· 生命科学与新药探索 ·

2025 年美国 FDA 批准的小分子激酶抑制剂综述

郝增君，池玲玲，罗奕欣，陆小云*

（暨南大学药学院，广东 广州 510632）

[摘要] 2025 年，美国食品药品监督管理局（Food and Drug Administration, FDA）共批准了 11 种小分子激酶抑制剂（其中 9 种为单药获批，2 种为联合疗法获批），创历年小分子激酶抑制剂单年获批数量新高，其临床应用和靶点也呈现出更加多元化的趋势。其中，5 种药物获批用于非癌症疾病，具体包括：布鲁顿酪氨酸激酶（Bruton's tyrosine kinase, BTK）抑制剂 rilzabrutinib，治疗慢性免疫性血小板减少症；BTK 抑制剂 remibrutinib 治疗慢性自发性荨麻疹；Janus 激酶（Janus kinase, JAK）抑制剂 delgocitinib 治疗慢性手部湿疹；集落刺激因子 1 受体（colony stimulating factor 1 receptor, CSF1R）抑制剂 vimseltinib 治疗腱鞘巨细胞瘤；丝裂原活化蛋白激酶激酶（mitogen-activated protein kinase kinase, MEK）抑制剂 mirdametinib 治疗神经纤维瘤病 1 型。此外，有 4 种药物获批用于治疗非小细胞肺癌，包括人表皮生长因子受体 2（human epidermal growth factor receptor 2, HER2）抑制剂 sevabertinib 和 zongertinib、表皮生长因子受体（epidermal growth factor receptor, EGFR）抑制剂 sunvozertinib 和 ROS 原癌基因 1（ROS proto-oncogene 1, ROS1）抑制剂 taletrectinib。MEK 抑制剂 avutometinib 和黏着斑激酶（focal adhesion kinase, FAK）抑制剂 defactinib 联合疗法获批用于治疗低级别浆液性卵巢癌。从研发背景、设计思路、临床疗效及安全性等方面，对 2025 年 FDA 批准的 11 种小分子激酶抑制剂进行系统阐述，以期为该领域后续药物研发工作提供参考与借鉴。

[关键词] 小分子激酶抑制剂；FDA 批准；分子靶向治疗；药物设计；临床安全性

[中图分类号] R979.1；R914.2 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1001-5094（2026）06-0528-15

DOI: 10.20053/j.issn1001-5094.202604210382

Small-Molecule Kinase Inhibitors Approved by the U.S. FDA in 2025: A Review

HAO Zengjun, CHI Lingling, LUO Yixin, LU Xiaoyun

(College of Pharmacy ,Jinan University, Guangzhou 510632, China)

[Abstract] In 2025, the U.S. Food and Drug Administration (FDA) approved a total of 11 small-molecule kinase inhibitors (9 as monotherapies and 2 as components of a combination regimen), setting a new record for the highest annual approval count of this drug class. Their clinical indications and target profiles show an increasingly diversified trend. Among them, five agents were approved for non-oncology indications: the Bruton's tyrosine kinase (BTK) inhibitor rilzabrutinib for chronic immune thrombocytopenia; the BTK inhibitor remibrutinib for chronic spontaneous urticaria; the Janus kinase (JAK) inhibitor delgocitinib for chronic hand eczema; the colony-stimulating factor 1 receptor (CSF1R) inhibitor vimseltinib for tenosynovial giant cell tumor; and the mitogen-activated protein kinase kinase (MEK) inhibitor mirdametinib for neurofibromatosis type 1. Additionally, four agents were approved for non-small cell lung cancer, including the human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) inhibitors sevabertinib and zongertinib, the epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitor sunvozertinib, and the ROS proto-oncogene 1 (ROS1) inhibitor taletrectinib. The remaining two agents were approved as a combination regimen: the MEK inhibitor avutometinib plus the focal adhesion kinase (FAK) inhibitor defactinib, for low-grade serous ovarian cancer. This article systematically reviews the 11 approved small-molecule kinase inhibitors from the perspectives of research background, molecular design strategies, clinical efficacy and safety, which may serve as a reference for subsequent drug R&D in this field.

[Key words] small-molecule kinase inhibitors; FDA-approved; molecular targeted therapy; drug design; clinical safety

激酶抑制剂是一类通过靶向激酶腺苷三磷酸（adenosine triphosphate，ATP）结合域或变构位点，调控异常信号通路的小分子化合物。自 2001 年首个激酶抑制剂伊马替尼获批上市以来，该领域历经二十余年的发展，已从最初的肿瘤治疗拓展至自身免疫性疾病、炎症性疾病以及罕见病等多个治疗领域。相较于传统细胞毒性药物，激酶抑制剂可精准调控驱动疾病进展的激酶靶点活性，在实现高效治疗的同时显著降低脱靶相关不良反应的发生，临床优势突出[1]。

接受日期： 2026-04-21

***通信作者：** 陆小云

研究方向： 激酶抑制剂类抗肿瘤药物和新型抗结核药物

E-mail： luxy2016@jnu.edu.cn

截至 2025 年，美国食品药品监督管理局（Food and Drug Administration，FDA）批准上市的小分子激酶抑制剂总数已达 101 个[2]，该数据体现靶向激酶药物研发已达到行业重要发展里程碑。其中 2025 年获批 11 个，创该类药物单年获批数量历史新高。随着技术革新的持续推进，激酶抑制剂的研发思路已由广谱抑制向精准靶向及机制创新转变[1]。

2025 年经 FDA 批准上市的 11 个小分子激酶抑制剂，既延续了该类药物在肿瘤治疗领域的研发优势，同时实现了作用靶点与临床适应证的多样化拓

展。在非癌症疾病领域，共有 5 种药物获批：布鲁顿酪氨酸激酶（Bruton's tyrosine kinase，BTK）抑制剂 rilzabrutinib 获批用于慢性免疫性血小板减少症（immune thrombocytopenia，ITP）；BTK 抑制剂 remibrutinib 用于慢性自发性荨麻疹（chronic spontaneous urticaria，CSU）；Janus 激酶（Janus kinase，JAK）抑制剂 delgocitinib 获批用于慢性手部湿疹（chronic hand eczema，CHE）；集落刺激因子 1 受体（colony stimulating factor 1 receptor，CSF1R）抑制剂 vimseltinib 用于腱鞘巨细胞瘤（tenosynovial giant cell tumor，TGCT）；丝裂原活化蛋白激酶激酶（mitogen-activated protein kinase kinase，MEK）抑制剂 mirdametinib 用于神经纤维瘤病 1 型（neurofibromatosis type 1，NF1）。在癌症治疗方面，4 种药物获批用于非小细胞肺癌（non-small cell lung carcinoma，NSCLC），包括人表皮生长因子受体 2（human epidermal growth factor receptor 2，HER2）抑制剂 sevabertinib 和 zongertinib、表皮生长因子受体（epidermal growth factor receptor，EGFR）抑制剂 sunvozertinib 和 ROS 原癌基因 1（ROS proto-oncogene 1，ROS1）抑制剂 taletrectinib；此外，MEK 抑制剂 avutometinib 和黏着斑激酶（focal adhesion kinase，FAK）抑制剂 defactinib 联合疗法获批用于低级别浆液性卵巢癌（low-grade serous ovarian carcinoma，LGSOC）。这一多元化发展趋势预计将持续深化。本文将从研究背景、设计思路、临床疗效及安全性等方面，对 2025 年 FDA 批准的 11 种小分子激酶抑制剂进行系统介绍，以期为该领域未来的研发提供参考与启示。

1 Rilzabrutinib

1.1 研究背景

ITP 是一种获得性自身免疫性疾病，其主要特征是体内免疫失调介导的血小板破坏增加，导致血小板计数持续减少[3]。慢性 ITP 患者常伴有持续疲劳症状和出血风险，生活质量受到严重影响[4]。布鲁顿酪氨酸激酶（Bruton's tyrosine kinase，BTK）作为 Tec 家族非受体酪氨酸激酶，广泛表达于 B 细胞和先天免疫细胞中，在 B 细胞受体信号传导及发育过程中发挥关键调控作用。已有临床研究发现，BTK 抑制剂伊布替尼（ibrutinib）可有效改善 B 细胞恶性肿瘤合并 ITP 患者的血小板减少症状，证实 BTK 通路异常活化是 ITP 发病的重要机制，也提示 BTK 抑制剂在 ITP 治疗中具备潜在应用价值[3]。目前，多种 BTK 抑制剂处于 ITP 临床研究阶段，然而，现有 BTK 抑制剂普遍存在选择性不足的问题，抑制血小板胶原受体和整合素可能损害血小板聚集功能，增加出血风险，从而限制了其在 ITP 等出血风险较高疾病中的临床应用。2025 年 8 月 29 日，赛诺菲公司研发的口服可逆共价结合型 BTK 抑制剂 rilzabrutinib 获得 FDA 批准，用于治疗既往对治疗反应不足的持续性或慢性 ITP 成人患者，为该病的靶向治疗提供了全新方案。

1.2 设计思路

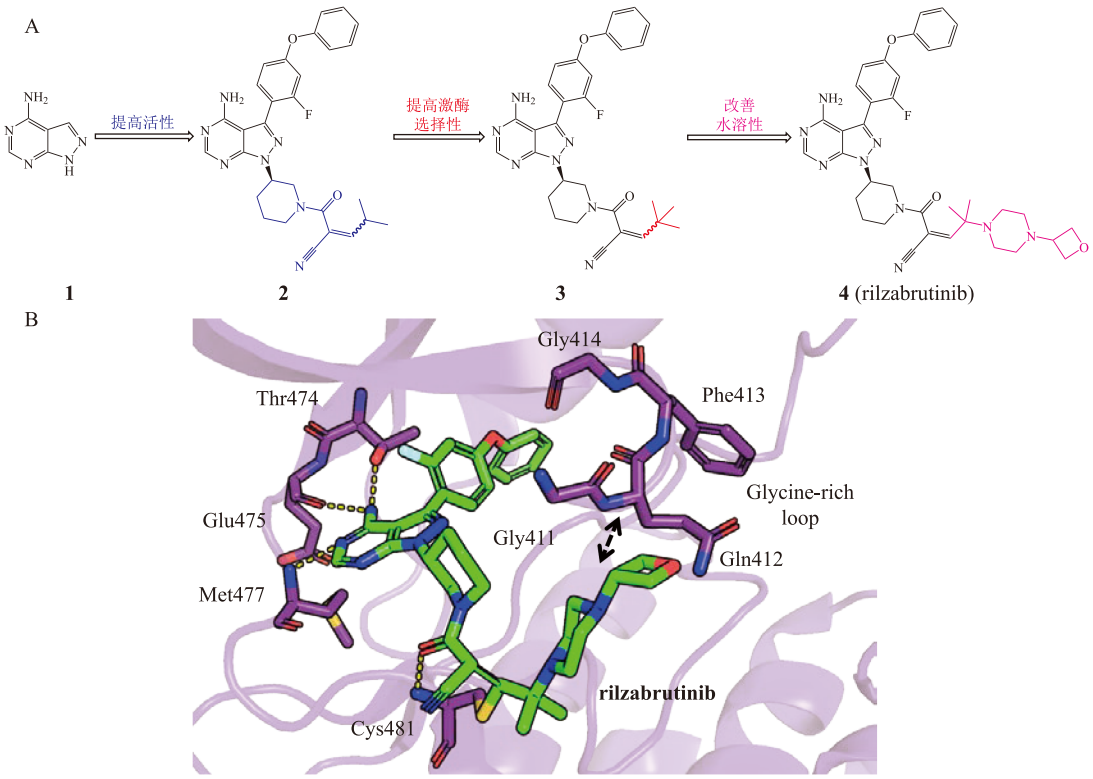
研究团队以 4-氨基咪唑并嘧啶（**1**）为母核，重点对可逆共价弹头连接链的构效关系进行优化[5]。初步研究发现，六元环氰基丙烯酰胺修饰的化合物 **2** 对 BTK 展现出良好的体外抑制活性（IC_{50} = 1.9 nmol·L^{-1}），但细胞结合率较低。通过结构导向优化，团队在 β 位引入脂肪链取代基得到化合物 **3**，在保持相近酶抑制活性（IC_{50} = 1.8 nmol·L^{-1}）的同时，将细胞结合率提升至 50% 以上，且药代动力学研究表明其具有良好的体内暴露量（最大血药浓度 C_{max} = 326 ng·mL^{-1}）。为进一步增加水溶性，Owens 等[5]将化合物 **3** 的 β 位叔丁基优化成亲水基团，得到优选化合物 **4**（rilzabrutinib）（见图 1A）。该分子不仅维持纳摩尔级 BTK 抑制活性（IC_{50} = 1.3 nmol·L^{-1}）和良好选择性，且水溶性显著提高（水溶性为 125 μmol·L^{-1}），同时表现出适宜的体内暴露量（C_{max} = 270 ng·mL^{-1}），并在 ITP 动物模型中展现出良好的体内治疗活性和安全性。

