

慢性髓细胞性白血病中国诊断与治疗指南(2025 年版)

中华医学会血液学分会

通信作者:王建祥,中国医学科学院血液病医院(中国医学科学院血液学研究所),血液与健康全国重点实验室,国家血液系统疾病临床医学研究中心,细胞生态海河实验室,天津 300020,Email: wangjx@ihcams.ac.cn

DOI:10.3760/cma.j.cn121090-20250923-00437

【摘要】 2025 年版慢性髓细胞性白血病(CML)中国诊断与治疗指南在 2020 年版基础上,结合近 5 年来 CML 诊疗领域进展进行修订。参照 2022 国际共识分类(ICC)修订分期标准,明确 CML 急淋变中淋巴母细胞阈值。慢性期患者预后分层推荐 ELTS 评分系统,同时推荐源自中国多中心数据的酪氨酸激酶抑制剂(TKI)治疗失败预测模型,兼顾遗传学、分子学异常的预后意义。治疗药物新增阿思尼布、奥雷巴替尼、泊那替尼,阐述一线及后线治疗的决策原则。里程碑反应对后续治疗策略调整具有指导意义,但强调应个体化解读分子里程碑反应。首次提出在结合疗效和安全性基础上进行 TKI 剂量优化;无治疗持续缓解实施标准及停药后监测、生育相关问题有所调整,旨在保证疗效基础上,最大限度减少不良反应、改善生活质量。异基因造血干细胞移植依然是多种 TKI 耐药/不耐受以及进展期患者的根治性手段。

Guideline for the diagnosis and treatment of chronic myeloid leukemia in China (2025)

Chinese Society of Hematology, Chinese Medical Association

Corresponding author: Wang Jianxiang, State Key Laboratory of Experimental Hematology, National Clinical Research Center for Blood Diseases, Haihe Laboratory of Cell Ecosystem, Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Tianjin 300020, China, Email: wangjx@ihcams.ac.cn

【Abstract】 The guideline for the diagnosis and treatment of chronic myeloid leukemia (CML) in China (2025 edition) has been revised based on its 2020 version, incorporating advances in the field of CML diagnosis and treatment over the past 5 years. With reference to the revised 2022 International Consensus Criteria, the threshold for lymphoblasts in lymphoid blast transformation is clearly defined. The EUTOS Long-Term Survival score is recommended to evaluate the patient's risk status at diagnosis. Meanwhile, a prediction model for tyrosine kinase inhibitor (TKI) treatment failure derived from Chinese multicenter data is also recommended. The prognostic significance of cytogenetic and molecular abnormalities should be considered. Newly therapeutic drugs include asciminib, olverembatinib, and ponatinib. This version of the guideline systematically elaborates on the decision-making principles for first-line and later-line medications. Milestone responses are of guiding significance for treatment strategy adjustments; however, we emphasize that molecular milestone responses should be interpreted individually. Concurrently, it proposes TKI dose optimization based on efficacy and safety. The implementation criteria for treatment-free remission, postdiscontinuation monitoring, and fertility-related issues have been adjusted to minimize toxicities and improve quality of life while ensuring efficacy. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation remains valuable for patients with multidrug TKI resistance or intolerance and those in advanced phases.

慢性髓细胞性白血病(Chronic myeloid leukemia, CML)是骨髓造血干细胞克隆性增殖形成的恶性肿瘤,占成人白血病的 15%^[1]。CML 全球发病率因地区不同存在一定差异。我国 1986 至 1988 年在全国 22 个省市、自治区 46 个调查点进行的全国

白血病发病情况调查显示 CML 的年发病率为 0.36/10 万^[2]。此后国内几个地区的流行病学调查显示 CML 的年发病率为(0.39 ~ 0.55)/10 万^[3-6]。欧洲 EUTOS(European Treatment and Outcome Study)调查 2008–2012 年人群发病率为 0.99/10 万^[7],美国

SEER (Surveillance Epidemiology and End Results) 数据观察 1975–2009 年年标准化人群发病率为 1.75/10 万^[8]。由于 CML 的发病率随着年龄的增长而升高^[7-8],地区间的差异在一定程度上可能是由人群年龄分布所致。中国 CML 患者较西方更为年轻化,国内的流行病学调查显示 CML 中位发病年龄为 45 ~ 50 岁^[9-11],而美国 CML 的中位发病年龄为 66 岁^[12]。

传统靶向 ATP (Adenosine triphosphate) 位点的一代酪氨酸激酶抑制剂 (Tyrosine kinase inhibitors, TKI) 伊马替尼作为一线药物使 CML 患者的 10 年生存率达 85% ~ 90%^[13], 尼洛替尼、达沙替尼、氟马替尼等二代 TKI 一线治疗 CML 能够获得更快更深的分子学反应,逐步成为一线治疗方案之一^[14-17]。创新机制靶向 ABL1 肉豆蔻酰口袋 (Specifically targeting ABL myristoyl pocket, STAMP) 的变构药物阿思尼布与经典一代、二代 TKI 治疗新诊断 CML 慢性期的随机对照研究显示患者可获得更快更深的分子学反应以及更佳的耐受性,美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 及中国国家药品监督管理局 (National Medical Products Administration, NMPA) 已批准阿思尼布用于 CML 慢性期一线治疗^[18]。目前愈来愈多的临床研究数据表明,TKI 治疗获得持续的深度分子学反应 (Deep molecular response, DMR) 超过 2 年的患者,部分能够获得长期的无治疗缓解 (Treatment free remission, TFR),即功能性治愈^[19]。尽快获得完全细胞遗传学反应 (Complete cytogenetic response, CCyR) 以及更深的分子学反应是 CML 治疗近期目标,改善生活质量和功能性治愈是 CML 治疗的长期目标,功能性治愈成为越来越多 CML 患者追求的治疗目标。异基因造血干细胞移植 (allo-HSCT) 曾经是 CML 的一线治疗选择,目前仅作为多种 TKI 耐药/不耐受患者尤其是进展期患者根治性治疗选择。随着三代 TKI 泊那替尼、奥雷巴替尼和 STAMP 变构药物阿思尼布的获批和普及,耐药之后的后线治疗选择越来越多,在 CML 的治疗中应该详细评估患者的全面情况后,参考患者的治疗意愿,向其推荐优势治疗选择。

根据已有的临床研究证据,结合中国的实际情况,参照 2025 年《慢性髓细胞性白血病 NCCN 肿瘤学临床实践指南》^[20] (NCCN 2025)、欧洲白血病网 (ELN 2013、2020、2025) 专家组的推荐^[21-23],经过国内血液学专家讨论后制订本指南,为血液科医

师和肿瘤科医师提供最新的临床指导。本共识已在国际实践指南注册与透明化平台 (Practice guideline REgistration for transPAREncy, PREPARE) 注册 (注册号:PREPARE-2025CN1771)。

一、诊断分期及预后分组

(一) 诊断分期

1. 诊断标准:大多数 CML 患者在常规体检和血常规检测时被发现。对不明原因的白细胞增高,伴或不伴有血小板增多、血红蛋白降低或增高,尤其伴随嗜碱性或嗜酸性粒细胞增加时应当考虑 CML 可能。常见症状包括疲劳、脾肿大引起的腹部不适。检测到 Ph 染色体和 (或) BCR::ABL1 融合基因阳性方可诊断 CML。5% ~ 10% 患者存在变异 Ph 染色体^[24], 1% ~ 5% 患者表现为隐匿性 BCR::ABL1 重排 [常规染色体核型分析无法检测到 Ph 染色体,通过荧光原位杂交 (FISH)、逆转录酶聚合酶链反应 (RT-PCR) 检测可明确诊断]^[23],约 2% 患者携带罕见 BCR::ABL1 转录本,如 e19a2、e1a2、e13a3 或 e14a3 等^[25]。初始诊断推荐通过细胞遗传学、RT-PCR 明确是否存在 BCR::ABL1 重排,明确 BCR::ABL1 转录本类型,同时应进行外周血和骨髓细胞形态学检查明确疾病分期^[20,26]。

2. CML 的分期:参照 2022 国际共识分类 (ICC) 修订^[27]。

(1) 慢性期 (Chronic phase, CP):①外周血或骨髓中原始细胞 < 10%;②没有达到诊断加速期或急变期的标准。

(2) 加速期 (Accelerate phase, AP):符合至少 1 项下列指标:①骨髓或外周血原始细胞 10% ~ 19%;②外周血嗜碱性粒细胞 ≥ 20%;③初诊或治疗过程中 Ph 染色体阳性基础上出现下列额外的染色体异常 (Additional chromosomal abnormalities, ACA): +Ph、+8、i(17q)、+19、3q26.2 重排、复杂核型。

(3) 急变期 (Blastic phase, BP):符合至少 1 项下列指标:①骨髓或外周血原始细胞 ≥ 20%;②骨髓活检显示成片原始细胞聚集浸润;③髓外原始细胞浸润;④形态学上出现淋巴母细胞 > 5% 时需要考虑 CML 急淋变 (免疫分型证实原始细胞的淋系起源)。

(二) 预后评估

CML 分期依然是疾病结局最强的预后特征,针对慢性期有许多因素影响长期治疗结局,有多个预后评分系统,均以临床特点及血液学指标作为预后评分因素。TKI 使 CML 疾病相关死亡率下降,使总

