出现了上皮内淋巴细胞增多、绒毛变钝和内隐窝凋亡小体增加的现象；对患者进行结肠活检后，发现杯状细胞明显减少。在不良反应最严重的病例中，每 10 个隐窝内可有多达 33 个凋亡小体。这些组织学特征都证明，Idelalisib 引起了自身免疫性肠病。Uno 等^[33] 发现 PI3K δ 在正常生理状态下可以抑制肠道菌群紊乱引起的肠道炎症。在敲除 PI3K δ 的小鼠中，巨噬细胞消除肠道共生病原菌和致病性肠道细菌的效率低于野生型小鼠。这表明 PI3K δ 的敲除，将导致巨噬细胞无法有效杀死和清除微生物，从而可能会引起炎症反应的延长。Wei 等^[34] 发现在小鼠模型中，肠系膜 B 细胞可通过抑制 Treg 来防止黏膜损伤，而 Idelalisib 对肠系膜 B 细胞分化的抑制作用可能引起 Treg 的免疫失调，进而导致肠道损伤。尽管尚未有文献完整阐述 Idelalisib 导致结肠炎和腹泻的机制，但由于 PI3K δ 主要在免疫细胞中表达，因此结肠上皮细胞的受损可能是源于免疫失调而不是 PI3K δ 抑制的直接作用。

2.1.2 Idelalisib 与利妥昔单抗联合治疗复发性 CLL 由于既往治疗产生的耐药性或持续的毒性作用，因此可供复发性 CLL 患者选择的治疗手段

非常有限^[24]。Idelalisib 被批准和利妥昔单抗联合用于治疗复发性 CLL。I 期研究发现，在复发性 CLL 患者中，联合用药引起的发热、肺炎、中性粒细胞减少和腹泻等严重不良事件的发生频率均 $\leq 4\%$ ^[35]。只有 5% 的患者发生 3 或 4 级 ALT、AST 升高。II 期研究表明，Idelalisib 作为单一药物给药可引起淋巴细胞增多，而 Idelalisib 与利妥昔单抗联合用药则并不明显引起淋巴细胞的增多^[23]。III 期研究发现，与利妥昔单抗单用相比，Idelalisib 和利妥昔单抗的组合可显著改善复发性 CLL 患者的 PFS、反应率和总生存期^[24]。

Idelalisib 的上市代表了一项重大的科学突破，它将十年来与 PI3K 相关的研究转化为可以长期口服给药的靶向疗法。Idelalisib 无论作为单一用药还是联合用药均对 CLL 患者有疗效。Idelalisib 的撤市原因主要是由于其不良反应而非其疗效，因此如何避免与 Idelalisib 类似的毒性问题是后续 PI3K δ 抑制剂开发的关键。

2.2 Bayer 制药的 Copanlisib

Copanlisib 是一种有效的泛 PI3K 抑制剂，对 α 和 δ 异构体具有一定的相对选择性，于 2017 年 9 月被 FDA 批准上市用于 ≥ 2 次系统治疗后复发或者难治性的 FL^[36]，见表 1，目前在临床上作为三线用药。在多中心、单臂、II 期 CHRONOS-1 研究中，使用 Copanlisib 的复发/难治性 FL 患者的 ORR 为 59%，CRR 为 14%，DOR 为 22.6 个月，PFS 为 11.2 个月^[37]。Copanlisib 的侧氨基嘧啶基团适合亲和口袋，并能通过氨基形成氢键。在骨架上添加了含有烷氧基的吗啉并且在吡啶环上添加氨基基团，这均可以提高药物的效力^[21]。与临床已上市的其他 PI3K δ 抑制剂的口服给药不同，Copanlisib 为静脉注射给药。与口服给药相比，Copanlisib 的静脉内间歇性给药所导致的致命或严重的肝脏及胃肠道毒性的发生率更低，因此具有安全性独特、易于管理的潜在优势^[38]。Krause 等^[39] 在 FL 试验中，发现 Copanlisib 的缓解率会不同程度上优于 Idelalisib 和 Duvelisib，并且与其他抑制剂相比，Copanlisib 似乎更有效，且耐受性更好。

2.2.1 Copanlisib 的不良反应 Copanlisib 最常见的不良反应是高血糖、高血压和中性粒细胞减少症，见表 1。其中高血糖和高血压可能与其对 PI3K α 的抑制作用相关^[38]。在 Copanlisib 的首次人

体研究中, 高血糖的发生是短暂、无症状且可控制的^[40]。Knight 等^[41]确定了 p110 α 是胰岛素受体下游的关键靶点, 是 2 种关键细胞类型 (脂肪细胞和肌管) 中胰岛素信号传导所需的关键脂质激酶。胰岛素受体下游的 PI3K 信号转导失调也已被证明是 2 型糖尿病的病理生理改变之一^[42]。Sopasakis 等^[43]也在肝脏敲除 p110 α 的小鼠体内观察到胰岛素敏感性降低、葡萄糖耐量降低和糖异生增加, 且二甲双胍使用无效。这些研究充分表明 PI3K 的 p110 α 亚型在胰岛素信号转导和控制肝脏糖脂代谢中起着重要作用。由于 Copanlisib 可以靶向 PI3K α , 因此可影响到胰岛素信号传导, 造成高血糖症, 而与 PI3K δ 抑制有关的不良反应, 如胃肠道毒性和肝毒性的发生率则相对少于 Idelalisib。

