

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.12.037

View this article at: <https://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2021.12.037>

BCL-2 抑制剂 Venetoclax 治疗急性髓系白血病的研究进展

王玉凰 综述 李英花 审校

(哈尔滨医科大学附属第一医院血液内科, 哈尔滨 150000)

[摘要] Venetoclax(维奈托克)是一种BCL-2选择性抑制剂, 在急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)患者中具有良好的耐受性。近些年来, Venetoclax的使用愈加普遍, 大部分AML患者对基于Venetoclax的联合用药方案反应良好。临床上一般将Venetoclax与低剂量阿糖胞苷或去甲基化药物联合使用, 均取得了比单药治疗更高的缓解率, 且患者耐受性良好。如今, 靶向治疗药物发展迅速, Venetoclax联合各种靶向药物的临床试验正在进行中, 希望可以指导AML的临床治疗。但Venetoclax疗效并不持久, 极易产生耐药, 进而复发。Venetoclax耐药机制错综复杂, 尚未完全阐明, 因此在Venetoclax的应用过程中应关注其耐药的产生。

[关键词] 急性髓系白血病; BCL-2抑制剂; 维奈托克; 耐药

Research progress of BCL-2 inhibitor Venetoclax in the treatment of acute myeloid leukemia

WANG Yuhuang, LI Yinghua

(Department of Hematology, First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150000, China)

Abstract Venetoclax is a selective inhibitor of BCL-2, which is well tolerated in acute myeloid leukemia (AML) patients. In recent years, the use of Venetoclax has become more common, and most AML patients have responded well to Venetoclax-based combination regimens. Clinically, Venetoclax is generally used in combination with low-dose cytarabine or demethylating drugs, and both have achieved a higher remission rate than single-agent therapy. and the patient is well tolerated. Nowadays, targeted therapy drugs are developing rapidly. The clinical trials of Venetoclax combined with various targeted drugs are underway, with the hope to guide the clinical treatment of AML. However, the curative effect of Venetoclax is not long-lasting, and it is easy to develop resistance and relapse. The resistance mechanism of Venetoclax is complicated and has not been fully clarified. Therefore, during the application of Venetoclax, attention should be paid to the emergence of drug resistance.

Keywords acute myeloid leukemia; BCL-2 inhibitor; Venetoclax; drug resistance

收稿日期 (Date of reception): 2020-10-03

通信作者 (Corresponding author): 李英花, Email: liyinhua1965@aliyun.com

急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)是一种造血系统恶性肿瘤,其特征是造血干细胞的异常分化和过度增殖,也可伴有骨髓、外周血和髓外组织的浸润^[1]。AML是成人最常见的白血病类型,中位诊断年龄为68岁,其发病率随年龄的增长而增加。与年轻患者相比,老年患者更容易具有不良细胞遗传学风险、继发的AML、单体核型以及多重耐药表型,还会出现更多的合并症和器官功能受损,降低了对强化诱导疗法的耐受性,并导致过高的与治疗相关的病死率^[2-5]。

1 AML 的治疗现状

由阿糖胞苷和蒽环类药物组成的化疗方案一直是AML的标准治疗方法,5年总生存率为25%,治疗失败的主要原因是标准化疗的耐药^[6]。尽管近些年来,AML的治疗取得了巨大的进展,但仍有20%~40%的患者对诱导化疗无反应,即便是首次获得完全缓解(complete response, CR),3年内的复发率高达50%~70%,这类AML称为复发或难治性急性髓系白血病(relapsed or refractory acute myeloid leukemia, R/R AML)^[7]。R/R AML患者的预后较差,中位生存期少于6个月,首次复发者的1年生存率仅为29%,5年生存率下降至11%^[7]。针对分子突变的精准靶向疗法有望改善AML的预后,尤其是对细胞毒性化学疗法具有抗性或不能耐受的患者。

随着对AML发病机制了解的加深,研究者开发出很多新型靶向药物,例如FLT3抑制剂Gilteritinib(吉列替尼)和Quizartinib(奎扎替尼)^[2]、IDH1抑制剂Ivosidenib(艾伏尼布)^[2]、IDH2抑制剂Enasidenib(恩西地平)^[8]、BCL-2抑制剂Venetoclax(维奈托克)^[1]等,均在临床中取得了很好的疗效。未来的研究不仅需要专注于这些新型靶向药物的开发,还必须将其与传统的化疗方法合理地结合起来。

