mTOR抑制剂依维莫司在特定儿童实体肿瘤中的临床应用进展

李　翌[1,2]　　曾俊权[1,2]（通信作者）

1.赣南医科大学第一临床医学院 江西 赣州 341000

2.井冈山大学附属医院 全科医学科 血液内科 江西 吉安 343000

【摘　要】：儿童实体肿瘤是第二大儿童致死病因，目前临床治疗普遍面临肿瘤耐药、疾病复发以及化疗药物毒性损害患儿生长发育等关键难题。如何在保证抗肿瘤疗效的前提下，有效维护患儿远期生存质量，是当前儿科肿瘤领域的核心研究重点。本文聚焦mTOR抑制剂依维莫司，系统总结其药理作用机制，梳理该药物在儿童特定实体肿瘤中的最新临床研究进展，汇总相关疗效预测标志物，并客观分析现阶段临床应用存在的不足与局限。针对现有研究短板，未来需开展多中心随机对照试验，借助生物标志物指导精准个体化给药，研发高效低毒的联合治疗方案以克服耐药问题，助力依维莫司在儿童实体肿瘤临床治疗中的规范化推广与应用。

【关键词】：依维莫司；儿童实体肿瘤；mTOR信号通路；靶向治疗；生物标志物

DOI:10.12417/2811-051X.26.14.023

1 引言

儿童实体瘤约占儿童恶性肿瘤的60%[1]，严重威胁患儿生命健康。临床常规采用手术联合放化疗方案，虽能有效控制肿瘤，但会损伤患儿正在发育的神经与内分泌系统，造成不可逆损伤，还会增加远期继发肿瘤风险。因此，低毒精准的靶向治疗，已然成为改善儿童肿瘤远期预后的重要研究方向。mTOR通路异常激活参与多种儿童实体瘤进展，靶向药物依维莫司可有效抑制该通路、阻滞肿瘤增殖。儿童肿瘤特征与药物代谢规律和成人差异较大，成人用药方案无法直接沿用[2]。目前依维莫司在儿童肿瘤中的应用仍存在适应症模糊、个体化方案不完善、耐药机制不明、长期安全性不确定等问题。为此，本文综述依维莫司的作用机制、疗效标志物及用药管理要点，为儿童实体瘤靶向治疗的临床应用与科研提供参考。

2 mTOR信号通路概述

mTOR也就是哺乳动物雷帕霉素靶蛋白，是调控细胞生长、增殖的核心激酶，主要分为mTORC1、mTORC2两种功能复合物。其中mTORC1负责调控蛋白合成与细胞自噬，mTORC2则参与维持细胞存活、激活AKT信号通路。和成人肿瘤不同，儿童实体瘤中PI3K/AKT/mTOR通路的基因突变概率并不高，但通路整体异常激活的现象更为多见[3]。TSC1/2基因失活、PTEN基因缺失等遗传变异，会造成mTORC1通路过度激活，这也是依维莫司能够靶向作用于儿童实体瘤、发挥抗肿瘤效果的核心分子机制。

3 依维莫司药理学特性与儿童用药的特殊性

3.1 分子作用机制

依维莫司为口服mTOR靶向抑制剂，可结合FKBP12蛋白，特异性抑制mTORC1激酶活性，阻断下游S6K1、4EBP1的磷酸化过程，进而阻滞肿瘤细胞增殖、诱导细胞周期停滞。该药仅选择性抑制mTORC1、保留mTORC2功能，这一特性具备重要临床优势，能够大幅减少对机体胰岛素信号通路的干扰，有效降低患儿高血糖等代谢相关不良反应风险。但残留的mTORC2可持续激活AKT通路，在通路负反馈解除后形成代偿性促存活信号，这也是依维莫司单药治疗易发生耐药的核心原因[4]。因此临床常联合MEK、AKT抑制剂等药物，阻断通路逃逸机制，进一步提升整体抗肿瘤疗效。

