

靶向 Bcl-2 小分子抑制剂在肿瘤治疗中的研究进展[△]

李杨玲^{1,2*}, 张博^{1,2}, 林能明^{1,2#} (1. 杭州市第一人民医院/南京医科大学附属杭州医院临床药学研究室, 杭州 310006; 2. 杭州市第一人民医院转化医学研究中心临床药理研究室, 杭州 310006)

中图分类号 R966 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)17-2436-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.17.46

摘要 目的:了解靶向B淋巴细胞瘤-2基因(Bcl-2)小分子抑制剂在肿瘤治疗中的研究进展。方法:查阅近年来国内、外相关文献,对靶向Bcl-2小分子抑制剂的作用机制、药效学研究、临床研究进展进行归纳和总结。结果与结论:靶向Bcl-2小分子抑制剂能诱导Bcl-2家族蛋白高表达的恶性肿瘤细胞发生凋亡,同时使这些细胞对传统化疗更加敏感。处于临床试验阶段的靶向Bcl-2小分子抑制剂主要有左旋棉酚、Oblimersen、Obatoclax、Navitoclax和Venetoclax等。Obatoclax有望成为新型的诱导肿瘤细胞凋亡的药物,Navitoclax对治疗白血病和淋巴瘤效果明显,特异性Bcl-2小分子抑制剂Venetoclax单用和联用其他化疗药物均显示出较好的抗肿瘤活性。靶向Bcl-2为治疗恶性肿瘤开辟了一条新的途径。

关键词 Bcl-2小分子抑制剂; Bcl-2家族蛋白; 靶向治疗; 肿瘤

恶性肿瘤的主要治疗手段包括手术治疗、放射治疗、化学药物治疗、免疫治疗和靶向治疗等,化学药物治疗是目前最有效的手段之一。化疗药物抑制恶性肿瘤的机制包括诱导肿瘤凋亡、阻滞肿瘤细胞周期等。其中,诱导肿瘤细胞凋亡是一种抑制甚至杀灭肿瘤细胞的有效手段,主要有死亡受体通路、线粒体通路和内质网通路3条信号通路参与该过程^[1]。B淋巴细胞瘤-2基因(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)家族蛋白成员是线粒体凋亡通路的重要调节因子,如Bad、Bax等可以促进凋亡, Bcl-2、Mcl-1等可以抑制凋亡。Bcl-2家族抑制凋亡蛋白的过表达往往使肿瘤细胞能逃避凋亡以及对多种抗肿瘤药物产生耐药^[2]。Bcl-2抑制剂是能诱导肿瘤细胞凋亡的一类新型抗肿瘤药物。笔者查阅近年来国内、外相关文献,拟对靶向Bcl-2小分子抑制剂治疗肿瘤的研究进展作一综述。

1 Bcl-2家族蛋白

Bcl-2家族成员在其多肽链上含有与Bcl-2同源的4个保守 α 螺旋结构域,即BH1~4,其中BH4是抗凋亡蛋白所特有的结构域, BH3是与促进凋亡有关的结构域^[3]。Bcl-2家族根据所含同源结构域分为3个亚族:(1)抑制凋亡亚家族,其中Bcl-2、Bcl-xL、Bcl-w、Mcl-1、Bfl1/A-1和Bcl-B等均具有全部的4个同源结构域;(2)促进凋亡的Bax亚家族,其成员具有BH1~3;(3)仅有BH3结构域蛋白是仅含有BH3结构域的亚家族,如Bim、Bad、Noxa、PUMA和Bid等^[4]。Bcl-2家族蛋白与肿瘤的发生、发展、耐药形成、患者预后、转移等密切相关。有研究表明, Bcl-2家族蛋白的过表达与白血病、大肠癌、前列腺癌和神经母细胞瘤等肿瘤患者预后不良密切相关,如慢性淋巴细胞

