

慢性粒细胞白血病治疗进展研究

李昱佳^{1*}, 左瑶^{2#}

¹右江民族医学院研究生学院, 广西 百色

²右江民族医学院附属医院血液内科, 广西 百色

收稿日期: 2026年7月13日; 录用日期: 2026年8月6日; 发布日期: 2026年8月14日

摘要

目的: 系统梳理慢性粒细胞白血病(Chronic Myeloid Leukemia, CML)治疗的最新进展, 总结各类治疗方案的疗效、局限性与发展趋势。方法: 通过文献综述, 整合近年来CML在化学治疗、免疫调节、靶向治疗、细胞治疗及基因与表观治疗等领域的研究成果, 重点分析酪氨酸激酶抑制剂(Tyrosine Kinase Inhibitor, TKI)的迭代与联合治疗策略。结果: 当前CML治疗已从传统治疗方式转向以TKI为核心的精准化、个体化模式。一代TKI伊马替尼可提升患者长期生存, 二代TKI能进一步提高分子缓解率, 而三代TKI可克服T315I耐药突变, 新型变构抑制剂阿西米尼展现出较高的选择性。联合治疗成为目前提高CML疗效、降低耐药的重要方向。对于造血干细胞移植仍用于耐药或进展期患者, CAR-T与基因编辑等新兴疗法尚处探索阶段。结论: 当前CML治疗已从传统治疗方式转向以TKI为核心的精准化、个体化模式。一代TKI伊马替尼提升患者长期生存率, 二代TKI能进一步提高分子缓解率, 而三代TKI可克服T315I耐药突变, 新型变构抑制剂阿西米尼展现出较高的选择性。联合治疗成为目前提升CML疗效、降低耐药的重要方向。对于造血干细胞移植仍用于耐药或进展期患者, CAR-T与基因编辑等新兴疗法尚处探索阶段。

关键词

慢性粒细胞白血病, 酪氨酸激酶抑制剂, 联合治疗, 治疗进展

Research Progress in the Treatment of Chronic Myeloid Leukemia

Yujia Li^{1*}, Yao Zuo^{2#}

¹Graduate School of Youjiang Medical University for Nationalities, Baise Guangxi

²Department of Hematology, Affiliated Hospital of Youjiang Medical University for Nationalities, Baise Guangxi

Received: July 13, 2026; accepted: August 6, 2026; published: August 14, 2026

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 李昱佳, 左瑶. 慢性粒细胞白血病治疗进展研究[J]. 临床个性化医学, 2026, 5(4): 237-246.

DOI: 10.12677/jcpm.2026.54245

Abstract

Objective: To systematically review the latest advances in the treatment of Chronic Myeloid Leukemia (CML), and to summarize the efficacy, limitations, and development trends of various therapeutic regimens. **Methods:** Through a literature review, this study integrates recent research achievements in CML treatment areas including chemotherapy, immunomodulation, targeted therapy, cell therapy, and gene and epigenetic therapy, with a focus on the iteration of Tyrosine Kinase Inhibitors (TKIs) and combination therapy strategies. **Results:** Current CML treatment has shifted from traditional approaches to a precision and individualized model centered on TKIs. The first-generation TKI imatinib improves long-term patient survival, second-generation TKIs can further increase molecular response rates, and third-generation TKIs can overcome the T315I resistance mutation, while the novel allosteric inhibitor asciminib demonstrates high selectivity. Combination therapy has become an important direction to enhance efficacy and reduce drug resistance. Hematopoietic stem cell transplantation remains an option for drug-resistant or advanced-stage patients, while emerging therapies such as CAR-T and gene editing are still in the exploratory stage. **Conclusion:** Current CML treatment has shifted from traditional approaches to a precision and individualized model centered on TKIs. The first-generation TKI imatinib improves long-term patient survival, second-generation TKIs can further increase molecular response rates, and third-generation TKIs can overcome the T315I resistance mutation, while the novel allosteric inhibitor asciminib demonstrates high selectivity. Combination therapy has become an important direction to enhance efficacy and reduce drug resistance. Hematopoietic stem cell transplantation remains an option for drug-resistant or advanced-stage patients, while emerging therapies such as CAR-T and gene editing are still in the exploratory stage.

Keywords

Chronic Myeloid Leukemia, Tyrosine Kinase Inhibitors, Combination Therapy, Treatment Progress

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

慢性粒细胞白血病是一种以髓系造血干细胞恶性增殖为特征的血液肿瘤, 因 t(9; 22)(q34; q11) 易位所形成的 BCR-ABL1 融合基因, 能够编码具备组成性酪氨酸激酶活性的致癌蛋白, 该蛋白驱动粒细胞异常分化与增殖, 进而引发疾病[1]。CML 主要特征是骨髓中髓系细胞异常增生, 外周血粒细胞增高及出现各阶段幼稚粒细胞。近年来, 随着高灵敏度分子检测技术、基因组学、结构生物学与药物化学、免疫学、生物信息学等技术的高速发展, 人们对于慢粒的微小残留监测(Minimal Residual Disease, MRD)、个体化治疗策略、免疫微环境调控、表观遗传修饰等方面有了更深层次的认识, 并在该基础上发现了许多新的治疗方法。当前, 国内外 CML 的治疗方案主要集中在化学治疗、免疫调节、靶向治疗、细胞治疗及基因与表观治疗等方式上, 本文就当前 CML 治疗的研究进展做一综述。

2. 化学治疗

2.1. 白消安(马利兰)