3.2 儿童药代动力学特点

儿童脏器发育与药物代谢功能和成人差异显著，无法直接沿用成人给药方案，需依据年龄与肿瘤类型个体化定剂。目前1岁以上结节性硬化症相关室管膜下巨细胞星形细胞瘤患儿，标准起始剂量为4.5 $mg·m^{-2}·d^{-1}$；其中1～3岁幼儿代谢速率更高，推荐剂量上调至7 $mg·m^{-2}·d^{-1}$，并依托TDM将血药谷浓度维持在5～15 ng/mL[5]。复发难治性儿童实体瘤Ⅰ期研究提示，儿童最大耐受剂量为5 $mg·m^{-2}·d^{-1}$，可作为Ⅱ期试验参考剂量，临床还需结合患儿体表面积、肿瘤分型与耐受情况动态调整用量。

作者简介：李翌（1993年），女，汉族，江西吉安，硕士，主治医师，主要从事肿瘤等慢性病研究。

本文通信作者：曾俊权 副主任医师，副教授。

基金项目：江西省卫生健康委科技计划项目，项目编号：202310853；江西省学位与研究生教育教学改革研究项目，项目编号：JXYJG-2024-131；吉安市科技计划专项，项目编号：20255-061723。

安全性层面，依维莫司存在免疫抑制作用，会提升儿童感染风险。EXIST-1 临床试验显示，患儿重度感染发生率存在明显年龄差异，6 岁以下儿童 3/4 级感染率达 36%，远高于年长患儿的 19%[6]。同时该药具备一定器官保护效果，可抑制破骨细胞活性、下调血管内皮生长因子表达，减轻骨结构损伤与肿瘤血管新生，对骨骼快速发育的儿童而言，可在抗肿瘤治疗的同时维持骨代谢稳态，保护远期骨骼功能。此外，依维莫司儿童药代动力学个体差异极大，表观清除率个体差值可达 5 倍，药物半衰期为 18.9~22.2 小时，呈双相消除特点，这也说明治疗药物监测（TDM）是儿童个体化用药的必要手段[7]。

4 依维莫司在特定常见儿童实体肿瘤中的临床应用

4.1 TSC 相关肿瘤，疗效确切的首选方案

依维莫司在 TSC 相关肿瘤中的临床应用证据最为充足，已有效革新这类疾病的临床诊疗方案。在室管膜下巨细胞星形细胞瘤（SEGA）的治疗中，多中心 III 期对照试验证实，依维莫司可显著缩减肿瘤体积、改善患儿神经功能，且疗效稳定持久[8]。其中 TSC2 突变患儿治疗应答更佳，适用于手术难以切除或术后复发的 SEGA 病例，是优选的非手术治疗方式。

针对儿童心脏横纹肌瘤，2025 年相关系统评价表明，依维莫司可使有症状新生儿、婴儿的肿瘤体积平均缩小 57%，有效缓解血流梗阻、心律失常等症状，大幅降低高危患儿的病死率[9]。在肾血管平滑肌脂肪瘤（RAML）治疗中，该药物能显著降低肿瘤出血风险，尤其针对乏脂肪型病变，69%的患儿肿瘤缩小幅度超 50%，可有效规避肾切除手术[10]。综上，依维莫司在有效控瘤的同时，具备突出的器官保护优势，临床应用价值显著。

4.2 NF1 相关丛状神经纤维瘤（PN）：有限获益与联合探索

在 PN 中，依维莫司单药疗效有限，客观缓解率多不足 10%[11]，难以实现显著的肿瘤退缩。究其原因，NF1 相关 PN 存在多通路共激活特征，常伴随 MEK 通路异常活化，导致单药靶向治疗容易耐药。即便如此，依维莫司仍可稳定病灶、缓解肿瘤相关疼痛，目前多作为临床二线替代方案。现阶段，依维莫司联合 MEK 抑制剂的联合策略正在积极探索，用以逆转耐药、提升疗效，但联合用药存在毒性叠加隐患，临床应用需严密监测安全性。

4.3 儿童低级别胶质瘤（pLGG）：长期管理的潜力

在复发、难治性 pLGG 的治疗中，依维莫司单药的客观缓解率虽不算理想，但能有效稳定多数患儿病情。同时该药物口服给药便捷、整体耐受性良好，十分适配患儿的长期维持治疗需求。II 期 PNOC001 试验也进一步验证，依维莫司用于此类患儿安全性可靠，可有效控制病情进展，适合长期干预。在联合治疗方案上，依维莫司与替莫唑胺化疗联用，可显著增强抗肿瘤细胞毒性，不过会同步加重骨髓抑制等不良反应；而相关临床前研究发现，依维莫司联合达拉非尼等 BRAF 抑制剂，可将 BRAF 突变型肿瘤细胞的增殖抑制率提升至 80%以上[12]，增效优势明显。