2 Venetoclax 在 AML 中的应用

2.1 BCL-2 蛋白家族

BCL-2蛋白家族是细胞凋亡的核心调节机制中的成员之一,在内源性凋亡途径中起主导作用。BCL-2蛋白家族的抗凋亡成员在AML细胞中通常会表达上调,如BCL-2和MCL-1,抑制肿瘤细胞凋亡^[5,9-11]。BCL-2蛋白家族分为抗凋亡蛋白和促

凋亡蛋白,抗凋亡蛋白主要包括BCL-2、BCL-XL、BCL-W、BCL2-A1、MCL-1,通过抑制促凋亡蛋白来阻止细胞凋亡。促凋亡蛋白可进一步分为效应剂和“仅含BH3区域蛋白”,效应剂响应细胞内的触发机制,导致线粒体外膜通透性(mitochondrial outer membrane permeabilization, MOMP)的发生,释放细胞色素c和其他凋亡因子到细胞质中,形成凋亡小体,激活胱天蛋白酶级联反应并启动凋亡程序;“仅含BH3区域蛋白”直接激活BAX和BAK等效应剂,并抑制BCL-2等抗凋亡蛋白,启动级联反应,导致细胞凋亡^[12-15]。在内源性凋亡途径中,MOMP是控制细胞凋亡的关键检查点,MOMP由BCL-2蛋白家族来调节,抗凋亡蛋白和促凋亡蛋白的相对水平决定了细胞的存活或死亡^[16]。84%的AML患者在初次确诊时存在BCL-2过表达,而复发的AML患者中该比例升至95%,BCL-2过表达与白血病细胞存活、化疗耐药和不良预后有关^[17-18]。

2.2 Venetoclax 的作用机制

Venetoclax是一种BCL-2选择性抑制剂,在AML患者中具有较好的耐受性。一项II期临床试验^[1]显示:Venetoclax单药治疗的总反应率(overall response rate, ORR)为19%,但患者均在短时间内复发(中位复发时间仅为2.5个月),表明Venetoclax单独给药不能产生持久的反应,最好用于联合治疗。2018年11月21日,Venetoclax获美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准与去甲基化药物(hypomethylating agent, HMA)(阿扎胞苷或地西他滨)或低剂量阿糖胞苷(low-dose cytarabine, LDAC)联合用于未经治疗、75岁及以上、有合并症且无法耐受强化化疗的AML患者^[2,10]。

研究^[4]发现:Venetoclax处理后,MCL-1与BCL-2所释放的BIM结合,能够阻止凋亡程序的启动,抑制细胞凋亡,高表达MCL-1的AML细胞对Venetoclax的耐药性显著增加。阿糖胞苷联合Venetoclax可以促进MCL-1降解,释放出被MCL-1结合的BIM,激活BAX/BAK,启动细胞凋亡;同时增加DNA损伤,协同诱导细胞死亡(柔红霉素也具有这种作用)^[3-4,9,19]。Venetoclax可使AML细胞对HMA更加敏感,并且HMA可以降低AML细胞中的MCL-1水平,产生协同抗白血病作用^[4-5,12,18,20-22]。因此,相较于单药应用,临床上将Venetoclax与其他表观遗传药物或化疗药物联合用于治疗AML,

效果更加显著。

2.3 Venetoclax 常用的治疗方案

2.3.1 联合低剂量阿糖胞苷

一项Ib/II期临床研究评估了Venetoclax联合LDAC治疗老年AML的疗效,共招募了82名新诊断的AML患者,中位年龄为74岁,其中49%为继发性AML,29%之前接受过HMA治疗,32%具有不良细胞遗传学风险。完全缓解及完全缓解伴不完全血细胞计数恢复(CR plus CR with incomplete blood count recovery, CR/CRi)为54%,CR为26%,所有患者的中位总生存期(overall survival, OS)为10.1个月,30 d病死率为6%。最常见的3级或更严重的不良反应为高热性中性粒细胞减少症(42%)、血小板减少症(38%)和白细胞计数减少(34%)^[4]。之前接受过HMA治疗以及继发AML是Venetoclax治疗的不良预后因素。

在另一项III期、双盲、安慰剂对照试验^[23]中,211例患者的中位年龄76岁,Venetoclax与阿糖胞苷的剂量及给药方式均与上个试验相同。观察组143例,Venetoclax联合LDAC治疗,CR和CR/CRi分别为27%和48%,中位OS为7.2个月;对照组68例,使用安慰剂加LDAC治疗,CR和CR/CRi分别为7%和13%,中位OS为4.1个月。观察组分别有41%、48%、37%的患者消除了红细胞、血小板、红细胞及血小板的输注依赖,对照组则分别为18%、32%、16%。

