

急性髓系白血病药物治疗研究进展

马燕芳 赵敏 陈虹冰 黄艳^(通讯作者)

右江民族医学院附属西南医院 广西 百色 533000

【摘要】：急性髓系白血病是一类起源于造血干细胞或祖细胞的侵袭性血液系统恶性肿瘤，药物治疗是核心手段。随着分子生物学与精准医学的发展，AML 治疗领域取得诸多突破性进展。本文系统梳理急性髓系白血病药物治疗的最新研究成果，重点阐述 FLT3、IDH1/2、Menin 等关键靶点的分子机制、靶向治疗策略突破、免疫治疗创新方向的进展，分析耐药机制及应对策略，为临床实践与后续研究提供参考。

【关键词】：急性髓系白血病；靶向治疗；免疫治疗；Menin 抑制剂；BCL-2 抑制剂；CAR-NK 细胞疗法

DOI:10.12417/2705-098X.26.10.008

引言

急性髓系白血病 (Acute Myeloid Leukemia, AML) 是一类起源于造血干细胞或祖细胞的侵袭性血液系统恶性肿瘤，具有快速进展和不良预后的特征^[1]。据全球疾病负担研究 2021 年数据显示，2021 年全球 AML 新发病例超 10 万例，死亡病例近 9 万例，且中国患者以老年群体为主，临床预后较差^[2]。尽管治疗手段不断发展，但降低复发率、克服耐药性、提高 AML 患者的生存率仍是当前面临的主要治疗难题。药物治疗在 AML 管理中占据核心地位，是诱导缓解、维持治疗及克服复发的基石^[3]。本综述旨在系统梳理急性髓系白血病药物治疗领域的最新研究进展，分析当前治疗面临的挑战与未来个体化治疗的发展方向，为临床实践和后续研究提供参考。

1 核心分子机制与治疗靶点研究进展

1.1 FLT3、IDH1/2 及 Menin 等关键突变靶点

AML 的分子病理生物学研究推动了关键治疗靶点的识别，其中高频突变靶点的机制解析为靶向治疗提供了重要理论基础。FMS 样酪氨酸激酶 3 (FLT3) 突变出现在约 30% 的正常核型 AML 患者中，与更高的复发风险和更差的生存率显著相关^[4]。作为受体酪氨酸激酶，FLT3 的异常激活，尤其是内部串联重复突变的异常激活为白血病细胞提供了关键的生存信号^[5]。尽管 FLT3 酪氨酸激酶抑制剂 (TKI) 如吉瑞替尼显示出抗白血病活性，但单药治疗的临床疗效有限，且易产生获得性耐药^[6]。

异柠檬酸脱氢酶 1/2 (IDH1/2) 基因突变导致代谢产物 2-羟甲基戊二酸积累，促进表观遗传失调和细胞分化阻滞^[7]，该类突变多见于老年 AML 患者，为不耐受强化疗患者提供了精准治疗靶点^[8,9]。

Menin 作为近年新兴治疗靶点，其与赖氨酸甲基转移酶 2A (KMT2A) 重排的相互作用是部分难治性 AML 的核心驱动机制^[10]。其形成的复合物可维持白血病细胞的异常增殖表型，可

特异性阻断二者结合，诱导白血病细胞分化凋亡^[11]。临床 I/II 期试验显示，Menin 抑制剂对 KMT2A 重排或 NPM1 突变 AML 患者的客观缓解率 (ORR) 达 50%，尤其对 FLT3 突变合并 KMT2A 重排患者疗效显著，为难治性 AML 提供了新的治疗选择^[12]。

1.2 表观遗传调控异常与靶向干预

AML 的表观遗传异常涉及 DNA 甲基化、组蛋白修饰等关键调控机制失调，且与基因突变存在协同作用。靶向表观遗传异常的药物主要包括 DNA 甲基转移酶抑制剂 (如阿扎胞苷、地西他滨)、组蛋白去乙酰化酶抑制剂 (HDACi) 及组蛋白甲基转移酶抑制剂 (如 EZH2 抑制剂、DOT1L 抑制剂)^[13]。

