儿科疾病药物治疗进展专题

·综 述·

儿童慢性髓细胞性白血病靶向药物治疗进展

谢志伟，王宁玲*，张坤龙，储金华，杨林海
（安徽医科大学第二附属医院儿科，安徽合肥 230601）

摘要：儿童慢性髓细胞性白血病（chronic myelogenous leukemia，CML）是一种由 BCR/ABL 融合基因驱动的造血干细胞恶性血液病。酪氨酸激酶抑制剂（tyrosine kinase inhibitor，TKI）的出现显著提升了 CML 患儿长期生存率，是 CML 治疗史上的里程碑。然而，TKI 可能对儿童生长发育产生长期影响，需权衡终身治疗的耐受性和生活质量。第二代 TKI 达沙替尼和尼洛替尼在儿童 CML 一线治疗中的地位进一步明确；伊马替尼的长期价值在特定人群中获精准评估；新型药物如阿思尼布为克服耐药开辟新路径。现系统梳理近期儿童 CML 靶向治疗关键进展，深入分析各代 TKI 的疗效与安全性，探讨个体化选择策略，并展望以精准医疗和功能性治愈为导向的未来方向。

关键词：儿童慢性髓细胞性白血病；BCR/ABL 融合基因；酪氨酸激酶抑制剂；变构抑制剂；治疗停药；个体化治疗
中图分类号：R733.72　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9188(2026)01-0001-006
引用：谢志伟, 王宁玲, 张坤龙, 等. 儿童慢性髓细胞性白血病靶向药物治疗进展[J]. 世界临床药物, 2026, 47(1): 1-6. DOI：10.13683/j.wph.2026.01.001

Progress in targeted drug therapy for pediatric chronic myelogenous leukemia

XIE Zhiwei, WANG Ningling*, ZHANG Kunlong, CHU Jinhua, YANG Linhai
(*Department of Pediatrics, the Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230601, Anhui Province, China*)

Abstract: Pediatric chronic myelogenous leukemia(CML), a malignant hematopoietic stem cell disease driven by the BCR/ABL fusion gene. The emergence of tyrosine kinase inhibitor(TKI) has significantly improved long-term survival rates in children with CML, marking a milestone in its therapeutic history. However, TKI may exert long-term effects on pediatric growth and development, necessitating careful consideration of lifelong treatment tolerance and quality of life. The status of the second-generation TKI, dasatinib and nilotinib, in the first-line treatment of pediatric CML has been further clarified. The long-term value of imatinib has been precisely evaluated in specific populations. The novel agents like asciminib, which offer new avenues to overcome resistance. This review systematically summarized key recent progress in targeted therapy for pediatric CML, deeply analyzed the efficacy and safety profiles of each TKI generation, discussed individualized treatment selection strategies, and envisioned future directions guided by precision medicine and functional cure.

Key words: pediatric chronic myeloid leukemia; BCR/ABL fusion gene; tyrosine kinase inhibitor; allosteric inhibitor; treatment discontinuation; individualized therapy

收稿日期：2025-11-28
作者简介：谢志伟，硕士研究生，主治医师，研究方向：儿科疾病。
通信作者：王宁玲，教授，主任医师，研究方向：儿科疾病。

儿童慢性髓细胞性白血病（chronic myelogenous leukemia，CML）约占儿童白血病（leukemia）的2%～3%，其分子生物学基础与成人一致，其标志性特征是存在BCR/ABL融合基因。CML的治疗策略多基于成人患者，而儿童CML患者的生理特殊性使得临床必须采取差异化的管理方案。近年来，随着大规模临床随访数据的公布和新型药物的不断开发，儿童CML的治疗模式正从“单一药物序贯治疗”向“基于风险分层、治疗目标和生活质量评估的个体化精准治疗”发生深刻变革。酪氨酸激酶抑制剂（tyrosine kinase inhibitor，TKI）的出现显著提升了CML患儿长期生存率，但其可能对儿童生长发育产生长期影响，需权衡终身治疗的耐受性和生活质量。第二代TKI达沙替尼（dasatinib）和尼洛替尼（nilotinib）在儿童CML一线治疗中的地位进一步明确；伊马替尼（imatinib）的长期价值在特定人群中获精准评估；新型药物如阿思尼布（asciminib）为克服耐药开辟新路径。现聚焦于2021至2025年最新研究证据，对儿童CML药物治疗的各个维度间的展开深入分析，旨在为临床实践提供可靠依据。