以上2项临床试验说明Venetoclax联合LDAC在AML患者中耐受性良好,缓解率显著高于LDAC单药治疗。Venetoclax联合柔红霉素也具有协同诱导细胞凋亡的作用,但缺乏相关临床试验数据,尚需进一步研究^[9]。

2.3.2 联合去甲基化药物

在一项Ib期临床研究中,未经过治疗、年龄>65岁、无法耐受高强度化疗的AML患者,Venetoclax联合HMA(地西他滨或阿扎胞苷)的CR/CRi高达67%,中位OS为17.5个月,2年OS约为46%,地西他滨组与阿扎胞苷组的差异无统计学意义。TP53突变患者的CR/CRi较低,为47%,而IDH1/2和NPM1突变患者的CR/CRi较高,分别为71%和91%。常见的3或4级不良事件是高热性中性粒细胞减少症(43%)、白细胞计数减少(31%)、贫血(25%)、血小板减少症(24%)、中性粒细胞减少症(17%)和肺炎(13%),没有观察到肿瘤溶解综合征(tumor lysis syndrome, TLS),早期(30 d)病死率仅为3.4%^[18]。

另一项相似的Ib期临床试验^[5]招募了57名AML患者,要求患者ECOG(Eastern Cooperative Oncology Group)评分为0~2,并且具有中等或不良细胞遗传学风险。CR/CRi和CR分别为61%和25%,中位OS为12.3个月。最常见的与治疗相关的不良事件为胃肠道不良反应,且大多数为1~2级,没有观察到TLS。早期病死率(30 d病死率为7%,60 d病死率为16%)与HMA单药使用时类似(地西他滨为9%和20%,阿扎胞苷为7%和16%)。

从以上临床试验中我们可以看到,Venetoclax联合HMA缓解率显著高于HMA单药治疗,早期病死率低,且地西他滨和阿扎胞苷之间没有太大差别。与在慢性淋巴细胞白血病(chronic lymphocytic leukemia, CLL)患者中使用Venetoclax不同,AML患者中TLS发生率较低。与以前的数据一致,具有IDH1/2突变的患者对Venetoclax更加敏感。

2.3.3 联合靶向药物

诸多临床试验^[1-2,4-5,9-10,12,21,24-25]均显示:具有IDH1/2突变的AML患者对Venetoclax更加敏感,因此将Venetoclax与Ivosidenib(IDH1抑制剂)或Enasidenib(IDH2抑制剂)联合使用,可能会进一步提高患者的缓解率,但尚缺乏相关临床试验数据支持。

FLT3突变在AML中很常见,常导致预后不良。Chyla等^[26]进行了一项异种移植模型实验,结果显示:与单独使用FLT3抑制剂Quizartinib相比,Venetoclax联合Quizartinib抑癌作用相似,但持久性显著提高,可在停止治疗后3个月内防止肿瘤再次出现。本研究推测将Venetoclax与FLT3抑制剂联合使用可能对治疗具有FLT3突变的AML患者非常有效,还可以防止尚未检测到FLT3突变的患者出现具有FLT3突变的,对Venetoclax耐药的亚克隆。因此,同时靶向BCL-2和FLT3可能是克服Venetoclax原发耐药并防止继发耐药的一种方法^[26]。但此试验是在小鼠和细胞模型中进行的,还需要在大规模临床试验中进一步证实,相关临床试验正在进行中。另有研究^[27]表明:Venetoclax与FLT3抑制剂合用能抑制BCL-2并下调MCL-1,降低细胞凋亡阈值以及消除彼此诱导的ERK活化。

近些年来,精准靶向治疗发展迅速,许多针对特定分子异常的靶向药物相继面世^[28]。Venetoclax与各种靶向药物联合治疗AML的临床试验正在进行中,例如CDK9抑制剂Dinaciclib和Alvocidib、MEK1抑制剂Cobimetinib(考比替尼)、MDM2抑制剂Idasanutlin和HDM201、FLT3抑制剂Gilteritinib和Quizartinib、IDH1抑制剂

Ivosidenib、JAK2抑制剂Ruxolitinib(鲁索替尼)、MCL1抑制剂AMG-176和S64315、XPO1抑制剂Selinexor等^[2,15]。虽然大部分研究正在进行中,但不可否认,其结论将会对AML的治疗产生巨大的指导意义。

