

临床与基础
桥接研究Clinical and Basic
Bridging Research维奈克拉联合阿扎胞苷治疗急性髓性白血病的
临床研究Clinical trial of venetoclax combined with azacitidine for treatment of newly
diagnosed acute myeloid leukemia patients

徐文慧, 胡 荣

(中国医科大学 附属盛京医院 血液内科, 辽宁
沈阳 110134)

XU Wen-hui, HU Rong

(Department of Hematology, Shengjing
Hospital Affiliated to China Medical
University, Shenyang 110134, Liaoning
Province, China)

作者简介: 徐文慧(1987-), 女, 主治医师, 主要
从事恶性血液病诊治方面的临床工
作和研究

通信作者: 胡荣, 教授

MP: 13516007896

E-mail: hur@sj-hospital.org

摘要:目的 探讨维奈克拉片联合注射用阿扎胞苷治疗不适合强化化疗的新诊断急性髓性白血病(AML)患者的临床疗效和安全性。方法 将不适合强化化疗的新诊断 AML 患者按照治疗方法分为对照组和试验组。对照组给予 $75 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$ 注射用阿扎胞苷, 皮下注射或静脉滴注, 连续 7 d, 28 d 为 1 个疗程。试验组给予维奈克拉片, 口服给药, 剂量递增方案为第 1 天 100 mg, 第 2 天 200 mg, 第 3 天及以后 400 mg, qd; 联合 $75 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$ 注射用阿扎胞苷, 皮下注射或静脉滴注, 连续 7 d, 28 d 为 1 个疗程。2 组均治疗 2 个疗程。比较 2 组患者的临床疗效、血液学指标[血红蛋白(Hb)、血小板计数(PLT)、中性粒细胞绝对值(ANC)、白细胞计数(WBC)]、骨髓形态学与细胞遗传学评估(骨髓原始细胞比例、骨髓增生程度)、肝功能指标[丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、总胆红素(TBIL)]、肾功能指标[血肌酐(Scr)]、凝血功能指标[凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、纤维蛋白原(FIB)、D-二聚体]、生存期(OS)和无事件生存期(EFS)并进行安全性评价。结果 本研究共纳入 230 例, 对照组 112 例, 试验组 118 例。治疗后, 试验组的总缓解率为 74.58% (88 例/118 例), 显著高于对照组的 53.57% (60 例/112 例); 试验组的完全缓解率为 49.15% (58 例/118 例), 显著高于对照组的 26.79% (30 例/112 例), 在统计学上差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$)。治疗后, 试验组和对照组的 Hb 分别为 (94.85 ± 18.67) 和 $(85.51 \pm 17.84) \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$, PLT 分别为 $(125.51 \pm 35.24) \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$ 和 $(78.22 \pm 29.77) \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$, ANC 分别为 $(4.23 \pm 1.87) \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$ 和 $(2.79 \pm 1.16) \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$, WBC 水平分别为 $(5.89 \pm 2.72) \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$ 和 $(6.85 \pm 2.73) \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$; 骨髓原始细胞比例分别为 $(16.90 \pm 8.98)\%$ 和 $(29.16 \pm 14.18)\%$; 骨髓增生活跃比例分别为 80.51% (95 例/118 例) 和 69.64% (78 例/112 例); ALT 分别为 (58.56 ± 25.14) 和 $(45.78 \pm 16.57) \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$, AST 分别为 (52.34 ± 17.07) 和 $(41.12 \pm 17.31) \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$, TBIL 分别为 (31.65 ± 12.10) 和 $(25.33 \pm 9.12) \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$; SCr 水平分别为 (84.32 ± 19.19) 和 $(82.13 \pm 17.55) \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$; PT 分别为 (14.12 ± 2.42) 和 $(13.78 \pm 2.29) \text{ s}$, APTT 分别为 (34.12 ± 5.10) 和 $(33.22 \pm 4.65) \text{ s}$, FIB 分别为 (3.56 ± 0.97) 和 $(3.53 \pm 0.81) \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$, D-二聚体水平分别为 (0.58 ± 0.22) 和 $(0.52 \pm 0.21) \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$, 除 SCr、PT、APTT、FIB 和 D-二聚体水平外, 上述指标在 2 组间比较, 在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。治疗后, 试验组和对照组的 中位 OS 分别为 34.0 和 21.0 个月、中位 EFS 分别为 28.0 和 11.0 个月, 试验组的中位 OS、中位 EFS 与对照组比较, 在统计学上差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)。对照组药物不良反应发生率为 28.57% (32 例/112 例), 试验组为 32.20% (38 例/118 例), 2 组间比较在统计学上差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 维奈克拉片联合注射用阿扎胞苷可显著提高不适合强化化疗的新诊断 AML 患者的总缓解率、完全缓解率及生存期, 改善血液学恢复并降低骨髓白血病负荷, 虽存在一定肝毒性风险, 但总体安全性可控, 具有重要临床价值。