2.2.2 Copanlisib 与利妥昔单抗联合治疗复发性惰性 NHL III 期研究中证明了 Copanlisib 和利妥昔单抗联合用药在改善惰性 NHL 患者 PFS、ORR、DOR 和完全缓解率 4 个方面相对优于利妥昔单抗单独治疗^[44], 并且将疾病死亡风险降低了 48%^[45]。Copanlisib 是第一个与利妥昔单抗联合用药的 PI3K 抑制剂, 也是第一个与利妥昔单抗联合用于治疗复发性惰性 NHL 患者, 表现出广泛且卓越的疗效^[44], 见表 1。

2.3 Takeda 制药的 Duvelisib

Duvelisib 是针对 PI3K δ 和 PI3K γ 亚型的口服抑制剂, 于 2018 年 9 月被 FDA 批准用于至少进行过 2 次治疗后复发或者难治性的 CLL、SLL 和 FL^[46], 见表 1, 目前在临床上作为三线用药。在一项针对复发/难治性的 CLL、SLL 患者的 I 期研究中, Duvelisib 显示出良好的临床活性和耐受性, 对复发/难治性的 CLL、SLL 患者的总缓解率是 56.4%, DOR 为 21.0 个月^[47]。Duvelisib 是一种异噻啉衍生物, 它的结构与 Idelalisib 很相似, 但相对于 Idelalisib 缺乏一个甲基和一个环氮, 并且用氯原子代替氟原子^[48], 这样可以显著地提高药物的效力。Duvelisib 可以与激酶的无活性形式结合, 但随后诱导 p110 γ 的构象变化, 导致酶重排为活性构象, 这大大提高了药物对 PI3K 的亚型选择性^[49]。Duvelisib 对 PI3K δ 的抑制作用直接靶向淋巴瘤细胞的增殖和存活, 对 PI3K γ 的抑制作用则减少了肿瘤微环境中的关键细胞 (如 CD4⁺T 细胞和 M2 肿瘤相关巨噬细胞) 的分化和迁移^[50], 同时还减少了肿瘤微环境中 T 细胞和巨噬细胞产生的

细胞因子, 这可能有助于抑制 B 淋巴瘤细胞的存活^[51]。基于 PI3K δ 和 PI3K γ 在肿瘤生长和存活方面具有各自的独特作用, 通过联合抑制 PI3K δ 和 PI3K γ 可靶向细胞自主生存途径并破坏肿瘤细胞与其微环境之间复杂的相互作用^[52]。研究表明 Duvelisib 至少有 3 种不同的机制可有效抑制淋巴瘤: ①阻断细胞内的有丝分裂和生存信号; ②阻断微环境中的因素 (包括细胞因子、趋化因子等) 对有丝分裂和生存信号转导的诱导作用; ③单独或同时抑制 PI3K δ 和 PI3K γ 可以激活抗 BCL 的免疫反应^[53]。因此, 以 Duvelisib 为代表的双靶点抑制剂作用更广泛, 且效果可能优于抑制单个亚型。

2.3.1 Duvelisib 的不良反应 虽然 Duvelisib 的耐受性较好, 但依旧存在多种不良反应。在血液系统方面, Duvelisib 可引起嗜中性白血球减少症、贫血和血小板减少, 见表 1。其中, 嗜中性白血球减少症的发生率为 39%, 是最为常见的不良反应。约 32% 的患者经历 ≥ 3 级事件, 这可能与其抑制 PI3K γ 有关。与 PI3K δ 抑制相关的不良反应有肝毒性、腹泻和结肠炎, 但较少出现严重的不良反应, 且基本可通过早期干预和调整药物剂量加以控制。在临床研究中, PI3K δ 抑制介导的免疫毒性反应很少导致 Duvelisib 治疗的中断^[52]。因此, 作为 PI3K δ/γ 双靶点抑制剂, Duvelisib 的不良反应较为可控。

2.3.2 Duvelisib 与氟达拉滨、环磷酰胺联合利妥昔单抗 (fludarabine, cyclophosphamide and rituximab, FCR) 治疗复发的 CLL 及惰性 NHL 惰性 NHL 约占 NHL 的 1/3, 包括 FL、SLL 和边缘区 B 细胞淋巴瘤 (marginalzone B-cell-lymphoma, MZBL) 3 种亚型。惰性 NHL 需要连续甚至终身治疗, 晚期患者无法治愈。一项 1b/2 期研究将 Duvelisib 与 FCR 联合用于 ≤ 65 岁的 CLL 患者的初始治疗, 该方案非常有效, 3 年期的 PFS 和总生存期分别为 73% 和 93%, 相对于单用 FCR 时间更长^[54]。Duvelisib 与 FCR 的联合用药可以调节细胞毒性 T 淋巴细胞以及促炎细胞因子, 促进细胞凋亡^[55]。该方案还可以利用化学免疫疗法抑制免疫反应来减轻 Duvelisib 引起的免疫介导的毒性反应, 从而更好地缓解疾病并延长患者的生存期^[54]。总体而言, Duvelisib 与 FCR 的组合耐受性良好, 还可以减轻患者的自身免疫性毒性。