2.4 Venetoclax 的不良反应

Venetoclax最常见的不良事件是胃肠道症状和骨髓抑制,可能导致治疗周期延长,处理措施包括给予粒细胞集落刺激因子(granulocyte colony stimulating factor, G-CSF)、减少药物剂量以及缩短给药时间^[2,18,29]。但也有学者^[30]认为:想要取得较好的疗效,不建议因患者外周血细胞计数减少或骨髓抑制而中断治疗,减少药物剂量或延迟治疗周期,因为这可能会降低反应的深度和速度。值得注意的是,Venetoclax通过CYP3A4细胞色素系统进行代谢,因此在同时给予CYP3A4抑制剂的情况下,应减少Venetoclax剂量^[2,5,10,12,24,31]。

抑制BCL-2会导致AML细胞的迅速凋亡,因此在Venetoclax治疗开始后可能会发生TLS。据报道^[2],AML患者若伴有乳酸脱氢酶过高,白细胞计数高于 $25 \times 10^9/L$,尿酸高于 7.5 mg/dL ($446 \text{ } \mu\text{mol/L}$)或者存在肾脏供血不足等症状,发生TLS的风险也相应增高。为了达到目标剂量,同时降低发生TLS的风险,建议使用剂量递增方案,即以较低剂量开始使用Venetoclax,然后每天增加短期剂量直至达到目标剂量^[2,32]。FDA建议Venetoclax与HMA联合时的剂量为 400 mg/d ,与LDAC联合时为 600 mg/d ^[2,24,29,32]。

3 Venetoclax 耐药的相关机制

在AML患者中,较低的BCL2-A1水平、PML-RARA易位、WT1、FLT3、ASXL1和IDH1突变对Venetoclax具有较高的敏感性;相反,具有TP53、KRAS、PTPN11、U2AF1和SF3B1突变的患者更容易对Venetoclax产生耐药,但是TET2突变对Venetoclax敏感性的影响各研究意见并不一致^[15,33]。

Venetoclax与LDAC及HMA的联合使用均取得了比任何一种单药更高的缓解率和更长的生存期,不良反应与单药使用时类似。尽管大多数患者对基于Venetoclax的组合方案反应良好,能迅速实现临床缓解,但中位反应持续时间仅为1年左右,极易产生耐药,进而复发^[3]。目前对Venetoclax耐药的机制挖掘尚浅,有待进一步研究。

3.1 MCL-1

在AML细胞系和患者来源的原代骨髓样本中,Venetoclax治疗会增加MCL-1蛋白水平,MCL-1结合Venetoclax治疗后释放的BIM,减少游离的BIM,无法启动凋亡程序,从而导致肿瘤细胞存活,因此,MCL-1的表达增加是Venetoclax耐药的潜在机制之一^[4,9]。BCL-2/MCL-1转录本的比例与Venetoclax半抑制浓度(half inhibitory concentration, IC_{50})呈负相关,该比例可作为评估Venetoclax敏感性的潜在生物标志物^[34-35]。在Venetoclax敏感细胞(高BCL-2/MCL-1转录比例)中,BCL-2刺激释放的BIM比与MCL-1结合的BIM多,游离的BIM激活经典的细胞凋亡途径,启动细胞凋亡;在Venetoclax耐药细胞(低BCL-2/MCL-1转录比例)中,有足够的MCL-1结合BIM从而抑制细胞凋亡^[19,35]。共同靶向BCL-2与MCL-1,可以下调MCL-1,消除MCL-1对BIM的结合,释放出BIM,重新启动凋亡程序,延缓Venetoclax耐药^[19,36-37]。重要的是,BCL-2/MCL-1抑制对正常人类造血祖细胞的毒性有限,为进一步研究联合用药提供了有力的临床依据^[36]。但也有研究^[9,19,38]指出:BCL-2/MCL-1抑制会同时抑制AML细胞和外周血单核细胞的增殖,小鼠模型中MCL-1基因的缺失可导致骨髓衰竭和心肌毒性。目前为止还没有开发出一种真正有效的选择性MCL-1小分子抑制剂。

