·综 述·

B 淋巴细胞瘤 -2 抑制剂的研究进展

郑如玲，申屠建中*
（广州医科大学附属第五医院前沿医学研究中心，广州 510700）

摘要：B 淋巴细胞瘤（B cell lymphoma，Bcl）-2 基因主要表达于线粒体外膜，是凋亡信号转导通路中的主要调节因子，其异常表达与肿瘤的发生、发展密切相关。Bcl-2 蛋白由 *B*cl-2 基因编码而来，通过蛋白间相互作用调控细胞凋亡，已成为治疗慢性淋巴细胞白血病（chronic lymphocytic leukemia，CLL）的重要靶点。Bcl-2 抑制剂大部分为小分子化合物，基于片段的药物设计方法模拟 Bcl-2 蛋白的 BH3 结构域，推动 Bcl-2 抑制剂的研发。目前已上市的 Bcl-2 靶向抑制剂维奈克拉（venetoclax）能够有效治疗 CLL 和小淋巴细胞性白血病，对 B 淋巴细胞恶性肿瘤表现出较好的临床疗效，其他已进入临床研究的 Bcl-2 抑制剂也显示出较好的开发前景。现对 Bcl-2 的作用机制作简要综述，并总结近年 Bcl-2 抑制剂的研究进展，为其进一步研发提供启示。

关键词：B 淋巴细胞瘤 -2 基因；抑制剂；细胞凋亡；维奈克拉
中图分类号：R96 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188（2023）11-1226-06
DOI：10.13683/j.wph.2023.11.017

Advances in the B cell lymphoma-2 inhibitors

ZHENG Ruling, SHENTU Jianzhong*
(*Innovation Centre for Advanced Interdisciplinary Medicine, the Fifth Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510700, Guangdong Province, China*)

Abstract: *B cell lymphoma*(Bcl)*-2* gene is mainly expressed in the outer mitochondrial membrane. It is the major regulator in the apoptotic signaling pathway, and its aberrant expression is closely related to tumor development. Bcl-2 protein, encoded by *Bcl-2* gene, regulates apoptosis through protein-protein interactions and has become an important target for the treatment of chronic lymphocytic leukemia(CLL). Most of the Bcl-2 inhibitors are small molecule compounds. Fragment-based drug design approaches that mimic the BH3 structural domain of the Bcl-2 protein have driven the development of Bcl-2 inhibitors. The currently marketed Bcl-2-targeted inhibitor drug venetoclax can effectively treat CLL and small lymphocytic leukemia, and shows better clinical efficacy in B-lymphocyte malignancies, and other Bcl-2 inhibitor drugs that have entered clinical studies also show better development prospects. This article reviewed the mechanism of Bcl-2, and summarized the research progress of Bcl-2 inhibitors in recent years, to provide insights for the further development of Bcl-2 inhibitors.

Key Words: B cell lymphoma-2; inhibitor; apoptosis; venetoclax

B 淋巴细胞瘤（B cell lymphoma，Bcl）-2 基因位于 18 号染色体长臂 2 区 1 带，1984 年发现于滤泡性淋巴瘤（follicular lymphoma，FL）细胞[1]。Bcl-2 蛋白主要表达于线粒体外膜、内质网及核膜，是胱天蛋白酶（caspase）激活的主要调节因子[2]，对细胞凋亡具有重要调控作用[2—3]。细胞接收凋亡信号时，促凋亡因子能够诱导促凋亡蛋白 Bcl-2 相关 K 蛋白（Bcl-2 associated K protein，BAK）和 Bcl-2 相关 X 蛋白（Bcl-2 associated X protein，BAX）形成同二聚

收稿日期：2022-06-13
作者简介：郑如玲，硕士研究生，研究方向：临床药理学。
通信作者：申屠建中，主任药师，研究方向：临床药理学。

体或异二聚体，促进线粒体释放细胞色素 C。细胞色素 C 与凋亡酶激活因子 -1 和腺苷三磷酸（adenosine triphosphate，ATP）结合，激活 caspase-9，引起 caspase 家族蛋白的一系列级联反应，促进细胞凋亡的发生[4]。

