

• 综 述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2025.12.031

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20250722.1618.014\(2025-07-23\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20250722.1618.014(2025-07-23))

维奈克拉治疗血液系统恶性肿瘤的耐药机制研究进展^{*}

武智强¹,李红宁¹,朱慧敏^{2,3},杜元¹,赵旭¹,孙伟红¹,成志勇^{3△}

(1.广安门医院保定医院检验科,河北保定 071000;2.河北北方学院研究生院,河北张家口 075000;

3.保定市第一医院血液内科,河北保定 071000)

[摘要] 血液系统恶性肿瘤发病率逐年上升,尽管新的药物和治疗手段不断出现,但复发和耐药仍是亟待解决的问题。抗凋亡蛋白 B 细胞瘤-2(Bcl-2)是内在凋亡途径的重要调节因子,在血液系统恶性肿瘤细胞中常过度表达,维奈克拉是新型高选择性 Bcl-2 的小分子抑制剂,在靶向治疗老年血液系统肿瘤患者中显示出良好的疗效,但仍有部分患者对该药无反应或缓解后复发,导致耐药,从而影响治疗效果。研究显示多种信号分子及信号通路参与了维奈克拉耐药。现就维奈克拉在恶性血液肿瘤耐药机制中的最新研究进展进行综述,以期临床治疗提供理论依据。

[关键词] 抗凋亡蛋白 B 细胞瘤-2;维奈克拉;耐药;血液肿瘤;信号通路

[中图分类号] R733 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2025)12-2902-07

Research progress on the molecular and signaling pathways of venetoclax in drug resistance of malignant hematological diseases^{*}

WU Zhiqiang¹, LI Hongning¹, ZHU Huimin^{2,3}, DU Yuan¹, ZHAO Xu¹,

SUN Weihong¹, CHENG Zhiyong^{3△}

(1. Department of Laboratory, Baoding Hospital, Guang'anmen Hospital, Baoding, Hebei 071000, China; 2. Graduate School, Hebei North University, Zhangjiakou, Hebei 075000, China; 3. Department of Hematology, Baoding No. 1 Hospital, Baoding, Hebei 071000, China)

[Abstract] The incidence of malignant hematological tumors is on the rise, despite the continuous emergence of new drugs and treatment methods, recurrence and drug resistance are still the urgent problems to be solved. Anti-apoptotic protein B-cell tumor-2 (Bcl-2) is an important regulatory factor of the intrinsic apoptotic pathway and is often overexpressed in hematological malignancies. Venetoclax is a novel and highly selective small molecule inhibitor of Bcl-2, which shows good efficacy in targeted therapy of hematological malignancies, especially in elderly patients. However, there are still some patients who do not respond to this treatment or relapse after remission, leading to drug resistance and thus affecting the treatment outcome. Studies have shown that multiple signaling molecules and signaling pathways are involved in venetoclax resistance. The latest research progress of venetoclax in the drug resistance mechanism of malignant hematological malignancies is reviewed here, with the aim of providing a theoretical basis for clinical treatment.

[Key words] anti-apoptotic protein B-cell tumor-2; venetoclax; drug resistance; hematological malignancies; signal path

血液系统恶性肿瘤是指原发于骨髓造血组织和或淋巴组织中的恶性克隆增殖肿瘤性疾病,包括髓系及淋系肿瘤等。近年来小分子靶向药物及新疗法的应用,使患者生存期逐步延长,但老年及高危患者,仍面临复发及耐药等问题。抗凋亡蛋白 B 细胞淋巴瘤-2(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)是细胞凋亡的关键蛋白

质调节因子,具有明显抗凋亡作用,在多种血液肿瘤中过度表达,参与了肿瘤细胞发生、发展。维奈克拉(venetoclax, VEN)是全球首个获批的高选择性 Bcl-2 小分子抑制剂,目前被用来广泛治疗多种恶性血液系统肿瘤,包括急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)、骨髓增生异常综合征(myelodysplastic