3.2 IDH1/2 突变

IDH1突变在AML中的发生率为6%~10%,IDH2突变率为9%~13%^[1,8,39-40]。临床前和临床研究^[1-2,4-5,9-10,12,21,24-25]均证明IDH1/2突变的AML细胞对Venetoclax更加敏感,具有较高的反应率及缓解率。但IDH1/2的持续存在,又会使AML细胞对Venetoclax产生耐药,Venetoclax与IDH1/2抑制剂的联合使用可能会产生协同作用,延缓耐药的发生^[2,41]。Ivosidenib(IDH1抑制剂)和Enasidenib(IDH2抑制剂)都已经获得FDA批准用于治疗IDH1/2突变的R/R AML^[8,39-40,42]。在IDH1突变的R/R AML中,Ivosidenib单药治疗的CR为24%,ORR为42%,中位OS为9个月;Enasidenib在R/R AML中可以达到19.6%的CR,ORR为38.8%,中位OS为8.8个月,43.1%的患者消除了红细胞输注依赖,40.2%消除了血小板输注依赖^[39-40,42]。IDH1/2突变患者中BCL-2和IDH1/2的共同阻断可以导致AML原始细胞的分化和死亡,显著提高AML患者的缓解率和生存率。

3.3 TP53

TP53是一种重要的抑癌基因,其功能失活是肿瘤细胞用来逃避凋亡的经典方式。TP53激活可促进MCL-1降解,而敲低TP53可上调MCL-1,但是,野生型TP53功能经常被鼠双微基因2(murine double minute-2, MDM2)抑制,MDM2是一种E3泛素连接酶,靶向TP53进行蛋白酶体降解^[43-44]。功能性研究^[45]显示:在TP53缺失的情况下,AML细胞对Venetoclax单药或Venetoclax联合细胞毒性药物均会产生耐药性。将TP53激活和BCL-2抑制作用相结合,可以克服对任何一种单药的抗药性,通过抑制MDM2激活TP53,TP53负调控Ras/Raf/MEK/ERK途径并释放活化的GSK3;活化的GSK3将Venetoclax诱导的稳定化pMCL-1T转变为去稳定化pMCL-1T/S,从而促进MCL-1降解^[43]。Idasanutlin是第2代选择性MDM2抑制剂,在人AML细胞系中,Idasanutlin和Venetoclax联合治疗可下调MCL-1,消除Idasanutlin反应的细胞周期依赖性,加速细胞凋亡,产生协同抗肿瘤作用^[2,43-44]。

4 结语

BCL-2抑制剂Venetoclax在AML患者中的使用愈加普遍,大部分患者对以Venetoclax为基础的联合治疗有反应,尤其是新一代口服阿扎胞苷的出现,为临床医师和患者带来了曙光。Venetoclax单药极易产生耐药,限制了它的使用。虽然与细胞毒性药物、低甲基化剂等药物联合使用可延缓耐药的产生,但结果仍不能令人满意。如果能通过与现有药物联合使用或开发出新药来解决Venetoclax的耐药问题,将会极大地改善AML的治疗现状,提高AML患者的生存率。