Bcl-2 家族相关蛋白是细胞凋亡调节的关键因子，其异常表达与黑色素瘤（melanomas）、乳腺癌（breast cancer）、前列腺癌（prostate cancer）、慢性淋巴细胞白血病（chronic lymphocytic leukemia，CLL）及肺癌（lung cancer）等疾病的发生、发展有密切联系[5]。Bcl-2 抑制剂一直备受关注，但 Bcl-2 抑制剂成药困难是研发的难题，主要原因为：Bcl-2 蛋白之间的相互作用阻碍 Bcl-2 抑制剂的靶向结合[6]；Bcl-2 蛋白的疏水结合口袋位点较大，小分子较难完全结合到疏水口袋[7]；Bcl-2 蛋白位于线粒体外膜，Bcl-2 抑制剂需要穿过细胞膜到线粒体上发挥作用[8]。2016 年，维奈克拉（venetoclax）的成功上市标志着 Bcl-2 抑制剂的研发取得突破性进展。近年来，相关药物的研发也取得一些成果，主要综述如下。

1 核苷酸类药物

核苷酸类药物能实现靶标基因的沉默，在精准治疗的领域有广阔前景。然而，寡聚核苷酸类药物具有易受血清或细胞核酸降解酶降解、易产生脱靶毒性、药物极性大而难以传递至靶点等特征。通常未经化学修饰的寡核苷酸类药物研发难以成功。此外，由于大部分的寡核苷酸类药物口服易降解，需要通过注射方式给药，其给药途径的限制也会影响寡核苷酸类药物的发展。

1.1 Oblimersen

Oblimersen 是一种以 *Bcl-2* 基因为靶点的反义寡聚 DNA 药物，由 18 个修饰的 DNA 碱基组成。其与 *Bcl-2* 的信使 RNA 的前 6 个密码子互补杂交而抑制转录，阻止 Bcl-2 蛋白形成[9]。在达卡巴嗪（dacarbazine）的基础上使用 oblimersen，黑色素瘤患者的中位生存期由 7.8 个月延长至 9 个月，且 24 个月生存率呈改善趋势；此外无进展生存期、总有效率以及完全缓解率等方面明显提高[10]。Oblimersen 联合氟达拉滨 / 环磷酰胺（fludarabine/cyclophosphamide）治疗复发 / 难治 CLL 患者的 5 年生存率和缓解率较单用均有所升高[11]。

1.2 NU-0129

NU-0129 是一种球形核酸金纳米颗粒，由 Bcl-2L12 蛋白序列的小干扰 RNA 组成，并与金纳米颗粒偶联，抑制 Bcl-2L12 蛋白[12]。NU-0129 于 2017 年 1 月开展微剂量临床研究，用于评估其治疗胶质肉瘤、复发胶质母细胞瘤（glioblastoma）的安全性和有效性。NU-0129 的微剂量耐受性良好，未观察到明显治疗相关毒性；其免疫组化图像分析表明，经 NU-0129 治疗的肿瘤细胞中 Bcl-2L12 呈中度下调，caspase-3 及野生型 p53 水平上调[12]。

2 小分子类药物

基于片段的药物设计（fragment drug design，FBDD）是药物研发的重要方法之一[13]。目前，大多数 Bcl-2 小分子抑制剂通过 FBDD 方法模拟 BH3 结构域的小分子化合物，阻断 BH3 结构域与 Bcl-2 结合，使 Bcl-2 相互作用介质能够促进 BAX、BAK 形成同二聚体或异二聚体，从而恢复细胞凋亡程序[14]。

2.1 已上市的小分子类药物

2.1.1 维奈克拉

维奈克拉是首个获批上市的 Bcl-2 抑制剂[15]。其在 2016 年上市使 Bcl-2 抑制剂的研发取得突破性进展，推进 CLL 从化学免疫治疗阶段走向靶向治疗阶段[16]。基于良好的疗效，维奈克拉也获批用于治疗 17 号染色体长臂缺失或 p53 突变的 CLL[17]。此外，维奈克拉还可与阿扎胞苷（azacytidine）、地西他滨（decitabine）或低剂量阿糖胞苷（cytarabine）联合，用于治疗 75 岁以上或不能用标准方法治疗的急性髓系白血病（acute myeloid leukemia，AML）患者[18]。

