



BCL-2 抑制剂维奈克拉在白血病治疗中的研究进展

赵晓晓, 李信伟, 林加博豪, 金娟

(浙江理工大学生命科学与医药学院, 杭州 310018)

摘要: 细胞凋亡抵抗是白血病恶性进展及治疗耐受的核心生物学特征, 其关键分子机制为抗凋亡蛋白 B 细胞淋巴瘤-2 (B-cell lymphoma 2, BCL-2) 呈现异常高表达。以维奈克拉 (Venetoclax) 为代表的高选择性 BCL-2 抑制剂, 通过模拟 BH3-only 蛋白构象并特异性重启肿瘤细胞的线粒体凋亡进程, 在多种亚型白血病治疗中表现出较好的治疗效果, 但 Venetoclax 单药临床治疗仍面临缓解率受限及易出现获得性耐药等难题。该文综述了 BCL-2 家族在白血病细胞抵抗凋亡中的关键作用, 以及 BCL-2 抑制剂 Venetoclax 联合去甲基化药物等其他药物在白血病治疗领域的研究进展, 并探讨了 BCL-2 的靶向治疗在未来临床应用的挑战, 以期为优化白血病联合治疗策略提供理论参考和临床实践依据。

关键词: BCL-2; 维奈克拉; 白血病; 耐药性; 联合治疗

中图分类号: R733.7

文献标志码: A

文章编号: 1673-3851 (2026) 05-0324-10

引文格式: 赵晓晓, 李信伟, 林加博豪, 等. BCL-2 抑制剂维奈克拉在白血病治疗中的研究进展[J]. 浙江理工大学学报(自然科学), 2026, 55(3): 324-333.

Reference Format: ZHAO Xiaoxiao, LI Xinwei, LIN Jiabohao, et al. Progress of BCL-2 inhibitor venetoclax in the treatment of leukemia[J]. Journal of Zhejiang Sci-Tech University, 2026, 55(3): 324-333.

Progress of BCL-2 inhibitor venetoclax in the treatment of leukemia

ZHAO Xiaoxiao, LI Xinwei, LIN Jiabohao, JIN Juan

(College of Life Sciences and Medicine, Zhejiang Sci-Tech University, Hangzhou 310018, China)

Abstract: Apoptosis resistance is a core biological characteristic driving the malignant progression and therapeutic tolerance in leukemia, with its key molecular mechanism rooted in the aberrant overexpression of B-cell lymphoma-2 (BCL-2). Highly selective BCL-2 inhibitors, exemplified by venetoclax, specifically reactivate the mitochondrial apoptosis pathway in tumor cells by mimicking conformational characteristics of BH3-only proteins, thereby exhibiting substantial efficacy in the treatment of various leukemia subtypes. Nevertheless, venetoclax monotherapy remains plagued by challenges, including limited remission rates and a high risk of acquired resistance. This article summarizes the critical role of the BCL-2 family in mediating apoptosis resistance in leukemia cells, highlights advances in research on the combination of venetoclax and other therapeutic drugs for leukemia treatment, and explores the challenges associated with BCL-2 targeted therapy in future clinical applications. The aim is to provide theoretical reference and practical evidence to optimize combination treatment strategies for leukemia.

Key words: BCL-2; venetoclax; leukemia; drug resistance; combination therapy

收稿日期: 2025-11-03 网络出版日期: 2026-03-05

基金项目: 浙江理工大学科研启动项目 (21042289-Y)

作者简介: 赵晓晓 (1999—), 女, 河南周口人, 硕士研究生, 主要从事生物化学与分子生物学方面的研究。

通信作者: 金娟, E-mail: 20210049@zstu.edu.cn

0 引言

以白血病为代表的血液系统恶性肿瘤具有较高的发病率与致死率,严重威胁全球公共健康,急性髓系白血病(Acute myeloid leukemia, AML)、急性淋巴细胞白血病(Acute lymphoblastic leukemia, ALL)、慢性淋巴细胞白血病(Chronic lymphocytic leukemia, CLL)及慢性髓系白血病(Chronic myeloid leukemia, CML)是白血病临床诊疗中最常见的 4 大亚型。肿瘤细胞的凋亡抵抗是白血病产生化疗耐药性并最终引起旧病复发的核心机制,研究表明,B 细胞淋巴瘤-2(B-cell lymphoma 2, BCL-2)家族蛋白的调控失衡是介导这一凋亡抵抗表型的关键分子基础^[1]。

BCL-2 家族蛋白作为线粒体凋亡通路的关键调控因子,通过抗凋亡成员(如 BCL-2、BCL-XL、MCL-1 等)与促凋亡成员(如 BAX、BAK、BIM 等)的动态相互作用,精准调控细胞凋亡进程。在白血病中,BCL-2 等抗凋亡蛋白的异常高表达是介导凋亡抵抗的核心机制,可直接引起肿瘤细胞对治疗的耐受性^[2-3]。靶向 BCL-2 进行抗肿瘤治疗具有明确的理论基础与治疗潜力,但在早期临床转化阶段,BCL-2 靶向治疗因技术局限面临诸多挑战^[4]。

随着小分子抑制剂研发技术的突破,靶向 BCL-2 治疗白血病已趋于精准化和联合化。以高选择性 BCL-2 抑制剂维奈克拉(Venetoclax)为代表的靶向药物,可模拟内源性 BH3-only 蛋白的作用并特异性重启肿瘤细胞的线粒体凋亡通路,已在临床中展现出显著疗效。目前,Venetoclax 已陆续获批用于 CLL、AML 等多种亚型白血病的一线治疗或复发难治性患者的治疗,成为推动白血病靶向治疗进展的关键药物。本文梳理了 BCL-2 家族蛋白在白血病细胞增殖失控、凋亡抵抗及白血病进展过程中的调控作用与分子机制,总结了 Venetoclax 在不同亚型白血病中的临床研究数据、疗效特征及用药安全性,并针对当前 BCL-2 靶向治疗面临的获得性耐药、部分患者响应率欠佳以及联合治疗方案优化等临床挑战进行了深入探讨,旨在为后续发掘白血病治疗新靶点和优化联合治疗策略提供重要的理论参考和临床实践依据。

1 BCL-2 家族与白血病细胞凋亡抵抗

1.1 BCL-2 家族的凋亡调控机制

BCL-2 家族蛋白依据结构与功能可分为 3 大

类:抗凋亡蛋白(如 BCL-2、BCL-XL、MCL-1 等)、促凋亡效应蛋白(如 BAX 和 BAK 等)和促凋亡 BH3-only 蛋白(BIM、BAD、PUMA 等)。抗凋亡蛋白通常包含 4 个 BCL-2 同源(BCL-2 homology, BH)结构域(包括 BH1、BH2、BH3 和 BH4),其主要定位于线粒体外膜,通过结合促凋亡效应蛋白 BAX 等来抑制细胞凋亡;BAX 在接受凋亡信号后,在线粒体外膜上寡聚化形成孔道,介导细胞色素 C 等促凋亡因子的释放。促凋亡 BH3-only 蛋白只含有一个 BH3 结构域,通过直接与 BAX 结合并促进其活化,或通过结合抗凋亡蛋白解除其对 BAX 的抑制作用^[5]。