^{*} 基金项目:河北省重点研发计划项目(223777105D)。 [△] 通信作者, E-mail: dzczy@sohu.com。

syndromes, MDS), 以及部分淋系肿瘤, 并取得了良好疗效。但随着 Bcl-2 的应用, 耐药问题也成为临床治疗过程中关注的焦点。

1 Bcl-2 家族蛋白成员

Bcl-2 最初在淋巴瘤患者的 B 淋巴细胞中发现, 是由 t(14;18) 染色体易位, 导致 18 号染色体 Bcl-2 序列移位到 14 号染色体免疫球蛋白重链 (immunoglobulin heavy chain, IgH) 基因启动子后, 持续性的转录激活并在 B 细胞中高表达。此易位与滤泡淋巴瘤 (follicular lymphoma, FL) 高度相关, 促进恶性细胞持续增殖, 被认为是一种致癌基因。后将具有 Bcl-2 同源结构域的蛋白统称为 Bcl-2 家族蛋白, 在线粒体介导的细胞凋亡中发挥重要作用^[1]。Bcl-2 家族蛋白成员根据所含同源结构域的不同主要分为 3 个亚家族: (1) Bcl-2 亚家族, 主要包括抗凋亡蛋白 Bcl-2、超大 B 细胞淋巴瘤因子 (B-cell lymphoma-extra large, Bcl-xL)、B-细胞淋巴瘤-2 样蛋白 2 (B-cell lymphoma 2 like protein 2, Bcl-2 L2)、髓样细胞白血病-1 蛋白 (myeloid cell leukemia-1, Mcl-1) 等, 几乎都包含 BH1/BH2, 其主要通过阻断促凋亡蛋白而抑制凋亡, 并参与多种肿瘤细胞耐药。(2) B 细胞淋巴瘤-2 相关 X (Bcl-2-associated X protein, Bax) 亚家族, 主要包括促凋亡蛋白 Bax、Bcl-2 同源拮抗剂/杀手 (Bcl-2 homologous antagonist/killer, Bak), 包含多个同源结构域, 主要通过调节线粒体外膜通透性 (mitochondrial outer membrane permeabilization, MOMP) 来诱导凋亡。(3) BH3-only 亚家族, 仅含有 BH3 结构域, 主要包括 Bcl-2 相互作用细胞死亡介导因子 (Bcl-2 interacting mediator of cell death, Bim)、BH3 相互作用结构域死亡激动剂 (BH3-interacting domain death agonist, Bid)、p53 上调凋亡调控因子 (p53 upregulated modulator of apoptosis, PUMA)、佛波醇-12-肉豆蔻酸-13-乙酸酯诱导蛋白-1 (phorbol-12-myristate-13-acetate-induced protein 1, PMAIP1) 和 Bcl-2 相关的细胞死亡激动剂 (Bcl-2-associated death promoter, Bad) 等。通过激活 Bax 样蛋白或阻止抗凋亡蛋白与其形成复合物来促进细胞凋亡。从而抑制 Bcl-2, 并释放促凋亡效应蛋白分子 Bax 和 Bak, 进而导致线粒体外膜穿孔形成, 细胞色素 C 和半胱氨酸蛋白酶激活并释放, 介导细胞凋亡, 各成员之间相互作用共同调节细胞凋亡的启动^[2]。

2 VEN 作用机制

VEN 是一种口服 Bcl-2 选择性抑制剂, 对 Bcl-2 具有高度亲和性, 是一类被称为 BH3-模拟物的小分子靶向抗肿瘤药物, 为苯甲酰胺衍生物, 相对分子质量为 868.44, 口服生物利用度高, 副作用小, 安全性

高。其在 BH3 结合槽中通过与 Bcl-2 高亲和力结合, 该结合槽与 BH3 蛋白质中 Bim 和 Bid 及 Bax/Bak 的结合位点相同, 取代并释放促凋亡蛋白, 启动凋亡级联反应, 从而激活 Bax/Bak, 导致线粒体外膜的通透性改变, 并释放凋亡因子细胞色素 C, 进一步激活半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 3/7, 介导细胞程序性死亡^[3]。

3 VEN 在血液肿瘤中的应用

VEN 是首个获批上市的 Bcl-2 抑制剂, 改变了恶性血液肿瘤的治疗模式, 从化学免疫治疗阶段走向靶向治疗阶段取得了突破性进展。其对 Bcl-2 具有高亲和力, 在临床应用中, 对于 17 号染色体长臂缺失或 p53 突变的恶性血液病亦有较好疗效。VEN 与其他化疗药物联用亦具有协同抗肿瘤作用, 用于治疗 AML 及慢性淋巴细胞白血病 (chronic lymphocytic leukemia, CLL), 而在 MDS 及各种淋巴瘤中亦有明显疗效。VEN 的主要不良反应是骨髓抑制、 ≥ 3 级的血细胞减少, 并发感染、出血、头晕乏力及消化道反应等症状。因其不良反应较轻, 具有高效低毒特点, 更适用于老年及衰弱患者。但在一些难治性和高危白血病患者中, 存在高度异质化的多重基因突变, 同时 VEN 不能有效地抑制所有的 Bcl-2 蛋白亚型, 可能导致耐药发生。