体生存(OS)显著改善,欧洲数据显示 2/3 的死亡患者并非与 CML 直接相关。ELTS (EUTOS Long-Term Survival)评分能更好识别伊马替尼一线治疗中相关死亡高风险患者,同样能够更好区分二代 TKI 一线治疗不同危险组间的长期生存^[28]。2024 年中国学者进一步提出一线服用伊马替尼或二代 TKI 患者发生治疗失败的临床预测模型^[29],结果显示该模型可预测伊马替尼和二代 TKI 治疗患者的累积治疗失败率,且区分能力优于 Sokal 和 ELTS 评分,适用于各个年龄阶段患者,不同风险组累积主要分子学反应(MMR)、分子学反应(MR)4.0、MR4.5 发生率亦存在显著差异^[29]。该模型显示出良好的预后预测能力,尤其适用于中国人群,但该模型作为传统评分系统(如 ELTS)的补充,其远期预测价值及对治疗策略的指导意义,有待更多前瞻性研究数据进一步证实。本版指南推荐采用 ELTS 评分系统及来自中国患者数据的 TKI 治疗失败模型预测患者治疗结局(表 1),并指导靶向药选择。

所有数据应在 CML 治疗开始前获得,上述预后评分系统并非唯一确定的预后参数,越来越多研究显示遗传学及分子学异常与 CML 预后及 TKI 治疗反应相关,ACA 与疾病分期相关(表 1)。ACA 根据其发生频率分为主要[+8,+Ph,i(17q),+19,+17,+21]或次要(-7/7q-,11q23,3q26.2)途径异常,ACA 与复杂核型均被认为是高风险 ACA,其预后取决于 ACA 的类型^[23]。部分研究显示 i(17q)、-7/7q-,或 3q26.2 异常伴随或不伴复杂核型为极高危 ACA,与疾病快速进展相关^[31]。因此无论 Sokal 和 ELTS 分层结果,伴 ACA 均为基线高危因素。

BCR::ABL1 以外基因的体细胞突变在 CML 中不少见,尤其疾病进展时检出频率更高,ASXL1 突变在约 10% 的患者中发现。部分研究表明,相关基因突变尤其是 ASXL1 突变与 TKI 反应较差和(或)无事件生存期缩短相关,但对 OS 期无显著影响^[27,32-35]。

二、治疗方案推荐

(一)治疗目标

随着伊马替尼为代表 TKI 的出现,CML 患者长期结局发生革命性变化,CML 已进入慢性病管理时代。靶向药治疗下绝大多数 CML 慢性期患者可以实现正常的预期寿命,且部分维持稳定 DMR 患者可达到 TFR^[22]。目前 CML 治疗目标包括:减少疾病进展使 CML 患者寿命正常化(长期生存);在保证疗效的同时,应尽可能减少药物不良反应,改善患者生活质量;提高持久 DMR 比例,使更多患者有条件进行 TFR 尝试,达到功能性治愈。

(二)慢性期治疗

1. 靶向治疗:目前在国内外已获批用于 CML 慢性期的靶向药包括两类:①传统的 ATP 竞争性 TKI,包括一代伊马替尼,二代尼洛替尼、达沙替尼、博苏替尼、氟马替尼,三代泊那替尼、奥雷巴替尼;②STAMP 变构药物阿思尼布。

(1)一线治疗:一线靶向药选择应当在明确治疗目标基础上,依据患者初诊预后分层、年龄、个体状况、基础疾病、合并用药以及靶向药物不良反应特征恰当选择^[19-23,36]。对于年轻患者,终身治疗带来的经济压力和长期不良反应,以及育龄期女性患者的生育需求,TFR 与 OS 同样重要。对于老年患者尤其是伴有需要用药治疗合并症者,更注重长期治疗的安全性,OS 应作为主要的目标,TFR 成为额外获益。不同 TKI 器官毒性存在显著差异,应成为一线及后线治疗选择的重要考虑因素。

NMPA 批准慢性期患者一线治疗的药物包括伊马替尼、尼洛替尼、氟马替尼、阿思尼布。在获得 CCyR、早期分子学反应(Early molecular response, EMR)、MMR、DMR 以及减少疾病进展方面,二代 TKI 相比伊马替尼均有优势,但接受伊马替尼一线治疗患者的长期生存与二代 TKI 相似,且未被二代 TKI 超越^[13]。ASC4FIRST 随机对照研究^[18]显示阿思尼布一线治疗相较一代及二代 TKI 具有 MMR、DMR 优势,且更少的脱靶作用、不良反应导致停药的风险低,但长期数据仍有待观察。伊马替尼相关

表 1 慢性髓细胞性白血病预后评分系统

评分系统	评分计算公式	低危	中危	高危
ELTS ^[30]	$0.0025 \times (\text{年龄}/10)^3 + 0.0615 \times \text{脾脏大小} + 0.1052 \times \text{原始细胞} + 0.4104 \times (\text{PLT}/1000)^{-0.5}$	<1.5680	1.5680 ~ 2.2185	> 2.2185
TKI 治疗失败 预测模型 ^[29]	$0.1919 \times \text{性别} (\text{男性}=1, \text{女性}=0) + 1.6160 \times (\text{年龄}/100) + 0.3105 \times (\text{血红蛋白浓度}/100)^{-2} + 0.1087 \times \text{外周血中原始细胞比例} + 0.0671 \times \text{脾下缘超出范围的厘米数} + 0.5461 \times \text{Ph}^+ \text{细胞中是否存在高风险额外染色体异常} (\text{是}=1, \text{否}=0)$	<1.3115	1.3115 ~ 2.4266	>2.4266

注 PLT 单位为 $\times 10^9/\text{L}$,年龄单位为岁,脾脏大小指肋缘下厘米数,原始细胞指外周血分类百分数。TKI:酪氨酸激酶抑制剂

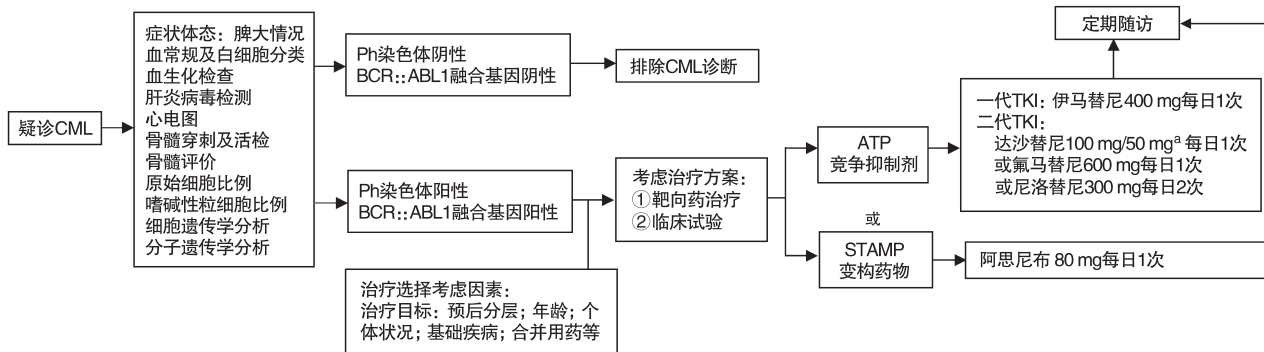
不良事件主要为体液潴留、肌肉痉挛及胃肠道毒性、肾功能损害,显著影响患者生活质量^[37]。尼洛替尼心血管事件风险在 60 岁以上患者进一步增加^[38]。达沙替尼治疗相关胸腔积液、肺动脉高压发生与剂量及患者年龄相关^[16]。氟马替尼治疗相关腹泻和丙氨酸转氨酶升高以及肾脏损害值得关注^[39-40]。ASC4FIRST 研究中位随访 16.3 个月,伊马替尼组未报告动脉栓塞性事件(Arterial occlusive events),阿思尼布组为 1%,二代 TKI 组为 2%^[18]。

参照 NCCN、ELN 指南,结合药物的可及性^[13-18, 20-23, 36, 41],本指南推荐的 CML 慢性期一线治疗药物详见图 1:一代 TKI:伊马替尼 400 mg,每日 1 次;二代 TKI(按首字母顺序排列):达沙替尼 100 或 50 mg,每日 1 次(NMPA 未批准达沙替尼在 CML 一线应用);氟马替尼 600 mg,每日 1 次;尼洛替尼 300 mg,每日 2 次;变构药物阿思尼布 80 mg,每日 1 次。TKI 治疗期间应定期监测血液学、细胞遗传学及分子学反应,定期评估患者治疗耐受性,参照里程碑反应(表 2)进行治疗反应评估,调整后续治疗策略(图 2)。

e13a3 或 e14a3 转录本约占 CML 人群的 0.36%,该转录本缺乏编码 SH3 结构域的 ABL 第二外显子^[42],导致阿思尼布耐药^[43]。

一线药物治疗第 3、6 和 12 个月时国际标准化(IS)BCR::ABL1 水平纳入里程碑反应,与 2020 年版中国指南基本保持一致,对治疗反应定义更新为良好(无需治疗更换)、警告(可能需要治疗更换)和不佳(首选治疗更换),同时对 12 个月反应不佳定义分层。

针对 12 个月时的分子学反应,MD Anderson 数据显示 TKI 治疗 2 年 BCR::ABL1^{IS} < 10% 的患者 10 年生存率 > 90%,BCR::ABL1^{IS} > 10% 的患者 10 年生存率为 80%^[44]。德国 CMLIV 研究^[45]显示 TKI 治疗 12 个月时 BCR::ABL1^{IS} > 1% 患者的 10 年生存率约为 80%,比 12 个月时 BCR::ABL1^{IS} ≤ 0.1% 的患者低 10%,12 个月时 BCR::ABL1^{IS} > 10% 的患者,其 OS 率下降至 55%,且老年患者的生存率低于年轻患者,主要死于非 CML 相关疾病,提示有合并症的 CML 患者(通常为老年人)转换具有明显不良反应的药物可能会造成更为严重的伤害。因此,针对以