参考文献

- Konopleva M, Pollyea DA, 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 Discov*, 2016, 6(10): 1106-1117.
- Richard-Carpentier G, DiNardo CD. Venetoclax for the treatment of newly diagnosed acute myeloid leukemia in patients who are ineligible for intensive chemotherapy[J]. *Ther Adv Hematol*, 2019, 10: 2040620719882822.
- Pollyea DA, Amaya M, Strati P, et al. Venetoclax for AML: changing the treatment paradigm[J]. *Blood Adv*, 2019, 3(24): 4326-4335.
- Wei AH, Strickland SA Jr, Hou JZ, et al. Venetoclax combined with low-dose cytarabine for previously untreated patients with acute myeloid leukemia: results from a phase Ib/II study[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(15): 1277-1284.
- DiNardo CD, Pratz KW, Letai A, et al. Safety and preliminary efficacy of venetoclax with decitabine or azacitidine in elderly patients with previously untreated acute myeloid leukaemia: a non-randomised, open-label, phase 1b study[J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(2): 216-228.
- Kurtz SE, Eide CA, Kaempf A, et al. Dual inhibition of JAK1/2 kinases and BCL2: a promising therapeutic strategy for acute myeloid leukemia[J]. *Leukemia*, 2018, 32(9): 2025-2028.
- Bao Y, Zhao J, Li ZZ. Comparison of clinical remission and survival between CLAG and FLAG induction chemotherapy in patients with refractory or relapsed acute myeloid leukemia: a prospective cohort study[J]. *Clin Transl Oncol*, 2018, 20(7): 870-880.
- Galkin M, Jonas BA. Enasidenib in the treatment of relapsed/refractory acute myeloid leukemia: an evidence-based review of its place in therapy[J]. *Core Evid*, 2019, 14: 3-17.
- Grundy M, Balakrishnan S, Fox M, et al. Genetic biomarkers predict response to dual BCL-2 and MCL-1 targeting in acute myeloid leukaemia cells[J]. *Oncotarget*, 2018, 9(102): 37777-37789.
- Juárez-Salcedo LM, Desai V, Dalia S. Venetoclax: evidence to date and clinical potential[J]. *Drugs Context*, 2019, 8: 212574.
- Huemer F, Melchardt T, Jansko B, et al. Durable remissions with venetoclax monotherapy in secondary AML refractory to hypomethylating agents and high expression of BCL-2 and/or BIM[J]. *Eur J Haematol*, 2019, 102(5): 437-441.
- Konopleva M, Letai A. BCL-2 inhibition in AML: an unexpected bonus?[J]. *Blood*, 2018, 132(10): 1007-1012.
- García-Aranda M, Pérez-Ruiz E, Redondo M. Bcl-2 inhibition to overcome resistance to chemo- and immunotherapy[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(12): 3950.
- Perini GF, Ribeiro GN, Pinto Neto JV, et al. BCL-2 as therapeutic target for hematological malignancies[J]. *J Hematol Oncol*, 2018, 11(1): 65.
- Guerra VA, DiNardo C, Konopleva M. Venetoclax-based therapies for acute myeloid leukemia[J]. *Best Pract Res Clin Haematol*, 2019, 32(2): 145-153.
- Pihán P, Carreras-Sureda A, Hetz C. BCL-2 family: integrating stress responses at the ER to control cell demise[J]. *Cell Death Differ*, 2017, 24(9): 1478-1487.
- Campos EDV, Pinto R. Targeted therapy with a selective BCL-2 inhibitor in older patients with acute myeloid leukemia[J]. *Hematol Transfus Cell Ther*, 2019, 41(2): 169-177.
- DiNardo CD, 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.
19. Luedtke DA, Niu X, Pan Y, 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 Transduct Target Ther*, 2017, 2(1): 17012.
 20. Bogenberger JM, Kornblau SM, Pierceall WE, et al. BCL-2 family proteins as 5-Azacytidine-sensitizing targets and determinants of response in myeloid malignancies[J]. *Leukemia*, 2014, 28(8): 1657-1665.
 21. Aldoss I, Yang D, Aribi A, et al. Efficacy of the combination of venetoclax and hypomethylating agents in relapsed/refractory acute myeloid leukemia[J]. *Haematologica*, 2018, 103(9): e404-e407.
 22. Grant S. Rational combination strategies to enhance venetoclax activity and overcome resistance in hematologic malignancies[J]. *Leuk Lymphoma*, 2018, 59(6): 1292-1299.
 23. Wei AH, 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.