4 VEN 耐药机制

4.1 Bcl-xL 和/或 Mcl-1 异常表达

Mcl-1 和 Bcl-xL 作为 Bcl-2 家族蛋白的两种主要的抗凋亡蛋白, 在多种恶性肿瘤中高表达, 二者对细胞凋亡的调控发挥着关键作用^[4-5]。Mcl-1 和 Bcl-xL 与 Bcl-2 的抗凋亡作用机制相似, 均通过隔离 Bim 与 Bax/Bak 的结合, 抑制 Bax/Bak 在线粒体上的募集, 从而阻止细胞凋亡^[6-7]。肿瘤细胞通过上调 Mcl-1 和 Bcl-xL, 阻止 Bax/Bak 驱动的 MOMP 发生, 进而终止细胞凋亡过程。KONOPLEVA 等^[8] 首先通过 BH3 分析技术发现 Mcl-1 和 Bcl-xL 表达增加是 VEN 耐药的潜在因素, 同样 LIN 等^[9] 和 TAHIR 等^[10] 在 VEN 耐药的 AML 和 CLL 细胞系中观察到 Mcl-1 和 Bcl-xL 的表达上调, 其可能抵消了 VEN 对 Bcl-2 的抑制作用, 从而阻止了细胞的凋亡。CHOUDHARY 等^[11] 发现在 VEN 耐药的白血病细胞中, Mcl-1 和 Bcl-xL 高表达后能够结合从 Bcl-2 蛋白中释放的 Bim, 从而抑制细胞凋亡发生。ZHANG 等^[12] 亦在 VEN 耐药的 AML 中观察到 Mcl-1 与 Bim 结合增加, 从而推测 Mcl-1 与 Bcl-xL 可能通过与 Bim 的结合介导 VEN 的耐药发生。上述研究表明, 如同时抑制或下调 Mcl-1、Bcl-xL 和 Bcl-2 蛋白表达, 可能逆转 VEN 耐药的发生。

在 AML 中, Bcl-2 表达具有明显异质性, 只有少

数患者对 VEN 单药显示高敏感性。在 VEN 单药治疗难治复发 AML 的 II 期临床试验中,仅有少部分患者原始细胞明显减少,客观缓解率仅为 19%,并且反应持续时间短,易发生耐药^[8]。表明 VEN 单药治疗 AML 疗效欠佳,提示 Bcl-2 虽然作为一个重要的靶点,但并非靶心,因此需要将 Bcl-2 抑制剂 VEN 与其他药物联合应用,以期提高疗效才能有效降低单药耐药率^[13]。有研究显示,在 AML 细胞中,随着细胞分化,Bcl-2 表达水平亦有所降低,与其他类型 AML 比较,在部分急性单核细胞白血病中,存在 Bcl-2 的基因及蛋白表达明显降低或缺失,从而导致此类细胞对 VEN 耐药的出现^[14]。有研究显示,应用 VEN 联合阿扎胞苷方案,62% 患者存在耐药,而其他类型 AML 仅 8% 的患者耐药^[15]。可能因为此类白血病细胞能量代谢和生存方面同样依赖 Mcl-1 表达,导致其表达上调,从而对 VEN 的敏感性降低而导致耐药发生^[14]。

另有研究发现,在多发性骨髓瘤细胞中,亦常伴有 Mcl-1 的高表达,而细胞更依赖 Mcl-1 存活,从而导致 VEN 对多发性骨髓瘤患者疗效欠佳^[16]。

4.2 Bcl-2 基因突变

在肿瘤维持治疗中,对于靶向 Bcl-2 蛋白的药物 VEN,其耐药性的出现,可能与 Bcl-2 基因发生突变密切相关。突变可能导致药物结合位点的改变,进而影响 VEN 与 Bcl-2 蛋白的结合能力,从而引发耐药。

在 CLL 中,Bcl-2 基因突变与 VEN 耐药的出现密切相关。其中,G101V 突变是 Bcl-2 最常见的突变位点。此突变导致 Bcl-2 蛋白 BH3 结构域中的甘氨酸被缬氨酸取代,导致 Bcl-2 对 VEN 的亲合力降低了约 180 倍。表明此类患者应用 VEN 后,由于 Bcl-2 蛋白与药物的结合能力减弱,VEN 无法有效置换出促凋亡的 BH3 蛋白,如 Bim,从而导致肿瘤细胞凋亡受抑和产生耐药。约 15% 接受 VEN 治疗的 CLL 患者因出现 Bcl-2 G101V 突变而产生耐药,同时提示此类突变可能是疾病进展的标志,其检测对于早期诊治及制订相应治疗策略尤为重要^[17]。

除了 G101V 突变外,亦发现存在其他与 VEN 耐药相关 Bcl-2 突变位点,如 A103T、D103E、D103V、A113G、R129L 和 V156D 等,以上位点的突变亦在 VEN 长期治疗的 CLL 患者中出现。此类突变均位于 Bcl-2 蛋白的关键结构域,可能导致 Bcl-2 蛋白与 VEN 的结合能力发生改变,从而诱导耐药。部分患者可能同时携带多个 Bcl-2 基因突变,这些突变可能共同参与 VEN 耐药的发生^[18]。