BCL-2 作为首个被发现具有抗凋亡作用的家族成员,通过精准调控线粒体通透性来决定细胞存活或凋亡。在正常状态下,BCL-2 与 BAX 等促凋亡效应蛋白结合维持线粒体完整性,当细胞受到缺氧、DNA 损伤等凋亡信号时,BH3-only 蛋白被激活,竞争性结合 BCL-2 并释放出 BAX,促进 BAX 在线粒体外膜上的寡聚化和孔道形成,引发线粒体外膜通透化(Mitochondrial outer membrane permeabilization, MOMP)和细胞色素 C 释放(见图 1)。细胞色素 C 在细胞质中与 Apaf-1 蛋白结合,激活半胱天冬酶(Caspase),启动 Caspase 级联反应,系统性地切割细胞内容物、诱导细胞凋亡^[6]。

在白血病细胞中,BCL-2 蛋白的过度表达是肿瘤发生和对化疗产生耐药的主要机制之一。作为重要的抗凋亡蛋白,BCL-2 通过多种方式抑制 BAX 的活化,维持线粒体内膜的完整性和抑制细胞凋亡(见图 2)。BCL-2 直接与活化的 BH3-only 蛋白(如 BID 和 BIM)结合,减少可激活 BAX 的 BH3-only 蛋白的数量,抑制 MOMP 的发生;BCL-2 也可直接与 BAX 结合并抑制 BAX 在线粒体外膜上的寡聚化和孔道形成,抑制 MOMP^[7]。

1.2 白血病中 BCL-2 家族蛋白的异常表达特征

不同白血病亚型呈现特异性的 BCL-2 家族蛋白表达谱,形成不同的“生存依赖”,即不同类型的肿瘤细胞依赖特定抗凋亡蛋白(BCL-2、MCL-1 或 BCL-XL 等)来维持细胞存活。CLL 细胞普遍存在 BCL-2 基因低甲基化介导的高表达,该特征与 CLL 患者的化疗低应答率及不良预后密切相关;AML 细胞的 BCL-2 表达呈高度异质性,AML 患者的化疗耐药性与 MCL-1 高表达相关;ALL 细胞的存活依赖 MCL-1 或 BCL-XL 的高表达;在 CML 中,BCR-ABL 癌蛋白通过上调 MCL-1 表达降低细胞对 BCL-2 抑制剂的敏感性。白血病干细胞中 BCL-

2的高表达使其得以逃避治疗性杀伤,是白血病复发的重要原因^[8]。综上,BCL-2家族蛋白在白血病

中的这些异常表达特征,提示tBCL-2可作为白血病靶向治疗的潜在有效靶点。

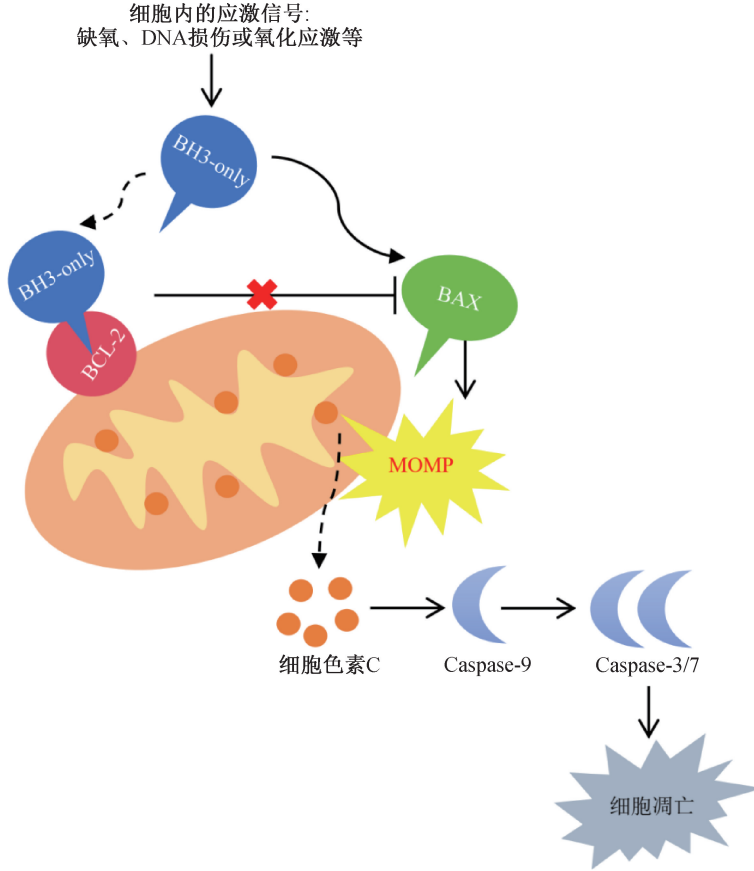


图1 BCL-2家族蛋白调控正常细胞凋亡机制示意图

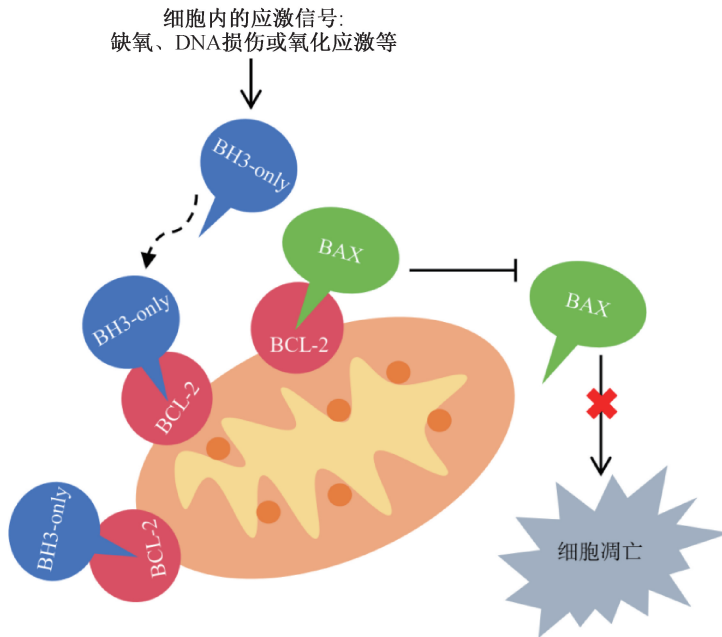


图2 BCL-2抵抗白血病细胞凋亡机制示意图

2 BCL-2 抑制剂

BCL-2家族抑制剂的研发历经数十年的技术突

破与临床验证,根据作用机制与靶点选择性,BCL-2抑制剂主要为BH3模拟物。BCL-2抑制剂通过结构模拟内源性BH3-only蛋白,竞争性地与抗凋亡

蛋白(BCL-2、BCL-XL 和 MCL-1)结合,解除抗凋亡蛋白对促凋亡效应蛋白 BAX 的抑制,激活线粒体凋亡通路并启动 Caspase 级联反应,诱导肿瘤细胞凋亡(见图3)。根据靶点谱系差异,BH3 模拟物可分