X 射线共晶结构显示（见图 1B，PDB ID: 7L5P），rilzabrutinib 的苯氧基与苯基占据守门残基 Thr474 附近的疏水口袋，2 位氟原子占据 Ala428 侧的小型空腔。通过 4-氨基咪唑并嘧啶核心与铰链区 Thr474-Met477 形成氢键网络锚定于 ATP 口袋，利用苯氧乙基片段占据疏水后口袋，并以氰基丙烯酰胺弹头与 Cys481 形成可逆共价键，氧杂环丁基哌嗪部分与 BTK 的甘氨酸富集环形成紧密的范德华相互作用，并使该环区域呈现高度有序的构象，实现了对 BTK 的高效、持久且高选择性的抑制。

1.3 临床疗效及安全性

III期临床试验 LUNA3（NCT04562766）评估了 rilzabrutinib 对比安慰剂在既往接受过治疗的持续性或慢性 ITP 成人患者中的疗效和安全性。结果显示，在 24 周治疗期间，rilzabrutinib 组 23% 患者在 8 周内实现血小板计数恢复至应答水平，持久血小板应答率显著高于安慰剂组（23% *vs* 0%，$P < 0.000\ 1$）[4]。治疗前 12 周，rilzabrutinib 组有 64% 患者达到血小板应答，首次应答中位时间为 15 d，研究达到主要终点，且安全性良好[6]。结合 rilzabrutinib 治疗复发/难治性 ITP 的I/II期研究（NCT03395210）数据，在

每次 400 mg、每日 2 次给药方案下，40% 复发/难治性 ITP 患者可获得快速且持续的临床应答；该给药方案治疗窗口较宽，最常见不良反应为轻中度腹泻、恶心，但无严重出血相关不良事件（adverse event，AE）高发风险。基于上述I～III期完整临床证据，2025 年 FDA 批准 rilzabrutinib（商品名：Wayrilz）成为全球首款专门用于治疗既往多种治疗应答不佳的持续性及慢性 ITP 成人患者的 BTK 抑制剂[7]。



A：基于结构的 rilzabrutinib 优化过程；B：rilzabrutinib 与 BTK 的结合模式（PDB ID: 7L5P）；棍状模型表示关键残基，黄色虚线表示氢键

图 1 rilzabrutinib 的发现过程及其与 BTK 的结合模式

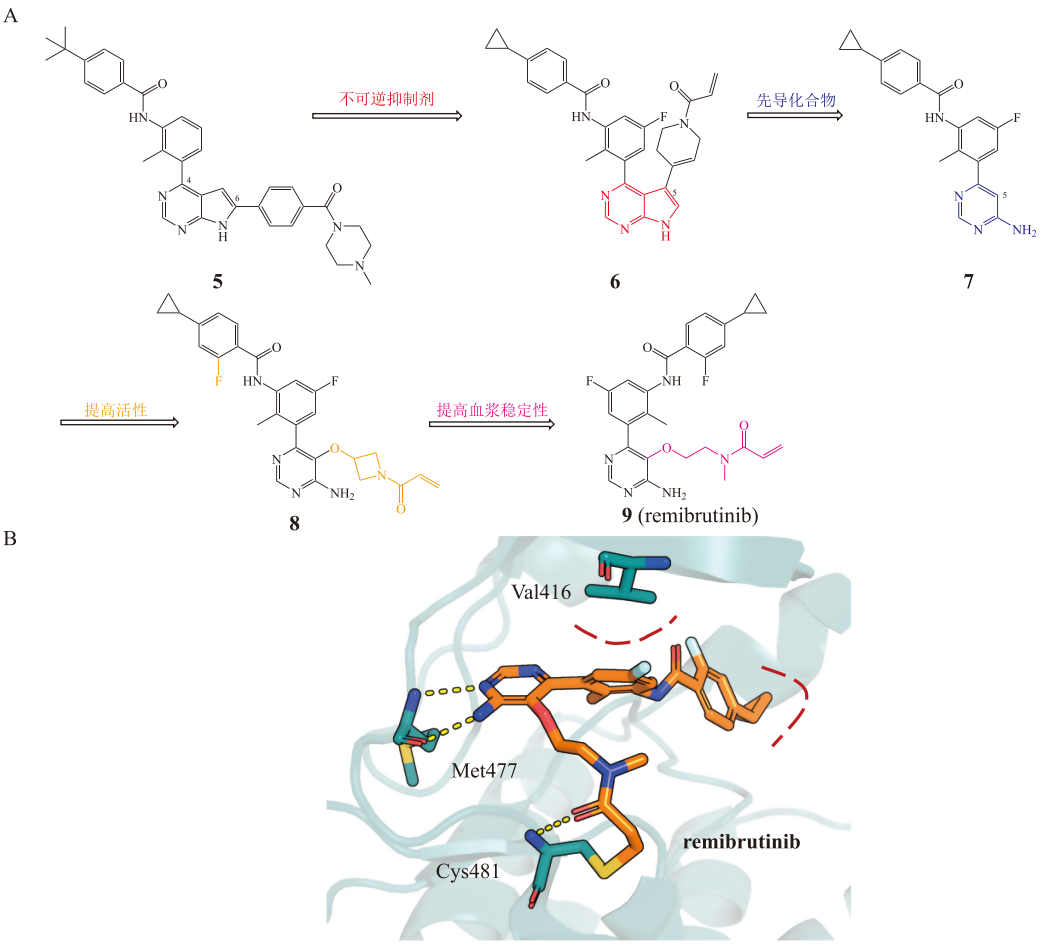
2 Remibrutinib

2.1 研究背景

CSU 是一种肥大细胞介导的获得性自身免疫性疾病，其特征为免疫系统异常激活诱发反复发作的风团、血管性水肿及持续性瘙痒。该病全球患病率约为 0.5%～5.0%，女性高于男性，患者常因瘙痒与睡眠障碍而严重影响生活质量[8]。BTK 作为 Tec 家族非受体酪氨酸激酶，在 B 细胞及肥大细胞中通过介导 FcεRI 信号通路，调控组胺及炎症因子释放[9]。现有共价 BTK 抑制剂（如 ibrutinib，acalabrutinib 和 tirabrutinib）不可逆结合含半胱氨酸的多种激酶，可能因脱靶效应干扰血小板功能，增加出血风险[9]。2025 年 9 月 30 日，诺华研发的高选择性 BTK 抑制剂 remibrutinib 获美国 FDA 批准上市，用于经第 2 代 H1 抗组胺药物规范治疗应答不佳的成人 CSU 患者，为 CSU 提供低出血风险的靶向治疗新方案。

2.2 设计思路

诺华团队基于可逆 BTK 抑制剂化合物 **5**（IC_{50} = 13 nmol·L^{-1}）[9]，采用非活性构象结合共价靶向策略设计出化合物 **6**，其对 BTK 抑制活性增强（IC_{50} = 9 nmol·L^{-1}），但体内代谢清除过快，难以维持长效靶点抑制。为改善其吸收、分布、代谢和排泄（absorption，distribution，metabolism，and excretion，ADME）性质，研究人员针对其铰链结合基团进行优化，以 6-氨基嘧啶替代吡咯并嘧啶得到化合物 **7**，但活性显著下降（IC_{50} = 7.3 μmol·L^{-1}），提示化合物 **5** 母核 6 位苯环的重要性。进一步在 5 位引入不同连接链以及在与环丙烷相连的苯基上引入氟原子获得化合物 **8**，大鼠口服 10 mg·kg^{-1} 后 BTK 结合率达 96%，但人血浆半衰期仅 35 min，血浆代谢稳定性较差，半衰期短。研究团队进一步聚焦弹头连接链改造，得到化合物 **9**，兼具强效抑制活性（IC_{50} = 1.3 nmol·L^{-1}）和高血浆稳定性（半衰期 $T_{1/2}$ > 120 min）（见图 2A）。X 射线晶体结构显示（见图 2B），丙烯酰胺弹头与 Cys481 形成共价键，其羰基与 Cys481 主链氨基形成氢键，氨基嘧啶与铰链区 Met477 形成氢键，4-位苯环与 Val416 形成疏水作用，环丙基稳定 BTK 非活性构象。



A：基于结构的remibrutinib优化过程；B：remibrutinib与BTK的结合模式（PDB ID: 6TFP）；棍状模型表示关键残基，黄色虚线表示氢键

图2 remibrutinib的发现过程及其与BTK的结合模式

2.3 临床疗效及安全性

2016年首次人体试验（NCT03918980）显示，remibrutinib在单次给药（0.5～600 mg）及多次给药（每日1次10～600 mg或每日2次100～200 mg，共12 d）范围内均显示出良好的安全性和显著的BTK抑制活性，且通过瘀伤日志和凝血检测未观察到出血风险增加[10]。关键III期REMIX-1和REMIX-2研究进一步证实，remibrutinib组UAS7评分较基线降幅超过60%，第12周病情改善患者比例显著高于安慰剂组（REMIX-1：49.8% *vs* 24.8%；REMIX-2：46.8% *vs* 19.6%），且疗效随时间持续增强。安全性方面，在24周双盲期内，remibrutinib组与安慰剂组的总体AE发生率及严重程度相似；在52周治疗期间，remibrutinib组最常见的AE为轻至中度的感染（如呼吸道感染），其余常见单项事件（如结膜出血）发生率较低[11]。基于上述数据，remibrutinib获FDA批准用于对H1抗组胺药应答不足的成人CSU患者。