注 结合治疗目标以及选择考虑因素,对于追求无治疗缓解者,需要达到快而持久的深度分子学缓解,应选择疗效更强且安全性佳的药物,如二代酪氨酸激酶抑制剂(TKI)或阿思尼布;有合并症或耐受性较差的患者,需要选择安全性佳的药物,如伊马替尼或阿思尼布。^a达沙替尼初始剂量按照说明书给予 100 mg 每日 1 次,基于达沙替尼剂量探索研究,起始剂量 50 mg 每日 1 次,可获得较好的安全性。

图 1 初诊慢性髓细胞性白血病(CML)慢性期的诊断及初始治疗流程

表 2 慢性髓细胞性白血病慢性期的治疗反应里程碑

治疗反应	基线	3 个月	6 个月	12 个月	任何时间
良好(无需转换治疗)		≤10%	≤1%	≤0.1%	≤0.1%
警告(可能需要转换治疗)	高危 ACA, ELTS 评分高危	>10%	>1% ~ 10%	>0.1% ~ 1%	>0.1% ~ 1% 丧失 ≤0.1% (MMR)
不佳(高耐药风险, 推荐转换治疗)		若证实 >10%	>10%	>1%, 1% ~ 10% ^a	丧失既往反应, 耐药性激酶区突变, 高危 ACA

注 ^a主要基于 BCR::ABL1 结果评估治疗反应里程碑;判定需要个体化,不应仅根据单一结果更换靶向治疗,应观察反应趋势和患者的个体情况;如治疗目标是长期生存,在 12 个月时 BCR::ABL1 在 >1% 但 <10%, 是可被接受的;如治疗目标是追求无治疗缓解,在 12 个月时 BCR::ABL1 在 >1% 可考虑转换治疗。ACA:额外的染色体异常。MMR:主要分子学反应。

OS 为主要目标的人群,12 个月时 BCR::ABL1 在 $>1\%$ 但 $<10\%$ 反应可被接受。12 个月内实现良好里程碑反应与后期的深度分子反应相关,更高比例患者尝试 TFR^[46-47]。

靶向药治疗 3 个月 BCR::ABL1^{IS} $>10\%$ 是否调整治疗一直存在争议,缺乏有力证据表明靶向药转换后结局更好。多数研究显示 TKI 治疗 3 个月 BCR::ABL1^{IS} $>10\%$ 患者长期生存良好^[44-45]。伊马替尼治疗 3 个月 BCR::ABL1^{IS} $>10\%$ 患者更换为达沙替尼治疗可以提高 MMR 和 MR4 获得率,但无生存获益^[48]。

CML 管理应当个体化,不建议根据 BCR::ABL1^{IS} 的单次、单一数值做出转换治疗的决策。强调在对治疗策略进行重大调整前,必须结合治疗目标、依从性、患者个体情况等解读疗效里程碑反应。未达到里程碑反应,但 BCR::ABL1^{IS} 水平稳定下降的患者,治疗转换可能是非必须的。药物中断/剂量减少(尤其是靶向药治疗初期)、依从性不足等亦可能导致治疗反应不达标,对无明确耐药患者,应积极进行宣教,提高患者的治疗依从性,结合后续治疗反应进行药物调整。能够耐受更强效药物而无明显不良反应的年轻患者、健康状况良好无合并症的老年患者、追求 TFR 患者,未达预期里程碑反应者可进行 ABL1 突变分析,考虑靶向药转换。

对治疗随访过程中未能达到治疗里程碑反应的患者,推荐进行骨髓穿刺细胞形态学和细胞遗传

学检测,明确疾病状态。

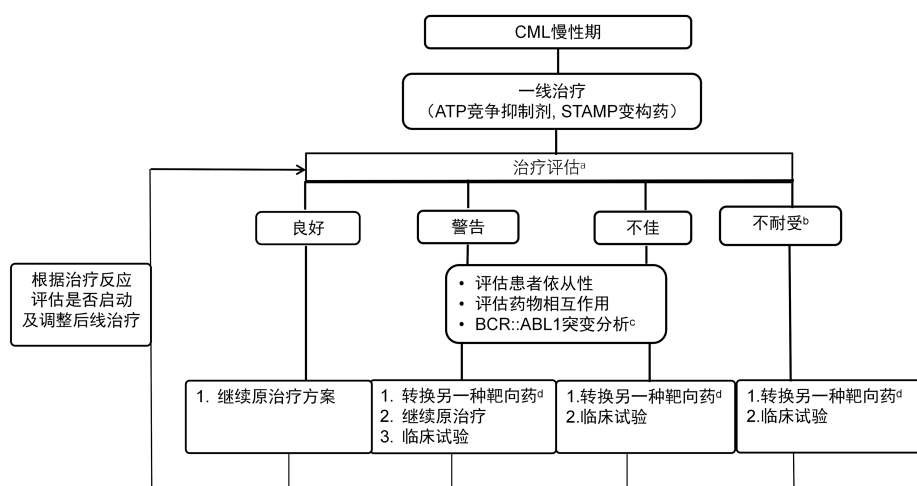
(2) 二线及以上治疗:治疗反应未达预期、药物相关不良反应成为后线药物调整的主要原因。CML 治疗过程出现无法耐受的不良反应,经过减量或者暂停用药仍无法缓解,可依照一线治疗原则选择后续治疗,换用其他获批的靶向药物。

里程碑反应未达预期患者,基于治疗目标,综合考虑患者病史、合并症、合并用药、药物不良反应、医师经验及药物可及性,并结合 ABL 激酶区突变类型评估是否需要更换治疗^[20-23,41]。①治疗警告:及时评估 ABL 激酶区突变,参照突变情况选择敏感药物;对无耐药性突变患者,在密切监测的同时,考虑治疗成本、风险及获益等,决定是否更换或者维持原治疗。②治疗反应不佳:参照 ABL 激酶区突变类型选择敏感药物,无明确可识别突变的患者,后续治疗应参考患者的年龄、治疗耐受性、合并症以及药物的不良反应等选择。

因治疗反应不佳/警告需要更换 TKI 者,二线可选更高代 TKI 或者阿思尼布,原则上选择作用更强、突变覆盖更广泛或者不同机制的 TKI,或临床试验。

三线及三线后治疗患者更具异质性,多数存在二代 TKI 耐药,优先推荐三代 TKI 奥雷巴替尼、泊那替尼或变构药物阿思尼布或临床试验^[23,40],临床应用中尚需考虑相关药物 NPMA 推荐适应证。

CML 慢性期患者后线疗效数据可参考表 3。若存在可识别的、导致靶向药治疗耐药的 BCR::ABL1



注 ^a 如果达到持续深度分子学反应(DMR),可以考虑尝试无治疗缓解(TFR),详见 TFR 章节。需注意停药后的疾病监测和管理非常重要,对既往治疗反应不佳或警告的患者,后期换用治疗后达到 TFR 的标准,可以尝试 TFR,但需谨慎。^b 不耐受(剂量减低或中断仍无法耐受):包括因不良反应或耐受性对药物做出调整,因严重或反复不良反应换用药物详见第八章。^c 基于 BCR::ABL1 突变结果的治疗选择,参照表 4。^d 既往对于某一靶向药耐药或者不耐受,不再考虑更换为该药物;对于治疗反应不佳需换药者,也不建议更换为伊马替尼

图 2 慢性髓细胞性白血病(CML)慢性期二线及以上治疗调整策略

突变时,可参照表 4 进行敏感药物选择。体外研究提示氟马替尼对 T315I、Y253F、E255K 突变耐药^[57],但缺乏大规模、长期随访数据系统性评估氟马替尼治疗过程中的突变发生情况及敏感或耐药的突变情况。多数情况下 ATP 位点的耐药突变和 STAMP 位点的耐药突变不重叠^[58],故对 ATP 竞争抑制剂耐药可换用 STAMP 变构药物阿思尼布,对阿思尼布耐药也可换用 ATP 竞争抑制剂。

对于无明确可识别突变的患者,后续靶向药治疗的选择应基于患者的年龄、治疗耐受性、合并症以及药物的不良反应来选择。

(3)其他治疗:因各种原因无法使用靶向药物治疗的患者可考虑以下治疗方案。

①干扰素为基础的方案^[37]:随着 TKI 选择多样化,药物价格更为经济,干扰素基本退出 CML 治疗。但对多种 TKI 治疗失败、不耐受且无法移植、妊娠期患者仍可考虑干扰素为基础的治疗。

②allo-HSCT:在 TKI 治疗时代,结合药物可及性等综合因素考虑,allo-HSCT 作为多种靶向药治疗反应不佳或不耐受的晚期治疗选择,应当严格掌握适应证。详见后文。

(三)进展期治疗

表 4 不同靶向药物耐药性突变^[20]

治疗药物	禁忌用药的耐药性突变
氟马替尼	T315I、Y253H/F、E255K/V
达沙替尼	T315I/A、F317L/V/I/C、V299L
尼洛替尼	T315I、Y253H/F、E255K/V、F359V/C/I
泊那替尼	无
奥雷巴替尼	无
阿思尼布	A337V/T、L340Q、A344P、A433D、G463D/S、P465S/Q、V468F、F497L、I502L/N、V506L/M、M244V、F359V/I/C、E13A3 或 E14A3 转录本