为泛 BCL-2 家族抑制剂(ABT-263)、高选择性 BCL-2 抑制剂(Venetoclax)和 BCL-2 家族其他靶点抑制剂(靶向 MCL-1 抑制剂 AZD5991)。目前,高选择性 BCL-2 抑制剂 Venetoclax 已获批用于白血病治疗。

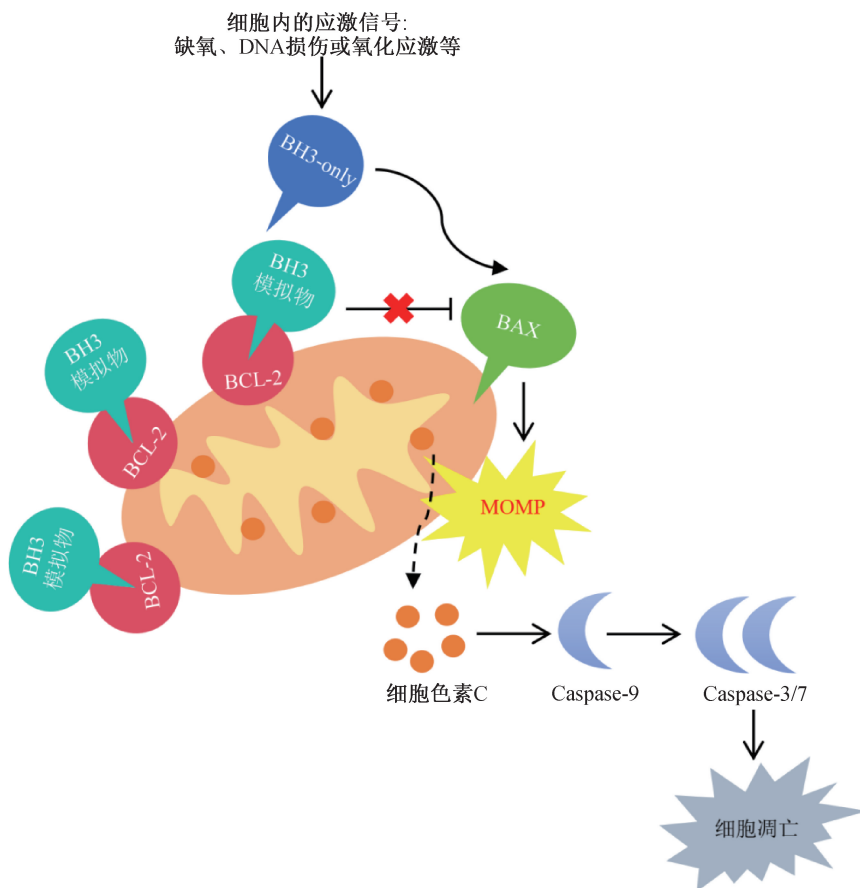


图3 BH3 模拟物诱导白血病细胞凋亡机制示意图

2.1 BCL-2 泛靶点抑制剂

ABT-737 作为首个具有临床治疗潜力的 BH3 模拟物,通过竞争性结合抗凋亡蛋白 BCL-2、BCL-XL 及 BCL-w,在 AML、ALL 和 CLL 等细胞系中展现出显著促凋亡活性,并且可提高多柔比星和顺铂等其他化疗药物的敏感性^[9]。在 K562 细胞中,ABT-737 可逆转与 BCL-2 上调相关的伊马替尼耐药,但诱发严重血小板毒性且其口服生物利用度低,ABT-737 临床应用具有较大的限制。ABT-263 作为一种强效的 BCL-2 蛋白家族抑制剂,是 ABT-737 的第二代口服生物利用度形式,通过将二甲氨基(-NMe₂)改为吗啉环,提升了该药物的分子极性、水溶性和膜通透性以及口服吸收与生物利用度。临床前研究发现,ABT-263 可有效杀伤多种白血病细胞^[10],但 BCL-XL 受到抑制诱发的剂量限制性血小板减少症仍未解决,其临床应用仍受到限制^[11]。

2.2 BCL-2 选择性抑制剂

为规避血小板毒性,研究者通过结构设计提高

靶点选择性,研发出只抑制 BCL-2 而不影响 BCL-XL 的 BCL-2 高选择性抑制剂——Venetoclax^[12]。通过引入氰基基团改变分子结合模式,与 ABT-737 相比,Venetoclax 在对 BCL-2 保持亚纳摩尔级的亲和力的同时,对 BCL-XL 的亲和力降低至原来的 1/1000 以下,彻底解决了血小板毒性问题。临床前研究证实,Venetoclax 诱导 AML 和 CLL 细胞凋亡,并对正常造血干细胞和血小板影响较小^[13-14],已作为首个获批上市的 BCL-2 抑制剂用于白血病治疗。在使用 Venetoclax 的治疗过程中,患者易出现 BCL-2 Gly101Val(G101V)点突变而产生耐药性。BCL-2 选择性抑制剂 BGB-11417,在延续高选择性优势的基础上,不仅对野生型和 G101V 等常见突变型 BCL-2 的抑制活性显著优于 Venetoclax,还能增强放疗所诱导的抗肿瘤免疫应答^[15],并且 BGB-11417 与免疫调节剂联用产生显著的协同抗肿瘤效应,有望为既往存在耐药情况或治疗反应欠佳的患

者开辟新的治疗途径,但其临床治疗效果还需进一步探究^[16]。

2.3 BCL-2 家族其他靶点 BH3 模拟物

MCL-1 选择性抑制剂 A-1210477 通过亚纳摩尔级的高亲和力与 MCL-1 特异性结合,破坏其与促凋亡蛋白 BIM 的相互作用,恢复细胞的凋亡信号传导通路。在 AML 临床前治疗模型中,A-1210477 与 Venetoclax 联用协同抑制 BCL-2 与 MCL-1 的功能,有效逆转 AML 细胞对治疗产生的 MCL-1 依赖性耐药^[17]。将 A-1210477 与溴结构域和额外末端结构域抑制剂 ABBV-075 联合应用时,二者通过协同作用下调 MCL-1 的表达水平,显著增强抗白血病效应,该联合治疗策略为攻克 AML 临床治疗中的耐药难题提供了潜在的新方向^[18]。

针对 BCL-XL 依赖性肿瘤,BCL-XL 选择性抑制剂 A-1155463 与 A-1331852 在临床前研究中均展现出显著的靶向治疗潜力。A-1155463 与 Venetoclax 联用在套细胞淋巴瘤和弥漫大 B 细胞淋巴瘤中诱导合成致死效应,A-1155463 与多西他赛联合则能在增强实体瘤疗效的同时,避免产生中性粒细胞减少等剂量限制性毒性^[19-20]。A-1331852 作为首个口服 BCL-XL 抑制剂,不仅可有效杀伤对 Venetoclax 耐药的 ALL 细胞,并且其与核输出蛋白 XPO1 抑制剂 KPT-330 联用可在实体瘤中逆转耐药^[21-22]。