关键词: 维奈克拉片; 注射用阿扎胞苷; 急性髓性白血病; 临床疗效; 安全性

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2026.04.007

中图分类号: R979 **文献标志码:** A

文章编号: 1001-6821(2026)04-0492-08

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy and safety of venetoclax tablet combined with azacitidine for injection in the treatment of newly diagnosed acute myeloid leukemia (AML) patients unsuitable for intensive chemotherapy. **Methods** Newly diagnosed AML patients unsuitable for intensive chemotherapy were divided into control group and treatment group based on treatment regimen. The control group received $75 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$ azacitidine for injection by subcutaneous injection or intravenous infusion for 7 consecutive days per 28-day cycle. The treatment group received oral venetoclax tablet (dose escalation: 100 mg on day 1, 200 mg on day 2, and 400 mg daily from day 3 onwards) plus $75 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$ azacitidine for injection, by subcutaneous injection or intravenous infusion for 7 consecutive days per 28-day cycle. Both groups were treated for 2 cycles. Clinical efficacy, hematological parameters [hemoglobin (Hb), platelet count (PLT), absolute neutrophil count (ANC), white blood cell count (WBC)], bone marrow morphology and cytogenetic assessments (proportion of bone marrow blasts, bone marrow cellularity), liver function indices [alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), total bilirubin (TBIL)], renal function index [serum creatinine (SCr)], coagulation parameters [prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (APTT), fibrinogen (FIB), D-dimer], survival outcomes [overall survival (OS), event-free survival (EFS)], and safety indicators were compared between the two groups. **Results** A total of 230 patients were enrolled with 112 in the control group and 118 in the treatment group. After treatment, the overall response rate (ORR) in the treatment group was 74.58% (88 cases/118 cases), significantly higher than the control group's 53.57% (60 cases/112 cases). The complete remission (CR) rate in the treatment group was 49.15% (58 cases/118 cases), significantly higher than the control group's 26.79% (30 cases/112 cases); both differences were statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, Hb levels of treatment group and control group were (94.85 ± 18.67) and $(85.51 \pm 17.84) \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$, respectively; PLT counts were $(125.51 \pm 35.24) \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$ and $(78.22 \pm 29.77) \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$, respectively; ANC levels were $(4.23 \pm 1.87) \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$ and $(2.79 \pm 1.16) \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$, respectively; WBC levels were $(5.89 \pm 2.72) \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$ and $(6.85 \pm 2.73) \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$, respectively; the proportion of bone marrow blasts were $(16.90 \pm 8.98)\%$ and $(29.16 \pm 14.18)\%$, respectively; the proportion of patients with active bone marrow hyperplasia were 80.51% (95 cases/118 cases) and 69.64% (78 cases/112 cases), respectively; ALT levels were (58.56 ± 25.14) and $(45.78 \pm 16.57) \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$, respectively; AST levels were (52.34 ± 17.07) and $(41.12 \pm 17.31) \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$, respectively; TBIL levels were (31.65 ± 12.10) and $(25.33 \pm 9.12) \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, respectively; SCr levels were (84.32 ± 19.19) and $(82.13 \pm 17.55) \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, respectively; PT were (14.12 ± 2.42) and $(13.78 \pm 2.29) \text{ s}$, respectively; APTT were (34.12 ± 5.10) and $(33.22 \pm 4.65) \text{ s}$, respectively; FIB were (3.56 ± 0.97) and $(3.53 \pm 0.81) \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$, respectively; D-dimer levels were (0.58 ± 0.22) and $(0.52 \pm 0.21) \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$, respectively. Except SCr, PT, APTT, FIB and D-dimer levels, comparison of other indicators between two groups showed statistically significant differences (all $P < 0.05$). The median OS of treatment group and control group were 34.0 and 21.0 months, respectively; median EFS was 28.0 and 11.0 months. Both median OS and median EFS were significantly longer in the treatment group compared to the control group (both $P < 0.05$). The adverse event (AE) incidence rate was 28.57% (32 cases/112 cases) in the control group and 32.20% (38 cases/118 cases) in the treatment group, with no statistically significant difference ($P > 0.05$). **Conclusion** Venetoclax tablet combined with azacitidine for injection significantly improved the ORR, CR rate, survival outcomes (OS, EFS), hematological recovery, and reduced bone marrow leukemic burden in newly diagnosed AML patients unsuitable for intensive chemotherapy. Although associated with an increased risk of liver toxicity, the overall safety profile was manageable. This combination regimen demonstrates significant clinical value.