维奈克拉在 navitoclax 的基础上增加吲哚基团等结构[19]，通过结合 Bcl-2 关键的疏水沟槽，阻断含有 BH3 结构域的促凋亡蛋白的结合，从而治疗 CLL[20—21]。经过结构改良后，与半数效应浓度（median effect

concentration，EC_{50}）为 0.083 μmol/L 的 navitoclax 相比，维奈克拉对血小板的 EC_{50} 为 5.5 μmol/L，毒性明显降低[19]。在Ⅰ期临床研究中，维奈克拉治疗复发 CLL 和小淋巴细胞淋巴瘤（small lymphocytic lymphoma）的剂量递增组总缓解率为 77%，完全缓解率为 30%。剂量递增组患者的中位无进展生存期为 25 个月[15]，疗效良好。Ⅱ期临床研究结果显示，维奈克拉治疗 17p 缺失的复发或难治性 CLL 的总缓解率为 79%[22]。一项Ⅲ期临床研究显示，维奈克拉联合利妥昔单抗（rituximab）治疗复发或难治性 CLL 的总缓解率为 92.3%[23]。基于良好的疗效，美国国立综合癌症网络发布指南推荐其单药或联合奥滨尤妥珠单抗（obinutuzumab）作为 CLL 的一线疗法。

维奈克拉以时间和剂量依赖的方式诱导细胞凋亡。临床治疗 CLL 的维持量是 400 mg/d；在一些研究中，已经探索出高达 1 200 mg/d 的用量[24]。由于随餐服用，高脂饮食可能影响维奈克拉的药代动力学变化[25]。ABBV-167 是维奈克拉的前药，与维奈克拉相比，ABBV-167 能够提高载药量，且降低食物对药物的影响[26]。

已有报道表明，Bcl-2 中 Gly101Val 的多次突变介导 CLL 患者对维奈克拉的耐药[27]。伊布替尼（ibrutinib）是 BTK 抑制剂，与 BTK 的 ATP 催化中心附近的半胱氨酸残基 Cys481 共价结合，阻断 BTK 下游的 B 细胞表面抗原抗体信号传导，抑制 B 细胞活性[28]。伊布替尼联用维奈克拉对外周血中 CLL 细胞的肿瘤杀伤作用增强[29]，患者可获得持久的疗效，预计 24 个月无进展生存率可达 69%[30]。

2.2 未上市的小分子类药物

2.2.1 ABT-737

ABT-737 是较早研发的 Bcl-2 抑制剂之一，创造性地使用 FBDD 方法设计[31]，采用高场核磁共振检测小分子药物与蛋白质的相互作用[32]。以时间和剂量依赖的方式诱导细胞凋亡，作用于 Bcl-XL、Bcl-2 及 Bcl-W 蛋白，可抑制 CLL 细胞和小细胞肺癌（small cell lung cancer，SCLC）的大多数细胞系[33]。但其口服的生物利用度低，临床应用受到限制[34]。

2.2.2 Navitoclax（ABT-263）

Navitoclax 是 ABT-737 的衍生物，由核磁共振筛选和 FBDD 方法相结合研发出的 Bcl-2 蛋白的 BH3 结构模拟物。其活性特征与 ABT-737 相似，可口服[34]，是一种有效的 Bcl-XL、Bcl-2 及 Bcl-W 抑制剂[35]。

在针对复发 / 难治性 CLL 患者进行的Ⅰ期临床研究中，接受 navitoclax（剂量≥ 110 mg/d）治疗的 26 例患者的部分缓解率为 35%，其中 7 例病情稳定超过 6 个月，中位无进展生存期为 25 个月[36]。在套细胞淋巴瘤（mantle cell lymphoma，MCL）模型中，navitoclax 与 R-CHOP 联用疗效增强[35]。然而，Bcl-XL 也在血小板中表达，navitoclax 作用于血小板的 Bcl-XL 可能引起血小板减少性紫癜（thrombocytopenic purpura），使该药的应用受到限制[37]。