为解决传统 BCL-2/BCL-XL 双重抑制剂的血小板毒性等剂量限制性问题,BCL-2/BCL-XL 新一代抑制剂 APG-1252 采用前药设计策略,特异性地在肿瘤微环境中转化为活性形式,显著降低对血小板的毒性作用^[23];APG-1252 的白蛋白纳米制剂 Nano-1252 进一步降低对血小板的毒性,增强靶组织中的药物蓄积能力,在临床前淋巴瘤模型中显示出显著疗效,展现出良好的临床转化潜力^[24]。

3 Venetoclax 在白血病治疗中的应用

Venetoclax 作为首个获批应用于临床的 BCL-2 高选择性抑制剂,自 2016 年美国食品药品监督管理局批准用于复发/难治性 CLL 以来,其适应症不断扩展,已纳入 AML 一线治疗。该药物的核心优势是对 BCL-2 蛋白的高度选择性、强效的肿瘤细胞凋亡诱导活性与相对可控的临床耐受性。随着其临床应用范围的扩大,其耐药性问题及部分不良反应逐渐凸显,成为当前临床实践中亟需应对的挑战。

3.1 Venetoclax 单药治疗

不同亚型白血病对 BCL-2 靶向药物的治疗应答存在显著异质性,这一现象的核心机制是各亚型凋亡调控网络的固有特征差异。其中,CLL 与 AML 细胞存活具有显著的 BCL-2 依赖性,该特征为 Venetoclax 单药治疗的突破性疗效奠定了分子基础,也使其成为这 2 种疾病的临床标准治疗方案。

CLL 细胞普遍具有 BCL-2 依赖性,使其对 BCL-2 高选择性抑制剂(Venetoclax)高度敏感。Venetoclax 竞争性结合 BCL-2 并激活线粒体凋亡通路,诱导杀伤 CLL 细胞;该疗效不受 del(17p)/TP53 突变状态的影响,在高危 del(17p)亚型患者中,仍可显著降低肿瘤负荷^[25]。在一项纳入 116 例复发/难治性 CLL/小淋巴细胞淋巴瘤的临床研究中,Venetoclax 治疗组的总体缓解率达 79%,高危 del(17p)亚组的总体缓解率为 70%~80%,400 mg 剂量治疗组的 15 个月无进展生存率达 69%^[26];针对 del(17p)亚型患者的 II 期研究发现,患者的总体缓解率达 79%,多数患者微小残留病(Minimal residual disease, MRD)得到有效缓解^[27-28]。与 CLL 相比,Venetoclax 在 AML 中的单药疗效因疾病的高度异质性而相对有限,但在特定患者群体(如无法耐受强化疗的患者)中仍显示出明确的临床应用价值。临床前研究表明,Venetoclax 诱导 AML 原始细胞发生凋亡,并对恶性细胞的杀伤效应显著强于正常造血干细胞,可形成相对安全的治疗窗口^[13]。一项纳入 32 例高龄(中位年龄 71 岁)、复发/难治或不适合强化疗的 AML 患者的 II 期临床研究中,Venetoclax 单药治疗的完全缓解率达到 19%,部分患者在用药早期(4 周内)即出现治疗应答,并且异柠檬酸脱氢酶 1 和 2(Isocitrate dehydrogenase 1/2, IDH1/2)突变患者对 Venetoclax 表现出更高的敏感性,这为该药物在精准治疗中的应用提供了重要的生物标志物依据^[29]。

3.2 Venetoclax 的耐药机制

随着 Venetoclax 在 CLL 与 AML 治疗中的应用,其耐药性问题日益凸显。从机制层面看,Venetoclax 耐药涉及多层次的细胞内调控与肿瘤微环境的相互作用。深入理解 Venetoclax 耐药机制,对于制定有效的后续治疗策略及改善患者长期预后具有重要的临床价值。

MCL-1 是介导 AML 对 Venetoclax 耐药的核心调控因子,其表达水平与药物敏感性呈显著负相关^[30-31]。当 BCL-2 功能被抑制后,MCL-1 代偿性

上调以维持 AML 细胞存活,且该过程随 RAS/MAPK 等信号通路的激活进一步放大^[32]。在 M4/M5 亚型 AML 中,转录因子 CCAAT/增强子结合蛋白 β 通过 IL-1/TNF- α /NF- κ B 信号轴上调 MCL-1 与 BCL-2A1,形成多因子参与的耐药屏障^[33]。同时,Venetoclax 获得性耐药在功能上表现为线粒体凋亡启动能力降低,并伴随 BAK 表达降低、BCL-XL 与 MCL-1 表达上调以及 BCL-2:BIM 复合物向 MCL-1:BIM 复合物的动态转化^[34]。综上所述,BCL-2 与 MCL-1 抑制剂在功能上的互补性为二者联合治疗逆转 Venetoclax 耐药提供了理论依据。

在 CLL 中,Venetoclax 耐药呈现出多克隆起源与多维度演进的复杂特征,其调控机制涉及遗传、表观遗传及肿瘤微环境等多个层面,形成了相互协同的系统性调控网络。在遗传调控层面,获得性 BCL-2 基因突变是核心耐药机制之一,其中以 G101V 突变最为常见,该突变引起 BCL-2 与 Venetoclax 的亲合力减弱至原水平的约 1/180; Asp103Glu/Tyr/Val 或 Val156Asp 等突变也通过改变药物结合口袋的构象,削弱药物与靶点的结合能力^[35-36]。BCL-2 家族蛋白的超磷酸化可促使白血病细胞的存活模式由 BCL-2 依赖型向 MCL-1 依赖型转变;BAX 基因的缺失或功能异常,干扰 Venetoclax 介导的凋亡通路激活过程,显著降低白血病细胞对凋亡信号的响

应效率^[37]。在表观遗传层面,PUMA 启动子高甲基化介导的基因沉默与细胞代谢重编程更有利于肿瘤细胞存活,构成了非遗传性耐药的重要分子基础^[38]。除上述内在调控机制外,肿瘤微环境的外在调控作用同样不可忽视。肿瘤微环境中 B 细胞活化因子-受体信号通路的持续激活,通过上调 BCL-2 蛋白表达水平降低肿瘤细胞对 Venetoclax 的敏感性^[39]。上述多维度分子机制协同调控,共同塑造了 CLL 中 Venetoclax 耐药的复杂系统性调控网络。