白消安是 20 世纪治疗慢粒的一线药物, 其作为一种通过交联 DNA 抑制髓系细胞增殖的烷化剂类化疗

药物, 对费城(Philadelphia, Ph)染色体阳性的慢粒患者具有显著疗效[2], 但因其无法消除 Ph 染色体, 且长期使用可能导致严重骨髓抑制和肺纤维化, 现已非慢粒治疗首选方案, 仅保留用于无法获取酪氨酸激酶抑制剂时的过渡选择或异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)的预处理方案, 近年来, 进一步研究还发现白消安可与氟达拉滨或环磷酰胺联用, 以提高移植成功率, 同时优化了白消安的药代动力学监测, 以减少肝静脉闭塞病等毒性[2]。

2.2. 羟基脲

羟基脲是核苷酸还原酶抑制剂, 通过阻断 DNA 合成从而抑制细胞增殖, 并不具有 BCR-ABL1 靶向性且作用短暂, 但相对于白消安而言, 羟基脲可延长 CML 患者生存期, 且不会导致严重不良反应的发生[3]。由于羟基脲可快速控制 CML 患者的高白细胞血症, 目前多用于快速降低白细胞计数或作为短期辅助治疗, 而非长期管理方案。

2.3. 其他化疗药物

传统化疗药物, 如高三尖杉酯碱(Homoharringtonine, HHT)、阿糖胞苷等, 可用于 CML 的治疗, 但目前 TKI 靶向治疗仍为 CML 一线治疗的首选。传统化疗药物仅能诱导血液学缓解, 无法清除 Ph+ 克隆及靶向作用于 BCR-ABL1 融合基因, 也无法延缓疾病进展至加速或急变期, 从而延长患者的生存期或实现分子学缓解。传统化疗药物在目前治疗方案中常与其他药物联用, 作用于急变期 CML 的诱导治疗或 allo-HSCT 预处理。而近年来 HHT 因其潜在克服 TKI 耐药的作用重新受到国内外学者的关注。体外研究表明, HHT 与伊马替尼联用可协同抑制 BCR-ABL1 阳性细胞增殖, 尤其对 T315I 突变克隆有效, 但该方案仍在研究阶段, 尚无充足的理论依据[4]。

3. 免疫调节

3.1. 干扰素(Interferon, IFN)

干扰素曾是 CML 的一线治疗选择。其通过直接抑制 BCR-ABL1 阳性克隆增殖、激活免疫监视功能发挥抗白血病作用。随着 TKI 的广泛应用, IFN- α 的临床地位下降, 不过在特定情况下, 如 TKI 耐药、妊娠或经济条件受限时, 干扰素仍可作为备选方案[5]-[7]。近年研究发现干扰素与 TKI 联用可能通过协同作用清除微小残留, 使血液学、细胞遗传学和生物学的总有效率均显著提升, 用药后也不会增加不良反应, 提示其在功能性治愈中的潜在价值[8]。

3.2. PD-1 抑制剂

CML 细胞可通过上调 PD-L1 表达抑制 T 细胞功能, 促进疾病进展。近年来, 免疫检查点抑制剂 PD-1/PD-L1 抑制剂等, 在实体瘤和部分血液系统恶性肿瘤中展现出显著疗效, 其通过阻断 PD-1/PD-L1 信号通路, 解除肿瘤对免疫系统的抑制, 增强 T 细胞抗肿瘤活性, 从而逆转肿瘤的免疫逃逸机制, 实现对癌症的治疗[9] [10]。由此推测, 该通路在 CML 中的潜在作用, 可能同样会抑制抗白血病 T 细胞的功能, 促进疾病进展。在 TKI 耐药的 CML 模型中, 有基础研究表明, 通过联合使用硼替佐米之类的蛋白酶体抑制剂可增强抗 PD-1 治疗的疗效, 这提示了克服特定类型 CML 免疫抑制的潜在策略[11]。然而, 在临床领域, CML 的免疫治疗仍面临挑战。尽管普遍认为 PD-1 抑制剂理论上可恢复 T 细胞功能并与 TKI 产生协同效应, 但患者受损的免疫微环境可能导致治疗反应不佳、临床缓解率有限等问题, 且可能存在免疫相关不良反应的风险。因此, 未来研究不仅需要在 CML 患者中验证 PD-1/PD-L1 通路的功能, 还需要探索改善免疫微环境的联合疗法。目前, PD-1/PD-L1 抑制剂在 CML 中的应用仍需大规模临床试验的验证。

4. 靶向治疗

4.1. 一代 TKI：伊马替尼(Imatinib)

第一代 TKI 伊马替尼的研发标志着慢粒靶向治疗的重大突破。作为首个特异性抑制 BCR-ABL 融合蛋白的小分子抑制剂，伊马替尼通过竞争性结合 ATP 位点，阻断异常酪氨酸激酶活性，从而抑制白血病细胞增殖并诱导凋亡[12]。基于 IRIS 临床试验的里程碑结果，伊马替尼被批准用于 CML 的一线治疗，该研究显示其 18 个月主要细胞遗传学缓解率(Major Cytogenetic Response Rate, MCyR)达 87%，显著优于传统干扰素方案[13]。长期随访数据进一步证实，伊马替尼可使 CML 慢性期患者的 10 年生存率提升至 80% 以上，成功将这一致死性疾病转化为可长期控制的慢性病[14] [15]。然而，部分患者因原发性或继发性耐药而导致治疗失败，其中 T315I 突变最为棘手[4] [16] [17]。未来优化伊马替尼的联合策略及探索停药可能性仍是重要研究方向。

4.2. 二代 TKI：尼洛替尼(Nilotinib)、达沙替尼(Dasatinib)、博舒替尼(Bosutinib)、氟马替尼(Flumatinib)