Key words: venetoclax tablet; azacitidine for injection; acute myeloid leukemia; clinical efficacy; safety

急性髓性白血病(acute myeloid leukemia, AML)是起源于造血干细胞及祖细胞的恶性克隆性疾病,其特征为骨髓中异常原始细胞大量增殖并抑制正常造血功能^[1]。该病占成人急性白血病的80%以上,发病率随年龄增长而上升,中位发病年龄约为68岁^[2]。患者常表现为贫血、出血、感染等骨髓衰竭症状,以及白血病细胞浸润引起的器官功能障碍^[3]。目前标准治疗包括强化化疗、造血干细胞移植等,但约有40%~50%的新诊断AML患者因高龄、合并症多、体能状态差等因素不适合接受强化化疗^[4]。这部分患者预后极差,中位生存期仅为5~10个月^[4],迫切需要寻求有效且毒性可耐受的治疗方案。维奈克拉是一种选择性B细胞淋巴瘤-2蛋白抑制剂,能够诱导白血病细胞凋亡^[5]。阿扎胞苷作为DNA甲基转移酶抑制剂,具有去甲基化和细胞毒性双重作用机制^[6]。2药联合应用在临床实践中可能产生协同效应,但目前关于维奈克拉联合阿扎胞苷治疗不适合强化化疗的新诊断AML患者的疗效和安全性仍需进一步验证。本研究旨在探讨维奈克拉联合阿扎胞苷治疗不适合强化化疗的新诊断AML患者的临床疗效与安全性,为临床上该类患者的治疗提供参考价值。

材料、对象和方法

1 病例选择

2021年5月至2025年5月在我院血液科收治的不适合强化化疗的新诊断AML患者作为研究对象。本研究经中国医科大学附属盛京医院伦理委员会批准(伦理批号:2025PS725M)。

诊断与入选标准 符合WHO 2016年中关于AML的诊断标准^[7]。①年龄 ≥ 18 岁;②伴有严重合并症不适合强化化疗的新诊断AML患者;③美国东部肿瘤协作组体能状态评分(Eastern Cooperative Oncology Group performance status, ECOG)^[8]评分0~3分;④预计生存期 ≥ 3 个月;⑤临床资料完整。

排除标准 ①急性早幼粒细胞白血病患者;②既往接受过抗白血病治疗者;③严重心、肝、肾功能不全者;④活动性出血或感染者;⑤处于妊娠期或哺乳期等特殊时期的妇女患者;⑥对研究药物过敏者。

2 药品、试剂与仪器

维奈克拉片,规格:每片50 mg,批号:1196551,批准文号:国药准字HJ20200054,美国艾伯维公司生产;注射用阿扎胞苷,规格:每支100 mg,批号:230921129,批准文号:国药准字H20193278,正大天晴

药业集团江苏南京顺欣制药有限公司生产。

Sysmex XN-9000血细胞分析仪,日本Sysmex公司产品;Abbott Architect c16000全自动生化分析仪,美国Abbott公司产品;Sysmex CS-5100凝血分析仪,日本Sysmex公司产品。

3 分组与治疗方法

根据治疗方案将患者分为2组:将使用注射用阿扎胞苷单药治疗的患者纳入对照组,将使用维奈克拉片联合注射用阿扎胞苷治疗的患者纳入试验组。

对照组的患者给予注射用阿扎胞苷,75 mg $\cdot$ m⁻²皮下注射或静脉滴注,连续7 d,28 d为1个疗程。试验组的患者在对照组基础上给予维奈克拉片,口服给药,剂量递增方案为第1天100 mg,第2天200 mg,第3天及以后400 mg,qd;注射液阿扎胞苷75 mg $\cdot$ m⁻²皮下注射或静脉滴注,连续7 d,28 d为1个疗程。维奈克拉片需要在餐后服用以提高生物利用度。

2组均治疗2个疗程。治疗期间给予充分的水化、碱化尿液等支持治疗,预防肿瘤溶解综合征。2组患者均持续治疗至疾病进展、出现不可耐受的毒性反应或患者拒绝继续治疗。

4 观察指标与疗效判定

血液学指标 于治疗前、治疗2个疗程后,采集患者清晨空腹静脉血2 mL,置于EDTA试管抗凝,采用Sysmex XN-9000全自动血细胞分析仪检测血红蛋白(hemoglobin, Hb)、血小板计数(platelet count, PLT)、中性粒细胞绝对值(absolute neutrophil count, ANC)、白细胞计数(white blood cell count, WBC)等。

骨髓形态学与细胞遗传学评估 于治疗前、治疗2个疗程后,进行骨髓穿刺检查。用瑞氏-姬姆萨染色进行骨髓涂片形态学检查,计数骨髓原始细胞比例、评估骨髓增生程度(增生减低、正常、活跃、明显活跃)。同时进行染色体核型分析和融合基因检测,评估细胞遗传学缓解情况。

生化指标 于治疗前、治疗2个疗程后,采集空腹静脉血3 mL,用Abbott Architect c16000全自动生化分析仪检测肝功能指标[丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)]和肾功能指标[血肌酐(serum creatinine, SCr)]。