3.3 Venetoclax 联合治疗策略的临床探索

随着 Venetoclax 单药治疗在临床应用中的推进,抗凋亡蛋白代偿性上调和肿瘤微环境重塑等所引发的耐药性问题日益凸显,联合治疗成为突破这一耐药瓶颈的治疗策略。目前,Venetoclax 的联合治疗主要聚焦于 3 大方向:a)与去甲基化药物(Hypomethylating agents, HMAs)或低剂量阿糖胞苷联合,已成为不适合强化疗 AML 患者的标准一线方案;b)与 CD20 单抗、布鲁顿酪氨酸激酶(Bruton's tyrosine kinase, BTK)抑制剂等靶向药物协同治疗,通过同时抑制 BCL-2 和关键生存信号通路,在 CLL 及部分 AML 中显示出协同疗效与逆转耐药潜力;c)与传统化疗药物的联合用药策略也在高危血液肿瘤中展现出应用价值。表 1 汇总了各类 Venetoclax 联合治疗方案的临床应用。

表 1 Venetoclax 联合治疗方案

联合方案	主要适用疾病	协同作用机制	关键临床疗效(代表性研究)	特点	参考文献
联合 HMAs (阿扎胞苷/地西他滨)	不适合强化疗的 AML	HMAs 通过去甲基化恢复抑癌基因表达;与 Venetoclax 形成表观遗传调控与直接诱导凋亡的互补;联合可诱导细胞焦亡及调节免疫微环境	完全缓解/完全缓解伴不完全血液学恢复率达 66.4%;中位总生存期 14.7 个月	不适合强化疗 AML 患者的一线标准治疗	[40]
联合低剂量化疗(低剂量阿糖胞苷)	不适合强化疗的 AML	低剂量阿糖胞苷通过 DNA 损伤破坏 MCL-1 稳定性,与 venetoclax 联用抑制 BCL-2 和 MCL-1 并激活凋亡	完全缓解/完全缓解伴不完全血液学恢复率 54%,中位总生存期 10.1 个月	为老年/不适合强化疗 AML 患者提供有效的去化疗毒性选择	[41]
联合抗 CD20 单抗(奥妥珠单抗/利妥昔单抗)	CLL/小淋巴细胞淋巴瘤	抗 CD20 单抗通过抗体依赖的细胞介导的细胞毒性作用/补体依赖的细胞毒性作用等免疫机制杀伤细胞;Venetoclax 直接诱导凋亡;两者协同逆转耐药	固定疗程治疗后,5 年无进展生存率 >79%	CLL/小淋巴细胞淋巴瘤的固定疗程标准方案之一,可实现有限疗程治疗	[42]
联合 BTK 抑制剂	CLL/小淋巴细胞淋巴瘤	BTK 抑制剂阻断 B 细胞受体生存信号,Venetoclax 激活内在凋亡通路,协同杀伤肿瘤细胞	停药后 12.0 个月无进展生存率达 98%	高危/复发难治 CLL 的强效方案,支持 MRD 指导的限时治疗	[43]

3.3.1 联合去甲基化药物

在 AML 临床实践中,Venetoclax 联合阿扎胞苷或地西他滨等去甲基化药物已成为不适合强化疗

患者的标准一线治疗方案。除 HMAs 逆转表观遗传沉默抑癌基因与 Venetoclax 靶向 BCL-2 激活细胞凋亡通路外,二者联用协同诱导 Caspase-3/

GSDME 介导的细胞焦亡,并通过调节肿瘤免疫微环境增强 T 细胞的抗肿瘤活性^[44-45]。在针对 ≥ 75 岁或不适合强化疗的新诊断 AML 患者开展的 III 期临床研究中,Venetoclax 联合 HMAs 治疗组的中位总生存期达 14.7 个月,显著优于 Venetoclax 单药组的 9.6 个月^[40]。在一项纳入 145 例老年初治 AML 患者(中位年龄 74 岁)的多中心 Ib 期研究中,该联合方案同样展现出良好的耐受性与临床疗效,患者的中位总生存期达 17.5 个月,且未发生肿瘤溶解综合征^[46]。临床前研究发现,该联合策略可显著延长 KMT2A 重排的 ALL 异种移植模型的生存时间,表明其在该类亚型白血病中亦具有潜在应用价值^[47]。

3.3.2 联合低剂量阿糖胞苷化疗

在老年或不适合强化疗的 AML 患者中,Venetoclax 联合低剂量阿糖胞苷治疗方案为其提供了一种规避传统化疗毒性的治疗选择。该方案的协同机制为 Venetoclax 通过特异性抑制 BCL-2,解除其对促凋亡蛋白 BIM 的束缚;低剂量阿糖胞苷通过诱导 DNA 损伤来破坏 MCL-1 的稳定性;在二者共同作用下,游离的 BIM 得以有效激活促凋亡效应蛋白 BAX 和 BAK,启动线粒体依赖的凋亡通路,增强对白血病细胞的杀伤效应^[48]。Ib/II 期临床研究显示,Venetoclax 联合低剂量阿糖胞苷化疗方案的完全缓解/完全缓解伴不完全血液学恢复率达 54%,患者中位总生存期延长至 10.1 个月;其中,75 岁以上高龄患者获益尤为突出(完全缓解/完全缓解伴不完全血液学恢复率达 60%,中位总生存期达 14.9 个月)^[41]。III 期研究进一步证实,联合组患者的总生存期显著优于低剂量阿糖胞苷单药组,完全缓解/完全缓解伴不完全血液学恢复率提升至单药组的 3 倍^[49],该方案对 MRD 复发患者的应答率达 69%,NPM1 基因突变患者 2 年生存率高达 89%^[50]。

3.3.3 联合抗 CD20 单抗

在 CLL 治疗中,Venetoclax 联合抗 CD20 单抗(利妥昔单抗或奥妥珠单抗)可有效逆转肿瘤微环境介导的 Venetoclax 耐药。在一项针对复发/难治 CLL 患者的 Ib 期临床研究中,维奈托克联合利妥昔单抗治疗组患者的总缓解率达 86%,完全缓解率为 51%,57% 患者实现骨髓 MRD 转阴,2 年无进展生存率和持续缓解率分别达 82% 和 89%^[51]。这一优势在初治 CLL 患者中同样得到验证,与丁酸氮芥联合奥妥珠单抗相比,Venetoclax 联合奥妥珠单抗可显著延长初治 CLL 患者的无进展生存期,且 2 组 3/4 级中性粒细胞减少及严重不良事件发生率相

近^[52]。长期随访数据显示,深度缓解患者停药后的 5 年无进展生存率超过 79%,且停药后疾病进展的患者再接受该方案治疗仍可重新获得持续缓解^[42]。并且三联方案(BTK 抑制剂阿卡替尼联合 Venetoclax 与奥妥珠单抗)可进一步提升治疗效果,在一项纳入 867 例初治 CLL 患者的 III 期临床试验中,与传统化学免疫治疗相比,阿卡替尼联合 Venetoclax 与奥妥珠单抗的三联治疗组患者的 36 个月无进展生存率达 83.1%^[53]。