注 特异性突变体对各种酪氨酸激酶抑制剂的相对敏感性研究主要通过体外模型进行,可能与体内情况存在差异。氟马替尼耐药谱系基于临床前研究,临床耐药突变谱需更多临床数据证实。阿思尼布的突变集中在肉豆蔻酰口袋附近,与 ATP 位点的突变不重合,出现耐药突变后可考虑更换 ATP 竞争抑制剂。复合、复杂突变应优先考虑奥雷巴替尼、泊那替尼或异基因造血干细胞移植

进展期患者推荐参与临床试验和(或)接受 allo-HSCT。

初始进展患者比慢性期治疗后进展的患者预后更好。初始加速期患者按照慢性期高危治疗并随访,结合治疗反应评估 allo-HSCT 的必要性及可行性。TKI 治疗进展为加速期的患者参照 ABL 激酶区突变选择 TKI,优先选择三代 TKI,并桥接

表 3 慢性髓细胞性白血病慢性期(CML-CP)二线以上治疗的长期随访结果(%)

靶向药	组别(例数)	中位随访时间	MCyR	CCyR	MMR	MR4.5	OS 率	PFS 率
DAS 100 mg 每日 1 次 ^[49]	IM 耐药(124 例)	7 年	-	-	43	20	63	39
	IM 不耐受(43 例)		-	-	55		70	51
Flu 600 mg 每日 1 次 ^[40]	IM、DAS 或 NIL 耐药或不耐受(199 例)	11.4 个月	-	61.2	56.4	-	-	-
NIL 400 mg 每日 2 次 ^[50]	IM 耐药(226 例)	4 年	59	45	-	-	78	57
	IM 不耐受(95 例)							
Pona 45 mg 每日 1 次 ^[51]	NIL 或 DAS 耐药或不耐受(203 例)	57 个月	56	49	35	-	76(5 年)	52(5 年)
	CML-CP 伴 T315I 突变(64 例)	57 个月	72	70	58	38	66(5 年)	50(5 年)
奥雷巴替尼 40 mg 隔日 1 次 ^[52-53]	IM、DAS 和 NIL 一种及以上耐药或不耐受(127 例) ^a	34.3 个月	79	69	56	39	94(3 年)	92(3 年)
	Pona 耐药或不耐受(30 例)	48 周	-	57.7	36.7	-	-	-
	阿思尼布耐药或不耐受(17 例)	48 周	-	60	29.4	-	-	-
	CML-CP 伴 T315I 突变(77 例) ^b	34.3 个月	85.3	76	68.7	54.7	-	-
阿思尼布 80 mg 每日 1 次 ^[54]	IM、DAS、NIL、BOS 其中一种耐药或不耐受(71 例)	48 周	-	84	68.3	-	-	-
阿思尼布 40 mg 每日 2 次 ^[55]	IM、DAS、NIL、Pona、Rado 两种及以上耐药或不耐受(157 例)	2.3 年	-	39.8	37.6	10.8	94(2 年)	97(2 年)
阿思尼布 200 mg 每日 2 次 ^[56]	CML-CP 伴 T315I 突变(45 例)	2 年	-	62.2	48.9	24.4	-	-

注 MCyR:主要细胞遗传学反应;CCyR:完全细胞遗传学反应;MMR:主要分子学反应;MR4.5:分子学反应 4.5;OS:总生存;PFS:无进展生存;IM:伊马替尼;DAS:达沙替尼;NIL:尼洛替尼;Flu:氟马替尼;Pona:泊那替尼;BOS:博苏替尼;Rado:拉多替尼;-:无资料。a:包含 b 中 77 例伴 T315I 突变的患者

allo-HSCT^[20, 23, 59]。

无论初始急变还是慢性期/加速期后进展为急变的患者,建议在敏感 TKI 治疗的基础上(推荐优先选择三代 TKI),依据急变类型联合化疗(含低强度化疗),恢复至慢性期后尽快桥接 allo-HSCT。对于不适合 allo-HSCT 患者,推荐采用以 TKI 为基础的维持治疗。

三、TKI 治疗反应定义以及治疗反应的监测

CML 患者接受 TKI 治疗过程中疗效评价包括血液学、细胞遗传学以及分子学反应,及时评价治疗反应对于优化治疗具有重要且积极意义。CML 慢性期患者的血液学、细胞遗传学以及分子学反应的标准、监测评估方式以及频率参考 2020 年版中国 CML 诊断与治疗指南^[41]。分子学监测仍为主要的监测方式,但对未达良好疗效、反复发生严重血液学毒性的患者应同时进行细胞遗传学检测。

里程碑反应警告或不佳、疾病进展的患者推荐 BCR::ABL1 突变检测。Sanger 测序一直是 BCR::ABL1 突变分析的金标准,但灵敏度较低,难以检测到 <15% ~ 20% 的突变克隆。靶向二代测序(NGS)敏感性更高,能够进行克隆分析以及复合突变鉴定,有条件地区可采用经过验证并基于 cDNA 的 NGS 检测进行 BCR::ABL1 突变筛查。亦可采用灵敏的数字 PCR(ddPCR)检测常见突变^[23]。

四、TFR

1. TFR 可行性:目前全球范围进行了多项 TKI 停药试验,每项试验的入选标准略有不同,重启 TKI 治疗标准有所不同,但结果非常相似:40% ~ 50% 的患者可维持持续 TFR^[60-68]。

2. TFR 停药标准:持续 MR4.0/MR4.5 以上分子学反应超过 2 年是目前停药试验的前提条件。TKI 服药时间、反应深度及停药前 DMR 持续时间与成功停药呈正相关^[60-68]。

3. TFR 失败并启动再治疗标准:以丧失 MMR 为标准,临床操作安全、可行^[62-66]。

4. TFR 失败再治疗效果:TFR 失败患者,多数对停药前 TKI 再治疗敏感,86% ~ 100% 患者能够再次获得 MMR,80% 以上患者再次获得 DMR^[60-66]。

5. TFR 患者筛选^[23]:在满足必备条件基础上,参考最低和最佳标准,结合患者具体情况择机进行停药尝试。必备条件:

(1)首次 CML 慢性期患者(其他情况缺乏数据支持)。

(2)患者有停药意愿且沟通良好。

(3)可靠的 BCR::ABL1 定量检测方法,灵敏度至少达到 MR4.5,且结果反馈迅速。

(4)若为非典型转录本,需在具备高标准定量检测能力的实验室进行监测。

(5)患者同意停药后接受更频繁的监测。

最低标准:

(1)一线治疗患者;或因不耐受、对 TKI 敏感的突变换用二线药物患者。

(2)典型的 e13a2 或 e14a2 型 BCR::ABL1 转录本。

(3)若为非典型转录本,需在具备高标准定量检测能力的实验室进行监测。

(4)TKI 治疗持续时间 > 5 年(二代 TKI 需 > 4 年)。

(5)深度分子学反应(DMR,即 MR4.0 或更好)持续时间 > 2 年。

最佳标准:

(1)TKI 治疗持续时间 > 5 年。

(2)若为 MR4.0,DMR 持续时间 > 3 年。

(3)若为 MR4.5,DMR 持续时间 > 2 年。

6. 停药后随访监测:部分患者出现 TKI 停药综合征,表现为停药后肌肉骨骼疼痛和(或)瘙痒出现或加重,持续数月后可缓解,部分患者需要服用止痛药物对症治疗缓解症状。

多数停药复发发生于停药后 6 个月内,部分患者晚期复发。停药 6 个月内、6 ~ 24 个月和 24 个月后复发患者占比分别为 69%、14% 和 17%^[68-69]。尽管 TFR 后疾病进展至急变期极为罕见(见下文),但其后果严重,且无法预测。因此停药后需要终身规律的监测,及时发现复发,丧失 MMR 患者需立即重启 TKI 治疗。停药后监测如下:

(1)停药后:前 6 个月:每 1 ~ 2 个月进行 1 次分子学监测。第 7 ~ 12 个月:每 2 个月监测 1 次。之后(无限期):对于持续保持 MMR 的患者,每 3 个月监测 1 次。

(2)若患者失去 MMR,应尽快恢复 TKI 治疗,每月进行分子学监测,直至再次获得 MMR;之后每 3 个月监测 1 次。重新启动 TKI 治疗后 3 个月内未恢复 MMR,应进行 BCR::ABL1 激酶结构域突变检测。

7. 停药后疾病进展:TFR 后疾病进展罕见且无法预期。文献报道 TFR 期间急变多数在 TKI 停药后至少 12 个月发生,最长间隔为 67 个月,且 TFR 急变的发生率低于 0.1%^[70-71]。需要注意部分真实世界中停药后急变未报道,可能低估了 TFR 后急变情况。

五、靶向药的剂量优化

尽管 CML 患者的结局已得到改善,但在提高 TFR、减少长期不良事件、改善生活质量等方面仍有待提升。患者管理重点包括预防和(或)减轻不良反应,提高生活质量。在结合疗效和安全性基础上进行主动性剂量调整,而非仅仅是不良事件驱动的被动降低剂量成为靶向药治疗最佳管理一部分。