凝血功能评估 于治疗前、治疗2个疗程后,采集枸橼酸钠抗凝血2 mL,用Sysmex CS-5100凝血分析仪检测凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin

time, APTT)、纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)和D-二聚体等指标。

临床疗效评价 根据2017年欧洲白血病网络(European LeukemiaNet, ELN)^[9]推荐标准评估完全缓解(complete response, CR)、不完全血液学恢复的完全缓解(CR with incomplete hematologic recovery, CRi)、形态学无白血病状态(morphologic leukemia-free state, MLFS)、部分缓解(partial response, PR)、疾病稳定(stable disease, SD)、疾病进展(progressive disease, PD)。CR需同时满足以下条件:骨髓穿刺示原始细胞比例<5%、外周血无白血病细胞(原始细胞=0%)、中性粒细胞绝对值 $>1.0\times10^9\cdot\text{L}^{-1}$ 、血小板计数 $>100\times10^9\cdot\text{L}^{-1}$ 及脱离输血依赖;CRi定义为满足CR的骨髓标准(原始细胞<5%且无外周血白血病证据),但存在持续性血细胞减少,中性粒细胞 $\leq1.0\times10^9\cdot\text{L}^{-1}$ 或血小板 $\leq100\times10^9\cdot\text{L}^{-1}$;MLFS定义为骨髓原始细胞<5%、不要求血细胞计数恢复、外周血可出现原始细胞但比例<5%;PR定义为骨髓原始细胞比例降至治疗前基线值的5%–25%,且较基线下降 $\geq50\%$,不依赖输血;SD定义为未达上述缓解标准,但无疾病进展证据;PD需要满足以下任一条件:骨髓原始细胞比例>治疗前基线、外周血原始细胞比例>5%、新发髓外白血病浸润、既往缓解后复发。总缓解率(overall response rate, ORR)=CR+CRi+MLFS+PR。

生存分析 记录总生存期(overall survival, OS), OS定义为从治疗开始至死亡或末次随访时间;无事件生存期(event-free survival, EFS), EFS定义为从治疗开始至疾病进展、复发、死亡或末次随访时间。随访截止时间为2025年7月30日。

安全性评价 观察并记录治疗期间及随访时间内发生的恶心/呕吐/腹泻等胃肠道反应、中性粒细胞减少/血小板减少等骨髓抑制、感染、肝功能异常等主要药物不良反应,按照美国国家癌症研究所不良事件通用术语标准(National Cancer Institute common terminology criteria for adverse events, NCI-CTCAE)5.0版进行不良反应严重程度分级(1~4级),计算不良反应率:发生次数 ≥1 的不良反应例数和/总例数 $\times100\%$ 。

5 统计学处理

用SPSS 26.0软件进行统计分析。计量资料经Shapiro-Wilk检验验证正态性,符合正态分布者以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较用独立样本 t 检验,组内治疗前后对比用配对 t 检验;非正态分布数据以中位数(四分位

距)[M(IQR)]表示,组间比较采用Mann-Whitney U检验。计数资料以率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验(理论频数<5时使用Fisher精确检验)。生存分析采用Kaplan-Meier法绘制生存曲线并估计中位生存时间及其95%置信区间,组间比较采用Log-rank检验。

结 果

1 一般资料

本研究共纳入230例患者,对照组112例,试验组118例。2组患者年龄、性别、ECOG评分等一般资料在统计学上差异均无统计学意义(均 $P>0.05$),组间具有可比性,见表1。

2 2组患者血液学指标恢复情况的比较

治疗前,试验组和对照组患者的Hb、PLT、ANC、WBC水平在统计学上差异均无统计学意义(均 $P>0.05$);治疗后,2组的Hb、PLT和ANC水平均显著升高,且试验组均显著高于对照组,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P<0.05$),2组的WBC水平均显著降低,且试验组显著低于对照组,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P<0.05$),见表2。

3 2组患者的骨髓形态学改善情况

治疗前,试验组和对照组的骨髓原始细胞比例、骨髓增生活跃程度在统计学上差异均无统计学意义

表1 2组患者一般资料的比较

Table 1 Comparison of baseline characteristics between groups

Item	Control Group (<i>n</i> = 112)	Treatment group (<i>n</i> = 118)
Age (years, $\bar{x}\pm s$)	73.02 $\pm$ 8.66	72.68 $\pm$ 8.22
Gender (<i>n</i> , %)		
Male	65 (58.04)	71 (60.17)
Female	47 (41.96)	47 (39.83)
ECOG (<i>n</i> , %)		
0-1	68 (60.71)	75 (63.56)
2-3	44 (39.29)	43 (36.44)
Risk stratification (<i>n</i> , %)		
Favorable	18 (16.07)	23 (19.49)
Intermediate	52 (46.43)	56 (47.46)
Adverse	42 (37.50)	39 (33.05)
BMI ($\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$, $\bar{x}\pm s$)	24.35 $\pm$ 2.80	24.24 $\pm$ 2.74
Heart Rate (beats $\cdot$ min ⁻¹ , $\bar{x}\pm s$)	78.46 $\pm$ 11.57	78.72 $\pm$ 12.04
SBP (mmHg, $\bar{x}\pm s$)	132.47 $\pm$ 17.42	131.09 $\pm$ 19.25
DBP (mmHg, $\bar{x}\pm s$)	81.34 $\pm$ 10.09	82.43 $\pm$ 10.23

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group performance status; BMI: Body mass index; SBP: Systolic blood pressure; DBP: Diastolic blood pressure; Control group: Azacitidine monotherapy; Treatment group: Venetoclax in combination with azacitidine.