3.3.4 联合 BTK 抑制剂

BTK 作为 B 细胞受体信号通路的核心调控分子,在 CLL 等多种 B 细胞恶性肿瘤的发生发展中发挥关键驱动作用^[53]。BTK 抑制剂通过特异性阻断 BTK 活性,有效抑制恶性 B 细胞的异常增殖与存活。在此基础上,Venetoclax 与 BTK 抑制剂的联合应用,通过协同阻断 BCL-2 介导的白血病细胞凋亡逃逸和 BTK 驱动的恶性 B 细胞异常增殖,在 CLL 等疾病中展现出显著的协同抗肿瘤效应。相较于第一代 BTK 抑制剂伊布替尼,以阿卡替尼和泽布替尼为代表的第二代 BTK 抑制剂具有更高的靶点选择性,已逐步取代伊布替尼成为联合治疗方案中的优选药物^[54]。一项纳入 53 例 CLL 患者的 II 期临床研究显示,伊布替尼联合 Venetoclax 治疗复发/难治性 CLL 的总体缓解率达 89%,完全缓解率为 51%,36% 的患者实现 MRD 转阴^[55]。一项研究采用 MRD 指导有限疗程策略的研究中,治疗 15 个周期后,联合用药组 35% 患者达到 MRD 阴性,停药后 12 个月无进展生存率高达 98%^[43]。针对高危 CLL 患者,阿卡替尼联合 Venetoclax 与奥妥珠单抗的治疗方案疗效更为突出,80% 患者达到骨髓不可检测 MRD,4 年无进展生存率达 70%^[56]。

3.3.5 其他联合治疗策略

Venetoclax 与蛋白酶体抑制剂(硼替佐米和卡非佐米等)联合可通过靶向凋亡与蛋白稳态通路协同抗肿瘤。Venetoclax 通过抑制 BCL-2 重启肿瘤细胞凋亡通路,蛋白酶体抑制剂(硼替佐米、卡非佐米和伊沙佐米等)则通过阻断泛素-蛋白酶体系统,诱导内质网应激并激活促凋亡信号,产生协同抗肿瘤效应。BELLINI III 期研究显示,Venetoclax 联合硼替佐米与地塞米松治疗复发/难治性多发性骨髓瘤,可将患者的中位无进展生存期从 11.4 个月延长至 23.4 个月(风险比=0.58),但总生存期低于对照组(风险比=1.19),且毒性及治疗相关死亡风险升高,提示该联合方案需严格筛选适用人群^[57]。卡非

佐米联合 Venetoclax 方案在复发/难治性多发性骨髓瘤患者中总体缓解率达 80%^[58]。Venetoclax 与化疗方案联合在高危 ALL 及 AML 中疗效卓越, 初治 AML 患者的完全缓解率达 95%, 3 年总生存率为 66%^[59-60]。

3.3.6 联合治疗的疗效与安全性平衡

相较于单药治疗, Venetoclax 联合治疗用药策略基于多靶点协同作用机制, 不仅能够提高患者的应答率与缓解深度, 还有助于延缓或逆转耐药、延长缓解持续时间并拓展适用人群范围, 使老年或其他高危等传统治疗受限的白血病患者获得有效治疗机会。Venetoclax 与抗 CD20 单抗或 BTK 抑制剂的联合治疗基于免疫调节效应增强抗肿瘤作用, 可改善患者的整体预后, 但联合治疗也伴随潜在安全风险, 其中肿瘤溶解综合征作为 Venetoclax 相关的最严重不良事件之一, 发生风险有所增加。在临床实践中需审慎优化药物组合与给药剂量, 采取个体化治疗策略, 以最大限度控制治疗相关风险。

4 结论与展望

BCL-2 抑制剂的研发已完成从第一代泛靶点抑制剂向第二代高选择性药物的递进式迭代, 以 Venetoclax 为代表的 BH3 模拟物成为该领域的核心突破, 其可通过特异性重启肿瘤细胞凋亡通路, 显著改善急、慢性白血病患者临床预后, 为血液系统恶性肿瘤的靶向治疗提供了新方向。在药物研发与临床应用的双重推动下, BCL-2 靶向治疗的策略亦实现了从精准靶向到精准联合的进阶升级。例如, 以 Venetoclax 为代表的 BCL-2 高选择性抑制剂, 通过精准调控凋亡通路实现特异性杀伤肿瘤细胞, 成为精准靶向治疗的典型范式。在此基础上, 将其与 HMAs、BTK 抑制剂等不同作用机制的药物协同联用, 不仅有效克服了肿瘤微环境介导的耐药性及分子异质性带来的治疗瓶颈, 更显著拓展了白血病靶向治疗的临床应用深度与适用范围, 为该疾病的个体化、联合化治疗奠定了重要基础。

目前治疗仍面临诸多挑战, 如不同亚型白血病 BCL-2 家族蛋白表达的异质性所引发的疗效有限、耐药机制的多样性以及新型抑制剂在临床转化过程中的毒性等问题。未来针对上述难题, 该领域发展需要多层面的持续创新: a) 研发新型双特异性凋亡调节剂、蛋白降解剂等下一代药物, 实现对 BCL-2 家族蛋白网络更精准与高效的干预; b) 建立基于动态生物标志物 (BCL-2 家族表达谱、BH3 功能分析

及基因组演变) 的预测模型, 借此前瞻性识别耐药风险, 为个体化治疗序贯方案与联合策略的制定提供科学指导; c) 系统探索 BCL-2 抑制剂在联合免疫治疗、嵌合抗原受体 T 细胞免疫疗法 (Chimeric antigen receptor T-cell immunotherapy, CAR-T) 及双特异性抗体等新型治疗模式中的协同机制与最优联合治疗策略。

参考文献:

- [1] Hanahan D. Hallmarks of cancer: new dimensions[J]. *Cancer Discovery*, 2022, 12(1): 31-46.
- [2] Chong S J F, Lu J, Valentin R, et al. BCL-2 dependence is a favorable predictive marker of response to therapy for chronic lymphocytic leukemia[J]. *Molecular Cancer*, 2025, 24(1): 62.
- [3] He Y, Jiang S, Cui Y, et al. Induction of IFIT1/IFIT3 and inhibition of Bcl-2 orchestrate the treatment of myeloma and leukemia via pyroptosis [J]. *Cancer Letters*, 2024, 588: 216797.
- [4] Marcucci G, Byrd J C, Dai G, et al. Phase 1 and pharmacodynamic studies of G3139, a Bcl-2 antisense oligonucleotide, in combination with chemotherapy in refractory or relapsed acute leukemia[J]. *Blood*, 2003, 101(2): 425-432.
- [5] Vogler M, Braun Y, Smith V M, et al. The BCL2 family: from apoptosis mechanisms to new advances in targeted therapy[J]. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2025, 10(1): 91.
- [6] Moyer A, Tanaka K, Cheng E H. Apoptosis in cancer biology and therapy[J]. *Annual Review of Pathology-Mechanisms of Disease*, 2025, 20(1): 303-328.
- [7] Bhola P D, Letai A. Mitochondria: judges and executioners of cell death sentences[J]. *Molecular Cell*, 2016, 61(5): 695-704.
- [8] Lagadinou E D, Sach A, Callahan K, et al. BCL-2 inhibition targets oxidative phosphorylation and selectively eradicates quiescent human leukemia stem cells[J]. *Cell Stem Cell*, 2013, 12(3): 329-341.
- [9] Vogler M, Dinsdale D, Sun X M, et al. A novel paradigm for rapid ABT-737-induced apoptosis involving outer mitochondrial membrane rupture in primary leukemia and lymphoma cells[J]. *Cell Death & Differentiation*, 2008, 15(5): 820-830.
- [10] Lock R, Carol H, Houghton P J, et al. Initial testing (stage 1) of the BH3 mimetic ABT-263 by the pediatric preclinical testing program[J]. *Pediatric Blood & Cancer*, 2008, 50(6): 1181-1189.
- [11] Roberts A W, Seymour J F, Brown J R, et al. Substantial susceptibility of chronic lymphocytic leukemia to BCL2 inhibition: results of a phase I study of navitoclax in patients with relapsed or refractory disease [J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2012, 30(5): 488-496.
- [12] Souers A J, Levenson J D, Boghaert E R, et al. ABT-199, a potent and selective BCL-2 inhibitor, achieves antitumor activity while sparing platelets[J]. *Nature Medicine*, 2013, 19(2): 202-208.