Bcl-2 基因突变是 VEN 出现耐药的重要原因之一。通过深入了解这些突变的发生机制和影响,可以

为耐药患者制订更有效的治疗策略,改善患者预后。

4.3 Bcl-2 家族其他基因异常

PUMA 为 BH3-only 亚家族成员,能够通过抑制 Bcl-2 表达,促进效应蛋白分子 Bax 和 Bak 的抑制作用,介导细胞凋亡。研究显示,PUMA 启动子甲基化及表达下调,介导了 VEN 耐药^[19]。在伯基特淋巴瘤小鼠模型中发现,PUMA 缺失后能够导致肿瘤的加速生长^[20]。上调 PUMA 表达能够增强肿瘤细胞对 VEN 敏感性^[21]。在髓系肿瘤中,去甲基化药物通过逆转 PUMA 基因 CpG 甲基化亦能逆转 VEN 耐药,提示二者连用具有协同抗肿瘤作用^[22]。VEN 治疗后耐药 CLL 患者中,同样观察到 PUMA 基因特定 CpG 的异常甲基化,而在应用 VEN 治疗前未发现^[22]。

有研究显示,Bcl-2 家族中 Bax 亦参与了耐药,对 VEN 耐药细胞系常 Mcl-1 高表达,对其抑制剂具有较高的敏感性,但仍有部分细胞系对 Mcl-1 抑制剂无效,而此类细胞 Bax 表达水平极低或低表达^[23]。而在部分对 VEN 耐药的 CLL 向侵袭性淋巴瘤转化中,常存在 Bax 表达下调^[24]。在 CLL 患者中亦存在 Bax 基因突变介导的 VEN 耐药。在一项对 41 例复发难治 VEN 耐药 CLL 患者中发现,32% 患者出现 Bax 基因突变介导了 VEN 耐药。可能与 Bax 的 C 末端突变后导致 Bax 的线粒体外膜移位有关;同时 Bax 突变常伴随髓系基因 DNA 甲基转移酶-3A (DNA methyltransferase 3a, DNMT3A) 或附加性同源框样 (additional sex combs like 1, ASXL1) 突变,亦有患者同时出现 Bcl-2 及 Bax 双突变^[25]。

4.4 TP53 基因突变

TP53 基因是一个高度保守的肿瘤抑制基因,位于第 17 号染色体短臂的端粒区域。编码的 P53 蛋白在调节细胞凋亡、衰老、DNA 修复和代谢中发挥重要作用^[26]。当 TP53 基因突变或失活时,其正常功能受到干扰,导致细胞凋亡通路出现异常,从而增加肿瘤细胞的耐药性。研究表明,AML 患者治疗相关耐药发生率高达 30%,可能与 TP53 突变或缺失密切相关^[27]。在 AML 细胞中,TP53 功能失活时,肿瘤凋亡的正常调控通路受到抑制,TP53 的表达明显影响 Bcl-2、Bcl-xL 和 Mcl-1 的表达,其与 Bcl-2 表达呈正相关,与 Bcl-xL 和 Mcl-1 表达呈负相关^[28]。TP53 突变或失活导致肿瘤细胞对 Bcl-2 蛋白的敏感性降低,而对 Mcl-1 和 Bcl-xL 的依赖性增高可能是导致 VEN 耐药的机制之一^[29]。TP53 突变亦可通过增加蛋白激酶 B 和丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 的水平上调 Mcl-1 的表达,从而导致耐药的发生^[30]。

4.5 FMS 样酪氨酸激酶 3 (FMS-like tyrosine ki-

nase-3,FLT3)基因突变

FLT3 作为一种Ⅲ型受体酪氨酸激酶,在造血细胞的生存、增殖和分化中发挥重要作用。在 AML 中,FLT3 基因的突变通常为预后不良的关键因素。研究结果显示,FLT3 基因的内部串联重复(internal tandem duplication,ITD)突变或蛋白酪氨酸磷酸酶、非受体型 11(protein tyrosine phosphatase,non-receptor type 11,PTPN11)基因的突变能够增强 AML 细胞中 Bcl-2 抗凋亡相关基因的表达,如 Bcl-XL 和 Mcl-1 的表达增加,这进一步导致 AML 细胞对 VEN 产生耐药性^[31]。有研究者通过对 VEN 耐药的 AML 细胞进行蛋白组学分析,发现 FLT3 信号通路的表达上调;进一步基于体外药物筛选结果,分析了其中 6 份 FLT3 野生型标本,包括 2 份对 VEN-阿扎胞苷敏感的标本和 4 份原发耐药的标本。结果显示,耐药细胞标本中 FLT3 信号通路(包括 RAF/MAPK、FLT3、MAPK1/MAPK3)的蛋白含量丰富,从而提示在对 VEN-阿扎胞苷耐药的 FLT3 野生型 AML 中,FLT3 信号通路被激活^[32]。