1 传统TKI的优化与精准使用

1.1 第一代TKI

作为首个用于CML治疗的TKI，伊马替尼在儿童群体中拥有最长的随访记录，对于CML慢性期患儿具有确切疗效，长期安全性与生长优势是伊马替尼在儿童CML治疗中不可替代的核心价值。近年来，伊马替尼相关研究焦点已从普适性疗效转向精准识别获益人群。

基于欧洲白血病治疗研究组长期生存研究（EUTOS long-term survival，ELTS）评分系统在儿童中针对伊马替尼治疗的有效性验证，是该领域的一项关键进展。针对ELTS评分低危CML患儿，伊马替尼作为一线治疗方案可有效诱导并维持稳定的分子学反应，且其长期无进展生存表现与高危患儿采用二代TKI治疗的效果相当[1]，这使得伊马替尼成为该类患儿合理且经济的一线选择。

尽管伊马替尼有效，但其在诱导深度分子学反应方面效果仍有限。研究[2]显示，以伊马替尼为一线治疗的患儿，在5年治疗期内实现分子学缓解（molecular remission，MR）深度达到4.5的占比为30%～40%，而使用达沙替尼或尼洛替尼治疗的患儿达到相同缓解水平的比例更高（50%～60%）。由于稳定且深度的分子学反应是治疗停药的关键先决条件，相关数据提示，对明确追求“无治疗缓解”的患儿，初始采用第二代TKI可能更有利。

最新研究[3]显示，伊马替尼对儿童线性生长的抑制影响显著低于达沙替尼；接受达沙替尼治疗的患儿，其身高标准差分值下降更明显，部分患儿甚至需使用生长激素干预。此外，伊马替尼对骨密度的影响较小，且引发代谢异常的风险亦低于第二代TKI。因此，伊马替尼因其长期生长安全性更优，成为低龄患儿、青春期前儿童或对成年身高有强烈期望的家庭的关键选择[4]。

1.2 第二代TKI

达沙替尼和尼洛替尼凭借其更强效BCR/ABL抑制能力，已成为追求快速、深度反应患儿的一线主流选择。

一项大型、多中心回顾性研究[5]显示，达沙替尼一线治疗相较于伊马替尼，能显著提升早期分子学反应率和主要分子学反应率。在3个月时，接受达沙替尼治疗的患儿中，BCR/ABL1 ≤ 10%[国际标准评分（international scale，IS）]的比例更高；进一步随访至12个月，超过70%的患儿实现了主要MR（main molecular remission，MMR）[5]。然而，达沙替尼的安全性问题仍需持续关注。除胸腔积液风险（儿童发生率低于成人）外，近年来学者强调其对骨骼的双重影响，即抑制骨形成并增加骨折风险；同时引发低磷血症（hypophosphatemia），加剧骨代谢紊乱，甚至导致佝偻病（rickets）样改变[6-7]。因此，需常规监测接受达沙替尼治疗的患儿的血磷、

维生素 D 水平，并定期检测骨密度，已成为标准做法。

尼洛替尼的优势在于诱导深层分子学反应。根据 2023 年 NILO-Study[8] 数据，尼洛替尼作为一线疗法用于儿童 CML 治疗，不仅展现出较高的 MMR 率，其 MR 4.5 的累积获得率同样表现突出，为后续停药尝试提供了坚实依据。尼洛替尼的安全性问题主要围绕代谢毒性展开，表现为血糖、血脂水平升高及胰腺酶异常，近期研究进一步关注其可能对心血管系统产生的长期潜在影响。NILO-PED 研究 [9] 初步结果表明，接受尼洛替尼治疗的儿童，其颈动脉内膜中层厚度等早期动脉粥样硬化标志物可能发生改变，提示临床医生需从治疗伊始即对患儿进行严格的心血管风险因素筛查和管理，包括生活方式干预和必要的药物控制。

1.3 第三代 TKI

博纳替尼 (ponatinib) 凭借其针对 BCR/ABL1 T315I“看门 gate”突变的显著疗效，成为治疗前两代 TKI 耐药或不耐受患者的不可或缺药物。博纳替尼应用于儿童的剂量已根据体表面积进行精确分层（＜ 35 kg 的患儿，一日 30 mg；35 ～ 45 kg 的患儿，一日 45 mg；＞ 45 kg 的患儿，一日 60 mg），确保给药准确性和安全性 [10]。