- [13] Vo T T, Ryan J, Carrasco R, et al. Relative mitochondrial priming of myeloblasts and normal HSCs determines chemotherapeutic success in AML[J]. *Cell*, 2012, 151(2): 344-355.
- [14] Pan R, Hogdal L J, Benito J M, et al. Selective BCL-2 inhibition by ABT-199 causes on-target cell death in acute myeloid leukemia[J]. *Cancer Discovery*, 2014, 4(3): 362-375.
- [15] Guo Y, Xue H, Hu N, et al. Discovery of the clinical candidate sonrotoclax (BGB-11417), a highly potent and selective inhibitor for both WT and G101V mutant bcl-2[J]. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2024, 67(10): 7836-7858.
- [16] Ma M M, Zhang Z F, Tian C, et al. Sonrotoclax (BGB-11417) synergistically amplifies the radiotherapy-elicited anti-tumor immune response[J]. *Cancer Letters*, 2025, 625: 217759.
- [17] Luedtke D A, Niu X J, Pan Y H, et al. Inhibition of Mcl-1 enhances cell death induced by the Bcl-2-selective inhibitor ABT-199 in acute myeloid leukemia cells [J]. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2017, 2: 17012.
- [18] Fiskus W, Cai T Y, DiNardo C D, et al. Superior efficacy of cotreatment with BET protein inhibitor and BCL2 or MCL1 inhibitor against AML blast progenitor cells[J]. *Blood Cancer Journal*, 2019, 9(2):4.
- [19] Dolnikova A, Kazantsev D, Klanova M, et al. Blockage of BCL-XL overcomes venetoclax resistance across BCL2⁺ lymphoid malignancies irrespective of BIM status[J]. *Blood Advances*, 2024, 8(13): 3532-3543.
- [20] Levenson J D, Phillips D C, Mitten M J, et al. Exploiting selective BCL-2 family inhibitors to dissect cell survival dependencies and define improved strategies for cancer therapy [J]. *Science Translational Medicine*, 2015, 7(279): 279ra40.
- [21] Wang L, Doherty G A, Judd A S, et al. Discovery of A-1331852, a first-in-class, potent, and orally-bioavailable BCL-XL inhibitor[J]. *ACS Medicinal Chemistry Letters*, 2020, 11(10): 1829-1836.
- [22] Zhu Z C, Liu J W, Yang C, et al. XPO1 inhibitor KPT-330 synergizes with Bcl-xL inhibitor to induce cancer cell apoptosis by perturbing rRNA processing and Mcl-1 protein synthesis [J]. *Cell Death & Disease*, 2019, 10(6): 395.
- [23] Lakhani N J, Rasco D, Wang H B, et al. First-in-human study with preclinical data of BCL-2/BCL-xL inhibitor pelcitoclax in locally advanced or metastatic solid tumors[J]. *Clinical Cancer Research*, 2024, 30(3): 506-521.
- [24] Hu H X, Li C Y, Song Y D, et al. Albumin nano complex of BCL-2/xL inhibitor reduced platelet toxicity and improved anticancer efficacy in myeloproliferative neoplasm and lymphoma[J]. *Biomaterials*, 2025, 322: 123347.
- [25] Anderson M A, Deng J, Seymour J F, et al. The BCL2 selective inhibitor venetoclax induces rapid onset apoptosis of CLL cells in patients via a TP53-independent mechanism[J]. *Blood*, 2016, 127(25): 3215-3224.
- [26] Roberts A W, Davids M S, Pagel J M, et al. Targeting BCL2 with venetoclax in relapsed chronic lymphocytic leukemia[J]. *The New England Journal of Medicine*, 2016, 374(4): 311-322.
- [27] Stilgenbauer S, Eichhorst B, Schetelig J, et al. Venetoclax in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion: a multicentre, open-label, phase 2 study[J]. *The Lancet Oncology*, 2016, 17(6): 768-778.
- [28] Stilgenbauer S, Eichhorst B, Schetelig J, et al. Venetoclax for patients with chronic lymphocytic leukemia with 17p deletion: Results from the full population of a phase II pivotal trial[J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2019, 36(19): 1973-1980.
- [29] Konopleva M, Pollyea D A, Potluri J, et al. Efficacy and biological correlates of response in a phase II study of venetoclax monotherapy in patients with acute myelogenous leukemia[J]. *Cancer Discovery*, 2016, 6(10): 1106-1117.
- [30] Garciaz S, Hospital M A, Collette Y, et al. Venetoclax Resistance in Acute Myeloid Leukemia[J]. *Cancers*, 2024, 16(6):1091.
- [31] Nwosu G O, Ross D M, Powell J A, et al. Venetoclax therapy and emerging resistance mechanisms in acute myeloid leukaemia[J]. *Cell Death & Disease*, 2024, 15: 413.
- [32] Zhang Q, Riley-Gillis B, Han L N, et al. Activation of RAS/MAPK pathway confers MCL-1 mediated acquired resistance to BCL-2 inhibitor venetoclax in acute myeloid leukemia [J]. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2022, 7: 51.
- [33] Allen B, Bottomly D, Köhnke T, et al. A CEBPB/IL-1 β /TNF- α feedback loop drives drug resistance to venetoclax and MDM2 inhibitors in monocytic leukemia[J]. *Blood*, 2025, 145(21): 2488-2506.
- [34] Bhatt S, Pioso M S, Olesinski E A, et al. Reduced mitochondrial apoptotic priming drives resistance to BH3 mimetics in acute myeloid leukemia[J]. *Cancer Cell*, 2020, 38(6): 872-890.
- [35] Blombery P, Anderson M A, Gong J N, et al. Acquisition of the recurrent Gly101Val mutation in BCL2 confers resistance to venetoclax in patients with progressive chronic lymphocytic leukemia[J]. *Cancer Discovery*, 2019, 9(3): 342-353.
- [36] Blombery P, Thompson E R, Nguyen T, et al. Multiple BCL2 mutations cooccurring with Gly101Val emerge in chronic lymphocytic leukemia progression on venetoclax[J]. *Blood*, 2020, 135(10): 773-777.
- [37] Chong S J F, Zhu F, Dashevsky O, et al. Hyperphosphorylation of BCL-2 family proteins underlies functional resistance to venetoclax in lymphoid malignancies [J]. *The Journal of Clinical Investigation*, 2023, 133(22): e170169.
- [38] Thomalla D, Beckmann L, Grimm C, et al. Dereglulation and epigenetic modification of BCL2-family genes cause resistance to venetoclax in hematologic malignancies[J]. *Blood*, 2022, 140(20): 2113-2126.
- [39] Luo M X, Tan T N, Trussart M, et al. Venetoclax dose escalation rapidly activates a BAFF/ BCL-2 survival axis in chronic lymphocytic leukemia [J]. *Blood*, 2024, 144(26): 2748-2761.
- [40] DiNardo C D, Jonas B A, Pullarkat V, et al. Azacitidine and Venetoclax in previously untreated acute myeloid leukemia[J].