性白血病患者Bcl-2家族蛋白在病情持续恶化的患者中呈高表达^[5-6]。Bcl-2家族抑制凋亡蛋白的高表达与多种肿瘤的化疗药物耐药性相关,如Bcl-2家族蛋白的过表达能使肿瘤细胞逃避抗肿瘤药物引起的凋亡,从而诱发药物耐药; Mcl-1蛋白的过表达与乳腺癌的发生、发展、获得性耐药密切相关, 靶向抑制Mcl-1可以显著增强多个抗肿瘤药物的抗乳腺癌活性^[7-8]。有研究表明,通过抑制Bcl-2家族蛋白可以抑制肿瘤新生血管的形成,从而抑制肿瘤的转移^[9]。因此,靶向抑制Bcl-2家族抗凋亡蛋白能抑制肿瘤的发生、发展和耐药。

2 Bcl-2小分子抑制剂

针对Bcl-2家族蛋白开发的小分子抗肿瘤药物具有较好的应用前景,目前已研发出多种靶向Bcl-2小分子抑制剂,其临床研究情况见表1,其化学结构式见图1^[10]。

表1 靶向Bcl-2小分子抑制剂的临床研究情况

药品名称	作用机制	临床研究
左旋棉酚	抑制Bcl-2、Bcl-xL和Mcl-1	慢性淋巴细胞白血病(CLL)(II期)
Oblimersen	抑制Bcl-2的信使核糖核酸(mRNA)表达	骨髓瘤(III期)
Obatoclax(GX-15-070)	BH3结构域抑制剂	CLL、急性髓系白血病(AML)、非小细胞肺癌(NSCLC)、霍奇金淋巴瘤(HL)(I期)、小细胞肺癌(SCLC)(II期)
Navitoclax(ABT-263)	Bcl-2、Bcl-xL抑制剂	CLL(I~II期)、SCLC、非霍奇金淋巴瘤(NHL)(I期)
Venetoclax(ABT-199)	特异性Bcl-2小分子抑制剂	CLL(I~III期)、NHL(I~III期)、AML(I~II期)、骨髓瘤(I期)

2.1 左旋棉酚

左旋棉酚是第一个被发现能抑制Bcl-2、Bcl-xL和Mcl-1的化合物。临床前研究发现,左旋棉酚能诱导淋巴瘤、头颈部癌、前列腺癌、乳腺癌和结直肠癌等肿瘤细胞发生凋亡^[11]。目前,由Ascenta公司研发的左旋棉酚处于II期临床试验阶段,单用或与利妥昔单抗联用于CLL的治疗。左旋棉酚单用抑制CLL细胞增殖的机制可能与抑制Mcl-1有关^[12]。左旋棉酚(30 mg/d)与利妥昔单抗[375 mg/(m²·w)]联用相较两药单用,能明显提高CLL患者的存活率^[13]。左旋棉酚与多西紫杉醇联用可治疗激素难治性前列腺癌和NSCLC。Ready N等^[14]纳入106例NSCLC患者的临床研究表明,左旋棉酚与多西紫杉醇联用能提高NSCLC的治疗效果,其中多西紫杉醇治疗NSCLC患者

[△] 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81272473);浙江省自然科学基金资助项目(No.LQ15H310001, LY15H310003);卫生部科学研究基金-浙江省医药卫生重大科技计划项目(No.WKJ2012-2-022);浙江省卫生高层次创新人才培养项目(No.浙卫发[2010]190号);浙江省医药卫生科技项目(No.2015KYA177);浙江省钱江人才计划项目(No.QJD1302019)