HDACi 如伏立诺他可通过重塑染色质结构诱导 AML 细胞分化，上调免疫检查点分子表达，促进肿瘤抗原呈递和炎症微环境形成，为联合免疫治疗奠定基础^[14,15]。临床实践证实，低甲基化剂与 BCL-2 抑制剂联合方案在 AML 一线治疗中取得突破性疗效，显著改善了老年及不耐受强化疗患者的预后^[16]。

1.3 凋亡通路异常与 BCL-2 抑制剂机制

凋亡通路失调是 AML 的核心特征之一，BCL-2 家族蛋白失衡是导致白血病细胞异常存活的关键机制。BCL-2 作为关键抗凋亡蛋白，在白血病细胞中过度表达，通过结合促凋亡因子 BIM、BAX 抑制线粒体凋亡途径^[17]。维奈托克 (VEN) 是一种高选择性 BCL-2 抑制剂，通过模拟 BH3-only 蛋白，竞争性结合 BCL-2 蛋白的 BH3 结构域，从而释放促凋亡因子，最终触发线粒体凋亡途径^[18]。

机制研究示 FLT3-TKI 单用可解离 BIM 与 MCL-1 的结合，增加 BIM 与 BCL-2 的结合，削弱促凋亡效应；维奈托克能特异性解离 BIM 与 BCL-2 的结合并降低 BIM 表达，二者联用通过 BIM 结合动力学实现协同抗白血病效应，抵消 FLT3-TKI 的促生存副作用^[19]。但肿瘤细胞可通过 BCL-2/BAX 突变、MCL-1

上调等方式降低对 BCL-2 的依赖性，导致维奈托克耐药^[20]。

2 靶向治疗策略突破

2.1 小分子激酶抑制剂临床进展

FLT3 抑制剂作为关键靶向药物，已获批用于 FLT3 突变型 AML。米多斯托林、吉瑞替尼和奎扎替尼等药物通过抑制 FLT3-ITD 及 TKD 突变信号通路，显著提升患者生存率^[21]。一项疗效对比研究显示，吉瑞替尼对 FLT3-ITD 突变患者的 ORR 及中位生存期 (mOS) 均优于奎扎替尼^[22]。但 FLT3-ITD 插入位点影响药物敏感性，且获得性 TKD 点突变 (如 D835Y) 导致持续缓解困难^[23]。为克服耐药，联合策略成为新方向，FLT3 抑制剂与 CHK1 抑制剂联用可协同抑制适应性耐药，FLT3 抑制剂与 VEN 用可通过凋亡通路调控增强抗白血病活性^[24]。此外，AXL 抑制剂 (如 bemcentinib)、CDK9 抑制剂 (如 voruciclib) 等新型激酶抑制剂的临床探索，为多靶点联合治疗提供了更多选择^[25,26]。

2.2 表观遗传药物联合方案优化

表观遗传药物单药疗效有限，联合治疗是提升疗效的关键。临床前研究证实，选择性 HDAC 抑制剂 IHCH9033 与 FLT3 抑制剂联用可通过增强 DNA 损伤应答、抑制 FLT3 信号通路协同抑制 FLT3-ITD 突变 AML 的生长^[27]。一项 II 期试验示阿扎胞苷 (AZA) 联合 PD-1 抑制剂纳武利尤单抗的老年 AML 患者 ORR、mOS 均显著优于阿扎胞苷单药治疗^[28]。而联合 HDAC 抑制剂 Panobinosta 可增强 VEN+AZA 对阿糖胞苷耐药的 AML 细胞的抗白血病活性，其机制与下调 MCL-1 表达、增强凋亡敏感性相关^[29]。

2.3 新型靶向药物递送系统与 ADC 药物研发

针对耐药性及白血病干细胞 (LSC) 清除难题，新型递送系统与抗体药物偶联物 (ADC) 聚焦于精准调控肿瘤微环境、提升靶点靶向性。FLT3 抑制剂虽有效清除白血病细胞，但对 LSC 靶向性不足，导致复发风险升高^[30]。研究发现，联合抑制 FLT3 与自噬通路可协同靶向 LSC，克服耐药^[31]；PI3K γ 特异性抑制剂可破坏 AML 细胞存活依赖的 PI3K/Akt 信号轴，且沉默 PIK3CG/p101 基因能增敏现有疗法，但需开发高效递送系统以实现精准靶向^[32]。