 24. DiNardo CD, Rausch CR, Benton C, et al. Clinical experience with the BCL2-inhibitor venetoclax in combination therapy for relapsed and refractory acute myeloid leukemia and related myeloid malignancies[J]. *Am J Hematol*, 2018, 93(3): 401-407.
 25. DiNardo CD, Tiong IS, Quagliari A, et al. Molecular patterns of response and treatment failure after frontline venetoclax combinations in older patients with AML[J]. *Blood*, 2020, 135(11): 791-803.
 26. Chyla B, Daver N, Doyle K, et al. Genetic biomarkers of sensitivity and resistance to venetoclax monotherapy in patients with relapsed acute myeloid leukemia[J]. *Am J Hematol*, 2018, 93(8): E202-E205.
 27. 马骏. FLT3抑制剂与Venetoclax协同抗FLT3突变型急性髓系白血病的活性与机制研究[D]. 长春: 吉林大学, 2020.
MA Jun. Synergistic anti-leukemic activity and underlying molecular mechanism of FLT3 inhibitors combined with venetoclax in FLT3-mutated acute myeloid leukemia[D]. Changchun: Jilin University, 2020.
 28. 张曦, 饶军. 血液肿瘤的精准诊治[J]. 第三军医大学学报, 2020, 42(17): 1675-1680.
ZHANG Xi, RAO Jun. Precision diagnosis and treatment for hematological tumors[J]. *Journal of Third Military Medical University*, 2020, 42(17): 1675-1680.
 29. Knight T, Edwards H, Taub J, et al. Evaluating venetoclax and its potential in treatment-naive acute myeloid leukemia[J]. *Cancer Manag Res*, 2019, Volume 11: 3197-3213.
 30. Mei M, Aldoss I, Marcucci G, et al. Hypomethylating agents in combination with venetoclax for acute myeloid leukemia: Update on clinical trial data and practical considerations for use[J]. *Am J Hematol*, 2019, 94(3): 358-362.
 31. 赵冬梅, 潘兴泉. B细胞淋巴瘤因子-2(BCL-2)抑制剂——Venetoclax[J]. *临床药物治疗杂志*, 2017, 15(2): 85-88.
ZHAO Dongmei, PAN Xingquan. An inhibitor of B-cell lymphoma 2 (BCL-2) —Venetoclax[J]. *Clinical Medication Journal*, 2017, 15(2): 85-88.
 32. Agarwal S, Gopalakrishnan S, Mensing S, et al. Optimizing venetoclax dose in combination with low intensive therapies in elderly patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia: An exposure-response analysis[J]. *Hematol Oncol*, 2019, 37(4): 464-473.
 33. Aldoss I, Yang D, Pillai R, et al. Association of leukemia genetics with response to venetoclax and hypomethylating agents in relapsed/refractory acute myeloid leukemia[J]. *Am J Hematol*, 2019, 94(10): E253-E255.
 34. Niu X, Wang G, Wang Y, et al. Acute myeloid leukemia cells harboring MLL fusion genes or with the acute promyelocytic leukemia phenotype are sensitive to the Bcl-2-selective inhibitor ABT-199[J]. *Leukemia*, 2014, 28(7): 1557-1560.
 35. Niu X, Zhao J, 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]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(17): 4440-4451.
 36. Moujalled DM, Pomilio G, Ghiurau C, et al. Combining BH3-mimetics to target both BCL-2 and MCL1 has potent activity in pre-clinical models of acute myeloid leukemia[J]. *Leukemia*, 2019, 33(4): 905-917.
 37. Teh TC, Nguyen NY, Moujalled DM, et al. Enhancing venetoclax activity in acute myeloid leukemia by co-targeting MCL1[J]. *Leukemia*, 2018, 32(2): 303-312.
 38. Wang X, Bathina M, Lynch J, et al. Deletion of MCL-1 causes lethal cardiac failure and mitochondrial dysfunction[J]. *Genes Dev*, 2013, 27(12): 1351-1364.
 39. DiNardo CD, Stein EM, de Botton S, et al. Durable remissions with ivosidenib in IDH1-mutated relapsed or refractory AML[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(25): 2386-2398.
 40. Megias-Vericat JE, Ballesta-López O, Barragán E, et al. IDH1-mutated relapsed or refractory AML: current challenges and future prospects[J]. *Blood Lymphat Cancer*, 2019, 9: 19-32.
 41. Nassereddine S, Lap CJ, Tabbara IA. Evaluating ivosidenib for the treatment of relapsed/refractory AML: design, development, and place in therapy[J]. *Onco Targets Ther*, 2018, 12: 303-308.
 42. Ferrara F, Lessi F, Vitagliano O, et al. Current therapeutic results and treatment options for older patients with relapsed acute myeloid leukemia[J]. *Cancers*, 2019, 11(2): 224.
 43. Pan R, Ruvolo V, Mu H, et al. Synthetic lethality of combined Bcl-2 inhibition and p53 activation in AML: mechanisms and superior antileukemic efficacy[J]. *Cancer Cell*, 2017, 32(6): 748-760.e6.