(均 $P > 0.05$);治疗2个疗程后,2组的骨髓原始细胞比例均显著降低,且试验组显著低于对照组(均 $P < 0.05$),2组的骨髓增生活跃程度均明显改善,且试验组显著高于对照组(均 $P < 0.05$),见表3。

4 2组患者生化指标比较

治疗前,试验组和对照组的ALT、AST、TBIL、Scr水平在统计学上差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$);治疗后,试验组和对照组的ALT、AST、TBIL水平均显著升高,且试验组均显著高于对照组,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),2组的Scr水平均显著升高,组间比较,在统计学上差异无统计学意义($P > 0.05$),见表4。

5 2组患者凝血功能指标比较

治疗前后,试验组和对照组患者的PT、APTT、FIB及D-dimer水平在统计学上差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),未出现明显凝血功能异常,见表5。

6 2组患者的临床疗效评价

试验组总缓解率为74.58%(88例/118例),显著高于对照组的53.57%(60例/112例),在统计学上差异有统计学意义($P < 0.05$)。试验组完全缓解率为49.15%(58例/118例),显著高于对照组的26.79%(30例/112例),在统计学上差异有统计学意义($P < 0.05$),见表6。

表2 2组患者血液学指标恢复情况的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of hematological parameters between groups ($\bar{x} \pm s$)

Parameter	Control ($n = 112$)		Treatment ($n = 118$)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Hb ($\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	69.99 $\pm$ 15.34	85.51 $\pm$ 17.84 [#]	68.32 $\pm$ 14.91	94.85 $\pm$ 18.67 ^{*#}
PLT ($\times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$)	46.45 $\pm$ 22.41	78.22 $\pm$ 29.77 [#]	45.57 $\pm$ 20.22	125.51 $\pm$ 35.24 ^{*#}
ANC ($\times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$)	1.24 $\pm$ 0.78	2.79 $\pm$ 1.16 [#]	1.16 $\pm$ 0.54	4.23 $\pm$ 1.87 ^{*#}
WBC ($\times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$)	12.88 $\pm$ 6.67	6.85 $\pm$ 2.73 [#]	13.21 $\pm$ 7.38	5.89 $\pm$ 2.72 ^{*#}

Dose and n refer to table 1. Hb: Hemoglobin; PLT, : Platelet count; ANC: Absolute neutrophil count; WBC: White blood cell count; Compared with control group at the same time, ^{*} $P < 0.05$; Compared with before treatment in the same group, [#] $P < 0.05$.

表3 2组骨髓形态学改善情况比较

Table 3 Comparison of bone marrow morphological parameters between two groups

Parameter	Control ($n = 112$)		Treatment ($n = 118$)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Bone marrow blast percentage (% , $\bar{x} \pm s$)	65.57 $\pm$ 17.03	29.16 $\pm$ 14.18 [#]	66.69 $\pm$ 17.49	16.90 $\pm$ 8.98 ^{*#}
Bone marrow cellularity (n , %)				
Normocellular	45 (40.18)	78 (69.64) [#]	49 (41.53)	95 (80.51) ^{*#}
Hypercellular	67 (59.82)	24 (21.43) [#]	69 (58.47)	18 (15.25) ^{*#}
Hypocellular	0 (0.00)	10 (8.93) [#]	0 (0.00)	5 (4.24) ^{*#}

Dose and n refer to table 1. Compared with control group at the same time, ^{*} $P < 0.05$; Compared with before treatment in the same group, [#] $P < 0.05$.

表4 2组生化指标的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of biochemical parameters between two groups($\bar{x} \pm s$)

Parameter	Control ($n = 112$)		Treatment ($n = 118$)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
ALT ($\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$)	32.46 $\pm$ 14.76	45.78 $\pm$ 16.57 [#]	31.78 $\pm$ 12.87	58.56 $\pm$ 25.14 ^{*#}
AST ($\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$)	28.89 $\pm$ 12.26	41.12 $\pm$ 17.31 [#]	29.31 $\pm$ 11.11	52.34 $\pm$ 17.07 ^{*#}
TBIL ($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	18.52 $\pm$ 6.56	25.33 $\pm$ 9.12 [#]	17.89 $\pm$ 6.43	31.65 $\pm$ 12.10 ^{*#}
SCr ($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	76.52 $\pm$ 18.02	82.13 $\pm$ 17.55 [#]	76.79 $\pm$ 17.18	84.32 $\pm$ 19.19 [#]

Dose and n refer to table 1. ALT: Alanine aminotransferase; AST: Aspartate aminotransferase; TBIL: Total bilirubin; SCr: Serum creatinine; Compared with control group at the same time, ^{*} $P < 0.05$; Compared with before treatment in the same group, [#] $P < 0.05$.