4.6 核转录因子 κ B(nuclear factor kappa B,NF- κ B)、ERK1/2 信号通路过度激活

NF- κ B 参与多个细胞生长、增殖过程的调节,在淋巴瘤、CLL 细胞中观察到 NF- κ B 信号通路的异常激活^[28],其可与多种信号分子共同作用促进 Mcl-1 和 Bcl-xL 的表达,如磷脂酰肌醇-3 激酶/蛋白激酶 B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B/mammalian target of rapamycin,PI3K/Akt/mTOR)信号通路和 Janus 激酶-信号传导及转录激活因子路(Janus kinase-signal transducer and activator of transcription,JAK/STAT)信号通路均通过 NF- κ B 信号传导增加 Mcl-1 和 Bcl-xL 的表达,从而介导 VEN 耐药的发生^[29,33]。

研究表明,CLL 患者中的无翅型 MMTV 整合位点家族成员 5A(wingless-type MMTV integration site family,member 5A,Wnt5A)基因过表达可诱导酪氨酸激酶样孤儿受体 1(receptor-tyrosine-kinase-like orphan receptor1,ROR1)信号通路增强。在 VEN 治疗后的微小残留病变持续阳性的患者中检测到 ROR1 呈高表达。Wnt5A 可作为 ROR1 的配体,通过激活 ROR1 信号转导途径,进一步触发下游的信号分子如细胞外信号调节激酶 2(extracellular signal-regulated kinase,ERK2)和 NF- κ B 靶基因的表达,增强 Bcl-xL 基因编码,从而诱导耐药发生^[30]。靶向 ROR1 或 Wnt5A-ROR1 信号通路的治疗可能为提高 VEN 的疗效及克服耐药性提供新的思路^[34]。

4.7 MAPK 信号通路上调

MAPK 信号途径是细胞中重要的信息传递链,主要包括 MAPK、MAPK 激酶(MEK 或 MKK)及 MAPK 激酶的激酶(MEKK 或 MKKK)。3 种激酶顺次激活,参与调控正常细胞生长,亦能诱发肿瘤发生。有研究分析了 11 例接受 VEN 治疗后导致疾病进展的 CLL 患者,发现疾病进展后,出现染色体 1q23 的扩增,该扩增片段包括 Mcl-1 和 PRKAB2(蛋白激酶 AMP 激活的催化亚基 β 2)基因,上述两基因的过度表达,可能与 VEN 耐药密切相关。同时差异基因表达分析显示,与增殖相关基因,如 B 细胞受体(B cell receptor,BCR)、NF- κ B 及 MAPK 基因的表达上调,增加了 CLL 患者对 VEN 的获得性耐药^[35]。在急性髓系白血病中,同样观察到持续的 MAPK 细胞外信号调节激酶的活化,同时 Mcl-1 水平升高,介导了细胞对 Bcl-2 抑制剂的耐药^[12]。在滤泡性淋巴瘤中,MAPK 胞外信号通路的活化同样诱导细胞对 VEN 耐药性出现,Mcl-1 表达没有改变,而 Bim 表达明显降低,同时伴有磷酸化蛋白激酶 B(phospho-protein kinase B,p-Akt)活性增加,从而介导了细胞耐药性的出现^[36]。

4.8 PI3K/Akt/mTOR 信号通路活化

PI3K、Akt 及 mTOR 组成的信号通路,在细胞功能的多个方面发挥重要作用,涵盖转录、翻译、细胞周期调控、细胞分化及凋亡等关键过程。当 PI3K/Akt/mTOR 信号通路被持续激活时,细胞增殖过度而凋亡受抑,这种失衡状态为肿瘤的发生提供了有利条件。研究显示,在 AML、急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia,ALL)、慢性髓系白血病(chronic myeloid leukemia,CML)及 CLL 等多种白血病类型中,有超过半数的病例存在 PI3K/Akt/mTOR 通路的异常活化现象^[28]。有研究表明,在 AML 中,异常激活的 PI3K 直接导致 VEN 耐药性的产生,可能与 Bcl-xL 及 Mcl-1 在 Akt 依赖性下表达增加密切相关。虽然 Bcl-2 受到抑制,但 PI3K 通路仍能通过这些上述机制促进细胞存活,从而诱导了 AML 对 VEN 的耐药^[37]。

4.9 大鼠肉瘤病毒(rat sarcoma virus,RAS)信号通路活化

RAS 信号通路是参与细胞增殖、分化、凋亡的重要的信号传导机制之一。RAS 信号通路的过度活化与多种恶性肿瘤的发生、发展密切相关^[38]。

RAS 蛋白与 PI3K 通路存在明显的交互作用,它们共同通过 RAF-MEK-ERK 级联反应刺激细胞增殖和存活。在白血病的发生过程中,RAS 通路突变常作为协同突变出现,加速亚克隆的进化,并在维持治疗后诱发耐药。