44. Lehmann C, Thomas F, Fabian B, et al. Superior anti-tumor activity of the MDM2 antagonist idanasutlin and the Bcl-2 inhibitor venetoclax in p53 wild-type acute myeloid leukemia models[J]. J Hematol Oncol, 2016, 9(1): 50.
45. Tsao T, Shi Y, Kornblau S, et al. Concomitant inhibition of DNA methyltransferase and BCL-2 protein function synergistically induce mitochondrial apoptosis in acute myelogenous leukemia cells[J]. Ann Hematol, 2012, 91(12): 1861-1870.

本文引用: 王玉凰, 李英花. BCL-2抑制剂Venetoclax治疗急性髓系白血病的研究进展[J]. 临床与病理杂志, 2021, 41(12): 2980-2986. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.12.037

Cite this article as: WANG Yuhuang, LI Yinghua. Research progress of BCL-2 inhibitor Venetoclax in the treatment of acute myeloid leukemia[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2021, 41(12): 2980-2986. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.12.037

本刊常用词汇英文缩写表 (按英文字母排序)

从 2012 年第 1 期开始, 本刊对大家较熟悉的以下常用词汇, 允许直接使用缩写, 即首次出现时可不标注中文。

ABC 法	抗生物素蛋白-生物素酶复合物法	FN	纤连蛋白	NF-κB	核因子-κB
ACh	乙酰胆碱	GFP	绿色荧光蛋白	NK 细胞	自然杀伤细胞
AIDS	获得性免疫缺陷综合征	GSH	谷胱甘肽	NO	一氧化氮
ALT	丙氨酸转氨酶	HAV	甲型肝炎病毒	NOS	一氧化氮合酶
AngII	血管紧张素 II	Hb	血红蛋白	NS	生理氯化钠溶液
APTT	活化部分凝血活酶时间	HBcAb	乙型肝炎病毒核心抗体	PaCO ₂	动脉血二氧化碳分压
AST	天冬氨酸氨基转移酶	HBcAg	乙型肝炎病毒核心抗原	PaO ₂	动脉血氧分压
ATP	三磷酸腺苷	HBeAb	乙型肝炎病毒 e 抗体	PBS	磷酸盐缓冲液
bFGF	碱性成纤维细胞转化生长因子	HBeAg	乙型肝炎病毒 e 抗原	PCR	聚合酶链反应
BMI	体质指数	HBsAb	乙型肝炎病毒表面抗体	PI3K	磷脂酰肌醇 3 激酶
BP	血压	HBsAg	乙型肝炎病毒表面抗原	PLT	血小板
BSA	牛血清白蛋白	HBV	乙型肝炎病毒	PT	凝血酶原时间
BUN	尿素氮	HCG	人绒毛膜促性腺激素	RBC	红细胞
BUN	血尿素氮	HCV	丙型肝炎病毒	RNA	核糖核酸
CCr	内生肌酐清除率	HDL-C	高密度脂蛋白胆固醇	ROS	活性氧
CCU	心脏监护病房	HE	苏木精-伊红染色	RT-PCR	反转录-聚合酶链反应
COX-2	环氧合酶-2	HGF	肝细胞生长因子	SABC 法	链霉抗生物素蛋白-生物素酶复合物法
Cr	肌酐	HIV	人类免疫缺陷病毒	SARS	严重急性呼吸综合征
CRP	C 反应蛋白	HRP	辣根过氧化物酶	SCr	血肌酐
CT	计算机 X 线断层照相技术	HSP	热休克蛋白	SO ₂	血氧饱和度
CV	变异系数	IC ₅₀	半数抑制浓度	SOD	超氧化物歧化酶
ddH ₂ O	双蒸水	ICAM	细胞间黏附分子	SP 法	标记的链霉抗生物素蛋白-生物素法
DMSO	二甲基亚砷	ICU	加强监护病房	STAT3	信号转导和转录激活因子 3
DNA	脱氧核糖核酸	IFN	干扰素	Tbil	总胆红素
ECG	心电图	IL	白细胞介素	TC	总胆固醇
ECL	增强化学发光法	iNOS	诱导型一氧化氮合酶	TG	三酰甘油
ECM	细胞外基质	IPG	固相 pH 梯度	TGF	转化生长因子
EDTA	乙二胺四乙酸	JNK	氨基末端激酶	Th	辅助性 T 细胞
EEG	脑电图	LDL-C	低密度脂蛋白胆固醇	TLRs	Toll 样受体
EGF	表皮生长因子	LOH	杂合性缺失	TNF	肿瘤坏死因子
ELISA	酶联免疫吸附测定	LPS	内毒素/脂多糖	TT	凝血酶时间
eNOS	内皮型一氧化氮合酶	MAPK	丝裂原活化蛋白激酶	TUNEL	原位末端标记法
ERK	细胞外调节蛋白激酶	MDA	丙二醛	VEGF	血管内皮生长因子
ESR	红细胞沉降率	MMP	基质金属蛋白酶	VLDL-C	极低密度脂蛋白胆固醇
FBS	胎牛血清	MRI	磁共振成像	vWF	血管性血友病因子
FDA	美国食品药品监督管理局	MIT	四甲基偶氮唑盐微量酶反应	WBC	白细胞
FITC	异硫氰酸荧光素	NADPH	烟酰胺腺嘌呤二核苷酸	WHO	世界卫生组织