尽管伊马替尼作为 CML 治疗史上的“游戏规则改变者”，奠定了 CML 慢性病管理的基础，但随着研究的进一步深入，以尼洛替尼、达沙替尼和博舒替尼、氟马替尼为代表的二代 TKI 在耐药管理中展现出显著优势(见表 1)。与一代 TKI 伊马替尼相比，这些二代 TKI 药物通过优化分子结构实现了更强的 BCR-ABL 抑制活性和更广谱的突变覆盖范围，但其各自的作用机制与靶点图谱存在差异。尼洛替尼作为一种高选择性的 BCR-ABL 抑制剂，基于对伊马替尼分子结构改造，使药物分子与 BCR-ABL 融合蛋白的结合亲和力提高 20~30 倍，使之能够以更低的药物浓度稳定地占据结合位点，更高效的阻断信号传导通路[18]。达沙替尼则是一种多靶点抑制剂，在抑制 BCR-ABL 融合蛋白的同时还可阻断 SRC 家族激酶，这种独特的双激酶抑制特性使其对部分复合突变有效。博舒替尼的作用谱与达沙替尼部分重叠，同样可抑制 BCR-ABL 和 SRC 家族激酶，但其靶点谱与达沙替尼存在差异，PDGFR 和 c-KIT 仅被达沙替尼抑制，而不被博舒替尼抑制，这可能影响其血管毒性风险特征[19]。我国自主研发的二代 TKI 氟马替尼在分子结构上进行了进一步优化，其增强了对 BCR-ABL 激酶活性的抑制强度，同时对 PDGFR 和 c-KIT 的抑制活性较低，由此降低因脱靶抑制引起的相关不良反应，平衡了疗效与安全性。

Table 1. Comparative profile of major inhibitory targets of second-generation TKIs

表 1. 各种二代 TKI 主要抑制靶点对比

药物名称	主要抑制靶点	次要/潜在抑制靶点
尼洛替尼	BCR-ABL、DDR-1、DDR-2	DGFR- α/β 、c-KIT、CSF-1R、ZAK、MAPK11 (p38 β)、MAPK12 (p38 α)
达沙替尼	BCR-ABL、SRC 家族激酶	c-KIT、PDGFR- α/β 、EPH 受体、BTK
博舒替尼	BCR-ABL、SRC 家族激酶	TEC 家族激酶、STE20 家族激酶、CAMK2G、ACK1、EGFR
氟马替尼	BCR-ABL	PDGFR- β (较弱)、c-KIT (较弱)、SRC 家族激酶(抑制活性低)

对于新确诊的 CML 慢性期患者来说，治疗的首要目标是尽快获得深度缓解，以阻止疾病进展。一代 TKI 伊马替尼一线治疗可使 30% 的患者 12 个月内达到主要分子学缓解(Major Molecular Response, MMR)。而根据 ENESTnd、DASISION 等几项里程碑式的国际临床试验证实，二代 TKI 一线治疗可使 CML 慢性期患者 12 个月内 MMR 率提高至 50%~60%，并降低疾病向加速期或急变期进展的风险[20] [21]。对于伊马替尼耐药患者，二代 TKI 可克服多数除 T315I 外的 BCR-ABL 突变，总体血液学缓解率达 50%~80%

[16]。值得注意的是, 二代 TKI 具有区别于一代 TKI 的独特毒性谱(见表 2), 如尼洛替尼可能与代谢或心血管事件相关、达沙替尼与胸腔积液相关、博舒替尼使用过程中常发生腹泻等胃肠道反应、氟马替尼骨髓抑制明显等[22] [23]。因此, 临床选择需在追求疗效的同时充分考虑患者的合并症情况, 实行个体化选择与治疗[24]。

Table 2. Comparative profile of adverse reactions associated with second-generation TKIs
表 2. 各种二代 TKI 不良反应特征对比

药物	主要靶向不良反应	其他需关注的不良反应
尼洛替尼	心血管/代谢风险: QT 间期延长、外周动脉闭塞性疾病 (PAOD)、缺血性心脏病、血糖/血脂异常	骨髓抑制、胰腺炎、肝功能异常、皮疹、头痛、恶心
达沙替尼	肺部/体液滞留: 胸腔积液(发生率最高)、心包积液、肺动脉高压(PAH); 出血风险(常伴严重血小板减少)	骨髓抑制、头痛、腹泻、恶心、皮疹、低钙/低磷血症
博舒替尼	胃肠道反应突出: 腹泻(发生率最高)、恶心、呕吐、腹痛	肝功能异常、皮疹、骨髓抑制、胸腔积液(发生率低)、肾功能损伤、水肿
氟马替尼	骨髓抑制(尤其是血小板减少)、腹泻、肝功能异常	心脏毒性(多为 1~2 级窦性心动过缓)、血磷/血钙降低、皮疹、腹痛、恶心

尽管二代 TKI 显著提升了疾病缓解深度, 但其特有药物不良反应限制了携带基础疾病人群的长期应用, 当前 NCCN 指南仍仅推荐二代 TKI 作为高 Sokal 评分的高危 CML 患者或一代 TKI 伊马替尼耐受患者的优先选择[6]。虽二代 TKI 临床应用方面的争议仍需更多临床数据的验证。不可否置, 二代 TKI 推动了 CML 治疗目标升级, 即从细胞遗传学缓解到深层分子学缓解, 为实现功能性治愈提供了新基础。

4.3. 三代 TKI: 普纳替尼(Ponatinib)、奥雷巴替尼(Olverembatinib)