未来针对 pLGG 的研究，不再局限于提升客观缓解率、延长无进展生存期，核心研究重心将聚焦三大方向：在保障抗肿瘤疗效的同时，重点保护患儿神经认知功能、保障远期生活质量；依托肿瘤分子分型，制定个体化联合治疗方案；完善长期用药安全管控，提升患儿治疗依从性。依托上述研究思路，有望革新儿童低级别胶质瘤的诊疗模式，将传统的抗肿瘤根治治疗，转变为慢性病式的长期规范化管理。

4.4 横纹肌肉瘤（RMS）与肾母细胞瘤：探索性应用

在儿童 RMS 与肾母细胞瘤的临床治疗中，依维莫司单药疗效整体达不到临床预期，客观缓解率偏低，相关应用仍处于临床探索阶段。针对 RMS，ADVL1413 临床试验证实，单药的疾病控制效果有限，无法有效应对该肿瘤复杂的致病机制。临床多以联合用药为主，如联合乐伐替尼同时阻断 mTOR 通路与肿瘤血管生成通路，可对部分复发难治患儿存在一定抗肿瘤活性[13]。但该方案整体控瘤效果并不突出，还需要重点警惕高血压、肾功能损伤等药物叠加毒性。现阶段依维莫司并未纳入儿童 RMS 标准治疗方案，仅用于临床试验研究，主要针对特定分子亚型开展联合干预。后续需通过更多前瞻性研究，筛选完善疗效相关分子标志物，验证依维莫司联合低剂量放疗、新型免疫治疗的实际获益与风险，精准界定其临床适用范围。

针对肾母细胞瘤，国内外儿童肿瘤协作组的多项研究发现，未经过分子筛选的普通患儿队列中，依维莫司单药治疗有效率极低，故临床不推荐常规用单药[14]。目前其仅存在 PIK3CA 突变、PTEN 缺失等 mTOR 通路异常的复发、难治性肾母细胞瘤患儿适用。在肾母细胞瘤精准分子分型的基础上，探索性将依维莫司等 mTOR 抑制剂与标准化疗（含长春新碱）或靶向药联用，可能发挥协同抗肿瘤作用并改善耐药，但其在肾母细胞瘤中的确切疗效仍需前瞻性研究证实。未来研究需重点完善肾母细胞瘤分子亚型筛选体系，深入探究依维莫司联合免疫治疗的增效机制，持续优化治疗策略，切实提升患儿远期生存预后。

5 疗效预测标志物与耐药机制

5.1 疗效预测标志物

TSC1、TSC2 基因突变是现阶段依维莫司疗效证据最明确的预测标志物。TSC2 功能缺失突变会解除对 mTOR 通路的抑制，造成通路持续过度激活。临床上，携带该突变的患儿接受依维莫司治疗后，肿瘤缓解效果更优，治疗获益也更加稳定。

BRAF 突变在儿童肿瘤里发生率约为 15%到 20%，但该基因状态目前无法有效预测依维莫司疗效[15]。现有研究表明，BRAF V600E 突变与药物应答无显著关联，但存在 KIAA1549::BRAF 特殊融合断点的肿瘤，会对 mTOR 抑制剂产生天然耐药。

pS6K1、pRPS6 等下游分子磷酸化水平，可直观反映 mTOR 通路活化程度，作为疗效辅助评估指标。但单一蛋白标志物存在明显判断局限，不能精准判定药物敏感性，需结合多组学数据分析通路依赖程度。相关室管膜瘤研究证实，即便 S6、4EBP1 磷酸化高表达提示通路激活，PF-A 亚型依旧对依维莫司无效[16]，说明通路激活不等同于肿瘤增殖依赖该通路。

H3 K27me3 可作为室管膜瘤的疗效分层标志物。PF-A 亚型普遍存在 H3 K27me3 表达缺失，其肿瘤进展以表观遗传调控为主，是该亚型原发耐药的关键原因。而 PF-B 及其他亚型对依维莫司的敏感性，仍需前瞻性试验进一步验证。