* 药师, 博士。研究方向:肿瘤药理学。电话:0571-56007190。E-mail:liyangling1215@163.com

通信作者:主任药师,教授,博士生导师,博士。研究方向:临床药理毒理学,肿瘤药理学。电话:0571-56007809。E-mail:lnm1013@163.com

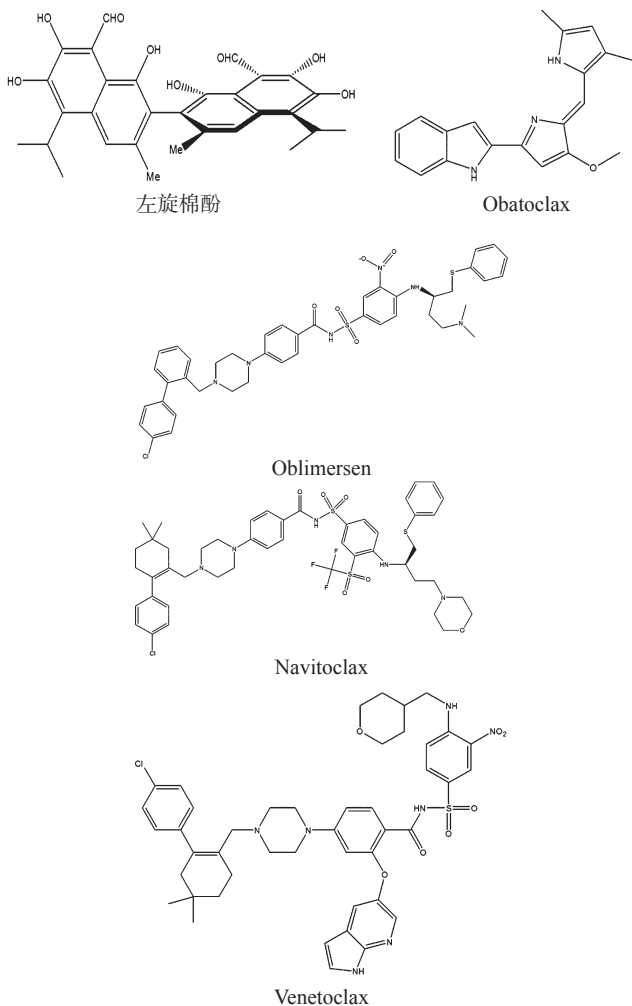


图1 靶向Bcl-2小分子抑制剂的化学结构式

的中位总生存期为5.9个月,左旋棉酚与多西紫杉醇联用治疗组患者的中位总生存期为7.8个月,但差异无统计学意义($P=0.21$)。

2.2 Oblimersen

Oblimersen是由18个碱基组成的与Bcl-2 mRNA互补的单链DNA分子,通过抑制Bcl-2 mRNA,从而抑制Bcl-2家族蛋白的表达。III期临床试验发现,Oblimersen单用于多发性骨髓瘤疗效较差;Oblimersen[3 mg/(kg·d)]与氟达拉滨[25 mg/(m²·d)]联用对CLL有一定疗效,氟达拉滨单用5年的患者缓解率(PR)为25%,Oblimersen与氟达拉滨联用的患者PR达45%;氟达拉滨单用的患者完全缓解率(CR)为7%,Oblimersen与氟达拉滨联用的患者CR达17%,差异有统计学意义($P=0.025$)^[15-16]。鉴于此,Oblimersen并未获得美国食品药品监督管理局(FDA)批准。

2.3 Obatoclax

Obatoclax是由Gemin X制药公司研发的一类吡啶咯类化合物,能与Bcl-2家族蛋白的BH3结构域结合,从而抑制Bcl-2、Bcl-xL和Mcl-1蛋白的表达,引起细胞色素C的释放,激活半胱氨酸蛋白酶(caspase)-3,最终诱导肿瘤细胞凋亡^[17]。临床前研究发现,Obatoclax的抗肿瘤机制还与阻滞细胞周期、抑制肿瘤转移等相关,如Obatoclax可以下调细胞周期蛋白(cyclin)D1、上调p27和p21蛋白,从而阻滞结肠癌细胞于G1期^[18]。在I期临床试验中,Obatoclax与氟达拉滨和利妥昔单抗联用于治疗复发的CLL患者的PR为54%,CR为0^[19]。Langer CJ等^[20]纳入155例SCLC患者的II期临床试验显示,患者对Oba-

toclax+卡铂/依托泊苷用药方案能够耐受,但Obatoclax对卡铂和依托泊苷的抗肿瘤效果并不具有协同作用。Obatoclax与Oblimersen有诱导肿瘤细胞凋亡的协同作用,可与Bcl-2家族蛋白的BH3结构域结合,Bcl-2的磷酸化能够激活丝裂原活化蛋白激酶(MEK)/细胞外调节蛋白激酶(ERK)通路,明显增强Obatoclax的抗肿瘤活性,且Obatoclax能够与ERK抑制剂发生协同作用,克服机体对Obatoclax的耐药性^[21-23]。