作为目前唯一对 T315I 突变有效的 TKI 类药物, 普纳替尼通过引入碳 - 碳三键刚性结构, 能够有效突破“守门员”突变的空间位阻, 其对 BCR-ABL1 的抑制活性明显高于伊马替尼, 可达到伊马替尼的 500 倍[25] [26]。有研究显示, 普纳替尼治疗多重耐药 CML 患者的 MCyR 率可达 56% [27]。然而, 其显著的血管毒性, 如动脉血栓、严重致命性心肌梗死、脑卒中等相关风险需谨慎关注[28]。而最新研发的奥雷巴替尼通过优化分子结构, 在保持对 T315I 高效抑制的同时, 将 3~4 级血管不良事件降至<10%, 3 年随访数据显示其 MCyR 率达 79% [29]。目前, 三代 TKI 的核心适应人群是那些存在 T315I 突变的 CML 患者, 以及对多种二代 TKI 治疗失败或出现不耐受的进展期 CML 患者, 同时也用于 Ph + ALL 的挽救治疗[6] [7] [30] [31]。三代 TKI 正从“广谱强效”向“精准低毒”方向演进, 但其在治疗序贯中的最佳定位仍需更多循证证据支持。

4.4. 新型 TKI: 阿西米尼(Asciminib)

新型 TKI 的研发代表了 CML 靶向治疗从 ATP 竞争性抑制向变构调节的战略性转变。作为首个特异性靶向 BCR-ABL1 肉豆蔻酰口袋的变构抑制剂, 阿西米尼通过诱导 BCR-ABL1 构象变化实现精准抑制[32]。其在慢性髓系白血病患者中, 尤其是对 T315I 突变或对多种 ATP 竞争性 TKI 耐药的患者中, 展现出显著疗效[32] [33]。基于这些临床数据, 食品药品监督管理局(FDA)于 2021 年通过加速批准途径, 批准其用于治疗携带 T315I 突变的慢性期费城染色体阳性 CML 成年患者, 以及既往接受≥2 种 TKI 治疗的慢性期费城染色体阳性 CML 成年患者[34]。最新研究(NCT03578367)正在探索 Asciminib 作为一种辅助治疗策略, 以帮助慢性期 CML 患者继续接受治疗以安全地实现快速和深入的反应[35]。尽管新型 TKI 展现出卓

越的选择性, 其长期耐药监测和最佳给药方案仍是未来研究重点。

4.5. 不同代际 TKI 的比较与选择

随着不同代际 TKI 的相继问世, CML 的临床治疗决策日趋复杂。如何在诸多药物中选择最优的一线及后线方案, 需综合考量疗效、安全性、耐药突变谱及经济成本等多维因素。首先是疗效与生存获益的再审视, 虽然一代 TKI 伊马替尼奠定了 CML 靶向治疗的基础, 10 年生存率可达 85%~90% [7]。但二代 TKI 一线治疗在早期分子学反应速度上显著优于伊马替尼, 然而, 这一“更快更深”的分子学优势是否转化为长期生存获益, 目前仍存争议。多项随机对照试验长期随访显示, 二代 TKI 与伊马替尼在总生存期和无进展生存期上并无统计学显著差异[31]。其次, 药物安全性是选择 TKI 时不可忽视的关键因素。不同代际 TKI 需警惕不同方面的安全性事件, 在临床治疗中更需根据患者基础情况选择 TKI 药物。

不同代际 TKI 对 BCR-ABL 激酶区突变的覆盖范围各异决定了后线治疗的序贯策略。伊马替尼耐药的常见突变中, 多数可由二代 TKI 克服, 但 T315I 突变对一代及二代 TKI 均不敏感。三代 TKI 普纳替尼和奥雷巴替尼是目前唯一对 T315I 突变有效的 ATP 竞争性抑制剂[7]。新型变构抑制剂阿西尼布则因其独特的结合位点, 对多数 ATP 结合位点突变仍有活性, 为多重耐药患者提供了新选择[7]。临床路径制定时, 若患者出现治疗失败, 应尽快进行 BCR-ABL 激酶区突变检测, 根据突变类型选择后续 TKI。

CML 作为需长期治疗的慢性疾病, TKI 的长期服用特性使得药物经济学成为重要考量。目前, 伊马替尼已纳入国家集采, 年治疗费用显著低于二代及三代 TKI, 在疗效无显著差异的前提下, 经济性优势突出。中国 2025 年版 CML 诊疗指南强调, 一线 TKI 选择应基于患者风险分层、年龄、基础疾病及治疗意愿综合决策[7]。但需注意的是, 现行部分指南推荐与基于纯粹临床证据的决策存在偏差, 临床医生在参考指南时, 仍需保持独立判断, 回归以患者长远利益为核心的决策逻辑。

4.6. 实现无治疗缓解(Treatment-Free Remission, TFR)现状、挑战与未来方向

TFR 是指 CML 慢性期患者在获得稳定深度分子学缓解(Depth Molecular Response, DMR, 通常定义为 MR4.0 或 MR4.5)后, 停止 TKI 治疗仍能维持 MMR 状态。这一概念的提出, 标志着 CML 治疗目标变为无需持续用药的前提下实现长期疾病控制, 从而减轻患者经济负担、避免长期不良反应, 显著提升生活质量[36]。全球多项停药研究表明, 经过 ≥ 3 年 TKI 治疗且 DMR 持续时间 ≥ 2 年的患者, 尝试 TFR 的成功率约为 40%~60% [37]。多数分子学复发发生在停药后 6 个月内, 而一旦成功维持 6 个月以上, 后续复发风险显著降低[38] [39]。

尽管 TFR 前景广阔, 但其推广应用仍面临多重挑战。虽然延长 DMR 时间可提高 TFR 成功率, 但每延长 1 年 DMR, 成功率仅增加约 3 个百分点; 且患者在追求更长 DMR 的过程中, 可能因不良反应或检测波动而失去停药资格[40]。因此, 需个体化权衡 DMR 持续时间的最优阈值。且 TFR 后需进行严密分子学监测, 部分患者可出现停药综合征, 这要求了患者停药后仍保持较高的依从性。