3 Delgocitinib

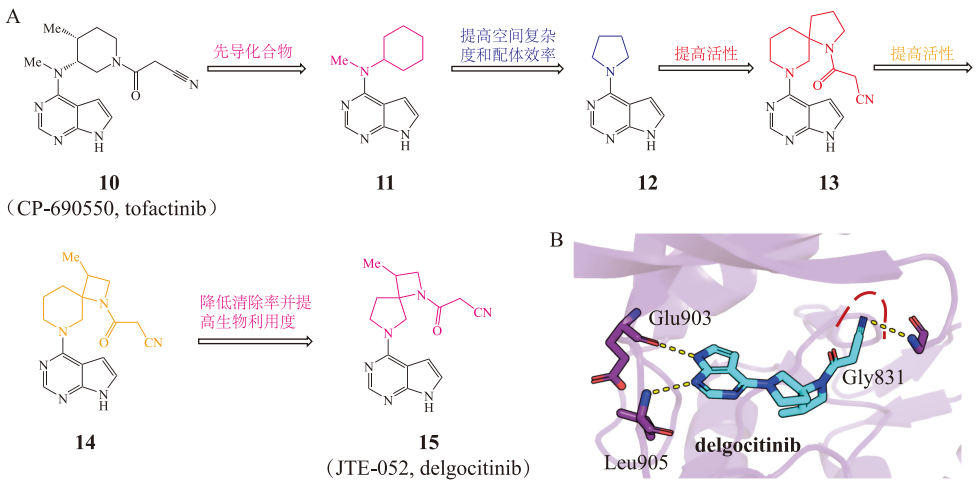
3.1 研究背景

CHE是一种以持续性手部皮炎为特征的慢性炎症性皮肤病，其发病机制复杂，涉及遗传易感性、环境触发因素及免疫失调等多重因素。流行病学数据显示，全球CHE患病率较高，女性发病率显著高于男性，且存在年龄分布差异[12]。JAK-信号转导及转录激活因子（signal transducer and activator of transcription，STAT）信号通路在CHE发病机制中发挥核心调控作用，可传导1型辅助T细胞（T helper type 1，Th1）相关细胞因子[如干扰素-γ（interferon-gamma，IFN-γ）]、Th2相关细胞因子[如白细胞介素-4（interleukin-4，IL-4）、IL-13]、Th17相关细胞因子（IL-17）及Th22相关细胞因子（IL-22）等多种辅助T细胞亚型相关的细胞因子信号，泛JAK抑制剂[靶向JAK1/2/3/酪氨酸激酶2（tyrosine kinase 2，TYK2）]能够有效抑制免疫细胞活化及炎症反应[13]。截至2025年，全球共有11款

JAK 抑制剂获批上市，其中，delgocitinib（JTE-052）是一种外用泛 JAK 抑制剂，于 2025 年获 FDA 批准，成为全球首个获批用于治疗 CHE 的局部泛 JAK 抑制剂。Delgocitinib 为 ATP 竞争性抑制剂，对 JAK1，JAK2，JAK3 和 TYK2 的 IC_{50} 分别为 2.8、2.6、13 及 58 nmol·L^{-1}。通过选择性阻断 JAK-STAT 信号通路，delgocitinib 可抑制炎症因子介导的免疫细胞活化，从而有效缓解皮肤炎症反应[14]。该分子的高 Fsp^3（0.50）提升了三维结构的复杂性，使其兼顾纳摩尔级 JAK 抑制活性与代谢稳定性，同时降低脱靶毒性风险[14]。

3.2 设计思路

针对已上市 JAK 抑制剂 tofacitinib（**10**）的脱靶毒性和细胞毒性问题，日本烟草公司确立了“提升三维结构复杂性、增强激酶选择性和优化理化性质”的研发策略[14]。以 tofacitinib 类似物 **11**（IC_{50} = 79 nmol·L^{-1}）为起点（见图 3A），将 *N*-甲基环己基替换为构象受限的吡咯烷（**12**），其配体效率（LE = 0.64）和 JAK 家族选择性均显著提升。进一步运用构象限制策略开发的螺环化合物 **13**，表现出优异的 JAK3 抑制活性（IC_{50} = 36 nmol·L^{-1}）和高 Fsp^3值（0.53）。通过优化氮杂螺环的合成方法，获得抑制活性较好的化合物 **14**（IC_{50} = 7 nmol·L^{-1}），为提高代谢稳定性，进一步优化氮杂螺环获得吡咯烷螺环类似物 **15**（delgocitinib），化合物 **15** 能在保持高抑制活性（IC_{50} = 13 nmol·L^{-1}）的同时，表现良好的代谢稳定性（代谢稳定性 60 min 剩余百分比：人 97%、猴 99.6%）。X 射线共晶结构显示（见图 3B）：吡咯并嘧啶母核与铰链区 Glu903/Leu905 形成双氢键，氰乙酰基与 Gly831 周围氨基酸产生正交偶极相互作用，氮杂环丁烷则嵌入 JAK3 特异性疏水口袋。Delgocitinib 为泛 JAK 抑制剂，在佐剂性关节炎和皮炎动物模型二硝基氯苯斑贴试验中显示强效抗炎作用，且代谢稳定性优异（人肝微粒体残留率 > 97%）。Delgocitinib 于 2025 年获 FDA 批准上市，成为全球首个用于治疗 CHE 的外用 JAK 抑制剂。



A：基于结构的 delgocitinib 优化过程；B：delgocitinib 与 JAK 的结合模式（PDB ID: 7C3N）；棍状模型表示关键残基，黄色虚线表示氢键

图 3 delgocitinib 的发现过程及其与 JAK 的结合模式

3.3 临床疗效及安全性

多项临床试验验证了 delgocitinib 治疗中重度 CHE 的疗效与安全性。2 项 III 期 DELTA 1/2 试验显示，delgocitinib 组的慢性手部湿疹治疗疗效研究者总体评估量表（Investigator's Global Assessment for Chronic Hand Eczema Treatment Success，IGA-CHE TS）应答率显著优于载体组（DELTA 1：19.7% *vs* 9.9%；DELTA 2：29.1% *vs* 6.9%），且患者报告的瘙痒和疼痛症状改善更显著[12]。后续III期 MOTION 试验证实，delgocitinib 在与系统性药物 alitretinoin 相比在主要终点（HECSI −67.6 *vs* −51.5）及关键次要终点（HECSI-90：39% *vs* 26%；IGA-CHE TS：27% *vs* 17%）等方面均表现较优[15]。DELTA 3 长期扩展试验（52 周）显示，按需使用 delgocitinib 维持 IGA-CHE 0/1 率达 30.0%，HECSI-75/90 应答率分别为 58.6% 和 36.6%，复发患者中位再次缓解时间为 8 周[16]。安全性方面，III期试验中 AE 发生率与载体组相近（45% ~ 51% *vs* 45% ~ 46%），大多数患者（第 1 周约 83.9%，第 36 周约 90.2%）报告无或仅有轻度烧灼感/刺痛，且随治疗时间延长进一步改善。全身 AE 主要为轻中度感染，无剂量相关毒性，未见深静脉血栓、肺栓塞或恶性

肿瘤信号；与 alitretinoin 相比安全性更优（AE 发生率 49% *vs* 76%），无典型维 A 酸类不良反应[16]。综上，delgocitinib 乳膏成为全球首个用于中重度 CHE 的局部非类固醇靶向疗法。

4 Vimseltinib

4.1 研究背景

腱鞘巨细胞瘤（tenosynovial giant cell tumor，TGCT）是一种局部侵袭性肿瘤，以巨噬细胞聚集为特征，常累及滑膜、滑囊及腱鞘，导致关节肿胀、疼痛及活动受限[17]。CSF1R 是单核-巨噬细胞存活、增殖与分化的核心调控受体。机制研究表明，TGCT 源于染色体 1p13 区域 *CSF1* 基因的体细胞染色体平衡易位，部分 TGCT 病例存在 *CSF1-COL6A3*（2q37）融合基因，驱动 CSF1 过表达，通过募集并激活 CSF1R 依赖性炎性巨噬细胞驱动肿瘤生长，CSF1R 激活后进一步调控下游蛋白激酶 B（protein kinase B，PKB，又称 AKT）/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（mammalian target of rapamycin，mTOR）等信号通路，促进肿瘤相关巨噬细胞的存活与增殖[18]。首个 CSF1R 抑制剂 pexidartinib（PLX3397）于 2019 年获 FDA 批准，但存在肝功能异常（黑框警告）、脱靶抑制 KIT 原癌基因受体酪氨酸激酶所致的血液学毒性等缺陷[19]。2025 年 2 月 14 日，FDA 批准高选择性 CSF1R 抑制剂 vimseltinib 上市，用于治疗有症状的、伴有严重病态或功能受限且不适合通过手术改善的 TGCT 成人患者。

4.2 设计思路

鉴于 pexidartinib 存在多靶点抑制及肝毒性问题，Deciphera 公司开展高选择性、低毒性 CSF1R 抑制剂的研究[18, 20]（见图 4A）。通过激酶抑制剂库筛选获得苗头化合物 **16**，虽具 CSF1R 抑制活性（IC_{50} = 151 nmol·L^{-1}），但脱靶效应显著。经结构导向改造芳香母核以提升靶点选择性：将母核氟代苯环替换为 2-甲基吡啶环，得到化合物 **17**，其活性（IC_{50} = 9.4 nmol·L^{-1}）和选择性均显著提高。该改进得益于其能够占据 CSF1R 特有的“甘氨酸口袋”实现选择性。将末端的芳香基团替换为体积较小的叔丁基，得到化合物 **18**，其活性和选择性均显著提升（IC_{50} = 4.1 nmol·L^{-1}）。化合物 **18** 与 CSF1R 的晶体结构显示（见图 4B），其吡啶骨架通过多个氢键锚定在 ATP 结合口袋，但酰脲侧链缺乏有效相互作用。构效关系研究发现，以二氢嘧啶酮替代酰脲得到化合物 **19**，进一步引入异丙氨基侧链得到化合物 **20**（vimseltinib）。**20** 在体内外模型中均展现出对 CSF1R 强效、高选择性的抑制作用[CSF1R IC_{50} = 1.7 nmol·L^{-1}；FMS 样酪氨酸激酶 3（FMS-like tyrosine kinase 3，FLT3）/KIT，IC_{50} > 3 000 nmol·L^{-1}]，同时具备良好的口服生物利用度与安全性特征。晶体结构（vimseltinib 的核心结构）显示（见图 4C），化合物 **20** 的末端与 CSF1R 的后口袋形成紧密的相互作用：二氢嘧啶酮的羰基与 Lys616 形成氢键，破坏激酶活性必需的盐桥；2-甲基吡啶环占据 CSF1R 特有的“甘氨酸选择性口袋”，异丙氨基侧链通过疏水作用稳定受体失活构象，参与形成抑制性调节疏水脊（regulatory spine，R-spine）。基于上述优势，vimseltinib 快速进入临床试验阶段。