2.4 TG 制药研发的 Umbralisib

结构相似的 Idelalisib 和 Duvelisib 的不良反应被认为可能与脱靶效应有关, 这表明需要设计更特异性的 PI3K δ 抑制剂^[56]。Umbralisib 是一种口服的 PI3K δ 和酪蛋白激酶 1 ϵ (casein kinase 1 ϵ , CK1 ϵ) 双靶点抑制剂, 于 2021 年 2 月被 FDA 批准用于复发性或难治性 MZBL 和 FL 的成年患者^[57], 见表 1。在 IIb 期研究中, 使用 Umbralisib 的 MZBL、FL 和 SLL 患者的 ORR 范围为 45.3%~50.0%。86.4% 的患者使用 Umbralisib 后肿瘤减小^[58]。Umbralisib 是吡唑并 [3,4-d] 嘧啶衍生物, 其中心吡唑嘧啶胺部分介导了 CK1 ϵ 催化位点的结合和抑制。与 Idelalisib 和 Duvelisib 的选择性较低不同, Umbralisib 具有最小的脱靶抑制作用^[59]。在吡唑嘧啶胺上的 3-氟-4-异丙氧基苯基环占据了亲和口袋, 这可能是 Umbralisib 具有较高亚型选择性的原因^[49]。MZBL 是一种生长缓慢的罕见 NHL, 临床上通常先用利妥昔单抗治疗。但是, 大多数患者会复发或产生耐药性。研究发现 Umbralisib 可以通过阻断 PI3K 通路发挥抗 MZBL 的作用。对于患有心血管疾病的患者, 或因心脏疾病和出血风险而不能耐受 BTK 抑制剂依鲁替尼的患者而言, Umbralisib 可能是更好的二线选择^[60]。同时, 由于 CK1 ϵ 是 CLL 的治疗靶点, 作为双靶点抑制剂的 Umbralisib 可与蛋白酶体抑制剂卡非佐米联合用于治疗 CLL, 进而拓展了 Umbralisib 的适应证^[61]。此外, Umbralisib 在阻断 4E-BP1/eIF4F/c-Myc 轴和诱导淋巴瘤细胞死亡方面的效果优于 Idelalisib, 因此具有其余 PI3K δ 抑制剂所没有的抗 DLBCL 的临床价值^[62]。

2.4.1 Umbralisib 的不良反应 在研究中表明, 与 Umbralisib 相关的停药发生率较低, 并且没有因不良反应而死亡^[58]。Umbralisib 最常见的不良反应是腹泻, 发生在 45% 的患者中。最常见的 3~4 级不良事件是中性粒细胞减少、血小板减少和贫血, 见表 1。14% 的患者因不良反应而终止治疗, 其中腹泻、结肠炎和肝毒性是最常见 (发生率 $\geq 5\%$) 的停止治疗的原因, 11% 的患者因不良反应需要减少 Umbralisib 的剂量^[57]。与 Idelalisib 和 Duvelisib 相比, Umbralisib 的安全性略有改善, 免疫介导的毒性反应发生率较低, 毒性更为可控, 且停药次数相对较少^[63]。

2.4.2 Umbralisib 与 CD20 单克隆抗体

Ublituximab 联合治疗复发/难治性 B 细胞 NHL 和 CLL Ublituximab 和 Umbralisib 是分别靶向 CD20 和 PI3K δ 的新型化合物, 2 个化合物在 CLL 和 B 细胞 NHL 中均具有良好的单药活性和安全性。Ublituximab 是一种新型糖工程化抗 CD20 单克隆抗体, 靶向成熟 B 淋巴细胞上 CD20 抗原的独特表位, 该表位与目前已上市的 ofatumumab、ocrelizumab、rituximab 和 obinutuzumab 不同。临床前研究表明, Ublituximab 和 Umbralisib 的组合 (简称为 U2) 具有协同效应。在 1/1b 研究中, U2 治疗复发/难治性 B 细胞 NHL 和 CLL 总缓解率为 46%, ORR 为 17%, DOR 为 20 个月。U2 严重的不良事件发生率极低, 仅有个别患者因不良事件而停药。在接受 U2 组合治疗的期间, 几乎没有患者出现结肠炎和肝毒性^[64]。虽然 Ublituximab 可能导致腹泻, 但 U2 联用却没有导致 3 级或 4 级腹泻^[65]。总体而言, 该方案耐受性好, PI3K δ 抑制剂常见的免疫介导的毒性反应和机会性感染的发生率较低^[64]。