2.2.3 AT-101

AT-101 是醋酸棉酚的 *R*-(-) 对映体，通过 FBDD 方法所得，是 Bcl-2 的泛抑制剂，能够有效穿过细胞膜结合 Bcl-2、Bcl-XL 及 MCL-1[38]。一项体外试验证明 AT-101 能够下调 Bcl-2 和 MCL-1 的表达，并且诱导 caspase-9 和 caspase-3 的依赖性凋亡[39]。

AT-101 的首个Ⅰ期临床研究于 2006 年 2 月份开展，用于治疗 CLL，而后，AT-101 被开发用于治疗非小细胞肺癌（non-small cell lung cancer）、前列腺癌及 FL 等由于 Bcl-2 过度表达引起的恶性肿瘤。

2.2.4 APG-1252

APG-1252 作用于 Bcl-2 和 Bcl-XL。与同样作用于 Bcl-2 和 Bcl-XL 的 ABT-263 相比，APG-1252 的细胞渗透性有所改良，能够减少药物对血小板的抑制作用[40]。目前，临床上 SCLC 的治疗面临着巨大挑战，APG-1252 已有两项Ⅰ期临床研究分别于 2017 年 3 月和 2018 年 1 月开展，有望成为 SCLC 的治疗药物。

2.2.5 APG-2575

APG-2575 主要被研发用于治疗血液系统恶性疾病，尤其是复发 / 难治 CLL。体外试验表明，APG-

2575 通过上调 PARP 和 caspase-3，以浓度和时间依赖的方式激活线粒体凋亡途径，诱导细胞凋亡 [41]。目前，临床上有数个 APG-2575 的临床研究正在进行，用于复发 / 难治性 CLL、SLL、华氏巨球蛋白血症和非霍奇金淋巴瘤（non-Hodgkin lymphoma，NHL）等血液系统疾病的治疗。

2.2.6 S55746（Bcl-201）

S55746 是 FBDD 方法设计的可口服小分子化合物 [42]，与 Bcl-2 的疏水结构 S1/2/3 的区域结合，表现出与 Bcl-2 蛋白的高度特异结合性 [43]。其选择性特征表明与 MCL-1、BFL-1（Bcl-2A1/A1）无明显结合，对 Bcl-XL 的亲和力较差 [68]。因此，S55746 对 Bcl-XL 依赖性细胞无细胞毒性，不会引起血小板毒性作用。体内外试验结果均表明，S55746 是一种有效的 Bcl-2 抑制剂，能够诱导细胞凋亡 [42]。S55746 相关临床研究仍在进行。2015 年首次发布 S55746 联合 idelalisib 用于治疗 FL 和 MCL 的Ⅰ期临床研究；2016 年 9 月首次发布 S55746 用于治疗 CLL、B 细胞 NHL 和 MM 的Ⅰ期临床研究。

2.2.7 BGB-11417

BGB-11417 能够高效、选择性抑制 Bcl-2 蛋白，恢复肿瘤细胞程序性死亡，抑制肿瘤生长。已有研究表明，BGB-11417 在体外水平表现出较强的疗效和选择性，能够在较低浓度下抑制 Bcl-2 蛋白的活性。此外，其在人急性淋巴细胞白血病（acute lymphoblastic leukemia）、MCL 和弥漫性大 B 细胞淋巴瘤（diffuse large B-cell lymphoma，DLBCL）异种移植小鼠模型中表现出优于维奈克拉的抗肿瘤增殖作用，能够有效抑制野生型和 Gly101Val 突变的 Bcl-2 蛋白 [44]，有望成为维奈克拉耐药的替代治疗。