4.3 临床疗效及安全性

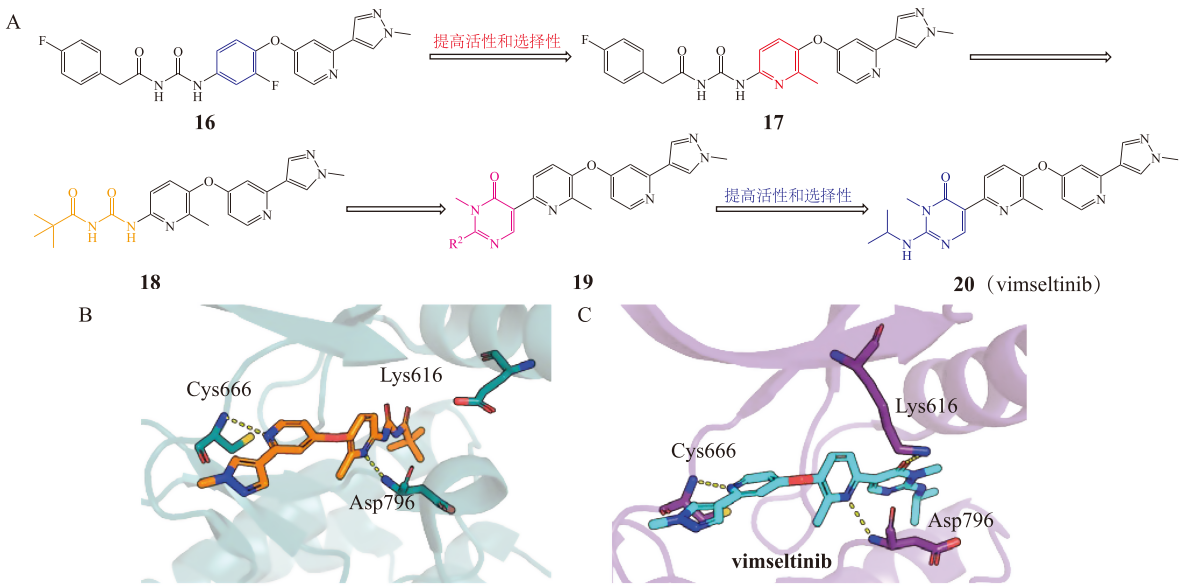
Vimseltinib 治疗不可切除 TGCT 的临床疗效已在多项研究中证实。I/II 期临床试验（NCT03069469）显示，30 mg 每周 2 次方案在不可切除 TGCT 患者中具有良好的抗肿瘤活性和耐受性，未接受过 CSF1R 抑制剂治疗者的客观缓解率（objective response rate，ORR）为 53%，既往治疗者为 46%[21]。关键 III 期 MOTION 试验（NCT05059262）中，根据 RECIST v1.1 标准评估的 ORR 显著优于安慰剂组（40% *vs* 0%），根据肿瘤体积评分（tumor volume score，TVS）评估，vimseltinib 组 ORR 达 67%；在关节活动度、身体功能及疼痛等次要终点上也均有显著改善。安全性方面，vimseltinib 耐受性良好，多数治疗期间 AE 为轻中度，唯一发生率大于 5% 的 3/4 级事件为血肌酸磷酸激酶（creatine phosphokinase，CPK）升高（10%），未见肝胆毒性证据[22]。综上，vimseltinib 在不可切除 TGCT 患者中展现出显著疗效与良好安全性。

5 Mirdametinib

5.1 研究背景

NF1 是一种常染色体显性遗传病，全球发病率约为 1/3 000，以进行性皮肤、神经及肿瘤表现为特征。约 40% 的患者可发展为丛状型神经纤维瘤（plexiform neurofibroma，PNF），常导致毁容、神经压迫症状，严重影响生活质量[23]。*NF1* 基因定位于染色体 17q11.2，编码神经纤维蛋白，通过负调控大鼠肉瘤病毒癌基因（rat sarcoma virus gene，RAS）信号通路维持细胞稳态；其功能缺失导致 RAS 持续激活，进而过度激活下游 Raf 蛋白激酶（rapidly accelerated fibrosarcoma protein kinase，Raf）/MEK/细胞外调节蛋白激酶（extracellular regulated protein kinase，ERK）信号轴，驱动细胞异常增殖与肿瘤发生[24]。截至 2025 年，FDA 已批准 6 款口服 MEK 抑制剂，其中 mirdametinib 原由辉瑞研发，2017 年

转让至 SpringWorks Therapeutics 公司，2025 年 2 月获 FDA 批准上市。Mirdametinib 是一种高选择性变构 MEK1/2 抑制剂，具有中枢神经系统穿透性，通过抑制 MEK 激酶活性阻断下游信号传导，用于治疗无法手术完全切除的成人及 2 岁以上儿童 NF1 相关 PNF 患者。Mirdametinib 是首个获批用于治疗成人患有症状性 PNF 且肿瘤无法通过手术完全切除的药物，填补了该人群的临床治疗空白[25]。



A：基于结构的 vimseltinib 优化过程；B：化合物 **18** 与 CSF1R 的结合模式（PDB ID: 7TNH）；C：vimseltinib 的核心结构与 CSF1R 的结合模式（PDB ID: 7MFC）；棍状模型表示关键残基，黄色虚线表示氢键

图 4 vimseltinib 的发现过程及其与 CSF1R 的结合模式

5.2 设计思路

研究团队基于 *N*-苯基邻氨基苯甲酸苗头化合物 **21**（IC_{50} = 554 nmol·L^{-1}）开展了系统的构效关系研究[26]（见图 5A）：首先，通过 A 环氟取代得到化合物 **22**（IC_{50} = 15 nmol·L^{-1}），氟原子与 MEK1 的 Ser212 形成偶极相互作用（见图 5B），增强了结合效力；其次，将羧酸侧链改为环丙甲氧基苯甲酰胺酯，获得化合物 **23**（IC_{50} = 2.3 nmol·L^{-1}），解决了细胞渗透性问题，并由此得到口服候选药物 CI-1040。为进一步提升体内疗效，团队采用亲水性 2, 3-二羟基丙氧基侧链替代 CI-1040 中的环丙甲氧基，设计得到化合物 PD 0325901（mirdametinib，**24**）。Mirdametinib 在体外 C26 细胞中表现出强效抑制活性（IC_{50} = 0.33 nmol·L^{-1}），同时溶解度显著提高（溶解度为 190 μg·mL^{-1}），人肝微粒体代谢半衰期大于 100 min，实现了药效与药代特性的协同优化。

5.3 临床疗效及安全性

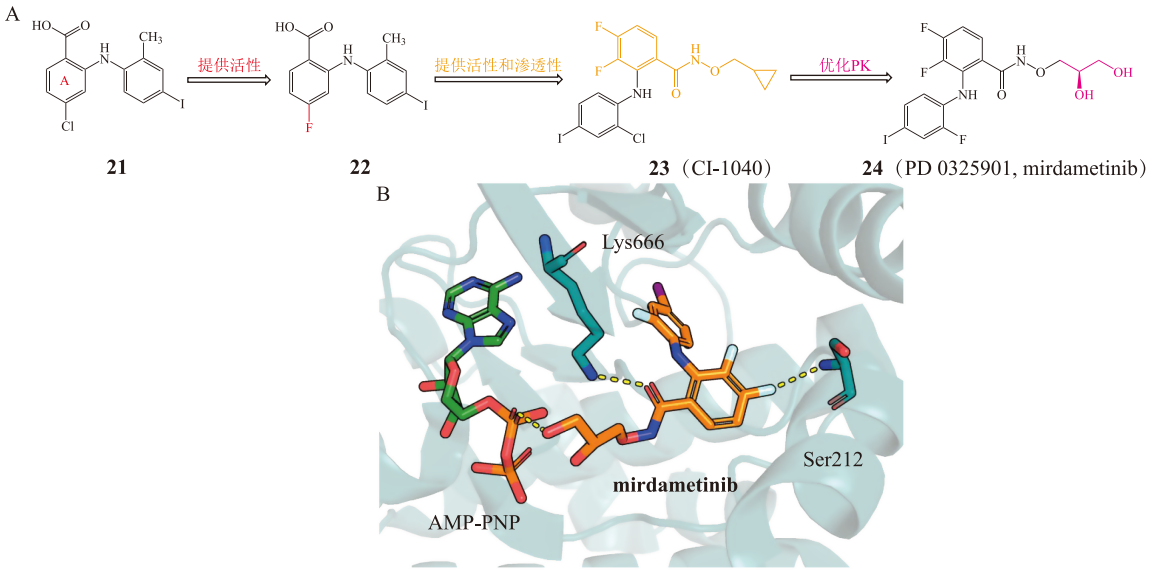
Mirdametinib 的早期II期试验（NCT02096471）纳入 19 例 NF1-PNF 患者（2 mg·m^{-2}，每日 2 次），42% 部分缓解（肿瘤缩小 ≥ 20%），53% 疾病稳定，患者报告疼痛评分持续较基线显著下降[23]。关键IIb期 ReNeu 试验（NCT03962543）评估了症状性、不可手术的 NF1-PNF 患者，其中成人及儿童 ORR 分别为 41% 与 52%，2 组中位最佳肿瘤体积缩小幅度均 > 40%，疼痛与生活质量在治疗早期即获显著改善并持续[25]。安全性方面，mirdametinib 耐受性良好，多数 AE 为轻中度，无治疗相关死亡或恶性转化[25]。综上，mirdametinib 在 NF1-PNF 患者中表现出显著抗肿瘤活性和可控安全性，为该疾病提供了新的治疗选择。

6 Sunvozertinib

6.1 研究背景

肺癌是全球发病率和死亡率最高的恶性肿瘤之一，NSCLC 约占 85%[27]。*EGFR* 突变是 NSCLC 最常见的驱动基因，突变率约 14% ~ 46%，在女性、非吸烟者及亚洲人群中更常见[28]。目前全球已有 11 款 EGFR 抑制剂获批。Sunvozertinib 是一种口服不可逆高选择性 EGFR 抑制剂，通过共价结合 Cys800 靶向 EGFR 外显子 20 插入（EGFRexon20ins）等多种突变[29]。2025 年 7 月 2 日，FDA 加速批准 sunvozertinib 用于治疗经 FDA 批准的检测方法确认存在 EGFRexon20ins 突变、既往接受过铂类化疗后疾病进展的局部晚期或转移性 NSCLC 成年患者，其加速持续获批取决于确证性III期临床试验对临床获益的验证。Sunvozertinib 是首个完全由中国药企

自主研发、独立完成全球临床并在美国 FDA 获批的口服 EGFR 小分子靶向药。



A：基于结构的mirdametinib优化过程；B：mirdametinib与MEK1的结合相互作用；棍状模型表示关键残基，黄色虚线表示氢键

图5 mirdametinib的发现过程及其与MEK1的结合模式

6.2 设计思路

研究团队以 osimertinib（**25**）为先导，重点对甲基吲哚部分进行优化，旨在克服 EGFRexon20ins 突变耐药（见图 6A）[29]。由于 osimertinib 中刚性甲基吲哚片段难以适应 Exon20ins 突变导致的 ATP 结合口袋构象变化，将其替换为柔性叔醇羟基取代的苯胺，得到化合物 **26**，其对 EGFRexon20ins 的抑制活性显著增强，但人肝细胞清除率较高[34（μL·min^{-1}）/（10^6 cells）]。在苯环 4 位和 5 位分别引入氟和氯原子得到化合物 **27**，将肝细胞清除率降低至 7.1（μL·min^{-1}）/（10^6 cells）。随后，将化合物 **27** 的二甲氨基乙基亲水基团替换为吡咯烷环-1-基得到化合物 **28**，清除率降低至 2.8 （μL·min^{-1}）/（10^6 cells），同时维持对 EGFR 各类突变体的高效抑制活性，但对 EGFR 野生型选择性欠佳。将三嗪骨架优化为嘧啶基团，最终获得对 EGFR 野生型展现更优选择性的化合物 **29**（sunvozertinib）。分子模拟显示（见图 6B），**29** 的氨基嘧啶与铰链区 Met796 形成氢键，丙烯酰胺与 Cys800 共价结合，取代苯环占据 αC 螺旋旁口袋，末端二甲基氨基吡咯烷伸向溶剂区。Sunvozertinib 实现了对 EGFRExon20ins 强效抑制活性，同时提升对 EGFR 野生型的选择性，减少皮疹、腹泻等不良反应。