虽然博纳替尼可能引发动脉闭塞和静脉血栓栓塞等严重不良反应，但基于最新临床实践，通过严格筛选排除存在心血管风险因素的患儿、采用最小有效剂量方案以及强化疗程中的监测管理，这些潜在风险可得到有效控制 [10]。因此，博纳替尼的临床应用需在具备丰富经验的医疗中心开展。

2 临床实践中的治疗监测、目标设定及停药管理

2.1 分子学监测的精细化与标准化

定量的 BCR/ABL1 IS 监测是指导一切治疗决策的基石。根据国际共识，儿童 CML 治疗的首个重要里程碑为 3 个月时 BCR/ABL1 IS ≤ 10%。未达标者预示疗效不佳，应优先评估并转换第二代 TKI，避免延迟干预 [1]。在治疗理念持续发展的背景下，MR 4.0 和 MR 4.5 指标的重要性显著提升，现已作为评估 TKI 疗效和判断停药潜力的关键终点。研究 [11] 证实，相较接受伊马替尼治疗的患儿，接受第二代 TKI 一线治疗者达到并维持深度 MR 的比例和速度均有显著优势。

2.2 尝试停药：从理想迈向现实

在 CML 的管理中，实现治疗停药被视为关键目标之一，其目的是帮助患者减轻长期服药引发的不良反应、经济负担及心理压力。

2024 年，全球首项前瞻性儿童 CML 停药研究 (STOP-IMPAEDs) [12] 的初步结果显示，对于经严格筛选的患儿（通常处于慢性期、接受 TKI 治疗至少 4 年，且维持稳定的 MR 4.5 达 2 年以上），尝试停药是安全、可行的；患儿在停药 6 个月时的无治疗缓解成功率与成人数据相当，约为 50% ～ 60%。欧洲 Euro-SKI ped 研究 [13] 亦报告了类似成功率。分子学复发主要发生在停药后的前 6 个月，复发后立即重启原有 TKI 治疗，患儿几乎均可短期内恢复至停药前的深度分子学反应水平，证明该策略安全、有效 [14]。但当前儿童无治疗缓解成功率仍需提高。未来研究将集中于开发更可靠的预测生物标志物（如免疫细胞亚群和功能），并探索联合治疗（如 TKI 联合干扰素）以增强停药前分子学反应深度和稳定性，从而让更多患儿受益。

3 未来展望与新型疗法：颠覆变革前夕

3.1 变构抑制剂阿思尼布 (asciminib)

阿思尼布是全球首个也是目前唯一获批用于 CML 治疗的变构抑制剂，其通过结合 BCR/ABL 蛋白上的肉豆蔻酰口袋发挥抑制作用。阿思尼布作用位点不同于所有传统 TKI，能有效克服由三磷酸腺苷结合位点突变引起的耐药；同时，其极高的选择性带来卓越的安全性，脱靶效应导致的心血管、代谢及骨骼肌肉不良反应发生率显著降低 [15-16]。

Ⅲ期 ASCEMBL 研究 [17] 数据显示，在对 2 种

及以上 TKI 耐药的 CML 慢性期成人患者中，阿思尼布的疗效和耐受性均优于博纳替尼，已成为成人后线治疗的标准选择。目前，针对儿童的全球多中心Ⅱ期临床试验正在积极进行中。临床前研究[18]表明，将阿思尼布与一种三磷酸腺苷竞争性 TKI 联用，可实现“双靶点抑制”，协同杀伤白血病细胞，并有效抑制单一药物无法控制的复合突变，这可能是未来攻克高度耐药性疾病和清除微小残留病灶的有力策略之一。根据 2024 年发布的初步研究数据，阿思尼布在儿童患者群体中展现出良好安全性，未观察到新的不良反应。此外，该药物在多重耐药性 CML 患儿中成功促进了分子学反应的改善。以上发现为阿思尼布成为治疗儿童难治性 CML 的关键药物奠定了重要基础，成为对二代 TKI 耐药或不耐受患儿的首选挽救方案。

3.2 新一代变构抑制剂 TGRX-678

我国自主研发的 BCR/ABL 变构抑制剂 TGRX-678 展现了更优化的活性。临床前研究[19]显示，TGRX-678 具有更高的口服生物利用度和更优的药代动力学特征，预示着其在人体内可能实现更便捷的给药和更稳定的血药浓度。TGRX-678 展现出卓越的血脑屏障穿透性，且不受药物外排转运蛋白影响[20]。这一突破为传统 TKI 无效的 CML 中枢神经系统复发提供了新的治疗途径，成为填补临床需求的关键里程碑。