5.2 耐药机制与应对

临床中依维莫司的耐药机制主要分为四类，是临床治疗失效的核心诱因。

第一类为靶点代偿逃逸。依维莫司抑制 mTORC1 后，通路原有负反馈机制会解除，通过 mTORC2-AKT 信号轴提升 AKT 磷酸化水平，激活代偿性促存活信号，弱化单药的抗肿瘤作用[17]。Santana 团队的Ⅰ期临床研究已验证该机制，患儿用药后 4EBP1 磷酸化明显下降，但部分患者的 AKT 活性未被抑制，最终出现耐药。

第二类为旁路通路异常激活。PI3K-AKT、MAPK 等并行通路持续活化，能够让肿瘤细胞绕过 mTORC1 靶点维持增殖状态，仅单一抑制 mTOR 通路，无法有效阻断肿瘤进展[18]。

第三类为上游反馈通路重启。长期药物干预会诱导肿瘤细胞高表达 IGF-1R 等酪氨酸激酶受体，重新激活完整的 mTOR 信号轴，使肿瘤逐步产生获得性耐药[19]。

第四类为肿瘤自身适应性耐药，也是临床常见的隐匿性耐药类型，肿瘤细胞可通过自身表型重塑、代谢重编程等方式适应药物抑制环境，持续增殖并规避 mTOR 靶向干预，是部分患者治疗后期疗效衰减的重要原因。

针对以上耐药机制，目前临床主流应对策略分为三类。一是多通路联合给药，通过联用贝伐珠单抗、AKT 抑制剂、MEK 抑制剂等药物，分别阻断血管生成、代偿通路及 MAPK 旁路，协同提升抗肿瘤疗效，延缓耐药发生。二是研发新型 mTOR 靶向药物，依托 mTORC1/C2 双靶点抑制剂、ATP 竞争性 mTOR 激酶抑制剂，实现通路全链条阻断，解决传统单靶点药物的治疗短板。三是推行精准分层治疗，在临床试验中纳入分子亚型、通路活化特征、耐药突变等标志物作为筛选标准，规避统一给药导致的疗效不佳问题。

6 安全性管理与剂量优化

依维莫司用于儿童实体瘤整体耐受性良好，但患儿年龄、发育水平存在个体差异，临床需建立精细化的不良反应监测与干预方案。

口腔黏膜炎是该药最常见不良反应，患儿治疗前需完善口腔检查，配合抗炎含漱液局部护理，可有效降低黏膜损伤风险。该药感染风险存在明显年龄差异，需全程监测感染体征并及时干预。治疗期间需定期监测血糖、血脂，对症处理代谢紊乱。联合化疗或多靶向治疗会提升骨髓抑制风险，需规律复查血常规，动态监测中性粒细胞与血小板水平。

儿童临床给药需依托体表面积为基础，结合药物浓度监测（TDM）个体化调量。针对合并室管膜下巨细胞星形细胞瘤的 TSC 患儿，依维莫司全血谷浓度需维持在 5～15 ng/mL[20]，可通过公式动态调整剂量：新给药剂量＝当前剂量×（目标谷浓度÷实测谷浓度）。此外，检测外周血单个核细胞磷酸化 4EBP1（Thr37/4^{6}）表达，可有效评估靶点抑制效果，辅助临床平衡治疗疗效与药物毒性。

7 结论

依维莫司对 TSC 相关肿瘤疗效确切，可有效抑制肿瘤病灶，且对患儿正常脏器损伤较小，临床应用优势显著。但该药单药治疗 NF1 相关肿瘤的效果有限，整体缓解率偏低，仅能短暂稳定疾病进展。室管膜瘤相关研究提出的“通路激活不等同于通路依赖”核心理论，也为儿童实体瘤的靶向疗效预判提供了关键支撑。未来研究可从三个方向推进：开展大样本多中心随机对照试验，明确各类联合方案的疗效与安全性；整合基因组与表观遗传学指标，构建完善的生物标志物分层体系，精准筛选获益患儿；建立适配不同年龄段儿童的个体化给药方案，完善长期随访机制，重点监测低龄患儿远期发育相关不良反应，进一步推动儿童 mTOR 靶向治疗的精准化、规范化发展。

参考文献：

[1] Ni X,Li Z,Li X,et al.Socioeconomic inequalities in cancer incidence and access to health services among children and adolescents in China:a cross-sectional study.Lancet.2022 Sep 24;400(10357):1020-1032.