2.4 Oblimersen和Navitoclax

Navitoclax是基于Oblimersen开发的可口服的第二代产品,与Oblimersen具有相似的生物学特征,均由Abbott Laboratories公司研发。临床前研究表明,Navitoclax能够抑制Bcl-2、Bcl-xL和Bcl-w蛋白的活性,从而抑制多种肿瘤细胞的增殖,但由于Navitoclax与Mcl-1蛋白的亲力和抑制效果均较差,在某些实体瘤或白血病患者细胞中Mcl-1蛋白高表达时,容易造成对Navitoclax的耐药^[24]。Navitoclax还能增强放、化疗治疗SCLC、滤泡性淋巴瘤、非白血性白血病等的疗效^[25]。目前,Navitoclax处于I~II期临床试验阶段。Roberts AW等^[26]纳入29例复发或难治的白血病患者I期临床试验中,Navitoclax组患者的PR为35%,无进展生存期(PFS)为25个月。Navitoclax的II期临床试验纳入118例CLL患者,随机分为接受8周利妥昔单抗治疗组[第1周给药剂量375 mg/(m²·w),2~8周给药剂量500 mg/(m²·w)]、接受8周利妥昔单抗+12周Navitoclax治疗组(Navitoclax第1周给药剂量100 mg/d,2~8周给药剂量250 mg/d)、接受8周利妥昔单抗+持续Navitoclax治疗组(药物持续治疗直至出现患者无法耐受的毒性反应),各组的PR分别为35%、55%、70%,显示利妥昔单抗联合Navitoclax耐受性良好,Navitoclax能明显提高利妥昔单抗对CLL患者的疗效^[27-28]。Navitoclax最严重的不良反应是引起血小板减少,主要机制是其通过抑制Bcl-xL表达,诱导血小板发生凋亡^[29]。

2.5 Venetoclax

鉴于Navitoclax容易引起血小板减少的药品不良反应,由Abbott Laboratories公司研发的特异性Bcl-2小分子抑制剂Venetoclax诞生。Venetoclax相较于Navitoclax对Bcl-2蛋白的亲力和更强,对Bcl-xL的亲力和较弱。Souers AJ等^[30]的研究表明,Venetoclax能通过特异地抑制Bcl-2蛋白,激活内源性线粒体凋亡通路,使肿瘤细胞快速凋亡;Venetoclax对多种肿瘤细胞均具有抑制作用,其中包括白血病、NHL和多发性骨髓瘤等;Venetoclax在动物模型中并不会引起严重的小血小板减少。目前,Venetoclax正处于多种类型肿瘤的临床试验阶段。Venetoclax的第1个临床试验在复发/难治性CLL和NHL的患者中进行,纳入的105例患者对Venetoclax耐受性较好,主要发生轻度胃肠道反应,偶有发热性嗜中性白血球减少症、贫血、高血糖、肿瘤溶解综合征和低钾血症等药品不良反应,其客观缓解率(ORR)约为77%,CR为23%,PR为54%^[31]。Venetoclax+利妥昔单抗的Ib期临床试验表明,该联用方案治疗CLL的药品不良反应较少,ORR约为88%^[32]。Venetoclax治疗NHL的II期临床试验纳入64例NHL患者,其中套细胞淋巴瘤20例,弥漫性大B细胞淋巴瘤19例,滤泡性淋巴瘤16例,瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症4例,边缘区淋巴瘤3例,多发性骨髓瘤1例,原发性纵膈B细胞淋巴瘤1例;常见的药品不良反应表现为恶心、腹泻、贫血和疲劳等;患者对Venetoclax的ORR为48%,其中疗效最好的是套细胞淋巴瘤患者,其ORR达68%^[33]。Bcl-2为淋巴细胞肿瘤生存的重要因子,相对于髓系肿瘤细胞的生存影响较小。然而,临床前研究发现Venetoclax能杀伤多种髓