既往研究显示,过度激活的 RAS 信号转导能够上调多种抗凋亡基因及蛋白,包括与 Bcl-2 家族相关的基因,从而在一定程度上抵消了 VEN 对 Bcl-2 的抑制作用,导致了 AML 细胞对 VEN 的耐药^[39]。

4.10 铁死亡与 VEN 耐药

铁死亡是一种铁依赖的由脂质过氧化诱发的程序性细胞死亡方式。谷胱甘肽过氧化酶 4 (glutathione peroxidase 4, GPX4) 失活和活性氧自由基 (reactive oxygen species, ROS) 诱发的脂质过氧化是铁死亡的标志性事件^[40]。作为一种可调控的细胞死亡方式,铁死亡与肿瘤的发生发展密切相关,研究发现^[27],铁死亡能够调控肿瘤细胞对放化疗敏感性和耐药性。另有研究表明, Bcl-2 家族蛋白成员能够直接或间接参与细胞的铁死亡过程^[29]。Bcl-2 家族成员中的 Bax 蛋白和 PUMA 蛋白分别通过线粒体依赖性凋亡途径和内质网应激途径介导凋亡与铁死亡之间的相互串扰^[41]。抗凋亡蛋白 Bcl-xL 通过调控脂质代谢和 GPX4 降解抑制铁死亡,而促凋亡蛋白 Bax 而非 Bak 通过提高细胞的抗氧化能力促进铁死亡。

通过诱导铁死亡可以逆转 Bcl-2 抑制剂 VEN 耐药。研究表明^[40],核因子 E2 相关因子 2 (nuclear transcription factor erythroid 2-related factor 2, NRF2) 作为重要的抗氧化调控因子,激活后可加速清除 ROS,降低氧化应激所致铁死亡。其与靶基因铁蛋白重链 1 (ferritin heavy chain 1, FTH1) 在 AML 中高表达与预后不良密切相关。另有研究显示, NRF2 抑制剂或铁死亡诱导剂通过下调 NRF2 及 FTH1 表达,能够增加 AML 细胞对 VEN 敏感性,而活性氧抑制剂能够介导 VEN 对 AML 的耐药^[42]。

5 小结与展望

VEN 与其他靶向药物的应用,改变了传统的血液肿瘤的治疗方案, VEN 目前应用于临床时间尚短,但对多种血液肿瘤患者展现出明显疗效,且不良反应相对轻微。但耐药的出现影响了临床疗效,在临床应用面临严峻挑战。VEN 耐药机制的相关研究对于指导临床用药具有重要意义。上述耐药机制包括替代性抗凋亡介质的上调、基因突变、信号通路的激活等,这为临床用药提供了重要的理论依据,目前,针对 VEN 耐药的研究不断深入,包括通过联合用药,研究新一代 Bcl-2 抑制剂等。随着相关研究的推进, VEN 的应用范围将进一步拓宽。

参考文献

[1] KELLY P N, STRASSER A. The role of Bcl-2 and its pro-survival relatives in tumourigenesis

and cancer therapy[J]. *Cell Death Differ*, 2011, 18(9):1414-1424.

- [2] KALE J, OSTERLUND E J, ANDREWS D W. Bcl-2 family proteins: changing partners in the dance towards death [J]. *Cell Death Differ*, 2018, 25(1):65-80.
- [3] RICHTER A, LANGE S, HOLZ C, et al. Effective tumor cell abrogation via venetoclax-mediated Bcl-2 inhibition in KMT2A-rearranged acute B-lymphoblastic leukemia [J]. *Cell Death Discov*, 2022, 8(1):302.
- [4] ASHKENAZI A, FAIRBROTHER W J, LEVERSON J D, et al. From basic apoptosis discoveries to advanced selective Bcl-2 family inhibitors[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2017, 16(4):273-284.
- [5] AGARWAL R, CHAN Y C, TAM C S, et al. Dynamic molecular monitoring reveals that SWI-SNF mutations mediate resistance to ibrutinib plus venetoclax in mantle cell lymphoma [J]. *Nat Med*, 2019, 25(1):119-129.
- [6] CHENG E H, WEI M C, WEILER S, et al. Bcl-2, BCL-X(L) sequester BH3 domain-only molecules preventing Bax-and Bak-mediated mitochondrial apoptosis[J]. *Mol Cell*, 2001, 8(3):705-711.
- [7] BOSE P, GANDHI V, KONOPLEVA M. Pathways and mechanisms of venetoclax resistance [J]. *Leuk Lymphoma*, 2017, 58(9):1-17.
- [8] 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 Discov*, 2016, 6(10):1106-1117.
- [9] LIN K H, WINTER P S, XIE A, et al. Targeting Mcl-1 /BCL-XL forestalls the acquisition of resistance to ABT-199 in acute myeloid Leukemia [J]. *Sci Rep*, 2016, 6:27696.
- [10] TAHIR S K, SMITH M L, HESSLER P, et al. Potential mechanisms of resistance to venetoclax and strategies to circumvent it [J]. *BMC Cancer*, 2017, 17(1):399.
- [11] CHOUDHARY G S, AL-HARBI S, MAZUMDER S, et al. Correction to: Mcl-1 and BCL-xL-dependent resistance to the Bcl-2 inhibitor