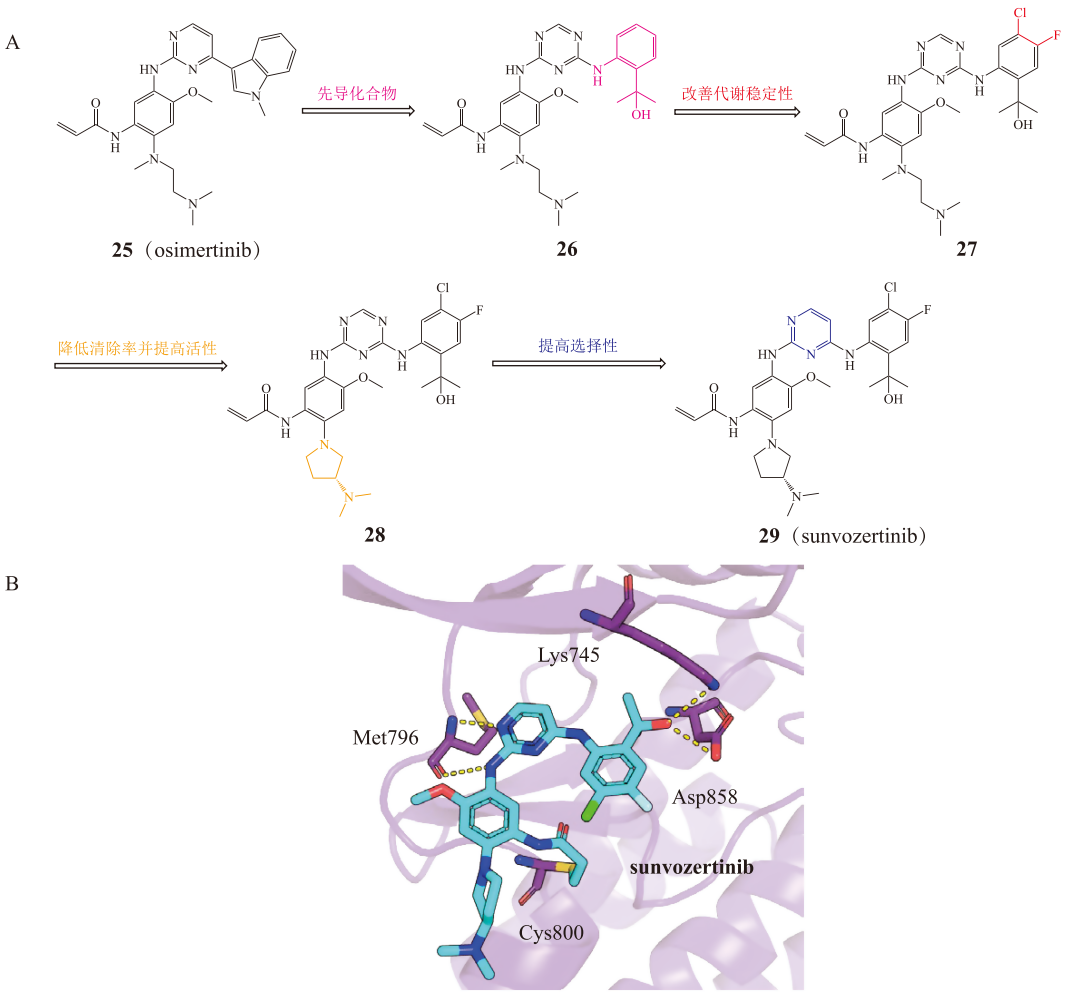
6.3 临床疗效及安全性

已有多项临床研究验证 sunvozertinib 的疗效与安全性。针对经铂类化疗的局部晚期或转移性 EGFRexon20ins NSCLC 中国患者，II期研究（WU-KONG6）显示确认的客观缓解率（confirmed objective response rate，cORR）为 61%，疾病控制率（disease control rate，DCR）为 88%[30]。在 II 期研究（WU-KONG15）中，cORR 达 73.1%，中位无进展生存期（median progression free survival，mPFS）为 10.1 个月，中位缓解持续时间（median duration of response，mDOR）为 10.5 个月[31]。安全性方面，最常见的 ≥ 3 级治疗相关 AE 为 CPK 升高、腹泻和贫血[30]。综上，sunvozertinib 在经治 EGFR exon20ins NSCLC 患者中已获 FDA 批准，并在初治患者的关键 III 期研究中显示出显著的抗肿瘤活性和可控的安全性。

7 Zongertinib

7.1 研究背景

除 EGFR 突变外，HER2 突变亦是 NSCLC 的重要致癌驱动因素，发生率约 2%～4%[32]。HER2 作为 ErbB 家族受体酪氨酸激酶，其过度激活可驱动肿瘤增殖。泛 ErbB 抑制剂（如 afatinib，neratinib）因同时抑制 EGFR 等家族成员而选择性不足，常引发皮疹、腹泻等剂量限制性不良反应[33]。2025 年 8 月 8 日，FDA 批准勃林格殷格翰公司研发的高选择性、不可逆 HER2 酪氨酸激酶抑制剂 zongertinib，用于既往接受过系统性治疗、经 FDA 批准的检测确认存在 HER2 酪氨酸激酶结构域（tyrosine kinase domain，TKD）激活突变的不可切除或转移性非鳞状 NSCLC 成人患者，旨在减少因泛 ErbB 抑制剂脱靶效应所致的不良反应。



A：基于结构的sunvozertinib优化过程；B：sunvozertinib与EGFR外显子20插入突变（PDB ID: 4LRM）的分子模拟；棍状模型表示关键残基，黄色虚线表示氢键

图 6 sunvozertinib的发现过程及其与EGFR的结合模式

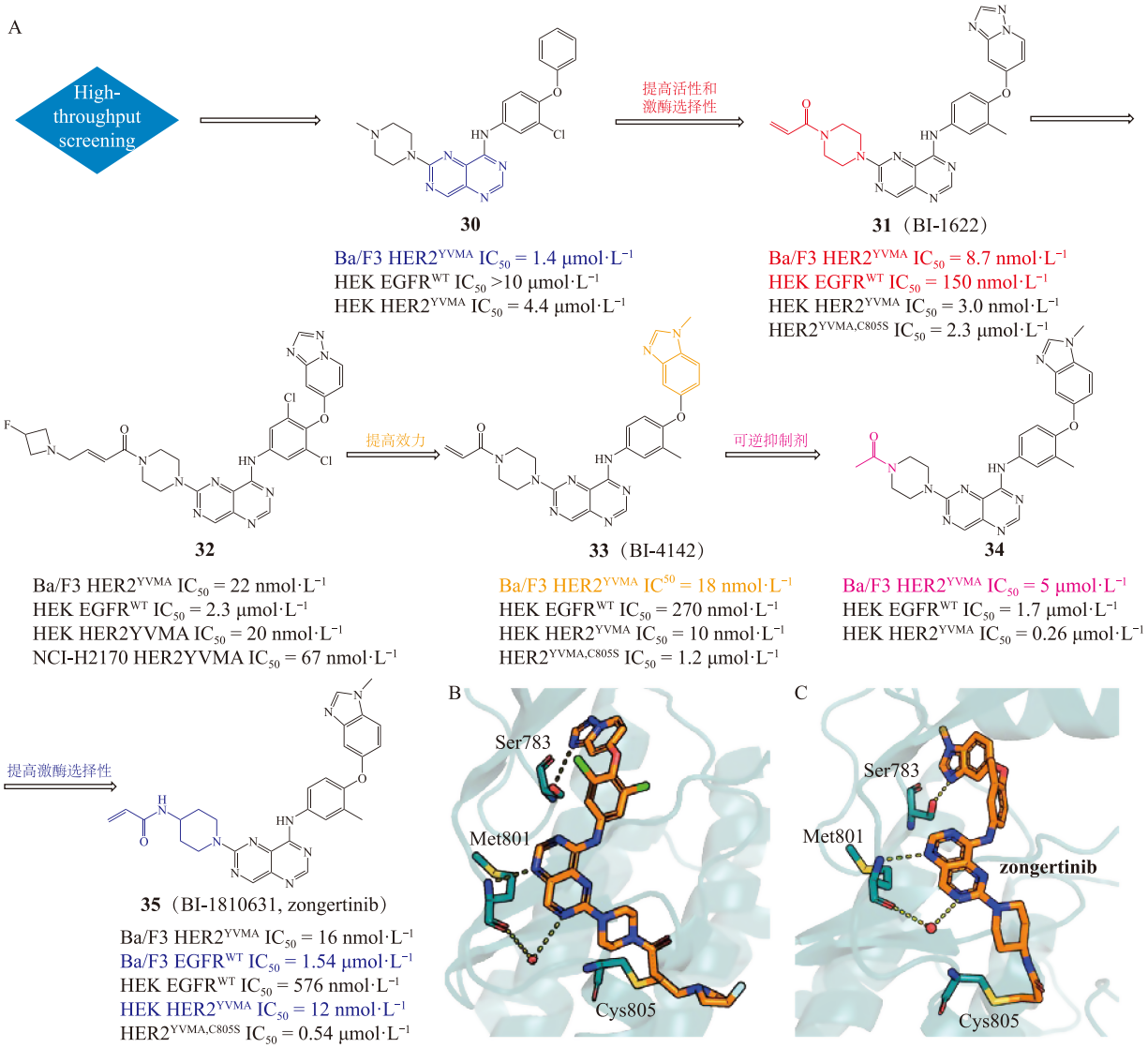
7.2 设计思路

研发团队基于 $HER2^{YVMA}$ 磷酸化抑制模型（HEK293 细胞）[34-35]，通过高通量筛选 12 000 种化合物，发现嘧啶并[5, 4-*d*]嘧啶类先导物 **30**，其在 Ba/F3 $HER2^{YVMA}$ 细胞中的 IC_{50} 为 1.4 μmol·L^{-1}（见图 7A）。针对尚未解析的 $HER2^{YVMA}$ 突变体结构，基于已知的喹唑啉抑制剂的结合模式进行理性设计：1）维持母核与 ATP 铰链区结合作用；2）延伸苯胺基团至后袋区域；3）在哌嗪部分引入丙烯酰胺弹头靶向 Cys805。通过甲基化及双环杂芳基（如[1, 2, 4]三唑并[1, 5-*a*]吡啶）修饰，获得化合物 **31**（BI-1622），显著增强对 $HER2^{YVMA}$ 的抑制活性（Ba/F3 $HER2^{YVMA}$ IC_{50} = 8.7 nmol·L^{-1}），且对 $EGFR^{WT}$ 表现出 50 倍的选择性。