系肿瘤细胞,临床研究也显示 Venetoclax 单用或联用其他化疗药物均对 AML 具有一定疗效^[34-36]。

3 结语

靶向 Bcl-2 小分子抑制剂能诱导 Bcl-2 家族蛋白高表达的恶性肿瘤细胞发生凋亡,同时使这些细胞对传统化疗更加敏感。尽管早期靶向 Bcl-2 小分子抑制剂在临床研究中未表现出优越性,如左旋棉酚和 Oblimersen 等,但是在这些早期药物研究的基础上开发的新型靶向 Bcl-2 小分子抑制剂,其药品不良反应得以减少,疗效得到提高,临床应用前景良好,如 Obatoclax 有望成为新型的诱导肿瘤细胞凋亡的药物,Navitoclax 治疗白血病和淋巴瘤效果明显,特异性 Bcl-2 小分子抑制剂 Venetoclax 单用和联用其他化疗药物均显示出较好的抗肿瘤活性。综上所述,靶向 Bcl-2 小分子抑制剂的研究取得了较大进展,靶向 Bcl-2 为治疗恶性肿瘤开辟了一条新的途径,是一个极具研究价值的领域。

参考文献

- [1] Hassan M, Selimovic D, Hannig M, *et al.* Endoplasmic reticulum stress-mediated pathways to both apoptosis and autophagy: significance for melanoma treatment[J]. *World J Exp Med*, 2015, 5(4):206.
- [2] Williams MM, Cook RS. Bcl-2 family proteins in breast development and cancer: could Mcl-1 targeting overcome therapeutic resistance?[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(6):3 519.
- [3] Touzeau C, Ryan J, Guerriero J, *et al.* BH3 profiling identifies heterogeneous dependency on Bcl-2 family members in multiple myeloma and predicts sensitivity to BH3 mimetics[J]. *Leukemia*, 2015, 29(6):28.
- [4] Vela L, Marzo I. Bcl-2 family of proteins as drug targets for cancer chemotherapy: the long way of BH3 mimetics from bench to bedside[J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2015, 1(1):2 374.
- [5] Charalambous GK, Gomatos IP, Konstadoulakis MM, *et al.* Protein expression of bax, Bcl-2, and p53 in patients with non-Hodgkin's gastric lymphoma: prognostic significance[J]. *World J Surg*, 2000, 24(5):608.
- [6] Marschitz I, Tinhofer I, Hittmair A, *et al.* Analysis of Bcl-2 protein expression in chronic lymphocytic leukemia. A comparison of three semiquantitation techniques [J]. *Am J Clin Pathol*, 2000, 113(2):219.
- [7] Liu Z, Wild C, Ding Y, *et al.* BH4 domain of Bcl-2 as a novel target for cancer therapy[J]. *Drug Discov Today*, 2015, 1(2):38.
- [8] Su J, Zhou L, Xia MH, *et al.* Bcl-2 family proteins are involved in the signal crosstalk between endoplasmic reticulum stress and mitochondrial dysfunction in tumor chemotherapy resistance[J]. *BioMed Res Int*, 2014, doi: 10.1155/2014/234370.
- [9] Zeitlin BD, Zeitlin IJ, Nor JE. Expanding circle of inhibition: small-molecule inhibitors of Bcl-2 as anticancer cell and antiangiogenic agents[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(25):4 180.
- [10] Gibson CJ, Davids MS. Bcl-2 antagonism to target the intrinsic mitochondrial pathway of apoptosis[J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(22):5 021.
- [11] Degirmenci M, Erdogan AP, Bulut G, *et al.* Octreotide in combination with AT-101 induces cytotoxicity and apoptosis through up-regulation of somatostatin receptors 2 and 5 in DU-145 prostate cancer cells[J]. *Tumour Biol*, 2015, 1(1):25.
- [12] Balakrishnan K, Burger JA, Wierda WG, *et al.* AT-101 induces apoptosis in CLL B cells and overcomes stromal cell-mediated Mcl-1 induction and drug resistance[J]. *Blood*, 2009, 113(1):149.
- [13] Masood A, Sher T, Paulus A, *et al.* Targeted treatment for chronic lymphocytic leukemia[J]. *Onco Targets Ther*, 2011, 1(1):4 169.
- [14] Ready N, Karaseva NA, Orlov SV, *et al.* Double-blind, placebo-controlled, randomized phase II study of the proapoptotic agent AT-101 plus docetaxel, in second-line non-small cell lung cancer[J]. *J Thorac Oncol*, 2011, 6(4):781.
- [15] Chanan-Khan AA, Niesvizky R, Hohl RJ, *et al.* Phase III randomised study of dexamethasone with or without oblimersen sodium for patients with advanced multiple myeloma[J]. *Leuk Lymphoma*, 2009, 50(4):559.
- [16] O'Brien S, Moore JO, Boyd TE, *et al.* 5-year survival in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia in a randomized, phase III trial of fludarabine plus cyclophosphamide with or without oblimersen[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(31):5 208.
- [17] Peter B, Cerny-Reiterer S, Hadzijušufovic E, *et al.* The pan-Bcl-2 blocker obatoclax promotes the expression of Puma, Noxa, and Bim mRNA and induces apoptosis in neoplastic mast cells[J]. *J Leukoc Biol*, 2014, 95(1):95.
- [18] Koehler BC, Scherr AL, Lorenz S, *et al.* Pan-Bcl-2 inhibitor obatoclax delays cell cycle progression and blocks migration of colorectal cancer cells[J]. *PLoS One*, 2014, 9(9): e106 571.
- [19] Brown JR, Tesar B, Yu L, *et al.* Obatoclax in combination with fludarabine and rituximab is well-tolerated and shows promising clinical activity in relapsed chronic lymphocytic leukemia[J]. *Leuk Lymphoma*, 2015, 56(12):3 336.
- [20] Langer CJ, Albert I, Ross HJ, *et al.* Randomized phase II study of carboplatin and etoposide with or without obatoclax mesylate in extensive-stage small cell lung cancer [J]. *Lung Cancer*, 2014, 85(3):420.
- [21] Konopleva M, Watt J, Contractor R, *et al.* Mechanisms of antileukemic activity of the novel Bcl-2 homology domain-3 mimetic GX15-070 (obatoclax) [J]. *Cancer Res*, 2008, 68(9):3 413.
- [22] Perez-Galan P, Roue G, Lopez-Guerra M, *et al.* Bcl-2 phosphorylation modulates sensitivity to the BH3 mimetic GX15-070 (obatoclax) and reduces its synergistic interaction with bortezomib in chronic lymphocytic leukemia cells[J]. *Leukemia*, 2008, 22(9):1 712.
- [23] Trudel S, Li ZH, Rauw J, *et al.* Preclinical studies of the pan-Bcl inhibitor obatoclax (GX015-070) in multiple myeloma[J]. *Blood*, 2007, 109(12):5 430.
- [24] Ackler S, Oleksijew A, Chen J, *et al.* Clearance of sys-