5. 细胞治疗

5.1. 造血干细胞移植

造血干细胞移植目前依然是 CML 治疗的重要手段, 随着移植技术的进步, 移植风险评分低的全相合移植患者, 移植后 3 年总生存率可达到约 90% [41]。清髓性预处理方案的优化及移植抗白血病效应的利用, 显著降低了复发风险。但在 TKI 治疗时代, 移植不再是 CML 慢性期患者的一线治疗选择, 原则上至少使用 ≥ 2 种二线 TKI 治疗不耐受或耐药的 CML 患者才考虑异体造血干细胞移植[42]。此外, 经济、供者、年龄、疾病分期和治疗反应等相关因素, 常会成为 CML 患者选择异体造血干细胞移植的阻碍。

5.2. 嵌合抗原受体 T 细胞疗法(Chimeric Antigen Receptor T, CAR-T)及新型细胞疗法

针对耐药或进展期患者, CAR-T 疗法近年来展现出潜在价值。目前的研究聚焦于识别 CML 特异性靶点, 以精准清除肿瘤细胞而减少对正常造血的影响。CD26 和组织蛋白酶 G (Cathepsin, CG)信号肽是近期具有代表性的两个靶点。CD26 在 CML-LSCs 中高表达, 靶向 CD26 的嵌合抗原受体巨噬细胞(Chimeric Antigen Receptor M, CAR-M)在体内外均能有效吞噬 CD26 阳性 CML 细胞, 为清除 LSCs 提供新策略[43]。针对髓系恶性肿瘤靶点匮乏的现状, 由 CG 信号肽来源的 CG1 肽段在 HLA-A2 限制下呈递于 CML 细胞表面, 据此构建的 CG1/A2-CAR-T 细胞在临床前模型中能强效杀伤 HLA-A2 阳性 CML 细胞而不影响正常造血, 验证了信号肽作为免疫靶点的可行性[44]。然而, CAR-T 疗法临床转化面临挑战, 包括肿瘤抗原异质性导致的免疫逃逸、细胞持久性不足及潜在的脱靶毒性。此外, 有学者提出联合 PD-1 抑制剂可增强 CAR-T 抗白血病活性, 但长期疗效仍需大规模验证[45]。目前 CAR-T 在 CML 中仍处于实验阶段, 而 CAR-M 等新型细胞疗法的出现为克服 LSCs 耐药性开辟了新方向, 但其临床安全性与有效性尚待进一步验证。

6. 基因与表观治疗

6.1. 基因编辑

成簇规律间隔短回文重复序列-CRISPR 相关蛋白 9 (CRISPR-Cas9)基因编辑技术可通过靶向敲除 BCR-ABL1 融合基因或调控其下游信号通路, 从而克服传统 TKI 治疗中出现的耐药性问题。有学者通过体外实验证实, 靶向 BCR-ABL1 的 CRISPR 系统可显著抑制 K562 细胞增殖并诱导凋亡[46]。目前该项技术仍处在实验阶段, 仍存在脱靶效应和递送效率的挑战, 新型技术的优化方案正逐步推动其向临床转化。脱靶效应是 CRISPR 技术临床应用的重大隐忧, CRISPR/Cas9 系统可能在不希望编辑的基因组位点产生切割, 导致致癌突变或关键基因失活。目前正致力于开发高保真 Cas9 变体及更精密的碱基编辑和先导编辑技术, 从而大幅降低非预期编辑风险[47]。针对基因编辑造血干细胞的长期安全性监测和可调控的设计也是未来临床转化必须解决的配套安全问题。而在递送难题方面, 如何将 CRISPR 组分高效、特异性地递送至体内的 CML 细胞尤其是 LSCs, 是首要障碍。目前主要的递送载体包括病毒载体和非病毒载体。病毒载体虽转导效率高, 但存在随机整合诱发插入突变的风险[47]。对于处于静息状态的 LSCs, 同源定向修复效率极低, 严重限制了精确基因敲入或修复的应用[47]。非病毒递送方式安全性更优, 但在体内靶向性和递送效率方面仍有待优化[47]。

6.2. 表观遗传药物

DNA 高甲基化可沉默抑癌基因, 组蛋白修饰异常则参与调控 CML 干细胞的存活和自我更新。表观遗传药物可逆转这些异常修饰, 恢复正常的基因表达程序。表观遗传药物, 如低剂量地西他滨, 可通过抑制 DNA 甲基转移酶逆转异常甲基化, 同时增强 TKI 对耐药细胞的敏感性[48]。组蛋白去乙酰化酶抑制剂(Histone Deacetylase Inhibitors, HDACi)则可通过调节组蛋白乙酰化水平, 恢复抑癌基因表达并靶向 CML 干细胞[1]。近年来, 表观遗传药物与 TKI 联合应用的深层协同机制和临床转化具有研究前景。表观遗传异常可直接驱动 TKI 耐药。研究显示, 约 20%的 CML 患者携带 ASXL1 等表观遗传调控基因突变, 此类突变可通过上调 ALOX5 表达, 激活下游信号通路, 从而降低对 TKI 的敏感性。在临床前模型中, 使用 ALOX5-BLTR 信号通路抑制剂可逆转 ASXL1 突变介导的耐药, 并与 TKI 及阿西米尼产生协同效应[49]。这提示针对特定表观遗传突变进行联合靶向治疗, 是实现精准逆转耐药的新策略。而新型 HDACi 也展现出与 TKI 良好的协同潜力。新型 HDACi 能高效选择性地结合 HDAC 异构体, 在 TKI 敏感和耐药