3 未上市的 PI3K δ 抑制剂

3.1 Incyte 制药的 Parsaclisib

Parsaclisib 是一种高效的特异性 PI3K δ 抑制剂, 对 PI3K δ 的选择性约为其他亚型的 20 000 倍, 见表 2, 目前正在进行 DLBCL、FL、MZBL 和 MCL 中的临床试验研究, 见表 1。在一项针对复发/难治性 NHL 患者的 1/2 期研究中, Parsaclisib 单药治疗 DLBCL 患者具有初步抗肿瘤活性, ORR 为 30.4%, DOR 为 13.5 个月^[66]。Parsaclisib 特有的包含吡唑并嘧啶的铰链区结合骨架结构, 代替了其他 PI3K δ 抑制剂 (如 Idelalisib、Duvelisib) 中存在的嘌呤基团^[67]。由于第一代 PI3K δ 抑制剂的肝毒性是源于这些结构的脱靶效应, 因此 Parsaclisib 的独特结构会减轻这些脱靶毒性。临床前毒理学研究表明, Parsaclisib 没有肝毒性^[68]。Parsaclisib 结构的侧内酰胺中羰基可以形成氢键, 有利于将药物分子固定在酶中, 这样可以提高 PI3K 的亚型选择性^[48]。Parsaclisib 对 PI3K δ 的选择性很高, 但与 PI3K δ 抑制剂相关的几种不良反应 (腹泻、结肠炎、中性粒细胞减少和肺炎) 在 Parsaclisib 的使用中并不常见^[66]。

目前, Parsaclisib 正作为单一疗法或与 JAK1 抑制剂、IDO1 抑制剂联合, 用于抗 BCL、实体瘤

表 2 本文讨论的 PI3K δ 抑制剂的亚型选择性
Tab. 2 Subtype selectivity of PI3K δ inhibitors discussed in this review

药物	IC50			
	PI3K α	PI3K β	PI3K δ	PI3K γ
Idelalisib	820	570	2.5	89
Copanlisib	0.5	3.7	0.7	6.6
Duvelisib	1 600	85	2.5	27
Umbralisib	>10 000	>10 000	6.2	1 400
Parsaclisib	3 600	2 100	12	280
AMG-319	33 000	2 700	18	850
Tenalisib	>7 500	>2 500	25	33
Linperlisib	1 200	140	4.6	2 500

和自身免疫性疾病的研究，见表 1。

3.2 Amgen 制药的 AMG-319

AMG-319 是一种新型的选择性 PI3K δ 抑制剂，在 CLL 和其他淋巴瘤的早期临床前研究中具有可喜的抗肿瘤效果。PI3K δ 和 BTK 抑制剂通过不同的方式靶向 B 细胞受体信号通路，因此两者联用有望达到更好的抑制效果，见表 1。在 1/2 期研究中，BTK 抑制剂 Acalabrutinib 和 AMG-319 合用可以治疗复发/难治性 B 细胞 NHL，ORR 为 63%，相对于单药治疗有所改善，也可以克服单药的耐药性^[69]。Spriano 等^[70]发现 Acalabrutinib 和 AMG-319 合用在侵袭性淋巴瘤临床前模型中起着协同作用。另有研究发现，BTK 抑制剂 Acalabrutinib 和 AMG-319 合用可以改善 CLL 小鼠模型的存活率并且减缓肿瘤生长，其机制与抑制 NF- κ B 信号传导和抗凋亡蛋白的表达有关^[71]。

3.3 Rhizen 制药的 Tenalisib

Tenalisib 是一种口服的高选择性 PI3K δ/γ 抑制剂，见表 1。在针对复发/难治性血液系统恶性肿瘤患者的首次人体研究中，7% 患者完全缓解，13% 患者出现部分缓解，总缓解率为 19%，疾病控制率为 61%^[72]。Locatelli 等^[73]证明了 Tenalisib 可直接靶向 HL 细胞，并干预淋巴瘤细胞和巨噬细胞之间的信号交流。在 I/Ib 期研究中，Tenalisib 在复发或者难治性 T 细胞淋巴瘤患者中显示出令人鼓舞的抗肿瘤活性^[74]，在临床剂量下未发现与剂量相关的毒性反应。Tenalisib 最常见的不良事件是腹泻、恶心和呕吐，见表 1。与 Idelalisib 相比，Tenalisib 的 3 级腹泻发病率较少（仅见 1 例患者）。重要的是，即使在治疗 6 个月后，也没有