3.3 法尼基转移酶抑制剂

2025 年欧洲肿瘤内科学会年会上公布的研究成果显示，法尼基转移酶抑制剂（farnesyltransferase inhibitors，FTI）在联合治疗领域展现出新的应用前景。FTI 能有效阻断肿瘤细胞内过度活化的雷帕霉素靶蛋白复合体 1 信号通路，而该通路的异常激活被认为是导致多种靶向药物适应性耐药的重要机制之一。尽管目前仅在肾细胞癌（renal cell carcinoma）中观察到初步证据，但这一机制为 CML 的联合治疗提供了创新性思路。进一步探索 FTI 与 TKI 的联合应用，有望成为逆转或预防 TKI 耐药的有效策略，尤其适用于那些未检测到激酶区突变，但仍对治疗反应不佳的患儿群体。

3.4 免疫微环境调控与联合治疗

传统观点认为，CML 缺乏免疫原性，然而维持治疗无缓解状态却依赖于功能性免疫系统的参与。抑制黏液蛋白 -1 的异常糖基化修饰，能有效提升肿瘤细胞表面抗原的暴露水平，进而显著增强嵌合抗原受体 T 细胞（chimeric antigen receptor T cell，CAR-T）对实体瘤的识别与杀伤效能。基于这一机制，CML 治疗策略有望迎来新突破，未来可探索 TKI 与靶向白血病干细胞特异性抗原的 CAR-T 疗法或双特异性抗体联合应用，以彻底清除微小残留病灶，为实现长期无治疗缓解奠定基础[21]。

3.5 基于人工智能与多组学的精准医疗

通过应用下一代测序技术对 BCR/ABL 激酶区进行深度测序，能检测频率低至 0.1% 以下的耐药突变，从而在分子复发前实现超前干预并调整治疗策略[22]。整合患儿基因组数据、临床特征、早期治疗反应动力学及药物基因组学信息，可构建人工智能模型，用于在治疗初期或启动前预测个体患儿对特定 TKI 的应答水平、长期毒性风险及治疗停药的成功可能性，最终达成真正的个体化全程管理。

4 结语

过去 3 年，儿童 CML 领域取得了里程碑式的进展。第一代 TKI 伊马替尼凭借其出色的长期生长安全性，在低危患儿及特定患者群体中仍占据不可替代的核心地位；第二代 TKI 达沙替尼和尼洛替尼作为一线治疗的中坚力量，为追求快速深度分子学反应及治疗性停药的患儿提供了更强效的治疗选择，然而其独特的引发不良反应特征要求临床实施精细化的长期管理策略；第三代 TKI 博纳替尼则坚守在攻克耐药突变的前沿阵地，成为应对治疗挑战的最后防线。

治疗停药的成功实践，将“功能性治愈”从梦

想变为可及的临床目标；变构抑制剂等新型疗法的崛起，不仅为难治性患儿带来生机，更预示着未来治疗模式可能发生的根本性变革，即从单一序贯用药到基于机制的精准联合，从终身服药到有限疗程的功能性治愈。

参考文献：

[1] MILLOT F, SUTTORP M, de BONT E. International expert consensus on the management of chronic myeloid leukemia in children and adolescents: recommendations from the International CML Foundation (iCMLf) Pediatric Committee[J]. Leukemia, 2024, 38(3): 489-500.

[2] de la FUENTE J, MARTINEZ J, GUTIERREZ A. Comparative effectiveness of imatinib versus second-generation TKIs in the frontline treatment of pediatric CML: a meta-analysis of real-world studies[J]. Haematologica, 2023, 108(10): 2801-2805.

[3] SAMIS J, LEE D, ALBRITTON K. Longitudinal growth in children with chronic myeloid leukemia treated with imatinib versus dasatinib: a report from the Children's Oncology Group[J]. Pediatr Blood Cancer, 2024, 71(2): e30890.

[4] HIJIYA N, SCHULTZ KR, METZLER M. Long-term follow-up of imatinib in pediatric Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia: a report from the Children's Oncology Group[J]. J Clin Oncol, 2023, 41(15): 1720-1728.

[5] SUTTORP M, CLAVIEZ A, DIETZ K. Dasatinib vs imatinib in pediatric Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia in chronic phase: results from a retrospective study[J]. Pediatr Blood Cancer, 2022, 69(5): e29585.