1. 低剂量初始治疗:目前对于起始剂量的优化的前瞻性研究数据不足,仅有少量回顾性研究,因此 TKI 的起始剂量建议使用标准剂量。对于年轻患者、能耐受标准剂量 TKI、肿瘤高负荷、强烈希望停药及高危 CML 慢性期的患者,开始使用标准剂量可能是最佳策略。对部分 TKI 初始剂量探索的研究主要包括达沙替尼、泊那替尼和奥雷巴替尼。

(1)达沙替尼:对于 CML 慢性期患者推荐达沙替尼起始剂量每日 100 mg。对于低危或中危 CML 慢性期患者,一线达沙替尼每日 50 mg 与每日 100 mg 具有相似的疗效^[72]。间歇性给药或剂量减少至每日 50 mg 对于伊马替尼耐药/不耐受的 CML 慢性期患者二线及后续治疗有效^[73-76]。因此,对于临床上每日 100 mg 达沙替尼有显著不耐受的患者,应考虑使用 50 mg(老年患者可在密切监测下使用 20 mg),以避免发生导致达沙替尼停药的严重不良事件。但低剂量达沙替尼目前缺乏前瞻性随机研究数据,在 ELTS 高危患者中的数据有限,需权衡获益和风险调整剂量。

(2)泊那替尼:泊那替尼的推荐起始剂量每日 45 mg,前瞻性 OPTIC 试验数据支持对于伴有 T315I 突变的患者每日 45 mg 泊那替尼开始治疗,达到 BCR::ABL1^{IS} ≤1% 后减少至每日 15 mg 维持^[77]。回顾性研究显示每日 15 mg 具有较低的不良事件发生率,且对疗效无影响^[78]。

(3)奥雷巴替尼:奥雷巴替尼推荐起始剂量 40mg 隔日 1 次,中国多中心回顾性研究在对其他 TKI 耐药 CML 慢性期患者中对比 30 mg 和 40 mg 起始治疗的疗效和安全性^[79]。采用倾向性评分匹配矫正两组不平衡的基线特征,两组细胞遗传学反应、分子学反应及生存结果相当,且 30 mg 隔日 1 次的耐受性更好,持续治疗比例更高。

2. 获得疗效后 TKI 剂量降低或间歇给药:部分研究结果显示,无既往 TKI 耐药、接受 TKI 治疗 ≥2 年且维持 MMR 及以上反应患者,TKI 剂量递减安全可行^[80-82]。

六、allo-HSCT 在 CML 中的应用

TKI 问世后,CML 患者接受 allo-HSCT 的比例

大幅下降,allo-HSCT 不再是 CML 慢性期患者的一线治疗选择,但依然是 CML 根治性手段,尤其对 TKI 耐药以及进展期患者。推荐考虑 allo-HSCT 人群包括:① ≥三代 TKI 和变构药物阿思尼布治疗失败的慢性期患者;② 对多种 TKI 不耐受的慢性期患者;③ TKI 治疗期间疾病进展的患者;④ 初始加速期但对一线 TKI 治疗的应答丧失且无可替代敏感药物的患者;⑤ 急变期的患者;⑥ TKI 治疗下,Ph 染色体阴性但出现-5/5q-、-7/7q-异常的患者。

近期欧洲多中心 904 例 CML 患者移植的数据显示,首次慢性期、KPS 评分 >80 分具有更高的移植后 OS 率和无进展生存率^[83]。既往大量研究显示处于第二次慢性期的患者移植后的生存结局明显优于 CML 加速期或 CML 急变期患者^[20]。因此,进展期患者回到慢性期后应尽快移植,急变的高危人群避免“错过”慢性期窗口期。

既往研究显示 allo-HSCT 后 6 ~ 12 个月转录本持续阳性的患者复发率远高于移植后 18 个月检测阳性的患者,因此移植后应常规进行残留病的监测。allo-HSCT 后疾病评价包括血液学、骨髓细胞及染色体核型分析或者 FISH、分子学分析。① 达到 CCyR 且分子学检测结果为阴性患者:进行骨髓和(或)外周血 PCR 监测,每 3 个月 1 次,连续 2 年,随后每 6 个月 1 次,连续 3 年。② 获得 CCyR 但分子学检测阳性患者:检测是否存在 ABL 激酶突变,挑选靶向药物治疗;或调整免疫抑制剂、供者淋巴细胞输注、干扰素、高三尖杉酯碱等治疗;或参加临床试验。③ 未获得 CCyR 或复发的患者:停止免疫抑制治疗并监测,按照前述分子学监测阳性患者处理;或考虑二次移植。

CML 患者移植后 TKI 预防性治疗减少复发,但预防治疗时长无确定结论^[23],通常至少 2 年。

七、靶向药治疗期间的妊娠管理

动物实验数据显示,伊马替尼、氟马替尼、尼洛替尼、达沙替尼、奥雷巴替尼、泊那替尼和阿思尼布具有生殖毒性,而无遗传毒性。现有的临床资料显示,TKI 治疗可能一过性影响雄性激素,但对男性患者生育能力无显著影响,男性 CML 患者服用 TKI 期间配偶受孕所生子女无明显增加先天畸形的风险,女性配偶的流产率亦无明显增加。女性患者妊娠情况较复杂,妊娠期间服用 TKI 增加流产率和致畸风险。女性患者服用 TKI 期间意外妊娠者绝大部分在发现怀孕后停药,多数妊娠结果良好,但大宗病例的报道显示,有近 10% 的畸胎率^[84-87]。伊马替尼

可以通过血胎盘屏障,并分泌入乳汁;尼洛替尼较少通过血胎盘屏障,也可分泌入乳汁。羟基脲等细胞毒性药物具有潜在的致畸作用。分子量较大、不易透过血胎盘屏障的干扰素 α 已被较多文献确认为各期妊娠患者的安全选择^[88]。

1. 计划妊娠:

(1)男性患者一般建议无需停用TKI治疗,但相关经验有限。也可在开始TKI治疗前进行精子冷冻保存,但目前缺乏未经治疗的CML患者精子质量的数据。

(2)女性患者不建议在TKI治疗期间计划妊娠,育龄期女性开始TKI治疗前可考虑进行卵子冻存。由于流产率增高和胎儿畸形的可能,女性在备孕及妊娠期间应停止TKI的治疗。因此女性患者未获MMR者应避免计划妊娠。分娩后可恢复TKI治疗,TKI治疗期间避免哺乳。考虑到药物对胎儿器官形成的影响,结合部分意外妊娠结局数据,女性患者可持续使用TKI直至首次妊娠试验阳性(距末次月经约4周,即妊娠4周)后停用TKI,最大限度地减少关键孕早期胎儿的TKI暴露^[89]。

2. 意外妊娠及妊娠期间疾病的监测^[20, 23]:由于致畸风险,应避免在妊娠期(尤其是妊娠前3个月)使用TKI治疗。

(1)妊娠期间确诊CML的患者:处于加速期或急变期的患者,建议立即终止妊娠,并立即开始TKI和(或)化疗。对于慢性期的患者,尽可能避免应用TKI、羟基脲和白消安等具有致畸可能的药物,可定期采用血细胞分离术和(或)干扰素维持血液学相对稳定;当白细胞分离术不能满意地控制血小板计数时,可予以阿司匹林或低分子肝素抗凝;若上述方法不耐受或不能满意控制血细胞,妊娠16周后可短期启用伊马替尼400 mg/d,伊马替尼耐药或不耐受可考虑尼洛替尼400~600 mg/d。

(2)TKI治疗中女性患者妊娠的处理:在充分知情下,选择保留胎儿应立即中断TKI治疗,严密监测疾病状况,治疗参考上述原则。产后依照疾病状态明确何时重启TKI治疗。TKI再治疗后避免哺乳。

八、靶向药物不良反应的管理

绝大多数患者需要长期服用TKI,患者管理的很大一部分重点在于预防和(或)减轻毒性反应,同时提高生活质量。不良事件可能由既往合并症、与其他药物的相互作用,或单纯的衰老过程引起。治疗中应参照药物说明书、治疗反应、2020年版中国CML诊断与治疗指南的不良反应处理章节^[41]进行

药物调整及对症支持治疗。

所有靶向药物都可能引起血液学不良反应,如中性粒细胞减少症、血小板减少症和贫血,30%~80%的患者会受到影响,在治疗的前2个月或血细胞计数恢复正常之前,需要每1~2周监测1次全血细胞计数。减量或者暂停TKI通常可缓解血液学不良反应。如果反复出现和(或)长时间的3~4级毒性,减量后仍无法耐受应考虑换用其他靶向药物治疗。

不同靶向药物的非血液学不良反应特征用于指导初始及后线治疗选择。建议更换药物的相对特异性不良反应包括:剂量减少后仍复发胸腔积液或肺动脉高压(常见于达沙替尼);复发性或严重胰腺炎(尼洛替尼相对多见,泊那替尼、阿思尼布及其他药物临床研究中亦有脂肪酶增高);心血管事件(泊那替尼、奥雷巴替尼和尼洛替尼更常见);器官免疫介导的炎症(肺炎、心肌炎、肾炎,目前靶向药均可能导致)。伊马替尼与肾脏不良事件相关,换用达沙替尼或尼洛替尼可显著改善肾功能。达沙替尼相关的肾脏事件多为肾病综合征,换用伊马替尼可缓解^[90]。氟马替尼治疗后部分患者出现肌酐水平增高,应密切监测及时调整治疗策略,避免肾功能损伤加重^[39-40]。出现以上非血液学不良事件,进行监测并积极支持性干预,如在减量和暂停用药后仍无法解决,可考虑更换另一种靶向药物,但注意避开既往已经使用过但耐药或者不耐受的靶向药物。