1 例患者发展为结肠炎，或因肺炎等其他机会性感染而停用 Tenalisib，仅有 2 名患者因不良事件而停止治疗^[72]。

3.4 恒瑞医药/上海瓊黎药业的 Linperlisib

Linperlisib 是一种口服的 PI3K δ 抑制剂，已获得 FDA 颁发的针对 FL 和 CLL 适应证的 2 项孤儿药资格认定，见表 1。Linperlisib 的结构与 Idelalisib 不同，并且相较于 Idelalisib 对 PI3K δ 的选择性更高。在首次人体研究中，Linperlisib 在 BCL 总体的 ORR 是 64.0%，疾病控制率为 72.0%。令人惊喜的是在 FL 患者中，可达到 90% 的 ORR。Linperlisib 与药物相关的大多数不良事件为 $\geq$ III 级，包括中性粒细胞减少 (44.0%)、肺炎 (16.0%)、高尿酸血症 (12.0%)、淋巴细胞增多症 (8.0%) 及白细胞减少症 (8.0%)^[75]，见表 1。

于 2020 年 9 月获得国家药品监督管理局突破性疗法资格。在 II 期临床研究中，Linperlisib 在复发/难治性 FL 的患者中，ORR>80%，疾病控制率>95%。Linperlisib 口服给药安全可控、耐受性好。常见的胃肠道不良反应发生率低于同类药物。Linperlisib 发展迅速，有望成为中国首个自主研发的口服 PI3K δ 抑制剂。

4 结语

作为治疗血液系统恶性肿瘤的潜在靶点，过去十年见证了 PI3K δ 抑制剂的快速研发。但在 2021—2022 年期间，已上市的 4 个 PI3K δ 抑制剂均由于安全性问题发生撤回适应证或上市申请的情况。目前，疗效欠佳、毒性问题以及缺乏相关的生物标志物是限制 PI3K δ 抑制剂研发的最大障碍。临床上 PI3K δ 抑制剂的使用仍存在诸多问题，例如如何在特定肿瘤中选择最合适的药物，给药时间表如何确定，是否有合理的药物组合策略。PI3K δ 抑制剂下一步的发展方向可能是探索耐受性更好且更有效的给药方案，开发克服 PI3K δ 耐药性或具有协同作用的合用方案，以及探索可用于预测临床疗效的生物标志物。

REFERENCES

- [1] LIU Q Q, ZHU L, LIAO Y, et al. Progress on precision medicine of malignant lymphoma[J]. Chin Youjiang Med J(右江医学), 2021, 49(12): 948-952.
- [2] KLENER P, KLANOVA M. Drug resistance in non-hodgkin lymphomas[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(6): 2081.
- [3] LUO C C, NIE H, YU L. Identification of aging-related genes