表 5 2 组患者凝血功能指标的比较($\bar{x} \pm s$)Table 5 Comparison of coagulation parameters between groups($\bar{x} \pm s$)

Parameter	Control ($n = 112$)		Treatment ($n = 118$)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
PT (s)	13.17 $\pm$ 2.16	13.78 $\pm$ 2.29	13.04 $\pm$ 2.06	14.12 $\pm$ 2.42
APTT (s)	31.43 $\pm$ 4.44	33.22 $\pm$ 4.65	30.89 $\pm$ 4.28	34.12 $\pm$ 5.10
FIB ($g \cdot L^{-1}$)	3.21 $\pm$ 0.80	3.53 $\pm$ 0.81	3.13 $\pm$ 0.72	3.56 $\pm$ 0.97
D-dimer ($mg \cdot L^{-1}$)	0.45 $\pm$ 0.15	0.52 $\pm$ 0.21	0.43 $\pm$ 0.13	0.58 $\pm$ 0.22

Dose and n refer to table 1. PT: Prothrombin time; APTT: Activated partial thromboplastin time; FIB: Fibrinogen.

7 生存分析

试验组中位 OS 和中位 EFS 分别为 34.00 和 28.00 个月,对照组分别为 21.00 和 11.00 个月,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),见表 7 和图 1。

8 安全性评价

对照组药物不良反应发生率为 28.57% (32 例/112 例),试验组为 32.20% (38 例/118 例),2 组比较在统计学上差异无统计学意义($P > 0.05$)。主要药物不良反应包括胃肠道反应、骨髓抑制、感染等,大部分为 1~2 级,经对症处理后缓解,见表 8。

表 6 2 组患者临床疗效的比较($n, \%$)Table 6 Comparison of clinical efficacy between two groups ($n, \%$)

Item	Control ($n = 112$)	Treatment ($n = 118$)
CR	30 (26.79)	58 (49.15) *
CRi	18 (16.07)	20 (16.95)
PR	12 (10.71)	10 (8.48)
SD	25 (22.32)	19 (16.10)
PD	27 (24.11)	11 (9.32) *
Overall response rate (%)	60 (53.57)	88 (74.58) *

Dose and n refer to table 1. CR: Complete Response; CRi: CR with incomplete hematologic recovery; PR: Partial response; SD, Stable disease; PD: Progressive disease. Compared with control group, * $P < 0.05$.

表 7 2 组患者生存结果的比较

Table 7 Comparison of survival outcomes between groups

Parameter	Control ($n = 112$)	treatment ($n = 118$)
Median OS (months)	21.00	34.00 *
95% CI for OS (months)	14.12 - 27.86	30.02 - 38.04
Median EFS (months)	11.00	28.00 *
95% CI for EFS (months)	7.58 - 14.35	25.14 - 30.90

Dose and n refer to table 1. OS, Overall survival; EFS, Event-free survival; Compared with control group, * $P < 0.05$.

表 8 2 组患者不良反应的比较($n, \%$)Table 8 Comparison of adverse drug events between two groups ($n, \%$)

Item	Control ($n = 112$)	treatment ($n = 118$)
Nausea/vomiting	4 (3.57)	4 (3.39)
Diarrhea	4 (3.57)	5 (4.24)
Neutropenia	6 (5.36)	8 (6.78)
Thrombocytopenia	7 (6.25)	7 (5.93)
Infection	6 (5.36)	7 (5.93)
Tumor lysis syndrome	0 (0.00)	2 (1.69)
Hepatic dysfunction	5 (4.46)	5 (4.24)
Overall incidence	32 (28.57)	38 (32.20)

Dose and n refer to table 1.