(执笔:刘兵城)

参与指南讨论的专家(讨论专家排名不分先后,按照所在医院拼音首字母排序):安徽省立医院(孙自敏、朱小玉);北京大学人民医院血液病研究所(黄晓军、江倩);福建医科大学附属协和医院(王少元);甘肃省人民医院(张启科);广东省人民医院(杜欣);广西医科大学附属第一医院(刘振芳);贵州医科大学附属医院(王季石);哈尔滨血液肿瘤研究所(马军);河北医科大学第二医院(罗建民);河南省肿瘤医院(宋永平、张葵莉);华中科技大学同济医学院附属协和医院(胡豫、黎纬明);华中科技大学同济医学院附属同济医院(张义成);吉林大学第一医院(高素君);江苏省人民医院(朱雨);解放军总医院(刘代红);空军军医大学附属唐都医院(刘利);昆明医科大学第一附属医院(史明霞);陆军军医大学附属新桥医院(张曦);南昌大学第一附属医院(李菲);南方医科大学南方医院(刘启发、刘晓力);宁夏医科大学总医院(崔丽娟);内蒙古医科大学附属医院(高大);山东大学齐鲁医院(侯明、纪春岩);山西医科大学第二医院(杨林花);上海交通大学医学院附属第一人民医院(宋献民);上海交通大学医学院附属瑞金医院(沈志祥、李军民、周励);深圳市第二人民医院(杜新);四川大学华西医院(牛挺);苏州大学附属第一医院(吴德沛、陈苏宁);西北大学附属医院(陈协群);新疆医科大学第一附属医院(江明);浙江大学医学院附属第一医院(金洁、黄

河);中国医学科学院北京协和医院(周道斌、段明辉);中国医学科学院血液病医院(王建祥、魏辉、刘兵城);中国医科大学附属第一医院(颜晓菁);中国医科大学盛京医院(刘卓刚);中南大学湘雅第二医院(徐雅婧);中山大学附属第一医院(李娟)

参考文献

- [1] National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Chronic Myelogenous Leukemia, V.2.2008 [DB/OL]. NCCN Web Site. 8-28-2007. [2007-10-25] http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#cm.
- [2] 全国白血病与再生障碍性贫血流行病学调查协作组. 全国白血病发病情况调查[J]. 中国医学科学院学报, 1992, 14(1):12-18.
National Collaborative Group for Epidemiological Survey of Leukemia and Aplastic Anemia. Epidemiological survey of leukemia incidence in China [J]. Acta Academiae Medicinae Sinicae, 1992, 14(1): 12-18.
- [3] 贺其图, 时风桐, 袁祖正. 包头市白血病流行病学调查[J]. 内蒙古医学杂志, 1993(2): 3-5.
He QT, Shi FT, Yuan ZZ. Epidemiological survey of leukemia in Baotou City [J]. Inner Mongolia Medical Journal, 1993(2): 3-5.
- [4] 张新友, 张大龙, 孙璇, 等. 深圳特区白血病与再生障碍性贫血的流行病学调查[J]. 中华血液学杂志, 2001, 22(7): 347. DOI: 10.3760/j.issn:0253-2727.2001.07.011.
Zhang XY, Zhang DL, Sun X, et al. Epidemiological survey of leukemia and aplastic anemia in Shenzhen Special Zone [J]. Chin J Hematol, 2001, 22(7): 347. DOI: 10.3760/j.issn:0253-2727.2001.07.011.
- [5] 胡进林, 冒镇, 董德平, 等. 海安县 15 年白血病流行病学调查[J]. 中国交通医学杂志, 2004, 18(1):114-115. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2440.2004.01.077.
Hu JL, Mao Z, Dong DP, et al. Epidemiological survey of leukemia in Haian County over 15 years [J]. Chinese Journal of Traffic Medicine, 2004, 18(1): 114-115. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2440.2004.01.077.
- [6] 唐正贤, 孙秋云, 张金桃, 等. 上海市金山县 11 年白血病流行病学调查[J]. 中华血液学杂志, 1994, 15(8):430. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.1994.08.121.
Tang ZX, Sun QY, Zhang JT, et al. Epidemiological survey of leukemia in Jinshan County, Shanghai over 11 years [J]. Chin J Hematol, 1994, 15(8): 430. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.1994.08.121.
- [7] Hoffmann VS, Lindorfer D, Thaler J, et al. Incidence of CML in Europe—a Comparison of 19 European Countries with US SEER Data [J]. Blood, 2014, 124(21): 3145. DOI: 10.1182/blood.V124.21.3145.3145.
- [8] Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975 – 2009 (Vintage 2009 Populations), National Cancer Institute. https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2009_pops09/.
- [9] Mu Q, Ma Q, Wang Y, et al. Cytogenetic profile of 1,863 Ph/BCR-ABL-positive chronic myelogenous leukemia patients from the Chinese population [J]. Ann Hematol, 2012, 91(7): 1065-1072. DOI: 10.1007/s00277-012-1421-6.
- [10] Wang AH, Wang YY, Yao Y, et al. Summary of 615 patients of chronic myeloid leukemia in Shanghai from 2001 to 2006 [J]. J Exp Clin Cancer Res, 2010, 29(1):20. DOI: 10.1186/1756-9966-29-20.
- [11] 王建祥, 黄晓军, 吴德沛, 等. 中国 15 家医院慢性粒细胞白血病发病状况及目前诊断治疗模式调查分析[J]. 中华血液学杂志, 2009, 30(11): 721-725. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2009.11.001
Wang JX, Huang XJ, Wu DP, et al. Investigation and analysis of incidence and current diagnostic and treatment patterns of chronic myeloid leukemia in 15 hospitals in China [J]. Chin J Hematol, 2009, 30(11): 721-725. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2009.11.001.
- [12] American Cancer Society. Key Statistics for Chronic Myeloid Leukemia (CML) [EB/OL] [2025-06-16]. <https://www.cancer.org/cancer/types/chronic-myeloid-leukemia/about/statistics.html>.
- [13] Hochhaus A, Larson RA, Guilhot F, et al. Long-Term Outcomes of Imatinib Treatment for Chronic Myeloid Leukemia [J]. N Engl J Med, 2017, 376(10): 917-927. DOI: 10.1056/NEJMoa1609324.
- [14] Larson RA, Hochhaus A, Hughes TP, et al. Nilotinib vs imatinib in patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia in chronic phase: ENESTnd 3-year follow-up [J]. Leukemia, 2012, 26(10):2197-2203. DOI: 10.1038/leu.2012.134.
- [15] Wang J, Shen ZX, Saglio G, et al. Phase 3 study of nilotinib vs imatinib in Chinese patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase: ENESTchina [J]. Blood, 2015, 125(18):2771-2778. DOI: 10.1182/blood-2014-09-601674.
- [16] Cortes JE, Saglio G, Kantarjian HM, et al. Final 5-Year Study Results of DASISION: The Dasatinib Versus Imatinib Study in Treatment-Naïve Chronic Myeloid Leukemia Patients Trial [J]. J Clin Oncol, 2016, 34(20): 2333-2340. DOI: 10.1200/JCO.2015.64.8899.
- [17] Zhang L, Meng L, Liu B, et al. Flumatinib versus Imatinib for Newly Diagnosed Chronic Phase Chronic Myeloid Leukemia: A Phase III, Randomized, Open-label, Multi-center FESnd Study [J]. Clin Cancer Res, 2021, 27(1):70-77. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-20-1600.
- [18] Hochhaus A, Wang J, Kim DW, et al. Asciminib in Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia [J]. N Engl J Med, 2024, 391(10): 885-898. DOI: 10.1056/NEJMoa2400858.
- [19] Hughes TP, Ross DM. Moving treatment-free remission into mainstream clinical practice in CML [J]. Blood, 2016, 128(1): 17-23. DOI: 10.1182/blood-2016-01-694265.
- [20] National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Chronic Myeloid Leukemia (V3.2025).
- [21] Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, et al. European Leukemi-

- aNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013 [J]. *Blood*, 2013, 122 (6): 872-884. DOI: 10.1182/blood-2013-05-501569.
- [22] Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia [J]. *Leukemia*, 2020, 34 (4): 966-984. DOI: 10.1038/s41375-020-0776-2.
- [23] Apperley JF, Milojkovic D, Cross N, et al. 2025 European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia [J]. *Leukemia*, 2025, 39 (8): 1797-1813. DOI: 10.1038/s41375-025-02664-w.
- [24] Faderl S, Talpaz M, Estrov Z, et al. The biology of chronic myeloid leukemia [J]. *N Engl J Med*, 1999, 341 (3): 164-172. DOI: 10.1056/NEJM199907153410306.
- [25] Baccarani M, Castagnetti F, Gugliotta G, et al. The proportion of different BCR-ABL1 transcript types in chronic myeloid leukemia. An international overview [J]. *Leukemia*, 2019, 33 (5): 1173-1183. DOI: 10.1038/s41375-018-0341-4.
- [26] Goldman L, Schafer AI. *Goldman-Cecil Medicine* [DB/OL]. 27th ed. Philadelphia: Elsevier, 2024.
- [27] Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data [J]. *Blood*, 2022, 140(11):1200-1228. DOI: 10.1182/blood.2022015850.
- [28] Lauseker M, Hoffmann VS, Pfirrmann M. Prognostic scoring systems in chronic myeloid leukaemia [J]. *Leukemia*, 2025, 39 (5):1046-1052. DOI: 10.1038/s41375-025-02606-6.
- [29] Zhang X, Liu B, Huang J, et al. A predictive model for therapy failure in patients with chronic myeloid leukemia receiving tyrosine kinase inhibitor therapy [J]. *Blood*, 2024, 144 (18): 1951-1961. DOI: 10.1182/blood.2024024761.
- [30] Pfirrmann M, Baccarani M, Saussele S, et al. Prognosis of long-term survival considering disease-specific death in patients with chronic myeloid leukemia [J]. *Leukemia*, 2016, 30 (1): 48-56. DOI: 10.1038/leu.2015.261.
- [31] Gong Z, Medeiros LJ, Cortes JE, et al. Cytogenetics-based risk prediction of blastic transformation of chronic myeloid leukemia in the era of TKI therapy [J]. *Blood Adv*, 2017, 1 (26): 2541-2552. DOI: 10.1182/bloodadvances.2017011858.
- [32] Branford S, Kim D, Apperley JF, et al. Laying the foundation for genomically-based risk assessment in chronic myeloid leukemia [J]. *Leukemia*, 2019, 33 (8): 1835-1850. DOI: 10.1038/s41375-019-0512-y.
- [33] Bidikian A, Kantarjian H, Jabbour E, et al. Prognostic impact of ASXL1 mutations in chronic phase chronic myeloid leukemia [J]. *Blood Cancer J*, 2022, 12 (10): 144. DOI: 10.1038/s41408-022-00742-1.
- [34] Schönfeld L, Rinke J, Hinze A, et al. ASXL1 mutations predict inferior molecular response to nilotinib treatment in chronic myeloid leukemia [J]. *Leukemia*, 2022, 36(9): 2242-2249. DOI: 10.1038/s41375-022-01648-4.
- [35] Shanmuganathan N, Wadham C, Yeung DT, et al. Strong association between cancer gene variants at diagnosis, especially ASXL1, and emergence of kinase domain mutation-driven resistance in CML patients despite frontline treatment with more potent BCR::ABL1 inhibitors [J]. *Blood*, 2024, 44 (Suppl1):991. DOI:10.1182/blood-2024-199899.
- [36] 中华医学会血液学分会. 中国慢性髓性白血病诊断与治疗指南 (2016 年版) [J]. *中华血液学杂志*, 2016, 37(8):633- 639. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.08.001. Chinese Society of Hematology, Chinese Medical Association. The guidelines for diagnosis and treatment of chronic myelogenous leukemia in China (2016 edition) [J]. *Chin J Hematol*, 2016, 37 (8): 633- 639. DOI: 10.3760/cma. j. issn. 0253-2727.2016.08.001.
- [37] O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia [J]. *N Engl J Med*, 2003, 348(11):994-1004. DOI: 10.1056/NEJMoa022457.
- [38] Kantarjian HM, Hughes TP, Larson RA, et al. Long-term outcomes with frontline nilotinib versus imatinib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase: ENESTnd 10-year analysis [J]. *Leukemia*, 2021, 35 (2): 440-453. DOI: 10.1038/s41375-020-01111-2.
- [39] Lei Y, Zhao X, Qiao C, et al. Real-world comparison of flumatinib and nilotinib as first-line therapy for patients with chronic phase chronic myeloid leukemia: a multicenter retrospective study [J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2025, 17:17588359251335905. DOI: 10.1177/17588359251335905.
- [40] Yang Y, Liu Y, Sun H, et al. Safety and efficacy of flumatinib as later-line therapy in patients with chronic myeloid leukemia [J]. *Haematologica*, 2024, 109 (12): 3965-3974. DOI: 10.3324/haematol.2023.284892.
- [41] 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): 353-358. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.05.001. Chinese Society of Hematology, Chinese Medical Association. The guidelines for diagnosis and treatment of chronic myelogenous leukemia in China (2020 edition) [J]. *Chin J Hematol*, 2020, 41 (5): 353-358. DOI: 10.3760/cma. j. issn. 0253-2727.2020.05.001.
- [42] Qin YZ, Jiang Q, Jiang H, et al. Prevalence and outcomes of uncommon BCR-ABL1 fusion transcripts in patients with chronic myeloid leukaemia: data from a single centre [J]. *Br J Haematol*, 2018, 182(5): 693-700. DOI: 10.1111/bjh.15453.
- [43] Leyte-Vidal A, DeFilippis R, Outhwaite IR, et al. Absence of ABL1 exon 2-encoded SH3 residues in BCR::ABL1 destabilizes the autoinhibited kinase conformation and confers resistance to asciminib [J]. *Leukemia*, 2024, 38 (9): 2046-2050. DOI: 10.1038/s41375-024-02353-0.
- [44] Bidikian A, Jabbour E, Issa GC, et al. Chronic myeloid leukemia without major molecular response after 2 years of treatment with tyrosine kinase inhibitor [J]. *Am J Hematol*, 2023, 98(4): 639-644. DOI: 10.1002/ajh.26836.

- [45] Lauseker M, Hehlmann R, Hochhaus A, et al. Survival with chronic myeloid leukaemia after failing milestones [J]. *Leukemia*, 2023, 37 (11): 2231-2236. DOI: 10.1038/s41375-023-02028-2.
- [46] Breccia M, Cucci R, Marsili G, et al. Deep Molecular Response Rate in Chronic Phase Chronic Myeloid Leukemia: Eligibility to Discontinuation Related to Time to Response and Different Frontline TKI in the Experience of the Gimema Labnet CML National Network [J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2025, 25 (1): e34-e39. DOI: 10.1016/j.clml.2024.08.009.
- [47] Kohlbrenner K, Galuschek N, Fabarius A, et al. ELN Treatment Milestones in Chronic Myeloid Leukemia Are Prognostic for Achieving Deep Molecular Response and Treatment-Free Remission in Routine Care: Results of the German CML Registry [J]. *Blood*, 2023, 142: 4539. DOI: 10.1182/blood-2023-180730.
- [48] Cortes JE, Jiang Q, Wang J, et al. Treatment of chronic-phase chronic myeloid leukemia in patients randomized to dasatinib or imatinib after suboptimal responses to 3 months of imatinib therapy: final 5-year results from DASCERN [J]. *Haematologica*, 2024, 109 (10): 3251-3260. DOI: 10.3324/haematol.2023.283428.
- [49] Shah NP, Rousselot P, Schiffer C, et al. Dasatinib in imatinib-resistant or -intolerant chronic-phase, chronic myeloid leukemia patients: 7-year follow-up of study CA180-034 [J]. *Am J Hematol*, 2016, 91(9): 869-874. DOI: 10.1002/ajh.24423.
- [50] Giles FJ, le Coutre PD, Pinilla-Ibarz J, et al. Nilotinib in imatinib-resistant or imatinib-intolerant patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase: 48-month follow-up results of a phase II study [J]. *Leukemia*, 2013, 27 (1): 107-112. DOI: 10.1038/leu.2012.181.
- [51] Cortes JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J, et al. Ponatinib efficacy and safety in Philadelphia chromosome-positive leukemia: final 5-year results of the phase 2 PACE trial [J]. *Blood*, 2018, 132(4): 393-404. DOI: 10.1182/blood-2016-09-739086.
- [52] Jiang Q, Li Z, Qin Y, et al. 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 [J]. *J Hematol Oncol*, 2022, 15 (1): 113. DOI: 10.1186/s13045-022-01334-z.
- [53] Jabbour E, Oehler VG, Koller PB, et al. Olverembatinib After Failure of Tyrosine Kinase Inhibitors, Including Ponatinib or Asciminib: A Phase 1b Randomized Clinical Trial [J]. *JAMA Oncol*, 2025, 11(1): 28-35. DOI: 10.1001/jamaoncol.2024.5157.
- [54] Atallah E L, Levy M Y, Koller P B, et al. Efficacy and Safety of Asciminib in Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase (CML-CP): Interim Results from the Phase 2 ASC2 ESCALATE Trial in the Cohort of Patients (Pts) after 1 Prior Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI) [J]. *Blood*, 2024, 144: 479. DOI: 10.1182/blood-2024-200717.
- [55] Hochhaus A, Réa D, Boquimpani C, et al. Asciminib vs bosutinib in chronic-phase chronic myeloid leukemia previously treated with at least two tyrosine kinase inhibitors: longer-term follow-up of ASCEMBL [J]. *Leukemia*, 2023, 37 (3): 617-626. DOI: 10.1038/s41375-023-01829-9.
- [56] Cortes JE, Sasaki K, Kim DW, et al. Asciminib monotherapy in patients with chronic-phase chronic myeloid leukemia with the T315I mutation after ≥ 1 prior tyrosine kinase inhibitor: 2-year follow-up results [J]. *Leukemia*, 2024, 38 (7): 1522-1533. DOI: 10.1038/s41375-024-02278-8.
- [57] Luo H, Quan H, Xie C, et al. HH-GV-678, a novel selective inhibitor of Bcr-Abl, outperforms imatinib and effectively overrides imatinib resistance [J]. *Leukemia*, 2010, 24(10): 1807-1809. DOI: 10.1038/leu.2010.169.
- [58] Réa D, Hughes TP. Development of asciminib, a novel allosteric inhibitor of BCR-ABL1 [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2022, 171: 103580. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2022.103580.
- [59] Jabbour E, Kantarjian H. Chronic Myeloid Leukemia: A Review [J]. *JAMA*, 2025, 333 (18): 1618-1629. DOI: 10.1001/jama.2025.0220.
- [60] Mahon FX, Réa D, Guilhot J, et al. Discontinuation of imatinib in patients with chronic myeloid leukaemia who have maintained complete molecular remission for at least 2 years: the prospective, multicentre Stop Imatinib (STIM) trial [J]. *Lancet Oncol*, 2010, 11 (11): 1029-1035. DOI: 10.1016/S1470-2045 (10) 70233-3.
- [61] Etienne G, Guilhot J, Rea D, et al. Long-Term Follow-Up of the French Stop Imatinib (STIM1) Study in Patients With Chronic Myeloid Leukemia [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35 (3): 298-305. DOI: 10.1200/JCO.2016.68.2914.
- [62] Rousselot P, Charbonnier A, Cony-Makhoul P, et al. Loss of major molecular response as a trigger for restarting tyrosine kinase inhibitor therapy in patients with chronic-phase chronic myelogenous leukemia who have stopped imatinib after durable undetectable disease [J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32 (5): 424-430. DOI: 10.1200/JCO.2012.48.5797.
- [63] Rea D, Nicolini FE, Tulliez M, et al. Discontinuation of dasatinib or nilotinib in chronic myeloid leukemia: interim analysis of the STOP 2G-TKI study [J]. *Blood*, 2017, 129 (7): 846-854. DOI: 10.1182/blood-2016-09-742205.
- [64] Ross DM, Masszi T, Gómez Casares MT, et al. Durable treatment-free remission in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase following frontline nilotinib: 96-week update of the ENESTfreedom study [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2018, 144(5): 945-954. DOI: 10.1007/s00432-018-2604-x.
- [65] Saussele S, Richter J, Guilhot J, et al. Discontinuation of tyrosine kinase inhibitor therapy in chronic myeloid leukaemia (EURO-SKI): a prespecified interim analysis of a prospective, multicentre, non-randomised, trial [J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19 (6): 747-757. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30192-X.
- [66] 朱晓健, 游泳, 段明辉, 等. 慢性髓性白血病患者酪氨酸激酶抑制剂自动停药的多中心回顾性研究 [J]. *中华血液学杂志*, 2018, 39 (12): 994-997. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2018.12.005.