- associated with prognostic value and immune microenvironment characteristics in diffuse large B-cell lymphoma[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022(2022): 3334522.
- [4] WANG Y Y, REN X Y, HUANG K K, et al. Comparison of first-line treatments for elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: A systematic review and network meta-analysis[J]. *Front Immunol*, 2022(13): 1082293.
 - [5] MONTES DE JESUS F M, KWEE T C, KAHLE X U, et al. Diagnostic performance of FDG-PET/CT of post-transplant lymphoproliferative disorder and factors affecting diagnostic yield[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2020, 47(3): 529-536.
 - [6] BALDO F, SUÁREZ N M, DAVISON A J, et al. Post-HSCT graft failure due to refractory human cytomegalovirus successfully treated with haploidentical donor-derived immunoglobulins and stem cell graft infusion: A case report[J]. *Antiviral Res*, 2021(188): 105024.
 - [7] PANOSKALTSIS-MORTARI A, GRIESE M, MADTES D K, et al. An official American Thoracic Society research statement: Noninfectious lung injury after hematopoietic stem cell transplantation: Idiopathic pneumonia syndrome[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011, 183(9): 1262-1279.
 - [8] MESTERMANN K, GIAVRIDIS T, WEBER J, et al. The tyrosine kinase inhibitor dasatinib acts as a pharmacologic on/off switch for CAR T cells[J]. *Sci Transl Med*, 2019, 11(499): eaau5907.
 - [9] YOU Y J, LAI X, PAN Y, et al. Artificial intelligence in cancer target identification and drug discovery[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 156.
 - [10] BLACHLY J S, BAIOCCHI R A. Targeting PI3-kinase (PI3K), AKT and mTOR axis in lymphoma[J]. *Br J Haematol*, 2014, 167(1): 19-32.
 - [11] CHIA S, GANDHI S, JOY A A, et al. Novel agents and associated toxicities of inhibitors of the pi3k/Akt/mTOR pathway for the treatment of breast cancer[J]. *Curr Oncol*, 2015, 22(1): 33-48.
 - [12] YANG H D, LI N, XIE X W, et al. Chinese medicine monomers in treatment of osteosarcoma by regulating PI3K/akt/mTOR signaling pathway: A review[J]. *Chin J Exp Tradit Med Form(中国实验方剂学杂志)*, 2023, 29(3): 254-262.
 - [13] BERTACCHINI J, HEIDARI N, MEDIANI L, et al. Targeting PI3K/AKT/mTOR network for treatment of leukemia[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2015, 72(12): 2337-2347.
 - [14] WESTIN J R. Status of PI3K/akt/mTOR pathway inhibitors in lymphoma[J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2014, 14(5): 335-342.
 - [15] SUN P, MENG L H. Emerging roles of class I PI3K inhibitors in modulating tumor microenvironment and immunity[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2020, 41(11): 1395-1402.
 - [16] STARK A K, SRISKANTHARAJAH S, HESSEL E M, et al. PI3K inhibitors in inflammation, autoimmunity and cancer[J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2015(23): 82-91.
 - [17] YANG J, NIE J, MA X L, et al. Targeting PI3K in cancer: Mechanisms and advances in clinical trials[J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1): 26.
 - [18] AIBA Y, KAMEYAMA M, YAMAZAKI T, et al. Regulation of B-cell development by BCAP and CD19 through their binding to phosphoinositide 3-kinase[J]. *Blood*, 2008, 111(3): 1497-1503.
 - [19] CLAYTON E, BARDI G, BELL S E, et al. A crucial role for the p110delta subunit of phosphatidylinositol 3-kinase in B cell development and activation[J]. *J Exp Med*, 2002, 196(6): 753-763.
 - [20] BADER A G, KANG S, ZHAO L, et al. Oncogenic PI3K deregulates transcription and translation[J]. *Nat Rev Cancer*, 2005, 5(12): 921-929.
 - [21] RAJ A, KUMAR A, SINGH A K, et al. Synthetic methodologies and SAR of quinazoline derivatives as PI3K inhibitors[J]. *Anticancer Agents Med Chem*, 2023, 23(9): 1013-1047.
 - [22] BROWN J R, BYRD J C, COUTRE S E, et al. Idelalisib, an inhibitor of phosphatidylinositol 3-kinase p110δ, for relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia[J]. *Blood*, 2014, 123(22): 3390-3397.
 - [23] O'BRIEN S M, LAMANNA N, KIPPS T J, et al. A phase 2 study of idelalisib plus rituximab in treatment-naïve older patients with chronic lymphocytic leukemia[J]. *Blood*, 2015, 126(25): 2686-2694.
 - [24] FURMAN R R, SHARMAN J P, COUTRE S E, et al. Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia[J]. *N Engl J Med*, 2014, 370(11): 997-1007.
 - [25] LAMPSON B L, KASAR S N, MATOS T R, et al. Idelalisib given front-line for treatment of chronic lymphocytic leukemia causes frequent immune-mediated hepatotoxicity[J]. *Blood*, 2016, 128(2): 195-203.
 - [26] ZHU J J, WANG P C, SHEHU A I, et al. Identification of novel pathways in idelalisib metabolism and bioactivation[J]. *Chem Res Toxicol*, 2018, 31(7): 548-555.
 - [27] GÖSCHL L, SCHEINECKER C, BONELLI M. Treg cells in autoimmunity: From identification to Treg-based therapies[J]. *Semin Immunopathol*, 2019, 41(3): 301-314.
 - [28] PATTON D T, GARDEN O A, PEARCE W P, et al. Cutting edge: The phosphoinositide 3-kinase p110 delta is critical for the function of CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ regulatory T cells[J]. *J Immunol*, 2006, 177(10): 6598-6602.
 - [29] AHMAD S, ABU-EID R, SHRIMALI R, et al. Differential PI3Kδ signaling in CD4⁺ T-cell subsets enables selective targeting of T regulatory cells to enhance cancer immunotherapy[J]. *Cancer Res*, 2017, 77(8): 1892-1904.
 - [30] SHIN N, STUBBS M, KOBLISH H, et al. Parsaclisib is a next-generation phosphoinositide 3-kinase δ inhibitor with reduced hepatotoxicity and potent antitumor and immunomodulatory activities in models of B-cell malignancy[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2020, 374(1): 211-222.
 - [31] COUTRÉ S E, BARRIENTOS J C, BROWN J R, et al. Management of adverse events associated with idelalisib treatment: Expert panel opinion[J]. *Leuk Lymphoma*, 2015, 56(10): 2779-2786.
 - [32] LOUIE C Y, DIMAIO M A, MATSUKUMA K E, et al. Idelalisib-associated enterocolitis: Clinicopathologic features and distinction from other enterocolitides[J]. *Am J Surg Pathol*, 2015, 39(12): 1653-1660.