- ABT-199 can be overcome by preventing PI3K/Akt/mTOR activation in lymphoid malignancies[J]. *Cell Death Dis*, 2024, 15(7):526.
- [12] ZHANG Q, RILEY-GILLIS B, HAN L, et al. Activation of RAS/MAPK pathway confers Mcl-1 mediated acquired resistance to Bcl-2 inhibitor venetoclax in acute myeloid leukemia[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1):51.
- [13] ROBERTS A W. Therapeutic development and current uses of Bcl-2 inhibition[J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2020, 2020(1):1-9.
- [14] PEI S, POLLYEA D A, GUSTAFSON A, et al. Monocytic subclones confer resistance to venetoclax-based therapy in patients with acute myeloid leukemia[J]. *Cancer Discov*, 2020, 10(4):536-551.
- [15] WATANABE D, NOGAMI A, OKADA K, et al. FLT3-ITD activates RSK1 to enhance proliferation and survival of AML cells by activating mTORC1 and eIF4B cooperatively with PIM or PI3K and by inhibiting Bad and BIM[J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(12):1827.
- [16] JUAREZ D, BUONO R, MATULIS S M, et al. Statin-induced mitochondrial priming sensitizes multiple myeloma cells to BCL2 and Mcl-1 inhibitors[J]. *Cancer Res Commun*, 2023, 3(12):2497-2509.
- [17] BLOMBERG 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 Discov*, 2019, 9(3):342-353.
- [18] 丁康, 童娟. 急性髓细胞白血病患者对维奈克拉耐药机制及其治疗策略的研究现状[J]. *国际输血及血液学杂志*, 2021, 44(6):483-487.
- [19] GARRISON S P, JEFFERS J R, YANG C, et al. Selection against PUMA gene expression in Myc-driven B-cell lymphomagenesis[J]. *Mol Cell Biol*, 2008, 28(17):5391-5402.
- [20] JEFFERS J R, PARGANAS E, LEE Y, et al. Puma is an essential mediator of p53-dependent and-independent apoptotic pathways[J]. *Cancer Cell*, 2003, 4(4):321-328.
- [21] LEE J S, ROBERTS A, JUAREZ D, et al. Statins enhance efficacy of venetoclax in blood cancers[J]. *Sci Transl Med*, 2018, 10(445): eaaq1240.
- [22] FRESQUET V, GARCIA-BARCHINO M J, LA-RRAYOZ M, et al. Endogenous retroelement activation by epigenetic therapy reverses the Warburg effect and elicits mitochondrial-mediated cancer cell death[J]. *Cancer Discov*, 2021, 11(5):1268-1285.
- [23] THOMPSON E R, NGUYEN T, KANKANI-GE Y, et al. Single-cell sequencing demonstrates complex resistance landscape in CLL and MCL treated with BTK and BCL2 inhibitors[J]. *Blood Adv*, 2022, 6(2):503-508.
- [24] KOHLHAAS V, BLAKEMORE S J, AL-MARRI M, et al. Active Akt signaling triggers CLL toward Richter transformation via overactivation of Notch1[J]. *Blood*, 2021, 137(5):646-660.
- [25] BLOMBERG P, LEW T E, DENGLER M A, et al. Clonal hematopoiesis, myeloid disorders and BAX-mutated myelopoiesis in patients receiving venetoclax for CLL[J]. *Blood*, 2022, 139(8):1198-1207.
- [26] MORABITO F, GENTILE M, MONTI P, et al. TP53 dysfunction in chronic lymphocytic leukemia: clinical relevance in the era of B-cell receptors and Bcl-2 inhibitors[J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2020, 29(8):869-880.
- [27] NECHIPORUK T, KURTZ S E, NIKOLOVA O, et al. The TP53 apoptotic network is a primary mediator of resistance to BCL2 inhibition in AML cells[J]. *Cancer Discov*, 2019, 9(7):910-925.
- [28] JAYAPPA K D, PORTELL C A, GORDON V L, et al. Microenvironmental agonists generate de novo phenotypic resistance to combined ibrutinib plus venetoclax in CLL and MCL[J]. *Blood Adv*, 2017, 1(14):933-946.
- [29] XU Y, YE H. Progress in understanding the mechanisms of resistance to Bcl-2 inhibitors[J]. *Exp Hematol Oncol*, 2022, 11(1):31.
- [30] HASELAGER M V, THIJSEN R, BAX D, et al. JAK-STAT signalling shapes the NF- κ B response in CLL towards venetoclax sensitivity or resistance via Bcl-XL[J]. *Mol Oncol*, 2023,