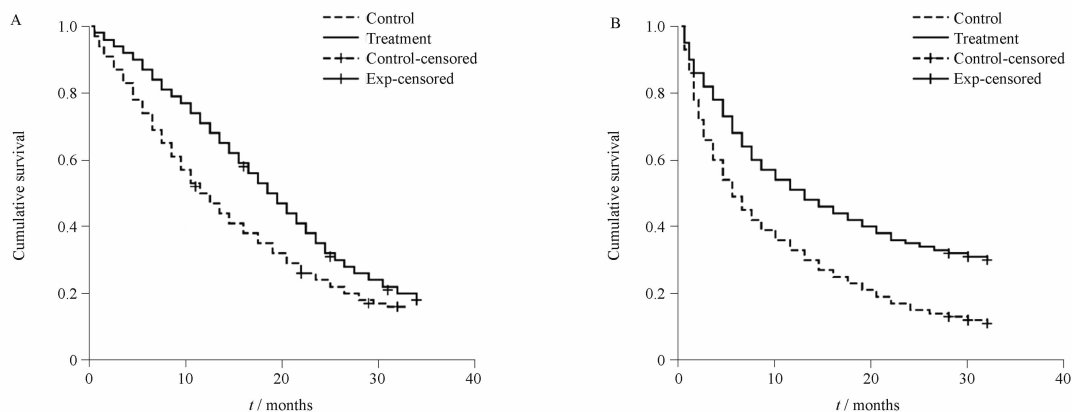


图 1 2 组患者生存曲线图的比较

Figure 1 Comparison of survival curves between the two groups

A: Overall survival (OS) curve; B: Event-free survival (EFS) curve

讨 论

AML作为血液系统最常见的恶性肿瘤之一,其发病率随年龄增长而显著上升,60岁以上患者约占有新诊断病例的60%以上^[10]。这些患者体能状态较差,无法耐受传统的强化化疗方案^[4],因此迫切需要寻找新的治疗策略。维奈克拉联合阿扎胞苷作为新兴的靶向联合治疗方案,为不适合强化化疗的AML患者提供新的治疗希望^[11]。本研究通过系统评价该联合方案在中国人群中的疗效与安全性,为临床实践提供重要的本土化循证医学证据。

本研究显示,试验组的总缓解率高达74.58%,完全缓解率为49.15%,均显著优于对照组的53.57%和26.79%。试验组的中位OS延长至34.00个月,显著高于对照组的21.00个月,这对于预后不良的老年AML患者而言具有重要的临床价值。血液学指标的显著改善充分体现联合治疗方案对骨髓造血功能恢复的促进作用^[12]。Hb水平从治疗前的 $67.78\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ 显著提升至 $96.67\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$,这一改善不仅有助于纠正患者的重度贫血状态,减少红细胞输血的依赖性,更重要的是改善患者的活动耐量和生活质量,降低贫血相关的心血管并发症风险^[13]。PLT从 $43.92\times 10^9\cdot\text{L}^{-1}$ 恢复至 $125.41\times 10^9\cdot\text{L}^{-1}$,有效降低出血风险,特别是自发性出血和颅内出血等严重并发症的发生率,为患者的安全治疗提供重要保障^[14]。ANC的显著升高,有助于重建患者的免疫防御功能,显著降低机会性感染的发生率,这对于免疫力严重受损的白血病患者具有重要的生存意义^[15]。

维奈克拉作为高选择性的B细胞淋巴瘤2号(B-cell lymphoma, BCL-2)蛋白抑制剂,能够特异性结合并抑制BCL-2蛋白的抗凋亡功能,重新激活白血病细胞的程序性死亡通路,诱导细胞凋亡^[11, 16]。AML细胞通常高表达BCL-2蛋白以逃避凋亡,维奈克拉的应用恰好针对这一关键的生存机制^[17]。阿扎胞苷作为脱氧核糖核酸甲基转移酶抑制剂,通过去甲基化作用重新激活被异常甲基化沉默的肿瘤抑制基因,恢复细胞的正常调控功能,同时具有直接的细胞毒性作用^[18]。2药联合应用产生显著的协同效应,既能通过表观遗传学修饰重新激活肿瘤抑制基因的表达,又能直接诱导白血病细胞凋亡,从而显著提高治疗效果^[5, 19]。此外,该联合方案避免传统化疗药物的严重骨髓抑制和多器官毒性,使得不适合强化化疗的老年患者也能够耐受治疗,获得良好的临床获益^[20]。

骨髓形态学检查结果进一步证实联合治疗的有效性,原始细胞比例显著降低,骨髓增生程度显著改善,表明治疗有效清除白血病细胞克隆,促进正常造血功能的恢复^[21]。值得注意的是,2组的总体药物不良反应发生率组间比较,在统计学上差异无统计学意义,表明联合治疗并未显著增加患者的治疗风险。本研究为回顾性单中心研究,存在选择偏倚和信息偏倚的风险、随访时间相对较短、样本的代表性可能有限等局限性,未来需开展多中心前瞻性随机对照试验,延长随访时间,关注不同基因突变类型患者对维奈克拉联合阿扎胞苷治疗的反应性差异,以及如何通过生物标志物预测治疗效果,实现更加精准的个体化治疗。