参考文献:

- [1] CAO L,WANG Z,CUI Y,et al.Emerging strategies and novel therapeutic targets in acute myeloid leukemia:current advances and future directions[J].Biomarker research,2025,13(1):127.
- [2] ZHOU Y,HUANG G,CAI X,et al.Global,regional,and national burden of acute myeloid leukemia,1990-2021:a systematic analysis for the global burden of disease study 2021[J].Biomarker research,2024,12(1):101.
- [3] 中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组.中国复发难治性急性髓系白血病诊疗指南(2023年版)[J].中华血液学杂志,2023,44(09):713-716.

ADC 药物凭借“靶向递送+细胞毒性杀伤”的优势，在 AML 治疗中展现出良好潜力。CD33 ADC 已获批用于 AML 治疗，其通过靶向作用将细胞毒性药物递送至白血病细胞内，ORR 达 30%以上，CD33 表达下调是其耐药机制^[33,34]。新一代双靶点 CD33/CD123 ADC 通过同时识别两个肿瘤抗原，降低单一抗原丢失导致的耐药风险，其杀伤活性较单靶点 ADC 提升 2~3 倍^[35]。

3 免疫治疗创新方向

3.1 双特异性抗体

双特异性抗体通过同时结合白血病细胞表面抗原与 T 细胞表面 CD3 分子，实现 T 细胞的定向激活与杀伤。CD33/CD3 双特异性 T 细胞衔接器可将具有杀伤力的细胞毒性 T 细胞导向 AML 细胞，显著提升复发/难治性 AML 患者的 ORR^[36]。

3.2 CAR-T/CAR-NK 细胞疗法

CAR-T 疗法通过基因工程改造 T 细胞，使其表达针对白血病细胞表面抗原的嵌合抗原受体，实现特异性杀伤。CD371 特异性 CAR-T 联合突变型 CD28 共刺激结构域及 IL-18 分泌功能，可延缓 T 细胞耗竭并增强抗肿瘤免疫；CD123-CAR-T 在复发/难治性 AML 患者中 ORR 25%，显示出一定疗效，但仍面临抗原异质性、T 细胞耗竭及脱靶毒性等挑战^[37]。CAR-NK 细胞疗法凭借毒性低、无 GVHD 风险等优势，成为 AML 免疫治疗的新兴方向^[30]。CD33-CAR-NK 在临床前研究中显示出显著的抗 AML 活性^[38]。此外，联合 IL-15 细胞因子或免疫检查点抑制剂可进一步增强 CAR-NK 细胞的体内存活时间与杀伤活性^[39]。

4 总结与展望

AML 的药物治疗在近年来取得了显著进展。靶向治疗、免疫治疗及中药联合治疗的协同发展，推动 AML 治疗向更加个体化、多模态和低毒性的精准时代迈进。但当前治疗仍面临诸多挑战，如肿瘤微环境介导的耐药、克隆演变导致的治疗逃逸、以及脱靶毒性等，仍需深入的基础与临床研究。后续可通过优化 AML 靶向、免疫及表观遗传药物的多靶点联合疗法突破单药耐药瓶颈，为 AML 的精准治疗开辟更广阔的前景。