- [33] UNO J K, RAO K N, MATSUOKA K, et al. Altered macrophage function contributes to colitis in mice defective in the phosphoinositide-3 kinase subunit p110 δ [J]. *Gastroenterology*, 2010, 139(5): 1642-1653. e6.
- [34] WEI B, VELAZQUEZ P, TUROVSKAYA O, et al. Mesenteric B cells centrally inhibit CD4⁺ T cell colitis through interaction with regulatory T cell subsets[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102(6): 2010-2015.
- [35] SMITH S M, PITCHER B N, JUNG S H, et al. Safety and tolerability of idelalisib, lenalidomide, and rituximab in relapsed and refractory lymphoma: The Alliance for Clinical Trials in Oncology A051201 and A051202 phase 1 trials[J]. *Lancet Haematol*, 2017, 4(4): e176-e182.
- [36] MARKHAM A. Copanlisib: First global approval[J]. *Drugs*, 2017, 77(18): 2057-2062.
- [37] ELTANTAWY A, VALLEJOS X, SEBEA E, et al. Copanlisib: An intravenous phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) inhibitor for the treatment of relapsed follicular lymphoma[J]. *Ann Pharmacother*, 2019, 53(9): 954-958.
- [38] DREYLING M, MORSCHHAUSER F, BOUABDALLAH K, et al. Phase II study of copanlisib, a PI3K inhibitor, in relapsed or refractory, indolent or aggressive lymphoma[J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(9): 2169-2178.
- [39] KRAUSE G, HASSENRÜCK F, HALLEK M. Copanlisib for treatment of B-cell malignancies: The development of a PI3K inhibitor with considerable differences to idelalisib[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2018(12): 2577-2590.
- [40] PATNAIK A, APPLEMAN L J, TOLCHER A W, et al. First-in-human phase I study of copanlisib (BAY 80-6946), an intravenous pan-class I phosphatidylinositol 3-kinase inhibitor, in patients with advanced solid tumors and non-Hodgkin's lymphomas[J]. *Ann Oncol*, 2016, 27(10): 1928-1940.
- [41] KNIGHT Z A, GONZALEZ B, FELDMAN M E, et al. A pharmacological map of the PI3-K family defines a role for p110 α in insulin signaling[J]. *Cell*, 2006, 125(4): 733-747.
- [42] HUANG X J, LIU G H, GUO J, et al. The PI3K/AKT pathway in obesity and type 2 diabetes[J]. *Int J Biol Sci*, 2018, 14(11): 1483-1496.
- [43] SOPASAKIS V R, LIU P X, SUZUKI R, et al. Specific roles of the p110 α isoform of phosphatidylinositol 3-kinase in hepatic insulin signaling and metabolic regulation[J]. *Cell Metab*, 2010, 11(3): 220-230.
- [44] MATASAR M J, CAPRA M, ÖZCAN M, et al. Copanlisib plus rituximab versus placebo plus rituximab in patients with relapsed indolent non-Hodgkin lymphoma (CHRONOS-3): A double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(5): 678-689.
- [45] NHL progression risk cut with copanlisib-rituximab combo[J]. *Cancer Discov*, 2021, 11(6): OF2.
- [46] BLAIR H A. Duvelisib: First global approval[J]. *Drugs*, 2018, 78(17): 1847-1853.
- [47] O'BRIEN S, PATEL M, KAHL B S, et al. Duvelisib, an oral dual PI3K- δ , γ inhibitor, shows clinical and pharmacodynamic activity in chronic lymphocytic leukemia and small lymphocytic lymphoma in a phase 1 study[J]. *Am J Hematol*, 2018, 93(11): 1318-1326.
- [48] ROSKOSKI R Jr. Properties of FDA-approved small molecule phosphatidylinositol 3-kinase inhibitors prescribed for the treatment of malignancies[J]. *Pharmacol Res*, 2021(168): 105579.
- [49] VANHAESEBROECK B, PERRY M W D, BROWN J R, et al. PI3K inhibitors are finally coming of age[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2021, 20(10): 741-769.
- [50] HENAU O D, RAUSCH M, WINKLER D, et al. Overcoming resistance to checkpoint blockade therapy by targeting PI3K γ in myeloid cells[J]. *Nature*, 2016, 539(7629): 443-447.
- [51] SHAH A, BARRIENTOS J C. Oral PI3K- δ , γ inhibitor for the management of people with chronic lymphocytic leukemia and small lymphocytic lymphoma: A narrative review on duvelisib[J]. *Onco Targets Ther*, 2021(14): 2109-2119.
- [52] FLINN I W, O'BRIEN S, KAHL B, et al. Duvelisib, a novel oral dual inhibitor of PI3K- δ , γ , is clinically active in advanced hematologic malignancies[J]. *Blood*, 2018, 131(8): 877-887.
- [53] HORWITZ S M, KOCH R, PORCU P, et al. Activity of the PI3K- δ , γ inhibitor duvelisib in a phase 1 trial and preclinical models of T-cell lymphoma[J]. *Blood*, 2018, 131(8): 888-898.
- [54] DAVIDS M S, FISHER D C, TYEKUCHEVA S, et al. A phase 1b/2 study of duvelisib in combination with FCR (DFCR) for frontline therapy for younger CLL patients[J]. *Leukemia*, 2021, 35(4): 1064-1072.
- [55] GADI D, GRIFFITH A, TYEKUCHEVA S, et al. A T cell inflammatory phenotype is associated with autoimmune toxicity of the PI3K inhibitor duvelisib in chronic lymphocytic leukemia[J]. *Leukemia*, 2022, 36(3): 723-732.
- [56] Umbralisib inhibits PI3K δ with less toxicity than previous inhibitors[J]. *Cancer Discov*, 2018, 8(4): 382.
- [57] DHILLON S, KEAM S J. Umbralisib: First approval[J]. *Drugs*, 2021, 81(7): 857-866.
- [58] FOWLER N H, SAMANIEGO F, JURCZAK W, et al. Umbralisib, a dual PI3K δ /CK1 ϵ inhibitor in patients with relapsed or refractory indolent lymphoma[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(15): 1609-1618.
- [59] BURRIS H A 3rd, FLINN I W, PATEL M R, et al. Umbralisib, a novel PI3K δ and casein kinase-1 ϵ inhibitor, in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia and lymphoma: An open-label, phase 1, dose-escalation, first-in-human study[J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(4): 486-496.
- [60] Umbralisib: Treatment for a rare lymphoma?[J]. *Cancer Discov*, 2019, 9(6): OF5.
- [61] JANOVSKA P, VERNER J, KOHOUTEK J, et al. Casein kinase 1 is a therapeutic target in chronic lymphocytic leukemia[J]. *Blood*, 2018, 131(11): 1206-1218.
- [62] DENG C C, LIPSTEIN M R, SCOTTO L, et al. Silencing c-Myc translation as a therapeutic strategy through targeting PI3K δ and CK1 ϵ in hematological malignancies[J]. *Blood*, 2017, 129(1): 88-99.
- [63] BAJAJ S, BARRETT S M, NAKHLEH R E, et al. Umbralisib-induced immune-mediated colitis: A concerning adverse effect of the novel PI3K δ /CK1 ϵ inhibitor[J]. *ACG Case Rep J*, 2021, 8(11): e00701.
- [64] LUNNING M, VOSE J, NASTOUPIL L, et al. Ublituximab and umbralisib in relapsed/refractory B-cell non-Hodgkin