的 CML 模型中均可诱导细胞凋亡, 并在体内异种移植模型中显著增强伊马替尼的抗肿瘤效果, 且毒性较低[50]。

TKI 联合表观遗传药物的策略通过“靶向致癌驱动突变 + 重塑表观遗传景观”的双重机制, 旨在清除 LSCs、逆转耐药并降低毒性。然而, 这类联合方案在临床中的最佳药物组合、给药时序及患者筛选生物标志物仍需更多临床研究验证。

7. 讨论

综上所述, 从近年研究我们可以发现目前 CML 治疗现仍处于探索阶段, 其最佳适应人群、联合策略及长期安全性需进一步明确。当前治疗目的是增强免疫监视、提高无治疗缓解率, 使患者达到细胞遗传学缓解和持续深度分子生物学缓解, 争取让患者能够长期带病生存。但 CML 通过单一方式治疗或单独用药效果不是十分明显, 且会发生诸多药物不良反应或合并症等, 最终降低了临床治疗效果。随着多种药物及多种方式联合治疗、多点打击方案的研究及推进, CML 患者有望通过联合用药以发挥协同效果, 提升 CML 治疗效果, 且不会增加药物不良反应, 使患者能获得最大限度的生存优势。未来, 临床联合用药将成为 CML 治疗的“主旋律”。

参考文献

- [1] 王萌萌, 马镜云, 熊博钰, 等. 慢性粒细胞白血病免疫治疗研究现状及进展[J]. 中国输血杂志, 2025, 38(5): 739-746.
- [2] 张善堂, 孙自敏. 白消安在造血干细胞移植中的应用及其治疗药物监测研究进展[J]. 中国医院药学杂志, 2009, 29(3): 228-232.
- [3] Hehlmann, R., Heimpel, H., Hasford, J., Kolb, H., Pralle, H., Hossfeld, D., *et al.* (1993) Randomized Comparison of Busulfan and Hydroxyurea in Chronic Myelogenous Leukemia: Prolongation of Survival by Hydroxyurea. the German CML Study Group. *Blood*, **82**, 398-407. <https://doi.org/10.1182/blood.v82.2.398.398>
- [4] 王倩, 李玉峰. 高三尖杉酯碱对伊马替尼耐药的慢性髓系白血病疗效的研究进展[J]. 中国实验血液学杂志, 2017, 25(2): 596-599.
- [5] Apperley, J.F., Milojkovic, D., Cross, N.C.P., *et al.* (2025) 2025 European LeukemiaNet Recommendations for the Management of Chronic Myeloid Leukemia. *Leukemia*, **39**, 1797-1813.
- [6] Shah, N.P., Bhatia, R., Altman, J.K., Amaya, M., Begna, K.H., Berman, E., *et al.* (2024) Chronic Myeloid Leukemia, Version 2.2024, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, **22**, 43-69. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2024.0007>
- [7] 中华医学会血液学分会. 慢性髓细胞性白血病中国诊断与治疗指南(2025 年版) [J]. 中华血液学杂志, 2025, 46(12): 1081-1093.
- [8] 彭英东. 伊马替尼联合干扰素治疗慢性髓性白血病慢性期的临床效果[J]. 医药前沿, 2024, 14(31): 56-58.
- [9] Pauken, K.E., Torchia, J.A., Chaudhri, A., Sharpe, A.H. and Freeman, G.J. (2021) Emerging Concepts in PD-1 Checkpoint Biology. *Seminars in Immunology*, **52**, Article 101480. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2021.101480>
- [10] Jiang, Y., Chen, M., Nie, H. and Yuan, Y. (2019) PD-1 and PD-L1 in Cancer Immunotherapy: Clinical Implications and Future Considerations. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, **15**, 1111-1122. <https://doi.org/10.1080/21645515.2019.1571892>
- [11] Jiang, F., Liu, W., Zhou, Y., Lin, S., Zhang, Q., Zhang, W., *et al.* (2024) Bortezomib Induces Cell Apoptosis and Increases the Efficacy of αPD-1 in BCR::ABL T315I Mutation CML by Targeting UBE2Q1. *International Immunopharmacology*, **143**, Article 113311. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2024.113311>
- [12] El-Tanani, M., Nsairat, H., Matalka, I.I., Lee, Y.F., Rizzo, M., Aljabali, A.A., *et al.* (2024) The Impact of the BCR-ABL Oncogene in the Pathology and Treatment of Chronic Myeloid Leukemia. *Pathology-Research and Practice*, **254**, Article 155161. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2024.155161>
- [13] O'Brien, S.G., Guilhot, F., Larson, R.A., Gathmann, I., Baccarani, M., Cervantes, F., *et al.* (2003) Imatinib Compared with Interferon and Low-Dose Cytarabine for Newly Diagnosed Chronic-Phase Chronic Myeloid Leukemia. *New England Journal of Medicine*, **348**, 994-1004. <https://doi.org/10.1056/nejmoa022457>
- [14] Mahon, F., Dulucq, S., Réa, D., Nicolini, F., Rigal-Huguet, F., Machova Polakova, K., *et al.* (2026) Extended Long-