- The New England Journal of Medicine, 2020, 383(7): 617-629.
- [41] Wei A H, Strickland S A, Hou J Z, et al. Venetoclax combined with low-dose cytarabine for previously untreated patients with acute myeloid leukemia; Results from a phase Ib/II study[J]. Journal of Clinical Oncology, 2019, 37(15): 1277-1284.
- [42] Ma S, Seymour J F, Brander D M, et al. Efficacy of venetoclax plus rituximab for relapsed CLL: 5-year follow-up of continuous or limited-duration therapy[J]. Blood, 2021, 138(10): 836-846.
- [43] Kater A P, Levin M D, Dubois J, et al. Minimal residual disease-guided stop and start of venetoclax plus ibrutinib for patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia (HOVON141/VISION): Primary analysis of an open-label, randomised, phase 2 trial [J]. The Lancet Oncology, 2022, 23(6): 818-828.
- [44] Ye F H, Zhang W, Fan C Y, et al. Antileukemic effect of venetoclax and hypomethylating agents via caspase-3/GSDME-mediated pyroptosis [J]. Journal of Translational Medicine, 2023, 21(1): 606.
- [45] Lee J B, Khan D H, Hurren R, et al. Venetoclax enhances T cell-mediated antileukemic activity by increasing ROS production[J]. Blood, 2021, 138(3): 234-245.
- [46] DiNardo C D, Pratz K, Pullarkat V, et al. Venetoclax combined with decitabine or azacitidine in treatment-naive, elderly patients with acute myeloid leukemia[J]. Blood, 2019, 133(1): 7-17.
- [47] Cheung L C, Aya-Bonilla C, Cruickshank M N, et al. Preclinical efficacy of azacitidine and venetoclax for infant KMT2A-rearranged acute lymphoblastic leukemia reveals a new therapeutic strategy[J]. Leukemia, 2023, 37(1): 61-71.
- [48] Niu X J, Zhao J Y, Ma J, et al. Binding of released BIM to mcl-1 is a mechanism of intrinsic resistance to ABT-199 which can be overcome by combination with daunorubicin or cytarabine in AML cells[J]. Clinical Cancer Research, 2016, 22(17): 4440-4451.
- [49] Wei A H, Montesinos P, Ivanov V, et al. Venetoclax plus LDAC for newly diagnosed AML ineligible for intensive chemotherapy; a phase 3 randomized placebo-controlled trial [J]. Blood, 2020, 135(24): 2137-2145.
- [50] Othman J, Tiong I S, O'neils J, et al. Molecular MRD is strongly prognostic in patients with NPM1-mutated AML receiving venetoclax-based nonintensive therapy [J]. Blood, 2024, 143(4): 336-341.
- [51] Seymour J F, Ma S, Brander D M, et al. Venetoclax plus rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia; a phase 1b study[J]. The Lancet Oncology, 2017, 18(2): 230-240.
- [52] Al-Sawaf O, Zhang C, Tandon M, et al. Venetoclax plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab for previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (CLL14): follow-up results from a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial[J]. The Lancet Oncology, 2020, 21(9): 1188-1200.
- [53] Brown J R, Seymour J F, Jurczak W, et al. Fixed-duration acalabrutinib combinations in untreated chronic lymphocytic leukemia[J]. The New England Journal of Medicine, 2025, 392(8): 748-762.
- [54] Stanchina M D, Montoya S, Danilov A V, et al. Navigating the changing landscape of BTK-targeted therapies for B cell lymphomas and chronic lymphocytic leukaemia [J]. Nature Reviews Clinical Oncology, 2024, 21(12): 867-887.
- [55] Hillmen P, Rawstron A C, Brock K, et al. Ibrutinib plus venetoclax in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: the CLARITY study [J]. Journal of Clinical Oncology, 2019, 37(30): 2722-2729.
- [56] Davids M S, Ryan C E, Lampson B L, et al. Phase II Study of acalabrutinib, venetoclax, and obinutuzumab in a treatment-naive chronic lymphocytic leukemia population enriched for high-risk disease[J]. Journal of Clinical Oncology, 2025, 43(7): 788-799.
- [57] Kumar S K, Harrison S J, Cavo M, et al. Venetoclax or placebo in combination with bortezomib and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma (BELLINI): final overall survival results from a randomised, phase 3 study[J]. The Lancet Haematology, 2025, 12(8): e574-e587.
- [58] Costa L J, Davies F E, Monohan G P, et al. Phase 2 study of venetoclax plus carfilzomib and dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma [J]. Blood Advances, 2021, 5(19): 3748-3759.
- [59] Luskin M R, Shimony S, Keating J, et al. Venetoclax plus low-intensity chemotherapy for adults with acute lymphoblastic leukemia[J]. Blood Advances, 2025, 9(3): 617-626.
- [60] DiNardo C D, Jen W Y, Takahashi K, et al. Long term results of venetoclax combined with FLAG-IDA induction and consolidation for newly diagnosed and relapsed or refractory acute myeloid leukemia[J]. Leukemia, 2025, 39(4): 854-863.

团队介绍

浙江理工大学靶向药物研发团队由教育部长江学者特聘教授、浙江理工大学生命科学与医药学院付彩云教授组建,依托全国巾帼建功先进集体、浙江省巾帼科技创新工作室以及重大疾病靶向治疗新技术和应用浙江省工程研究中心平台,专注于肿瘤诊治新靶标发掘和新药物研发领域,致力于推动创新药物的研发和临床应用的发展。团队包括教授 1 名,副教授 2 名,讲师 1 名,博士后 3 名,硕博研究生 30 余名。金娟,讲师,中国药理学学会会员;2020 年 3 月获浙江大学病理学与病理生理学博士学位。团队围绕肿瘤诊治新靶标发掘与新药物研发领域,承担国家自然科学基金和浙江省自然科学基金重大项目在内的国家级和省部级项目 19 项、企业合作项目 10 余项,发表 SCI 论文 50 余篇,获授权发明专利 10 项。

(责任编辑:张会巍)