2.2.8 ZN-d5

ZN-d5 于 2020 年 8 月开展Ⅰ期临床研究，用于评估其治疗 AML、NHL 的安全性和有效性，但相关结果未见于公开资料。

3 大分子药物

AZD0466 是 Bcl-2、Bcl-XL 双靶点抑制剂，应用数学模型和纳米药物设计偶联 AZD4320 而来的一种药物 - 树突状大分子结合物，AZD4320 是其活性部分 [45]。AZD0466 能够有效降低血红素癌细胞系、SCLC 细胞系及原代白细胞的存活率，在临床血液学模型中表现出良好的抗肿瘤活性。DLBCL 模型中，ADZ0466 表现出与标准疗法相比更好的有效性和持续时间 [46]，可用于评估晚期实体瘤、淋巴瘤、多发性骨髓瘤以及血液系统恶性肿瘤的安全性及有效性。

4 BH3 多肽类药物

除 BH3 类似物小分子药物外，BH3 多肽也是抑制 Bcl-2 蛋白的一种策略 [47]。已有团队使用分子对接的方式研发 BH3 多肽类药物，促进 BINDI 蛋白的发展。BINDI 蛋白由 1 个类似 BH3 的中心螺旋和 2 个维奈克拉侧翼区域组成，能够特异结合 Bcl-2 蛋白，并且在细胞水平上体现出良好的抑制效果 [48]。

5 结语

Bcl-2 是凋亡信号转导通路中的核心调节因子之一，其异常表达与肿瘤的发生、发展密切相关。由于 Bcl-2 抑制剂成药困难，相关药物的研发一直是难题。FBDD 用于 Bcl-2 抑制剂的研发大力推动其研究进程。以此方法设计出 ABT-737、navitoclax 及 S55746 等药物，包括已上市的维奈克拉。

维奈克拉的成功上市对 Bcl-2 抑制剂的发展具有里程碑式的意义，该药物能够选择性抑制 Bcl-2 蛋白，是临床上治疗 CLL 的有效药物之一。然而，肿瘤的耐药为维奈克拉的靶向治疗带来较大挑战。已有临床研究表明，Bcl-2 和 BTK 抑制剂的联用能够克服 Bcl-2 Gly101Val 突变对维奈克拉的耐药。虽然双靶点联用的策略能够解决临床上部分耐药问题，但肿瘤耐药的机制复杂多样，是肿瘤细胞内部因素、免疫微环境等相互作用的结果。在面对靶向药物治疗过程中产生的肿瘤耐药问题，仍需更多针对性策略以提高疗效、降低治疗成本，给肿瘤患者带来长期、切实的获益。

参考文献：

[1] Tsujimoto Y, Finger LR, Yunis J, *et al.* Cloning of the chromosome breakpoint of neoplastic B cells with the t(14;18) chromosome translocation[J]. Science, 1984, 226(4678): 1097-1099.

[2] Adams JM, Cory S. The Bcl-2 protein family: arbiters of cell survival[J]. Science, 1998, 281(5381): 1322-1326.

[3] Cory S, Adams JM. The Bcl2 family: regulators of the cellular life-or-death switch[J]. Nat Rev Cancer, 2002, 2(9): 647-656.

[4] Uren RT, Iyer S, Kluck RM. Pore formation by dimeric BAK and BAX: an unusual pore?[J]. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci, 2017, 372(1726): 20160218.

[5] 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.

[6] Sattler M, Liang H, Nettesheim D, *et al.* Structure of Bcl-XL-Bak peptide complex: recognition between regulators of apoptosis[J]. Science, 1997, 275(5302): 983-986.

[7] Kvansakul M, Hinds MG. The Bcl-2 family: structures, interactions and targets for drug discovery[J]. Apoptosis, 2015, 20(2): 136-150.

[8] Thompson CB, Vander Heiden MG. Bcl-2 proteins: regulators of apoptosis or of mitochondrial homeostasis?[J]. Nat Cell Biol, 1999, 1(8): e209-e216.

[9] Dias N, Stein CA. Potential roles of antisense oligonucleotides in cancer therapy. The example of Bcl-2 antisense oligonucleotides[J]. Eur J Pharm Biopharm, 2002, 54(3): 263-269.

[10] Bedikian AY, Millward M, Pehamberger H, *et al.* Bcl-2 antisense(oblimersen sodium) plus dacarbazine in patients with advanced melanoma: the oblimersen melanoma study group[J]. J Clin Oncol, 2006, 24(29): 4738-4745.