- Term Follow-Up and the Survival of Stop Imatinib Study. *Blood Neoplasia*, **3**, Article 100177. <https://doi.org/10.1016/j.bneo.2025.100177>
- [15] Guilhot, F. and Hehlmann, R. (2025) Long-Term Outcomes of Tyrosine Kinase Inhibitors in Chronic Myeloid Leukemia. *Blood*, **145**, 910-920. <https://doi.org/10.1182/blood.2024026311>
 - [16] 周利原, 熊辉霞. 慢性髓性白血病 BCR-ABL 突变与二、三代 TKI 的疗效研究进展[J]. 中国实验血液学杂志, 2023, 31(2): 585-588.
 - [17] 李德云, 黎承平. 酪氨酸激酶抑制剂治疗慢性髓性白血病耐药机制及处理策略[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2015(22): 4202-4206.
 - [18] 周励, 沈志祥. 慢性髓性白血病治疗新药尼洛替尼[J]. 中国新药杂志, 2010, 19(17): 1496-1499.
 - [19] Agostani, E., Tassistro, E., Antolini, L. and Gambacorti-Passerini, C. (2025) Inflammatory/Immune Adverse Events in Chronic Myeloid Leukemia Patients during Treatment with Bosutinib. *Cancer Medicine*, **14**, e70580. <https://doi.org/10.1002/cam4.70580>
 - [20] Larson, R.A., Kim, D., Jootar, S., Pasquini, R., Clark, R.E., Lobo, C., *et al.* (2014) ENESTnd 5-Year (Y) Update: Long-Term Outcomes of Patients (PTS) with Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase (CML-CP) Treated with Frontline Nilotinib (NIL) versus Imatinib (IM). *Journal of Clinical Oncology*, **32**, 7073-7073. https://doi.org/10.1200/jco.2014.32.15_suppl.7073
 - [21] Hochhaus, A., Saglio, G., Hughes, T.P., Larson, R.A., Kim, D., Issaragrisil, S., *et al.* (2016) Long-Term Benefits and Risks of Frontline Nilotinib vs Imatinib for Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase: 5-Year Update of the Randomized Enestnd Trial. *Leukemia*, **30**, 1044-1054. <https://doi.org/10.1038/leu.2016.5>
 - [22] Zhang, Z., Jiang, W., Ding, S. and Shen, X. (2025) Comparing Therapeutic Effects across Tyrosine Kinase Inhibitors: Chronic Myeloid Leukemia Outcomes and Analysis of Influencing Factors. *Medicine*, **104**, e43120. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000043120>
 - [23] 张良, 邓红, 刘雨, 等. 真实世界中氟马替尼与伊马替尼一线治疗初诊慢性髓性白血病慢性期的疗效和安全性比较[J]. 中国实验血液学杂志, 2024, 32(6): 1676-1681.
 - [24] Barber, M.C., Mauro, M.J. and Moslehi, J. (2017) Cardiovascular Care of Patients with Chronic Myeloid Leukemia (CML) on Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI) Therapy. *Hematology-American Society of Hematology Education Program*, **1**, 110-114.
 - [25] O'Hare, T., Shakespeare, W.C., Zhu, X., Eide, C.A., Rivera, V.M., Wang, F., *et al.* (2009) AP24534, a Pan-BCR-Abl Inhibitor for Chronic Myeloid Leukemia, Potently Inhibits the T315I Mutant and Overcomes Mutation-Based Resistance. *Cancer Cell*, **16**, 401-412. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2009.09.028>
 - [26] Nascimento, M., Moura, S., Parra, L., Vasconcellos, V., Costa, G., Leite, D., *et al.* (2024) Ponatinib: A Review of the History of Medicinal Chemistry behind Its Development. *Pharmaceuticals*, **17**, Article 1361. <https://doi.org/10.3390/ph17101361>
 - [27] Cortes, J.E., Kim, D., Pinilla-Ibarz, J., le Coutre, P., Paquette, R., Chuah, C., *et al.* (2013) A Phase 2 Trial of Ponatinib in Philadelphia Chromosome-Positive Leukemias. *New England Journal of Medicine*, **369**, 1783-1796. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1306494>
 - [28] Stepanian, A., Travers, R.J., Tesfu, A., Wolter, N.L., Man, J.J., Lu, Q., *et al.* (2025) Ponatinib, but Not the New Abl-Kinase Inhibitor Asciminib, Activates Platelets, Leukocytes, and Endothelial Cell TNF Signaling to Induce Atherosclerotic Plaque Inflammation, Myocardial Infarction, and Stroke. *Circulation*, **152**, 765-783. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.125.073610>
 - [29] Jiang, Q., Li, Z., Qin, Y., Li, W., Xu, N., Liu, B., *et al.* (2022) Olverembatinib (HQP1351), a Well-Tolerated and Effective Tyrosine Kinase Inhibitor for Patients with T315i-Mutated Chronic Myeloid Leukemia: Results of an Open-Label, Multicenter Phase 1/2 Trial. *Journal of Hematology & Oncology*, **15**, Article No. 113. <https://doi.org/10.1186/s13045-022-01334-z>
 - [30] Kantarjian, H.M., Chifotides, H.T., Haddad, F.G., Short, N.J., Loghavi, S. and Jabbour, E. (2024) Ponatinib-Review of Historical Development, Current Status, and Future Research. *American Journal of Hematology*, **99**, 1576-1585. <https://doi.org/10.1002/ajh.27355>
 - [31] Devos, T., Deeren, D., Theunissen, K., Selleslag, D., Bailly, B., Havelange, V., *et al.* (2025) Real-World Outcomes in Patients with Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia or Chronic Myeloid Leukemia Treated with Ponatinib—Final 6-Year Results from a Belgian Registry. *Hematology*, **30**, Article 2534196. <https://doi.org/10.1080/16078454.2025.2534196>
 - [32] Costa, A., Scalzulli, E., Bisegna, M.L. and Breccia, M. (2025) Asciminib in the Treatment of Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase. *Future Oncology*, **21**, 815-831. <https://doi.org/10.1080/14796694.2025.2464494>
 - [33] Hughes, T.P., Mauro, M.J., Cortes, J.E., Minami, H., Rea, D., DeAngelo, D.J., *et al.* (2019) Asciminib in Chronic