- [4] ALMATANI M F,ALI A,ONYEMAECHE S,et al.Strategies targeting FLT3 beyond the kinase inhibitors[J].Pharmacology&therapeutics, 2021,225:107844.
- [5] YU Z,DU J,HUI H,et al.LT-171-861,a novel FLT3 inhibitor,shows excellent preclinical efficacy for the treatment of FLT3 mutant acute myeloid leukemia[J].Theranostics,2021,11(1):93-106.
- [6] DAVER N,VENUGOPAL S,RAVANDI F.FLT3 mutated acute myeloid leukemia:2021 treatment algorithm[J].Blood cancer journal, 2021,11(5):104.
- [7] FRUCHTMAN H,AVIGAN Z M,WAKSAL J A,et al.Management of isocitrate dehydrogenase 1/2 mutated acute myeloid leukemia[J]. Leukemia,2024,38(5):927-935.
- [8] SASAKI K,RAVANDI F,KADIA T M,et al.Prediction of survival with lower intensity therapy among older patients with acute myeloid leukemia[J].Cancer,2023,129(7):1017-1029.
- [9] YANG W,XU J,CAO S,et al.Differential impact of IDH1/2 mutations on outcome in adult acute myeloid leukemia patients[J].Cancer genetics,2025,298-299:133-140.
- [10] NADIMINTI K V G,SAHASRABUDHE K D,LIU H.Menin inhibitors for the treatment of acute myeloid leukemia:challenges and opportunities ahead[J].Journal of hematology&oncology,2024,17(1):113.
- [11] THOMAS X.Small Molecule Menin Inhibitors:Novel Therapeutic Agents Targeting Acute Myeloid Leukemia with KMT2A Rearrangement or NPM1 Mutation[J].Oncology and therapy,2024,12(1):57-72.
- [12] AN Z,ZHANG X.Menin inhibitors for acute myeloid leukemia:latest updates from the 2023 ASH Annual Meeting[J].Journal of hematology&oncology,2024,17(1):52.
- [13] D HNER H,WEI A H,L WENBERG B.Towards precision medicine for AML[J].Nature reviews.Clinical oncology,2021,18(9):577-590.
- [14] SALMON J M,TODOROVSKI I,STANLEY K L,et al.Epigenetic Activation of Plasmacytoid DCs Drives IFNAR-Dependent Therapeutic Differentiation of AML[J].Cancer discovery,2022,12(6):1560-1579.
- [15] MORAN B,DAVERN M,REYNOLDS J V,et al.The impact of histone deacetylase inhibitors on immune cells and implications for cancer therapy[J].Cancer letters,2023,559:216121.
- [16] BAI J,WANG T,LI J,et al.Efficacy and safety of venetoclax and azacitidine for acute myeloid leukemia in China:a real-world single-center study[J].BMC cancer,2025,25(1):990.
- [17] KAPOOR I,BODO J,HILL B T,et al.Targeting BCL-2 in B-cell malignancies and overcoming therapeutic resistance[J].Cell death& disease,2020,11(11):941.
- [18] VALENTIN R,GRABOW S,DAVIDS M S.The rise of apoptosis:targeting apoptosis in hematologic malignancies[J].Blood,2018, 132(12):1248-1264.
- [19] ZHU R,LI L,NGUYEN B,et al.FLT3 tyrosine kinase inhibitors synergize with BCL-2 inhibition to eliminate FLT3/ITD acute leukemia cells through BIM activation[J].Signal transduction and targeted therapy,2021,6(1):186.
- [20] DESAI S R,CHAKRABORTY S,SHASTRI A.Mechanisms of resistance to hypomethylating agents and BCL-2 inhibitors[J].Best practice&research.Clinical haematology,2023,36(4):101521.
- [21] KANTARJIAN H,BORTHAKUR G,DAVER N,et al.Current status and research directions in acute myeloid leukemia[J].Blood cancer journal,2024,14(1):163.
- [22] ALEXANDER E,PERL M Q L M.Clinical Outcomes Following Treatment with Gilteritinib or Quizartinib in Patients with Relapsed/ Refractory FLT3-ITD+Acute Myeloid Leukemia[J].Blood,2020(136(Supplement 1)):42-43.
- [23] KOSCHADE S E,KLANN K,SHAIID S,et al.Translatome proteomics identifies autophagy as a resistance mechanism to on-target FLT3 inhibitors in acute myeloid leukemia[J].Leukemia,2022,36(10):2396-2407.
- [24] LI Y,SHARMA A,SCHMIDT-WOLF I G H.Evolving insights into the improvement of adoptive T-cell immunotherapy through PD-1/PD-L1 blockade in the clinical spectrum of lung cancer[J].Molecular cancer,2024,23(1):80.