[11] O'brien S, Moore JO, Rai KR, *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): 5208-5212.

[12] Kumthekar P, Ko CH, Paunesku T, *et al.* A first-in-human phase 0 clinical study of RNA interference-based spherical nucleic acids in patients with recurrent glioblastoma[J]. Sci Transl Med, 2021, 13(584): eabb3945.

[13] Kirsch P, Hartman AM, Hirsch AKH, *et al.* Concepts and core principles of fragment-based drug design[J]. Molecules(Basel, Switzerland), 2019, 24(23): 4309.

[14] Liu Y, Mondello P, Erazo T, *et al.* NOXA genetic amplification or pharmacologic induction primes lymphoma cells to Bcl-2 inhibitor-induced cell death[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2018, 115(47): 12034-12039.

[15] Roberts AW, Davids MS, Pagel JM, *et al.* Targeting Bcl-2 with venetoclax in relapsed chronic Lymphocytic leukemia[J]. N Engl J Med, 2016, 374(4): 311-322.

[16] Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2020 update on diagnosis, risk stratification and treatment[J]. Am J Hematol, 2019, 94(11): 1266-1287.

[17] Stilgenbauer S, Eichhorst B, Schetelig J, *et al.* Venetoclax for patients with chronic lymphocytic leukemia with 17p deletion: results from the full population of a phase Ⅱ pivotal trial[J]. J Clin Oncol, 2018, 36(19): 1973-1980.

[18] 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] Souers AJ, Leverson 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): 202-208.

[20] Roberts AW, Huang D. Targeting BCL2 with BH3 mimetics: basic science and clinical application of venetoclax in chronic lymphocytic leukemia and related B cell malignancies[J]. Clin Pharmacol Ther, 2017, 101(1): 89-98.

[21] Vogler M, Dinsdale D, Dyer MJS, *et al.* ABT‐199 selectively inhibits Bcl-2 but not Bcl-2L1 and efficiently induces apoptosis of chronic lymphocytic leukaemic cells but not platelets[J]. Br J Haematol, 2013, 163(1): 139-142.

[22] Stilgenbauer S, Eichhorst B, Schetelig J, *et al.* Venetoclax in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion: a multicentre, open-label, phase 2 study[J]. Lancet Oncol, 2016, 17(6): 768-778.

[23] Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst B, *et al.* Venetoclax-rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia[J]. N Engl J Med, 2018, 378(12): 1107-1120.

[24] Juárez-Salcedo LM, Desai V, Dalia S. Venetoclax: evidence to date and clinical potential[J]. Drugs Context, 2019, 8: 1-13.

[25] Salem AH, Agarwal SK, Dunbar M, *et al.* Effect of low- and high-fat meals on the pharmacokinetics of venetoclax, a selective first-in-class Bcl-2 inhibitor[J]. J Clin Pharmacol, 2016, 56(11): 1355-1361.

[26] Salem AH, Tao Z, Bueno OF, *et al.* Expanding the repertoire for“Large Small Molecules”: prodrug ABBV-167 efficiently converts to venetoclax with reduced food effect in healthy volunteers[J]. Mol Cancer Ther, 2021, 20(6): 999-1008.

[27] Blombery P, Anderson MA, Gong J, *et al.* Acquisition of the recurrent Gly101Val mutation in Bcl-2 confers resistance to venetoclax in patients with progressive chronic lymphocytic leukemia[J]. Cancer Discov, 2019, 9(3): 342-353.

[28] Pan Z, Scheerens H, Li S, *et al.* Discovery of selective irreversible inhibitors for bruton's tyrosine kinase[J]. ChemMedChem, 2007, 2(1): 58-61.

[29] Deng J, Isik E, Fernandes SM, *et al.* Bruton's tyrosine kinase inhibition increases Bcl-2 dependence and enhances sensitivity to venetoclax in chronic lymphocytic leukemia[J]. Leukemia, 2017, 31(10): 2075-2084.

[30] Lin VS, Lew TE, Handunnetti SM, *et al.* BTK inhibitor therapy is effective in patients with CLL resistant to venetoclax[J]. Blood, 2020, 135(25): 2266-2270.