BI-1622 的衍生物 **32** 在多种细胞模型中表现出与 BI-1622 相当的抗增殖活性（Ba/F3 $HER2^{YVMA}$ IC_{50} = 22 nmol·L^{-1}，NCI-H2170 $HER2^{YVMA}$ IC_{50} = 67 nmol·L^{-1}）。化合物 **32** 与 HER2 的晶体结构显示（见图 7B）：嘧啶并[5, 4-*d*]嘧啶母核与 HER2 铰链区 Met801/Pro802 形成双氢键，其 7 位氮原子与 Pro802 通过水分子介导发生相互作用，[1, 2, 4]三唑并[1, 5-*a*]吡啶基团 4 位的氮原子与 Ser783 发生相互作用，丙烯酰胺与 Cys805 形成共价键。通过对[1, 2, 4]三唑并[1, 5-*a*]吡啶骨架氮原子的位点进行修饰，得到化合物 **33**，细胞活性显著增强（Ba/F3 $HER2^{YVMA}$ IC_{50} = 18 nmol·L^{-1}。引入乙酰胺得到可逆化合物 **34**，活性显著降低（Ba/F3 $HER2^{YVMA}$ IC_{50} = 5 μmol·L^{-1}，由此证实 Cys805 共价结合对药效的关键作用。

基于化合物 **30** 的结构，修饰丙烯酰胺连接的亲水基团，得到候选化合物 **35**（zongertinib，BI-1810631），丙烯酰胺弹头与 Cys805 形成共价键（见图 7C），其对 $HER2^{YVMA}$ 具有强效的抑制活性（HEK $HER2^{YVMA}$ IC_{50} = 12 nmol·L^{-1}，Ba/F3 $HER2^{YVMA}$

IC_{50} = 16 nmol·L^{-1}），而对 $EGFR^{WT}$ 具有显著的选择性（见图 7A）。Zongertinib 在 HER2 驱动的 NSCLC 异种移植模型中，口服给药可显著抑制肿瘤生长，表现出强效的抗肿瘤活性。



A：基于结构的 zongertinib 优化过程；B：化合物 **32** 与 HER2 的结合模式（PDB ID: 7PCD）；C：zongertinib 与 HER2 的结合模式（PDB ID: 7PCD）；棍状模型表示关键残基，黄色虚线表示氢键

图 7 zongertinib 的发现过程及其与 HER2 的结合模式

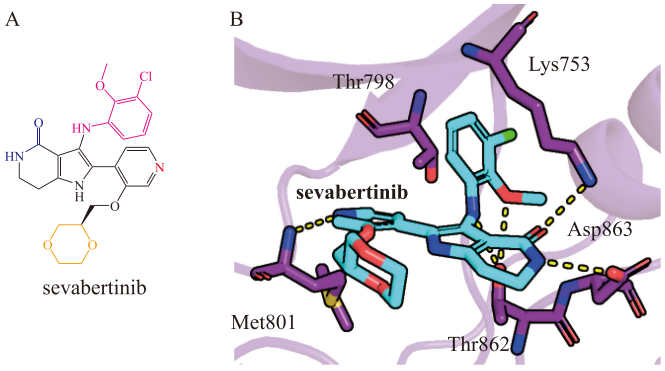
7.3 临床疗效及安全性

在 Beamion Lung-1 的全球性、开放标签、多队列剂量递增试验（NCT04886804）中，研究者评估了 zongertinib 用于 HER2 突变不可切除或转移性实体瘤患者的疗效与安全性[36]。经盲态独立中心审查评估，确认 cORR 达 71%（P < 0.001），其中完全缓解率约为 7%（5/75），部分缓解率约为 64%（48/75），DCR 为 96%。mDOR 为 14.1 个月，无进展生存期（progression free survival，PFS）为 12.4 个月。亚组分析显示：基线存在脑转移者的全身性 ORR 为 64%，颅内缓解率为 41%；既往接受过 HER2 靶向抗体药物偶联物（antibody-drug conjugate，ADC）治疗的患者 cORR 为 48%，mPFS 为 6.8 个月；携带非 TKD 突变者的 cORR 为 30%。安全性方面，3 级以上 AE 发生率为 17%，常见 AE 为腹泻（56%）和皮疹（33%），多数为轻中度，安全可控。综上所述，zongertinib 兼具高选择性、强效抑制、颅内抗肿瘤活性、良好安全性与口服便利性的优势，为 HER2 突变 NSCLC 患者提供了全新的治疗选择。

8 Sevabertinib

2025 年 11 月，FDA 加速批准新型口服 HER2/EGFR 双重抑制剂 sevabertinib，用于治疗携带 HER2 激酶结构域突变的晚期非鳞状 NSCLC 患

者[37]。Sevabertinib 对野生型 HER2、HER2 A775insYVMA 突变及野生型 EGFR 均表现出强效抑制作用（IC_{50} < 0.5 nmol·L^{-1}）。对接模式显示（见图 8），吡啶氮原子通过与 HER2 铰链区 Met801 形成氢键锚定在口袋中，该分子的内酰胺环上的酰胺羰基与 Lys753（位于 αC-螺旋）及 DFG 基序的 Asp863 形成氢键，同时苯胺 NH 与 Thr862 的侧链羟基形成氢键，共同构成多重氢键网络；甲氧基氯苯片段延伸至门控残基 Thr798 后方的亲脂性亚口袋；二噁烷环则通过分子内氢键掩蔽吡咯环上的游离 NH，以稳定分子的活性构象。在 SOHO-01 I/II 期研究中，sevabertinib（20 mg，bid）在 HER2 突变晚期 NSCLC 患者中显示出优异疗效。既往经治但未接受 HER2 靶向治疗的患者 ORR 为 64%，初治患者 ORR 为 71%[38]。最常见不良反应为腹泻，整体耐受性良好[38]。

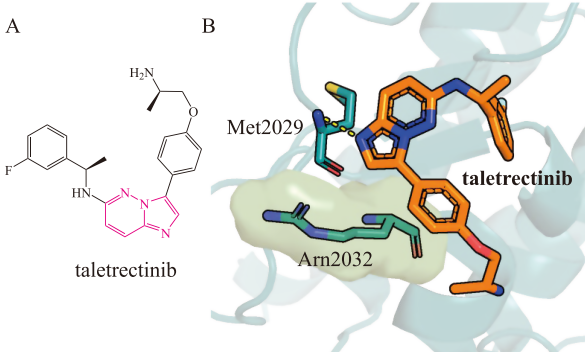


A：sevabertinib 的结构；B：sevabertinib 与 HER2 的结合模式（PDB ID: 9QXN）；棍状模型表示关键残基，黄色虚线表示氢键

图 8 sevabertinib 的结构及其与 HER2 的结合模式

9 Taletrectinib

ROS1 重排约占 NSCLC 的 0.9% ~ 2.6%，其激酶域结构性激活驱动肿瘤进展[39]。2025 年 6 月，FDA 批准高选择性I型 ROS1/神经营养酪氨酸受体激酶（neurotrophic tyrosine receptor kinase，NTRK）抑制剂 taletrectinib，用于治疗 ROS1 融合阳性 NSCLC。该药物通过创新分子设计，采用紧凑、内收的分子构象，有效避开 G2032R 突变中精氨酸残基延伸至 ATP 结合口袋造成的空间位阻（见图 9），同时对 L2026M 等多种继发突变保持抑制活性[40]。2 项关键II期研究（TRUST-I/II）显示，taletrectinib 在 ROS1 融合阳性 NSCLC 患者中具有卓越的全身和颅内活性。酪氨酸激酶抑制剂（tyrosine kinase inhibitor，TKI）初治患者 ORR 为 88.8%，mDOR 达 44.2 个月；TKI 经治患者 ORR 为 55.8%，mDOR 为 16.6 个月。对难治性 ROS1 G2032R 突变患者，ORR 仍达 61.5%。颅内疗效方面，初治和经治患者的颅内 mDOR 分别为 14.7 和 11.9 个月[39]。安全性良好，常见不良反应为天冬氨酸转氨酶升高（72%）、腹泻（64%）和恶心（46%）[41]。



A：taletrectinib 的结构；B：taletrectinib 与 ROS1 的分子模拟（PDB ID: 3ZBF）；棍状模型表示关键残基，黄色虚线表示氢键

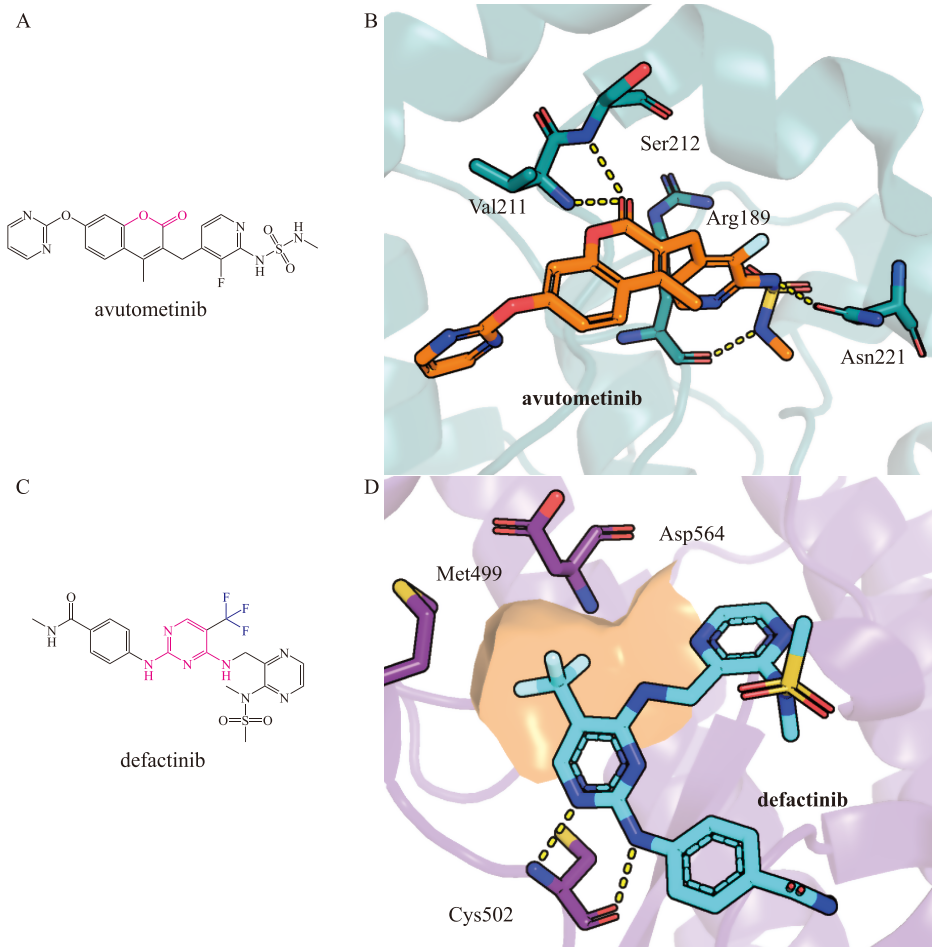
图 9 taletrectinib 的发现过程及其与 ROS1 的结合模式

10 Avutometinib and Defactinib

10.1 研究背景

LGSOC 是一种罕见卵巢癌亚型（约 10%），主要受丝裂原活化蛋白激酶（mitogen-activated protein kinase，MAPK）信号通路驱动，约 30% 的患者存在 Kirsten 大鼠肉瘤病毒癌基因同源物（kirsten rat