- [25] ALVARADO-VALERO Y, COOK R J, DINNER S N, et al. The oral CDK9 inhibitor voruciclib combined with venetoclax for patients with relapsed/refractory acute myeloid leukemia[J]. *Blood neoplasia*, 2025, 2(3): 100108.
- [26] LOGES S, HEUSER M, CHROMIK J R, et al. Bemcentinib as monotherapy and in combination with low-dose cytarabine in acute myeloid leukemia patients unfit for intensive chemotherapy: a phase 1b/2a trial[J]. *Nature communications*, 2025, 16(1): 2846.
- [27] YAO M, YAN W, WANG Y, et al. IHCH9033, a novel class I HDAC inhibitor, synergizes with FLT3 inhibitor and rescues quizartinib resistance in FLT3-ITD AML via enhancing DNA damage response[J]. *Experimental hematology & oncology*, 2025, 14(1): 15.
- [28] BOULIGNY I M, MONTALBAN-BRAVO G, SASAKI K, et al. A phase II trial of azacitidine with ipilimumab, nivolumab, or ipilimumab and nivolumab in previously untreated myelodysplastic syndrome[J]. *Haematologica*, 2025, 110(7): 1628-1633.
- [29] ZHAO J, WU S, WANG D, et al. Panobinostat sensitizes AraC-resistant AML cells to the combination of azacitidine and venetoclax[J]. *Biochemical pharmacology*, 2024, 228: 116065.
- [30] ANDERSON N R, SHETH V, LI H, et al. Microenvironmental CXCL12 deletion enhances Flt3-ITD acute myeloid leukemia stem cell response to therapy by reducing p38 MAPK signaling[J]. *Leukemia*, 2023, 37(3): 560-570.
- [31] QIU S, KUMAR H, YAN C, et al. Autophagy inhibition impairs leukemia stem cell function in FLT3-ITD AML but has antagonistic interactions with tyrosine kinase inhibition[J]. *Leukemia*, 2022, 36(11): 2621-2633.
- [32] KELLY L M, RUTTER J C, LIN K H, et al. Targeting a lineage-specific PI3K^γ-Akt signaling module in acute myeloid leukemia using a heterobifunctional degrader molecule[J]. *Nature cancer*, 2024, 5(7): 1082-1101.
- [33] JEN E Y, KO C, LEE J E, et al. FDA Approval: Gemtuzumab Ozogamicin for the Treatment of Adults with Newly Diagnosed CD33-Positive Acute Myeloid Leukemia[J]. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research*, 2018, 24(14): 3242-3246.
- [34] COLLADOS-ROS A, MURO M, LEGAZ I. Gemtuzumab Ozogamicin in Acute Myeloid Leukemia: Efficacy, Toxicity, and Resistance Mechanisms—A Systematic Review[J]. *Biomedicines*, 2024, 12(1): 208.
- [35] MAI S, HODGES A, CHEN H, et al. LILRB3 Modulates Acute Myeloid Leukemia Progression and Acts as an Effective Target for CAR T-cell Therapy[J]. *Cancer research*, 2023, 83(24): 4047-4062.
- [36] DAVER N, ALOTAIBI A S, BÜCKLEIN V, et al. T-cell-based immunotherapy of acute myeloid leukemia: current concepts and future developments[J]. *Leukemia*, 2021, 35(7): 1843-1863.
- [37] BHAGWAT A S, TORRES L, SHESTOVA O, et al. Cytokine-mediated CAR T therapy resistance in AML[J]. *Nature medicine*, 2024, 30(12): 3697-3708.
- [38] HUANG R, WANG X, YAN H, et al. Safety and efficacy of CD33-targeted CAR-NK cell therapy for relapsed/refractory AML: preclinical evaluation and phase I trial[J]. *Experimental hematology & oncology*, 2025, 14(1): 1.
- [39] MARIN D, LI Y, BASAR R, et al. Safety, efficacy and determinants of response of allogeneic CD19-specific CAR-NK cells in CD19(+) B cell tumors: a phase 1/2 trial[J]. *Nature medicine*, 2024, 30(3): 772-784.