医用纤维蛋白粘合剂的研究进展

郭 偲^{1,2*}, 刘 宏^{1#}, 周萌萌¹(1.广州军区武汉总医院药剂科, 武汉 430070; 2.湖北中医药大学药学院, 武汉 430065)

中图分类号 R94 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)17-2439-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.17.47

摘要 目的:了解纤维蛋白粘合剂的研究进展。方法:查阅近年来国内、外相关文献,对纤维蛋白粘合剂的作用机制、临床应用、新的研究方向、存在问题的研究进行归纳和总结。结果:纤维蛋白粘合剂通过与机体凝血系统相互作用产生凝血效果,黏附于创面发挥物理止血作用,被用于骨科、心胸外科、肝外科、眼科、乳腺外科、脑/神经外科等外科手术,喷洒创面使组织黏附并止血,其新的研究方向为作为缓释系统和支架材料。存在的问题包括来源污染、变态过敏反应等安全性问题,以及降解快、强度低等局限性。结论:医用纤维蛋白粘合剂因其良好的生物相容性、无毒性被广泛应用在临床手术及新型给药系统中,其未来研究应增加临床安全性并克服存在的缺陷。

关键词 纤维蛋白粘合剂;作用机制;临床应用

临床术后缝合渗血及难以缝合等问题常给手术的完成和患者术后恢复带来困扰,选择合适的医用粘合剂能够有效解决该问题。医用粘合剂可分为皮肤用压敏胶、牙科粘合剂、骨科粘合剂和软组织用粘合剂4类,其中医用软组织粘合剂又可