[31] Oltersdorf T, Elmore SW, Shoemaker AR, *et al.* An inhibitor of Bcl-2 family proteins induces regression of solid tumours[J]. Nature, 2005, 435(7042): 677-681.

[32] Hajduk PJ, Gerfin T, Boehlen J, *et al.* High-throughput nuclear magnetic resonance-based screening[J]. J Med Chem, 1999, 42(13): 2315-2317.

[33] Cory S, Adams JM. Killing cancer cells by flipping the Bcl-2/BAX switch[J]. Cancer Cell, 2005, 8(1): 5-6.

[34] Hauck P, Chao BH, Litz J, *et al.* Alterations in the Noxa/MCL-1 axis determine sensitivity of small cell lung cancer to the BH3 mimetic ABT-737[J]. Mol Cancer Ther, 2009, 8(4): 883-892.

[35] Tse C, Shoemaker AR, Adickes J, *et al.* ABT-263: a potent and orally bioavailable Bcl-2 family inhibitor[J]. Cancer Res, 2008, 68(9): 3421-3428.

[36] 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): 488-496.

[37] Zhang H, Nimmer PM, Tahir SK, *et al.* Bcl-2 family proteins are essential for platelet survival[J]. Cell Death Differ, 2007, 14(5): 943-951.

[38] Wang G, Nikolovska-Coleska Z, Yang C, *et al.* Structure-based design of potent small-molecule inhibitors of anti-apoptotic Bcl-2 proteins[J]. J Med Chem, 2006, 49(21): 6139-6142.

[39] Loberg RD, Mcgregor N, Ying C, *et al. In vivo* evaluation of AT-101 (R-(-)-gossypol acetic acid) in androgen-independent growth of VCaP prostate cancer cells in combination with surgical castration[J]. Neoplasia, 2007, 9(12): 1030-1037.

[40] Yi H, Qiu MZ, Yuan L, *et al.* Bcl-2/Bcl-XL inhibitor APG-1252-M1 is a promising therapeutic strategy for gastric carcinoma[J]. Cancer Med, 2020, 9(12): 4197-4206.

[41] Luo Q, Pan W, Zhou S, *et al.* A novel Bcl-2 Inhibitor APG-2575 exerts synthetic lethality with BTK or MDM2-p53 inhibitor in diffuse large B-Cell lymphoma[J]. Oncol Res, 2020, 28(4): 331-344.

[42] Casara P, Davidson J, Claperon A, *et al.* S55746 is a novel orally active Bcl-2 selective and potent inhibitor that impairs hematological tumor growth[J]. Oncotarget, 2018, 9(28): 20075-20088.

[43] Ferenczy GG, Keserű GM. Enthalpic efficiency of ligand binding[J]. J Chem Inf Model, 2010, 50(9): 1536-1541.

[44] Hu N, Guo Y, Xue H, *et al.* Abstract 3077: preclinical characterization of BGB-11417, a potent and selective Bcl-2 inhibitor with superior antitumor activities in haematological tumor models[J]. Cancer Res, 2020, 80(16 Supplement): 3077.

[45] Patterson CM, Balachander SB, Grant I, *et al.* Design and optimisation of dendrimer-conjugated Bcl-2/XL inhibitor, AZD0466, with improved therapeutic index for cancer therapy[J]. Commun Biol, 2021, 1(4): 112.

[46] Balachander SB, Tabatabai A, Wen S, *et al.* AZD0466, a nanomedicine of a potent dual Bcl-2/Bcl-XL inhibitor, exhibits anti-tumor activity in a range of hematological and solid tumor models[J]. Cancer Res, 2020, 80(16 Supplement): 56.

[47] D'aguanno S, Del BD. Inhibition of anti-apoptotic Bcl-2 proteins in preclinical and clinical studies: current overview in cancer[J]. Cells, 2020, 9(5): 1287.

[48] Berger S, Procko E, Margineantu D, *et al.* Computationally designed high specificity inhibitors delineate the roles of Bcl-2 family proteins in cancer[J]. Elife, 2016, e20352(5): 1-31.

(编辑：沈 盈)