Zhu XJ, You Y, Duan MH, et al. Tyrosine kinase inhibitors discontinuation for chronic myeloid leukemia: a multicenter retro-

- spective analysis in China[J]. Chin J Hematol, 2018, 39(12): 994-997. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2018.12.005.
- [67] Ross DM, Branford S, Seymour JF, et al. Safety and efficacy of imatinib cessation for CML patients with stable undetectable minimal residual disease: results from the TWISTER study[J]. Blood, 2013, 122(4): 515-522. DOI: 10.1182/blood-2013-02-483750.
- [68] Mahon FX, Pfirrmann M, Dulucq S, et al. European Stop Tyrosine Kinase Inhibitor Trial (EURO-SKI) in Chronic Myeloid Leukemia: Final Analysis and Novel Prognostic Factors for Treatment-Free Remission [J]. J Clin Oncol, 2024, 42(16): 1875-1880. DOI: 10.1200/JCO.23.01647.
- [69] Dulucq S, Nicolini FE, Rea D, et al. Kinetics of early and late molecular recurrences after first-line imatinib cessation in chronic myeloid leukemia: updated results from the STIM2 trial [J]. Haematologica, 2022, 107(12): 2859-2869. DOI: 10.3324/haematol.2022.280811.
- [70] Liang Q, Liu Z, Wu Y, et al. Sudden Blast Crisis in a Chronic Myeloid Leukemia Patient in Treatment-Free Remission: A Case Report and Literature Review[J]. Acta Haematol, 2025, 148(4): 371-379. DOI: 10.1159/000542153.
- [71] Dulucq S, Hayette S, Cayuela JM, et al. Onset of blast crisis in chronic myeloid leukemia patients in treatment-free remission [J]. Haematologica, 2022, 107(12): 2944-2949. DOI: 10.3324/haematol.2022.280740.
- [72] Jabbour E, Sasaki K, Haddad FG, et al. Low-dose dasatinib 50 mg/day versus standard-dose dasatinib 100 mg/day as frontline therapy in chronic myeloid leukemia in chronic phase: A propensity score analysis[J]. Am J Hematol, 2022, 97(11): 1413-1418. DOI: 10.1002/ajh.26689.
- [73] Itamura H, Kubota Y, Shindo T, et al. Elderly Patients With Chronic Myeloid Leukemia Benefit From a Dasatinib Dose as Low as 20 mg [J]. Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2017, 17(6): 370-374. DOI: 10.1016/j.clml.2017.02.023.
- [74] Murai K, Ureshino H, Kumagai T, et al. Low-dose dasatinib in older patients with chronic myeloid leukaemia in chronic phase (DAVLEC): a single-arm, multicentre, phase 2 trial[J]. Lancet Haematol, 2021, 8(12): e902-e911. DOI: 10.1016/S2352-3026(21)00333-1.
- [75] Visani G, Breccia M, Gozzini A, et al. Dasatinib, even at low doses, is an effective second-line therapy for chronic myeloid leukemia patients resistant or intolerant to imatinib. Results from a real life-based Italian multicenter retrospective study on 114 patients [J]. Am J Hematol, 2010, 85(12): 960-963. DOI: 10.1002/ajh.21871.
- [76] La Rosée P, Martiat P, Leitner A, et al. Improved tolerability by a modified intermittent treatment schedule of dasatinib for patients with chronic myeloid leukemia resistant or intolerant to imatinib [J]. Ann Hematol, 2013, 92(10): 1345-1350. DOI: 10.1007/s00277-013-1769-2.
- [77] Cortes J, Apperley J, Lomaia E, et al. Ponatinib dose-ranging study in chronic-phase chronic myeloid leukemia: a randomized, open-label phase 2 clinical trial[J]. Blood, 2021, 138(21): 2042-2050. DOI: 10.1182/blood.2021012082.
- [78] Jabbour E, Rea D, Barday-Kanaan M, et al. Ponatinib Safety Profile: An Analysis of 10 Years of Real-World Experience[J]. Blood, 2024, 144(Suppl 1): 3816. DOI: 10.1182/blood-2024-200256.
- [79] Zhang X, Yang Y, Liu B, et al. Optimizing olverembatinib dose in chronic phase chronic myeloid leukemia[J]. Haematologica, 2025, 110(12): 2986-2996. DOI: 10.3324/haematol.2024.287116.
- [80] Russo D, Malagola M, Skert C, et al. Managing chronic myeloid leukaemia in the elderly with intermittent imatinib treatment[J]. Blood Cancer J, 2015, 5(9): e347. DOI: 10.1038/bcj.2015.75.
- [81] Clark RE, Polydoros F, Apperley JF, et al. De-escalation of tyrosine kinase inhibitor therapy before complete treatment discontinuation in patients with chronic myeloid leukaemia (DESTINY): a non-randomised, phase 2 trial[J]. Lancet Haematol, 2019, 6(7): e375-e383. DOI: 10.1016/S2352-3026(19)30094-8.
- [82] Li Z, Zhang X, Zhao Y, et al. Imatinib dose reduction after major molecular response in chronic-phase chronic myeloid leukemia [J]. Cancer, 2025, 131(1): e35565. DOI: 10.1002/cncr.35565.
- [83] Chalandon Y, Sbianchi G, Gras L, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with chronic phase chronic myeloid leukemia in the era of third generation tyrosine kinase inhibitors: A retrospective study by the chronic malignancies working party of the EBMT [J]. Am J Hematol, 2023, 98(1): 112-121. DOI: 10.1002/ajh.26764.
- [84] Ghalaut VS, Prakash G, Bansal P, et al. Effect of imatinib on male reproductive hormones in BCR-ABL positive CML patients: A preliminary report[J]. J Oncol Pharm Pract, 2014, 20(4): 243-248. DOI: 10.1177/1078155213500686.
- [85] Alizadeh H, Jaafar H, Rajnic P, et al. Outcome of pregnancy in chronic myeloid leukaemia patients treated with tyrosine kinase inhibitors: short report from a single centre[J]. Leuk Res, 2015, 39(1): 47-51. DOI: 10.1016/j.leukres.2014.10.002.
- [86] Cortes JE, Abruzzese E, Chelysheva E, et al. The impact of dasatinib on pregnancy outcomes [J]. Am J Hematol, 2015, 90(12): 1111-1115. DOI: 10.1002/ajh.24186.
- [87] Barkoulas T, Hall PD. Experience with dasatinib and nilotinib use in pregnancy [J]. J Oncol Pharm Pract, 2018, 24(2): 121-128. DOI: 10.1177/1078155217692399.
- [88] Abruzzese E, Chelysheva E. How I Manage Chronic Myeloid Leukemia During Pregnancy [J]. Blood, 2025, DOI: 10.1182/blood.2024026513.
- [89] Zu Y, Zhao H, Chen J, et al. Outcome after short exposure to tyrosine kinase inhibitors in pregnant female patients with chronic myeloid leukemia [J]. J Hematol Oncol, 2024, 17(1): 82. DOI: 10.1186/s13045-024-01603-z.
- [90] Benkhadra M, Ghasoub R, Hajeomar R, et al. Caught in the Crossfire: Unmasking the Silent Renal Threats of Tyrosine Kinase Inhibitors in Chronic Myeloid Leukemia [J]. Cancers (Basel), 2024, 17(1) DOI: 10.3390/cancers17010092.

(收稿日期: 2025-09-23)

(本文编辑: 王叶青)