- lymphoma and chronic lymphocytic leukemia[J]. *Blood*, 2019, 134(21): 1811-1820.
- [65] SAWAS A, FARBER C M, SCHREEDER M T, et al. A phase 1/2 trial of ublituximab, a novel anti-CD20 monoclonal antibody, in patients with B-cell non-Hodgkin lymphoma or chronic lymphocytic leukaemia previously exposed to rituximab[J]. *Br J Haematol*, 2017, 177(2): 243-253.
- [66] COLEMAN M, BELADA D, CASASNOVAS R O, et al. Phase 2 study of piasclisib (INCB050465), a highly selective, next-generation PI3K δ inhibitor, in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (CITADEL-202)[J]. *Leuk Lymphoma*, 2021, 62(2): 368-376.
- [67] YUE E W, LI Y L, DOUTY B, et al. INCB050465 (piasclisib), a novel next-generation inhibitor of phosphoinositide 3-kinase delta (PI3K δ)[J]. *ACS Med Chem Lett*, 2019, 10(11): 1554-1560.
- [68] FORERO-TORRES A, RAMCHANDREN R, YACOB A, et al. Piasclisib, a potent and highly selective PI3K δ inhibitor, in patients with relapsed or refractory B-cell malignancies[J]. *Blood*, 2019, 133(16): 1742-1752.
- [69] BARR P M, SMITH S D, ROSCHEWSKI M J, et al. Phase 1/2 study of acalabrutinib and the PI3K delta inhibitor ACP-319 in relapsed/refractory B-cell Non-Hodgkin lymphoma[J]. *Leuk Lymphoma*, 2022, 63(7): 1728-1732.
- [70] SPRIANO F, TARANTELLI C, GAUDIO E, et al. Single and combined BTK and PI3K δ inhibition with acalabrutinib and ACP-319 in pre-clinical models of aggressive lymphomas[J]. *Br J Haematol*, 2019, 187(5): 595-601.
- [71] NIEMANN C U, MORA-JENSEN H I, DADASHIAN E L, et al. Combined BTK and PI3K δ inhibition with acalabrutinib and ACP-319 improves survival and tumor control in CLL mouse model[J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(19): 5814-5823.
- [72] CARLO-STELLA C, DELARUE R, SCARFO L, et al. A first-in-human study of tenalisib (RP6530), a dual PI3K δ/γ inhibitor, in patients with relapsed/refractory hematologic malignancies: Results from the European study[J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2020, 20(2): 78-86.
- [73] LOCATELLI S L, CAREDDU G, SERIO S, et al. Targeting cancer cells and tumor microenvironment in preclinical and clinical models of Hodgkin lymphoma using the dual PI3K δ/γ inhibitor RP6530[J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(3): 1098-1112.
- [74] HUEN A, HAVERKOS B M, ZAIN J, et al. Phase I/II study of tenalisib (RP6530), a dual PI3K δ/γ inhibitor in patients with relapsed/refractory T-cell lymphoma[J]. *Cancers*, 2020, 12(8): 2293.
- [75] JIANG B, QI J Y, SONG Y Q, et al. Phase 1 clinical trial of the PI3K δ inhibitor YY-20394 in patients with B-cell hematological malignancies[J]. *J Hematol Oncol*, 2021, 14(1): 130.

收稿日期: 2022-12-09

(本文责编: 沈倩)