[2] YILMAZ Y.From molecular alterations to the targeted therapy:Treatment of thalamic glioma in pediatric patients[J].Int J Mol Sci,2026,27(2):695.

[3] 苏明珠,苏雁.儿童实体肿瘤相关肿瘤易感综合征研究进展[J].中华实用儿科临床杂志,2025,40(7):545-548.

[4] Jin X-F,Liu L,Zhang J-J.Overcoming mTOR Inhibitor Resistance:From Biological Basis to Therapeutic Strategies.Biomedicines.2026;14(8):1732.

[5] Teng L Y,Chang M J,Kim S H,et al.mTOR inhibition in epilepsy:A literature review[J].Advanced Neurology,2024,3(3):3568.

[6] LL Becker,K Agricola,DM Ritter,et al.Long-term efficacy and safety of mammalian target of rapamycin inhibitor treatment fo r subependymal giant cell astrocytoma in tuberous sclerosis[J].Pediatric Neurology,2025,168:90-95.

[7] Masuda S,Lemaitre F,Barten MJ,et al.Everolimus personalized therapy:second consensus report by the International Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology[J].Therapeutic Drug Monitoring,2025,47(1):4-31.

[8] Katarzyna B,Karolina K,Dobromila B,et al.Maintenance therapy with everolimus for subependymal giant cell astrocytoma in p atients with tuberous sclerosis complex—final results from the EMINENTS Study[J].Frontiers in Neurology,2021,12:581102.

[9] 梁若冰,刘建萍,张慧平,等依维莫司治疗新生儿心脏横纹肌瘤 1 例[J].中华新生儿科杂志(中英文),2024,39(1):47-48.

[10] Ryan CW,Tangen CM,Heath EI,et al.Adjuvant everolimus after surgery for renal cell carcinoma(EVEREST):a double-blind,pl acebo-controlled,randomised,phase 3 trial.Lancet.2023 Sep 23;402(10407):1043-1051.

[11] 刘美伶,周亚兵,王晓强.儿童神经纤维瘤病 1 型颅内肿瘤性病变的治疗进展[J].上海交通大学学报(医学版),2024,44(3):399-406.

[12] Liping Xie,Yaning Bo,Mei Yang,et al.Lenvatinib and Everolimus synergistically inhibit neuroendocrine neoplasms by upregul ating ITGB4 expression[J].Endocrine-related cancer,2026,33(1):e250233.

[13] Dela Cruz FS,Fox E,DuBois SG,et al.A Phase 1/2 Study of Lenvatinib in Combination With Everolimus in Recurrent and Refractory Pediatric and Young Adult Solid Tumors.Pediatr Blood Cancer.2025 Jul;72(7):e31692.

[14] Davis KL,Fox E,Isikwei E,et al.A Phase I/II Trial of Nivolumab plus Ipilimumab in Children and Young Adults with Relap sed/Refractory Solid Tumors:A Children's Oncology Group Study ADVL1412.Clin Cancer Res.2022 Dec 1;28(23):5088-5097.

[15] Alexandria Brumfield,Sara Abou Azar,Rachel Nordgren,et al.Prevalence and Clinical Impact of BRAF p.V600E Mutation in Papillary Thyroid Carcinoma[J].Endocrine pathology,2025,36(1):13.

[16] Bowers DC,Rajaram V,Karajannis MA,et al.Phase II study of everolimus for recurrent or progressive pediatric ependymoma. Neurooncol Adv.2023 Feb 10;5(1):vdad011.

[17] 侯宇,赵英鹏.自噬激活剂的作用机制与临床应用进展[J].中山大学学报(医学科学版),2025,46(3):371-383.

[18] Huynh H,Ng WH.Reactivation of the PI3K/mTOR Signaling Pathway Confers Resistance to the FGFR4 Inhibitor FGF401.In t J Mol Sci.2025 Oct 9;26(19):9818.

[19] 任静祎,王祥旭,潘伟,等.mTOR 抑制剂在骨和软组织肿瘤的应用进展[J].肿瘤,2021,41(4):268-279.

[20] 张洪丽,戴佳原,王燕,等.TSC2 基因突变致多器官受累的结节性硬化症一例[J].罕见病研究,2026,5(1):60-67.