- Myeloid Leukemia after ABL Kinase Inhibitor Failure. *New England Journal of Medicine*, **381**, 2315-2326. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1902328>
- [34] U.S. Food and Drug Administration (2021) SCEMBLIX (Asciminib) Tablets, for Oral Use. Prescribing Information.
- [35] Hughes, T.P., Saglio, G., Geissler, J., Kim, D., Lomaia, E., Mayer, J., *et al.* (2024) Asciminib Add-On to Imatinib Demonstrates Sustained High Rates of Ongoing Therapy and Deep Molecular Responses with Prolonged Follow-Up in the ASC4MORE Study. *Journal of Hematology & Oncology*, **17**, Article No. 125. <https://doi.org/10.1186/s13045-024-01642-6>
- [36] 中国慢性髓系白血病个体化全程管理专家共识工作组. 中国慢性髓系白血病个体化全程管理专家共识[J]. 临床血液学杂志, 2026, 39(1): 1-20.
- [37] Mahon, F., Pfirrmann, M., Dulucq, S., Hochhaus, A., Panayiotidis, P., Almeida, A., *et al.* (2024) European Stop Tyrosine Kinase Inhibitor Trial (EURO-SKI) in Chronic Myeloid Leukemia: Final Analysis and Novel Prognostic Factors for Treatment-Free Remission. *Journal of Clinical Oncology*, **42**, 1875-1880. <https://doi.org/10.1200/jco.23.01647>
- [38] Çatma, Y. (2025) Treatment-Free Remission in Chronic Myeloid Leukemia: Current Evidence, Predictors, and Future Directions. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*, **47**, Article 106189. <https://doi.org/10.1016/j.htct.2025.106189>
- [39] Punatar, S., Jindal, N., Gokarn, A., Mirgh, S., Chichra, A., Nayak, L., *et al.* (2025) Treatment Free Remission (TFR) in Chronic Myeloid Leukemia—Results, Compliance and Patterns of Failure from a Tertiary Care Cancer Centre in India. *Blood Cancer Journal*, **15**, Article No. 186. <https://doi.org/10.1038/s41408-025-01390-x>
- [40] Gong, X., Zhai, X., Shen, Q., Gale, R.P. and Chen, J. (2025) Challenges Determining the Best Target Duration of Deep Molecular Response after Which to Attempt Achieving Therapy-Free Remission in Chronic Myeloid Leukaemia. *Leukemia*, **39**, 810-815. <https://doi.org/10.1038/s41375-025-02540-7>
- [41] 王品, 王雪娇. TKI 时代造血干细胞移植在慢性粒细胞白血病治疗中的地位[J]. 重庆医学, 2018, 47(22): 2956-2958, 2962.
- [42] 中华医学会血液学分会. 慢性髓性白血病中国诊断与治疗指南(2020 年版) [J]. 中华血液学杂志, 2020, 41(5): 353-364.
- [43] Guoyun, J., Yuefeng, Q., Zhenglan, H., Zuowei, Y., Hongyan, Z., Ying, Y., *et al.* (2025) Car-Macrophages Targets CD26 to Eliminate Chronic Myeloid Leukemia Stem Cells. *Experimental Hematology & Oncology*, **14**, Article No. 14. <https://doi.org/10.1186/s40164-025-00608-9>
- [44] Yan, J., Shi, C., Yang, G., Tian, Z., Torikai, H., Sukhumalchandra, P., *et al.* (2025) T Cell Receptor Mimic CAR T Cells Targeting Cathepsin G Signal Peptide. *Leukemia*, **39**, 1948-1959. <https://doi.org/10.1038/s41375-025-02652-0>
- [45] Zhou, D., Zhu, X. and Xiao, Y. (2024) CAR-T Cell Combination Therapies in Hematologic Malignancies. *Experimental Hematology & Oncology*, **13**, Article No. 69. <https://doi.org/10.1186/s40164-024-00536-0>
- [46] Vuelta, E., García-Tuñón, I., Hernández-Carabias, P., Méndez, L. and Sánchez-Martín, M. (2021) Future Approaches for Treating Chronic Myeloid Leukemia: CRISPR Therapy. *Biology*, **10**, Article 118. <https://doi.org/10.3390/biology10020118>
- [47] Nourmohammadi, H., Babashahi, M., Panji, M. and Radmehr, S. (2025) Gene-Edited Hematopoietic Stem Cells for Leukemia and Lymphoma Treatment: A Systematic Review of Preclinical and Translational Evidence. *Discover Oncology*, **16**, Article No. 1804. <https://doi.org/10.1007/s12672-025-03529-5>
- [48] 王研, 王小玲, 吕国庆, 等. 不同药物对慢性髓系白血病细胞增殖的影响[J]. 医学研究杂志, 2024, 53(5): 63-68.
- [49] Miyashita, N., Onozawa, M., Kasahara, K., Matsukawa, T., Onodera, Y., Suzuki, K., *et al.* (2025) CML with Mutant ASXL1 Showed Decreased Sensitivity to TKI Treatment via Upregulation of the ALOX5-BLTR Signaling Pathway. *Cancer Science*, **116**, 1115-1125. <https://doi.org/10.1111/cas.70007>
- [50] Yang, H., Li, V., Park, S.J., Cheon, S.W., Lorant, A., Mazumder, A., *et al.* (2025) Martinostat as a Novel HDAC Inhibitor to Overcome Tyrosine Kinase Inhibitor Resistance in Chronic Myeloid Leukemia. *Clinical Epigenetics*, **17**, Article No. 125. <https://doi.org/10.1186/s13148-025-01921-0>