sarcoma viral oncogene homolog，KRAS）激活突变[42]。MEK作为促增殖与抗凋亡的MAPK通路的关键节点，位于KRAS/V-raf鼠类肉瘤病毒癌基因同源物B1（V-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1，BRAF）/EGFR等癌基因突变的下游，该通路常作为肿瘤发生的关键驱动因素，是干预该通路的理想靶点。FAK作为非受体酪氨酸激酶家族成员，通过介导整合素及RAS等信号转导，与MAPK通路协同调控肿瘤进展及转移[43]。2025年5月8日，FDA加速批准avutometinib联合defactinib用于治疗携带KRAS突变的复发性LGSOC成人患者，成为该领域首个获批的靶向药物。Avutometinib是一种口服双位点MEK变构抑制剂，其不结合ATP口袋，而是结合于MEK的疏水变构口袋（激活段口袋）。该化合物通过其母核的羰基和氧原子分别与Ser212和Asn221形成关键氢键（见图10B），从而稳定MEK的非活化构象，有效阻止RAF对MEK的磷酸化激活[44]。临床前研究表明，avutometinib可触发FAK代偿性激活，存在潜在的耐药机制[42]。Defactinib作为高选择性FAK/脯氨酸富集酪氨酸激酶2（proline-rich tyrosine kinase 2，Pyk2）双重抑制剂（FAK IC_{50} = 0.6 nmol·L^{-1}），以ATP竞争性方式阻断FAK激酶活性。对接结果显示，defactinib二氨基嘧啶骨架与FAK铰链区Cys502形成关键氢键，并以三氟甲基等疏水基团增强相互作用（见图10D）[45]。Avutometinib与defactinib联合同时抑制MAPK驱动信号与FAK代偿耐药途径，在临床前模型及试验中显示出协同抗肿瘤效应。



A：avutometinib的结构；B：avutometinib与MEK的结合模式（PDB ID: 3WIG）；C：defactinib的结构；D：defactinib与FAK的结合模式（PDB ID: 6I8Z）；棍状模型表示关键残基，黄色虚线表示氢键

图10 avutometinib的结构及其与MEK的结合模式和defactinib的结构及其与FAK的结合模式

10.2 临床疗效及安全性

Avutometinib联合defactinib在LGSOC中的疗效已获多项临床研究验证[42-43]。I期FRAME试验（NCT03875820）纳入LGSOC患者，ORR为42.3%，mPFS为20.1个月；其中KRAS突变组ORR达58.3%，mPFS为30.8个月；KRAS野生型亚组ORR为33.3%，mPFS为8.9个月。常见3级以上AE为皮疹和CPK升高[43]。II期RAMP 201试验

（NCT04625270）在 115 例既往经铂类治疗的复发性 LGSOC 患者中 ORR 为 31%，mDOR 为 31.1 个月，mPFS 为 12.9 个月；KRAS 突变亚组 ORR 达 44%，mPFS 为 22.0 个月；KRAS 野生型亚组 ORR 为 17%，mPFS 为 12.8 个月。82% 患者实现靶病灶缩小，治疗期间 3 级以上 AE 为 CPK 升高、腹泻和贫血，停药率仅 10%[42]。

11 结语与展望

2025 年 FDA 批准的新分子实体中，有 11 个为激酶抑制剂，靶向 BTK，JAK，CSF1R，MEK，HER2，EGFR，ROS1，FAK 等 8 个激酶靶点，涵盖肿瘤与非肿瘤 2 大领域，适应证向免疫/纤维增殖性疾病系统性拓展，结合模式更具多样性，多靶点协同干预策略应用更广泛，集中体现了小分子激酶抑制剂从传统 ATP 竞争性抑制走向精准调控的设计思想演进。

2025 年 FDA 批准的激酶抑制剂中，有 5 款针对非癌症适应证，靶向 BTK，JAK，CSF1R 与 MEK，覆盖疾病包括 ITP，CSU，CHE，TGCT 和 NF1，标志着激酶靶向治疗从癌症主战场向免疫炎症与罕见病领域的系统性拓展。其中，rilzabrutinib 与 remibrutinib 在同一 BTK 靶点上采用差异化共价策略，分别实现了对 ITP 和 CSU 的有效控制[5, 9]；delgocitinib 开创了局部外用泛 JAK 抑制模式[14]，vimseltinib 与 mirdametinib 分别以 CSF1R 和 MEK 变构抑制为相应罕见增殖性疾病提供了安全性或适应证覆盖更优的靶向选择[18, 26]。上述药物的集中获批，提示 BTK，JAK，CSF1R 等经典激酶靶点在非癌症领域具有治疗潜力，其适应证正向免疫、炎症与罕见病持续拓展。

2025 年共价策略的成熟应用尤为突出，展现出从单一不可逆到可逆调控的多元发展。Rilzabrutinib 获 FDA 批准用于 ITP，是首个在非肿瘤适应证中获得 FDA 批准的可逆共价 BTK 抑制剂，其氰基丙烯酰胺弹头与 BTK C481 形成可逆共价键，在维持长效靶占有的同时规避了不可逆修饰带来的免疫原性累积和出血风险，且在 C481S 突变背景下仍维持低纳摩尔水平的强效活性[44]。同年获批的另外 3 个共价抑制剂则延续了经典的不可逆范式：remibrutinib 以丙烯酰胺弹头共价锁定 BTK，实现 CSU 中 BTK 的高占有率持久抑制[9]；sunvozertinib 利用丙烯酰胺与 Cys800 共价结合，对 EGFRexon20ins 突变体实现不可逆、高选择性抑制，对野生型 EGFR 的抑制活性显著降低[29]；zongertinib 精准靶向 HER2 C805，对携 HER2 突变（含外显子 20 插入）的非小细胞肺癌实现高效抑制，同时避免了对野生型 EGFR 的脱靶不良反应[34–35]。这一不可逆-可逆共价谱系的同时落地，表明化学弹头与靶标半胱氨酸微环境的适配性设计已成为提升激酶抑制剂选择性与安全性指数的通用策略。

另一条值得关注的主线是变构调控策略与多靶点协同干预策略。Avutometinib 与 defactinib 的联合疗法获批用于 LGSOC，是这一策略的典型体现。Avutometinib 作为 RAF/MEK“钳夹”抑制剂，通过诱导 RAF-MEK 复合物的稳定化实现 MAPK 通路的深度抑制[45]；defactinib 则靶向 FAK 的变构位点，阻断 FAK 信号介导的旁路激活与耐药逃逸[46]。Avutometinib 与 defactinib 联合使用在临床前模型及试验中显示出协同抗肿瘤效应。Mirdametinib 作为 MEK 抑制剂获批用于 NF1，以及 vimseltinib 作为 CSF1R 抑制剂用于 TGCT，则分别从 MAPK 通路下游节点和 CSF1R 信号轴展示了变构调控在罕见病和纤维增殖性疾病中的应用潜力[18, 26]。

展望未来，有望从 3 个方向持续推动激酶调节剂进一步发展。其一，计算驱动的选择性预测方法正日益成为激酶抑制剂合理设计的核心工具。2025 年发表的 MMCLKin 框架融合了几何图网络与序列网络，利用多头注意力机制和多模态多尺度对比学习，在多个激酶-药物数据集上实现了超越现有方法的活性与选择性预测精度，并展现出向结构未知激酶拓展的泛化能力[47]。其二，大环化策略通过锁定活性构象减少结合熵损失，已在 lorlatinib，pacritinib 和 repotrectinib 等获批药物中得到验证。当前药物化学家正致力于将其应用于增强激酶抑制活性、克服点突变驱动的获得性耐药、提升亚型选择性以及优化药代性质等方面。值得注意的是，Liang 等[48]近期提出的 Macro-Hop 框架，结合了强化学习与骨架跳跃策略，能够高效生成具有理想理化性质和三维结构相似性的新型大环骨架，已成功应用于 PDGFRα^{D842V} 突变体抑制剂的设计，并获得高活性化合物 **L7**，展现出对临床相关耐药突变（如 G680R 和 T674I）的有效抑制能力。未来，结合人工智能优化大环连接链构象及立体选择性合成路线，有望将这一策略延伸至更多“难以成药”的激酶靶点。其三，蛋白水解靶向嵌合体（proteolysis targeting chimera，PROTAC）技术采用催化降解机制，有别于传统抑制剂的占位模式，为克服获得性耐药提供了新策略。尽管该技术在激酶靶向降解领域已有首个临床批准的药物 vepdegestrant，但其 VERITAC-2 试验显示，全体患者的主要终点未达到统计学显著性，疗效优势仅见于 ESR1 突变亚组[49]。因此

PROTAC 技术仍有广阔的发展空间。综上，2025 年 FDA 批准的 11 个激酶抑制剂在适应证与共价策略多元化 2 个方面有阶段性转折——非癌症适应证占比首次达到半数，不可逆与可逆共价设计在同一审批周期内同时获批，标志着激酶药物化学正进入疾病谱系泛化与精准靶向调控的新阶段。

[参考文献]

[1] Baldi S, Long N, Ma S, *et al*. Advancements in protein kinase inhibitors: from discovery to clinical applications[J]. *Research*, 2025, 8: 747.

[2] Mullard A. 2025 FDA approvals[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2026, 25(2): 81−87.

[3] Yu T S, Han S Q, Wang L J, *et al*. Effects of orelabrutinib, a BTK inhibitor, on antibody-mediated platelet destruction in primary immune thrombocytopenia[J]. *Br J Haematol*, 2025, 206(4): 1186−1199.

[4] Ghanima W, Liebman H A, Hu Y, *et al*. Improved health-related quality of life (HRQoL) with oral bruton tyrosine kinase inhibitor (BTKi) rilzabrutinib vs placebo in adults with previously treated immune thrombocytopenia (ITP): phase 3 luna 3 multicenter study[J]. *Blood*, 2024, 144: 2552.

[5] Owens T D, Brameld K A, Verner E J, *et al*. Discovery of reversible covalent bruton's tyrosine kinase inhibitors PRN473 and PRN1008 (rilzabrutinib)[J]. *J Med Chem*, 2022, 65(7): 5300−5316.

[6] Kuter D J, Bussel J B, Ghanima W, *et al*. Rilzabrutinib *versus* placebo in adults and adolescents with persistent or chronic immune thrombocytopenia: LUNA 3 phase III study[J]. *Ther Adv Hematol*, 2023, 14: 20406207231205431.

[7] Kuter D J, Tzvetkov N, Efraim M, *et al*. Updated phase I/II safety and efficacy results for oral bruton tyrosine kinase inhibitor rilzabrutinib in patients with relapsed/refractory immune thrombocytopenia[J]. *Blood*, 2021, 138: 14.

[8] Bernstein J S, Sussman G, Pite H, *et al*. Advancements in novel therapeutics for chronic spontaneous urticaria[J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2025, 13(9): 2272−2285.