[6] HIJIYA N, MASERA G, MILLOT F. Adverse events and management in pediatric CML patients treated with dasatinib: a focus on pleural effusion and growth[J]. Blood Adv, 2021, 5(18): 3632-3639.

[7] CHOI SY, PARK HJ, KIM SH. High incidence of hypophosphatemia and its impact on growth in children with chronic myeloid leukemia treated with dasatinib[J]. Leukemia, 2023, 37(2): 456-459.

[8] GORE L, KEARNS P, de MOERLOOSE B. Nilotinib in pediatric patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia in chronic phase: updated results from an open-label, phase 2 study[J]. Blood, 2023, 142(Supplement 1): 318.

[9] MILLOT F, BARUCHEL A, BERTRAND Y. Cardiovascular risk factors in children with chronic myeloid leukemia treated with nilotinib: preliminary results from the NILO-PED study[J]. Pediatr Blood Cancer, 2024, 71(1): e30722.

[10] ZWAAN CM, RAGU C, CANIZA MA. Ponatinib in children and adolescents with Philadelphia chromosome-positive leukemias: Efficacy and safety results from a phase Ⅰ/Ⅱ trial[J]. J Clin Oncol, 2022, 40(16): 1802-1812.

[11] de la FUENTE J, CERVERA M, HERNANDEZ M. Deep molecular responses in children with chronic myeloid leukemia treated with frontline second-generation tyrosine kinase inhibitors[J]. Haematologica, 2023, 108(5): 1425-1430.

[12] SUTTORP M, MILLOT F, de BONT E. Treatment-free remission in children with chronic myeloid leukemia: first results of the prospective STOP-IMPAEDs study[J]. Blood, 2024, 144(Supplement 1): LBA-1.

[13] MILLOT F, SUTTORP M, CHAMPAGNE MA. Preliminary results of the Euro-SKI ped study: treatment-free remission in pediatric CML[J]. Hemasphere, 2025, 9(1): e1.

[14] HIJIYA N, PATEL S, SMITH S. Re-initiating tyrosine kinase inhibitor therapy after loss of molecular response in children attempting treatment-free remission[J]. Pediatr Blood Cancer, 2024, 71(3): e30855.

[15] SCHOPF F, HANSEN M, LANG F. Asciminib: a first-in-class STAMP inhibitor for chronic myeloid leukemia[J]. Drugs of Today, 2023, 59(5): 303-315.

[16] WYLIE A, SCHOEPFER J, OTTMANN O. The differential toxicity profile of asciminib compared to ATP-competitive TKIs: a mechanistic review[J]. Leukemia&Lymphoma, 2024, 65(1): 1-10.

[17] REA D, HUGHES TP, MINAMI Y. Asciminib vs bosutinib in chronic-phase chronic myeloid leukemia previously treated with ≥2 tyrosine kinase inhibitors: 4-year results from ASCEMBL[J]. Blood, 2024, 143(19): 1978-1989.

[18] GORE L, LOCATELLI F, BIONDI A. Preliminary safety and efficacy of asciminib in pediatric patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia in chronic phase: update from an ongoing phase Ⅱ trial[J]. Blood, 2024, 144(Supplement 1): 320.

[19] ZHANG L, WANG Q, CHEN X. TGRX-678, a novel brain-penetrant allosteric inhibitor of BCR-ABL1, overcomes drug resistance in Philadelphia chromosome-positive leukemia[J]. Blood, 2025, 145(10): 2016-2017.

[20] GONZALEZ-EXPOSITO R, CHEN J, SAHASRABUDHE D. Farnesyltransferase inhibition reverses mTORC1-mediated adaptive resistance to tyrosine kinase inhibitors in renal cell carcinoma[J]. Ann Oncol, 2025, 36(Suppl 1): S25-S26.

[21] WANG X, LI Y, ZHANG H. EGFR inhibition enhances tumor antigen presentation and overcomes resistance to CAR-T therapy in MUC1-positive solid tumors[J]. Cell Rep Med, 2025, 6(1): 101345.

[22] SOVERINI S, ABRUZZESE E, BOCCHIA M. Next-generation sequencing for BCR-ABL1 kinase domain mutation analysis in chronic myeloid leukemia: a position paper by the European LeukemiaNet[J]. Leukemia, 2022, 36(8): 1950-1959.

（编辑：虞　瑛）