- 17(6):1112-1128.
- [31] GHIA E M, RASSENTI L Z, CHOI M Y, et al. High expression level of ROR1 and ROR1-signaling associates with venetoclax resistance in chronic lymphocytic leukemia[J]. *Leukemia*, 2022, 36(6):1609-1618.
- [32] GUIÈZE R, LIU V M, ROSEBROCK D, et al. Mitochondrial reprogramming underlies resistance to Bcl-2 inhibition in lymphoid malignancies[J]. *Cancer Cell*, 2019, 36(4):369-384.
- [33] TYNER J W, TOGNON C E, BOTTOMLY D, et al. Functional genomic landscape of acute myeloid leukaemia[J]. *Nature*, 2018, 562(7728):526-531.
- [34] HERLING C D, ABEDPOUR N, WEISS J, et al. Clonal dynamics towards the development of venetoclax resistance in chronic lymphocytic leukemia[J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1):727.
- [35] BOULIGNY I M, MAHER K R, GRANT S. Augmenting venetoclax activity through signal transduction in AML[J]. *J Cell Signal*, 2023, 4(1):1-12.
- [36] BODO J, ZHAO X, DURKIN L, et al. Acquired resistance to venetoclax (ABT-199) in t(14;18) positive lymphoma cells[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(43):70000-70010.
- [37] 王乐, 初雅婧, 程涛, 等. PI3K/Akt/mTOR 信号通路抑制剂在白血病治疗中的研究进展[J]. *中华血液学杂志*, 2015, 36(10):888-893.
- [38] 潘玉, 陈伟伟, 刘南. Bcl-2 抑制剂维奈克拉在 B 细胞淋巴瘤中的治疗进展[J]. *药学研究*, 2023, 42(6):409-412.
- [39] 王赫男, 王亮. Bcl-2 抑制剂在血液系统恶性肿瘤中的研究进展[J]. *中国癌症防治杂志*, 2021, 13(4):344-351.
- [40] YANG W S, STOCKWELL B R. Ferroptosis: death by lipid peroxidation[J]. *Trends Cell Biol*, 2016, 26(3):165-176.
- [41] LEE Y S, KALIMUTHU K, PARK Y S, et al. BAX-dependent mitochondrial pathway mediates the crosstalk between ferroptosis and apoptosis[J]. *Apoptosis*, 2020, 25(9/10):625-631.
- [42] YU X, WANG Y, TAN J, et al. Inhibition of NRF2 enhances the acute myeloid leukemia cell death induced by venetoclax via the ferroptosis pathway[J]. *Cell Death Discov*, 2024, 10(1):35.
- (收稿日期:2025-03-28 修回日期:2025-08-28)
(编辑:管佩钰)
-
- (上接第 2901 页)
- [39] LI X, WU L L, TIAN X, et al. miR-29a-3p in exosomes from heme oxygenase-1 modified bone marrow mesenchymal stem cells alleviates steatotic liver ischemia-reperfusion injury in rats by suppressing ferroptosis via iron responsive element binding protein 2[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022:6520789.
- [40] WEI X B, JIANG W Q, ZENG J H, et al. Exosome-derived lncRNA NEAT1 exacerbates sepsis-associated encephalopathy by promoting ferroptosis through regulating miR-9-5p/TFRC and GOT1 axis[J]. *Mol Neurobiol*, 2022, 59(3):1954-1969.
- [41] ZHANG Q D, QU Y, ZHANG Q Q, et al. Exosomes derived from hepatitis B virus-infected hepatocytes promote liver fibrosis via miR-222/TFRC axis[J]. *Cell Biol Toxicol*, 2023, 39(2):467-481.
- [42] FANG X, ARDEHALI H, MIN J, et al. The molecular and metabolic landscape of iron and ferroptosis in cardiovascular disease[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2023, 20(1):7-23.
- [43] SONG Y F, WANG B C, ZHU X L, et al. Human umbilical cord blood-derived MSCs exosome attenuate myocardial injury by inhibiting ferroptosis in acute myocardial infarction mice[J]. *Cell Biol Toxicol*, 2021, 37(1):51-64.
- [44] MAN W R, SONG X L, XIONG Z Y, et al. Exosomes derived from pericardial adipose tissues attenuate cardiac remodeling following myocardial infarction by Adipsin-regulated iron homeostasis[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9:1003282.
- (收稿日期:2025-03-13 修回日期:2025-08-08)
(编辑:张芃捷)