[9] Angst D, Gessier F, Janser P, *et al*. Discovery of LOU064 (remibrutinib), a potent and highly selective covalent inhibitor of bruton's tyrosine kinase[J]. *J Med Chem*, 2020, 63(10): 5102−5118.

[10] Kaul M, End P, Cabanski M, *et al*. Remibrutinib (LOU064): a selective potent oral BTK inhibitor with promising clinical safety and pharmacodynamics in a randomized phase I trial[J]. *Clin Transl Sci*, 2021, 14(5): 1756−1768.

[11] Giménez-Arnau A M, Szalewski R, Hide M, *et al*. Remibrutinib in chronic spontaneous urticaria: 52-week results from two phase 3 studies[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2026, 157 (1): 143−154.

[12] Bissonnette R, Warren R B, Pinter A, *et al*. Efficacy and safety of delgocitinib cream in adults with moderate to severe chronic hand eczema (DELTA 1 and DELTA 2): results from multicentre, randomised, controlled, double-blind, phase 3 trials[J]. *Lancet*, 2024, 404(10451): 461−473.

[13] Worm M, Bauer A, Elsner P, *et al*. Efficacy and safety of topical delgocitinib in patients with chronic hand eczema: data from a randomized, double-blind, vehicle-controlled phase IIa study[J]. *Br J Dermatol*, 2020, 182(5): 1103−1110.

[14] Noji S, Hara Y, Miura T, *et al*. Discovery of a Janus kinase inhibitor bearing a highly three-dimensional spiro scaffold: JTE-052 (delgocitinib) as a new dermatological agent to treat inflammatory skin disorders[J]. *J Med Chem*, 2020, 63(13): 7163−7185.

[15] Giménez-Arnau A M, Pinter A, Sondermann W, *et al*. Efficacy and safety of topical delgocitinib cream versus oral alitretinoin capsules in adults with severe chronic hand eczema (DELTA FORCE): a 24-week, randomised, head-to-head, phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2025, 405(10490): 1676−1688.

[16] Gooderham M, Molin S, Bissonnette R, *et al*. Long-term safety and efficacy of delgocitinib cream for up to 52 weeks in adults with Chronic Hand Eczema: results of the phase 3 open-label extension DELTA 3 trial following the DELTA 1 and 2 trials [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2025, 93(1): 95−103.

[17] Gelderblom H, Razak A A, Taylor M H, *et al*. CSF1R inhibition in patients with advanced solid tumors or tenosynovial giant cell tumor: a phase I study of vimseltinib[J]. *Clin Cancer Res*, 2024, 30(18): 3996−4004.

[18] Caldwell T M, Ahn Y M, Bulfer S L, *et al*. Discovery of vimseltinib (DCC-3014), a highly selective CSF1R switch-control kinase inhibitor, in clinical development for the treatment of Tenosynovial Giant Cell Tumor (TGCT) [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2022, 74: 128928.

[19] Dharmani C, Wang E, Salas M, *et al*. Turalio risk evaluation and mitigation strategy for treatment of tenosynovial giant cell tumor: framework and experience[J]. *Future Oncol*, 2022, 18 (13): 1595−1607.

[20] Caldwell T M, Kaufman M D, Wise S C, *et al*. Discovery of acyl ureas as highly selective small molecule CSF1R kinase inhibitors[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2022, 74: 128929.

[21] Tap W D, Sharma M G, Vallee M, *et al*. The MOTION study: a randomized, phase III study of vimseltinib for the treatment of tenosynovial giant cell tumor[J]. *Future Oncol*, 2024, 20(10): 593−601.

[22] Gelderblom H, Bhadri V, Stacchiotti S, *et al*. Vimseltinib versus placebo for tenosynovial giant cell tumour (MOTION): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2024, 403(10445): 2709−2719.

[23] Weiss B D, Wolters P L, Plotkin S R, *et al*. NF106: a neurofibromatosis clinical trials consortium phase II trial of the MEK inhibitor mirdametinib (PD-0325901) in adolescents and adults with NF1-related plexiform neurofibromas[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(7): 797-−806.

[24] Lu Y, Xu M, Chen X, *et al*. Neurofibromatosis type 1: genetic mechanisms and advances in therapeutic innovation[J]. *Cancers*, 2025, 17(23): 3788.

[25] Moertel C L, Hirbe A C, Shuhaiber H H, *et al*. ReNeu: a pivotal, phase IIb trial of mirdametinib in adults and children with symptomatic neurofibromatosis type 1-associated

plexiform neurofibroma[J]. *J Clin Oncol*, 2025, 43(6): 716−729.
[26] Barrett S D, Bridges A J, Dudley D T, *et al*. The discovery of the benzhydroxamate MEK inhibitors CI-1040 and PD 0325901[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2008, 18(24): 6501−6504.
[27] Li H, Zhao W, Chang C, *et al*. Efficacy and patient-reported outcomes in advanced non-small cell lung cancer patients receiving aumolertinib as first-line therapy: a real-world study [J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1444707.
[28] Kim J, Park S, Ku B M, *et al*. Updates on the treatment of epidermal growth factor receptor-mutant non-small cell lung cancer[J]. *Cancer*, 2025, 131(S1): e35778.
[29] Wang M, Yang J C, Mitchell P L, *et al*. Sunvozertinib, a selective EGFR inhibitor for previously treated non-small cell lung cancer with EGFR exon 20 insertion mutations[J]. *Cancer Discov*, 2022, 12(7): 1676−1689.
[30] Wang M, Fan Y, Sun M, *et al*. Sunvozertinib for patients in China with platinum-pretreated locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer and EGFR exon 20 insertion mutation (WU-KONG6): single-arm, open-label, multicentre, phase 2 trial[J]. *Lancet Respir Med*, 2024, 12(3): 217−224.
[31] Xu Y, Chen M, Gao X, *et al*. Efficacy and safety of sunvozertinib monotherapy as first-line treatment in NSCLC patients with EGFR exon 20 insertion mutations: a phase 2, single-center trial[J]. *Cancer Lett*, 2025, 630: 217904.
[32] Ekyalongo R, Yamaoka T, Tsurutani J. Recent advances in the development and clinical use of HER2 inhibitors in non-small cell lung cancer[J]. *Biomolecules*, 2025, 15(10): 1443.
[33] Honeywell R J, Kathmann I, Giovannetti E, *et al*. Epithelial transfer of the tyrosine kinase inhibitors erlotinib, gefitinib, afatinib, crizotinib, sorafenib, sunitinib, and dasatinib: implications for clinical resistance[J]. *Cancers*, 2020, 12(11): 3322.
[34] Wilding B, Woelflingseder L, Baum A, *et al*. Zongertinib (BI 1810631), an irreversible HER2 TKI, spares EGFR signaling and improves therapeutic response in preclinical models and patients with HER2-driven cancers[J]. *Cancer Discov*, 2025, 15 (1): 119−138.
[35] Wilding B, Scharn D, Böse D, *et al*. Discovery of potent and selective HER2 inhibitors with efficacy against HER2 exon 20 insertion-driven tumors, which preserve wild-type EGFR signaling[J]. *Nat Cancer*, 2022, 3(7): 821−836.
[36] Heymach J V, Ruiter G, Ahn M J, *et al*. Zongertinib in previously treated HER2-mutant non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2025, 392(23): 2321−2333.
[37] Siegel F, Siegel S, Kotýnková K, *et al*. Sevabertinib, a reversible HER2 inhibitor with activity in lung cancer[J]. *Cancer Discov*, 2026, 16(1): 81−94.
[38] Le X, Kim T M, Loong H H, *et al*. Sevabertinib in advanced *HER2*-mutant non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2025, 393(18): 1819−1832.
[39] Pérol M, Li W, Pennell N A, *et al*. Taletrectinib in *ROS1* + non-small cell lung cancer: trust[J]. *J Clin Oncol*, 2025, 43(16): 1920−1929.
[40] Papadopoulos K P, Borazanci E, Shaw A T, *et al*. U.S. phase I first-in-human study of taletrectinib (DS-6051b/AB-106), a ROS1/TRK inhibitor, in patients with advanced solid tumors [J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(18): 4785−4794.
[41] Li W, Xiong A, Yang N, *et al*. Efficacy and safety of taletrectinib in Chinese patients with *ROS1*+ non-small cell lung cancer: the phase II TRUST-I study[J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42(22): 2660−2670.
[42] Banerjee S N, Van Nieuwenhuysen E, Aghajanian C, *et al*. Efficacy and safety of avutometinib ± defactinib in recurrent low-grade serous ovarian cancer: primary analysis of ENGOT-OV60/GOG-3052/RAMP 201[J]. *J Clin Oncol*, 2025, 43(25): 2782−2792.
[43] Banerjee S, Krebs M G, Greystoke A, *et al*. Defactinib with avutometinib in patients with solid tumors: the phase 1 FRAME trial[J]. *Nat Med*, 2025, 31(9): 3074−3080.
[44] Liu L, Xiao Y, Jia Y, *et al*. From C481 resistance evasion to platelet preservation: rilzabrutinib redefines ITP targeted therapy[J]. *Drug Des Dev Ther*, 2025, 19: 8161−8180.
[45] Lito P, Saborowski A, Yue J, *et al*. Disruption of CRAF-mediated MEK activation is required for effective MEK inhibition in KRAS mutant tumors[J]. *Cancer Cell*, 2014, 25 (5): 697−710.
[46] Guo C, Li Q, Xiao J, *et al*. Identification of defactinib derivatives targeting focal adhesion kinase using ensemble docking, molecular dynamics simulations and binding free energy calculations[J]. *J Biomol Struct Dyn*, 2023, 41(18): 8654−8670.
[47] Tian Y, Lu R, Gong X, *et al*. Enhancing kinase-inhibitor activity and selectivity prediction through contrastive learning [J]. *Nat Commun*, 2025, 16(1): 10860.
[48] Liang H, Huang S, Xu X, *et al*. Designing macrocyclic kinase inhibitors using macrocycle scaffold hopping with reinforced learning (macro-hop)[J]. *J Med Chem*, 2025, 68(6): 6698−6717.
[49] Campone M, De Laurentiis M, Jhaveri K, *et al*. Vepdegestrant, a PROTAC estrogen receptor degrader, in advanced breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2025, 393(6): 556-568.



[专家介绍] **陆小云**：暨南大学药学院教授、副院长，国家级领军人才，国家自然科学基金青年项目B获得者，863计划青年科学家，广东省卓越青年/杰出青年科学基金获得者。聚焦激酶抑制剂类抗肿瘤药物和新型抗结核药物研发，主持2项1.1类新药候选物转让企业并进入临床研究，参与2项抗肿瘤药物研发获批上市。先后主持科技部重点研发计划课题、国家自然科学基金项目等科研人才项目25项。以第一或通讯作者在*PNAS*, *J Am Chem Soc*, *Angew Chem Int Edit*和*J Med Chem*等期刊发表SCI论文110篇，主编或参编英文专著与教材9部，获授权发明专利30余项。担任*Eur J Med Chem*副主编, 兼任广东省药学会药物化学专业委员会主任委员，中国药学会药物化学专业委员会委员等。作为负责人获“第五届全国高校教师教学创新大赛”二等奖，“广东省高校教师教学创新大赛”特等奖，获“第四届全国创新争先奖”等。承担省校级教改项目8项。

（责任编辑：姚思卉）