分为天然粘合剂、半合成粘合剂和合成粘合剂^[1]。纤维蛋白粘合剂属于天然粘合剂^[2],其生物相容性好,无毒无刺激,不会产生溶血现象,是一种理想的医用粘合剂。纤维蛋白粘合剂作为高分子生物可降解性材料能有效黏附于创面,起到良好的

- temic hematologic tumors by venetoclax (Abt-199) and navitoclax[J]. *Pharmacol Res Perspect*, 2015, 3 (5) : e00 178.
- [25] Choo EF, Boggs J, Zhu C, *et al.* The role of lymphatic transport on the systemic bioavailability of the Bcl-2 protein family inhibitors navitoclax (ABT-263) and ABT-199 [J]. *Drug Metab Dispos*, 2014, 42(2):207.
- [26] Roberts AW, Seymour JF, Brown JR, *et al.* Substantial susceptibility of chronic lymphocytic leukemia to Bcl-2 inhibition: results of a phase I study of navitoclax in patients with relapsed or refractory disease[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(5):488.
- [27] Kipps TJ, Eradat H, Grosicki S, *et al.* A phase II study of the BH3 mimetic Bcl-2 inhibitor navitoclax (ABT-263) with or without rituximab, in previously untreated B-cell chronic lymphocytic leukemia[J]. *Leuk Lymphoma*, 2015, 56(10):2 826.
- [28] Roberts AW, Advani RH, Kahl BS, *et al.* Phase I study of the safety, pharmacokinetics, and antitumour activity of the Bcl-2 inhibitor navitoclax in combination with rituximab in patients with relapsed or refractory CD20⁺ lymphoid malignancies[J]. *Br J Haematol*, 2015, 170 (5) : 669.
- [29] Schoenwaelder SM, Jarman KE, Gardiner EE, *et al.* Bcl-2-inhibitory BH3 mimetics can induce a transient thrombocytopenia that undermines the hemostatic function of platelets[J]. *Blood*, 2011, 118(6):1 663.
- [30] Souers AJ, Levenson JD, Boghaert ER, *et al.* ABT-199, a potent and selective Bcl-2 inhibitor, achieves antitumor activity while sparing platelets[J]. *Nat Med*, 2013, 19(2): 202.
- [31] Davids MS, Deng J, Wiestner A, *et al.* Decreased mitochondrial apoptotic priming underlies stroma-mediated treatment resistance in chronic lymphocytic leukemia[J]. *Blood*, 2012, 120(17):3 501.
- [32] Roberts A, Brander D, Kipps T, *et al.* Determination of recommended phase II dose of ABT-199 (GDC-0199) combined with rituximab (R) in patients with relapsed / refractory (R/R) chronic lymphocytic leukemia (CLL) [J]. *Blood*, 2014, 124(21):5.
- [33] Davids MS, Seymour JF, Gerecitano JF, *et al.* Phase I study of ABT-199 (GDC-0199) in patients with relapsed/refractory non-Hodgkin lymphoma: responses observed in diffuse large B-cell (DLBCL) and follicular lymphoma (FL) at higher cohort doses[J]. *Clin Adv Hematol Oncol*, 2014, 12(8 Suppl 16):18.
- [34] Konopleva M, Potluri J. A phase II study of ABT-199 (GDC-0199) in patients with acute myelogenous leukemia (AML)[J]. *New Evidence*, 2014, 1(9):6.
- [35] 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) : 1 557.
- [36] Pan R, Hogdal LJ, Benito JM, *et al.* Selective Bcl-2 inhibition by ABT-199 causes on-target cell death in acute myeloid leukemia[J]. *Cancer Discov*, 2014, 4(3):362.

* 硕士研究生。研究方向:药物新制剂、新剂型与新技术。电话:027-68878601。E-mail:1576605231@qq.com

通信作者:主任药师,博士。研究方向:新药研发。电话:027-50772871。E-mail:honguil@163.com

(收稿日期:2016-01-21 修回日期:2016-03-23)
(编辑:陶婷婷)