值得关注的是,本研究显示试验组肝功能指标(ALT、AST、TBIL)均显著高于对照组,但2组肝功能异常发生率,在统计学上差异无统计学意义,这主要因为试验组肝酶升高多属于NCI-CTCAE 5.0标准中的1级(轻度),未达到2级及以上肝功能异常的诊断阈值,提示临床实践中应加强肝功能监测。安全性方面,2组3~4级严重不良反应发生率相近(试验组6.78%,对照组5.36%),均以骨髓抑制为主,且无治疗相关死亡事件,表明联合方案并未显著增加严重毒性风险。本研究作为单中心回顾性研究存在一定局限性:回顾性分组无法完全避免选择偏倚,随访时间相对较短,样本代表性有限,且未进行分子遗传学亚组分析。未来需开展多中心前瞻性随机对照试验进一步验证。

本研究提示:维奈克拉联合阿扎胞苷治疗不适合强化化疗的新诊断AML患者能够显著提高缓解率,改善血液学指标,延长生存期,且安全性良好。该联合方案为这一特殊患者群体提供有效的治疗选择,具有重要的临床应用价值,值得在临床实践中推广应用。

参考文献:

- [1] 赵邢力,原琳玉. 急性髓细胞性白血病靶向治疗的研究进展[J]. 癌症进展,2022,20(6):547—550,554.
- [2] 候雪婷,王圣勇,顾培馨,等. 老年急性髓系白血病发病机制的研究进展[J]. 河北医学,2024,30(3):522—525.
- [3] STUBBINS R J, FRANCIS A, KUCHENBAUER F, et al. Management of acute myeloid leukemia: A review for general practitioners in oncology [J]. *Curr Oncol*, 2022, 29(9): 6245—6259.
- [4] ROMAN DIAZ JL, VAZQUEZ MARTINEZ M, KHIMANI F. New approaches for the treatment of AML beyond the 7 + 3 regimen: Current concepts and new approaches [J]. *Cancers*, 2024, 16(3): 677.

- [5] 王玉凰,李英花. BCL-2 抑制剂 Venetoclax 治疗急性髓系白血病的研究进展[J]. 临床与病理杂志, 2021, 41(12): 2980—2986.
- [6] 王佩,董照,杨艳敏. 阿扎胞苷治疗骨髓增生异常综合征的研究进展[J]. 医药界, 2021, 000(002): P. 1—1.
- [7] ARBER D A, ORAZI A, HASSERJIAN R, *et al.* The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia [J]. *Blood*, 2016, 127(20): 2391—2405.
- [8] 李建军,张军峰,牛红卫. 卡瑞利珠单抗联合替吉奥胶囊对晚期食管鳞癌的疗效及安全性研究[J]. 实用临床医药杂志, 2024, 28(12): 36—41.
- [9] CHEE C E, OOI M, LEE S C, *et al.* A Phase I, first-in-human study of PRL3-zumab in advanced, refractory solid tumors and hematological malignancies [J]. *Target Oncol*, 2023, 18(3): 391—402.
- [10] 中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组. 成人急性髓系白血病(非急性早幼粒细胞白血病)中国诊疗指南(2017年版)[J]. 中华血液学杂志, 2017, 38(3): 177—182.
- [11] 严泽莹,孙海敏,陈钰. 维奈托克治疗复发/难治急性髓系白血病的临床观察[J]. 实用临床医药杂志, 2022(3): 26.
- [12] 中华医学会血液学分会红细胞疾病(贫血)学组,付蓉,李莉娟,等. 再生障碍性贫血诊断与治疗中国指南(2022年版)[J]. 中华血液学杂志, 2022, 43(11): 8.
- [13] 徐璐,胡青林,杨辰,等. 罗沙司他治疗难治性非重型再生障碍性贫血的疗效与安全性[J]. 中华血液学杂志, 2024, 45(3): 264—270.
- [14] WEN X, LI R, ZHANG X, *et al.* Early platelet elevation after complete remission as a prognostic marker of favourable outcomes in favourable- and intermediate-risk acute myeloid leukaemia: A retrospective study [J/OL]. *J Clin Lab Anal*, 2022, 36(2): e24221. 2022-01-03 [2025-07-28]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34979042/>.
- [15] 王闰平,郑小芬,陈迎秋,等. 白血病伴中性粒细胞缺乏症住院患儿并发血流感染病原菌及危险因素[J]. 中华医院感染学杂志, 2023, 33(7): 1094—1097.
- [16] 杨璐,游静茹,陈雅洁,等. BCL-2 抑制剂维奈托克在血液系统恶性肿瘤治疗中的应用研究进展[J]. 山东医药, 2022, 62(29): 103—107.
- [17] 阮业竣,肖洁,马丽萍. 选择性 Bcl-2 抑制剂——维奈托克在血液肿瘤中的应用[J]. 白血病. 淋巴瘤, 2020, 29(11): 4.
- [18] YANG Y, LI J, GENG Y, *et al.* Azacitidine regulates DNA methylation of GADD45γ in myelodysplastic syndromes [J/OL]. *J Clin Lab Anal*, 2021, 35(2): e23597. 2020-10-20 [2025-07-28]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33080073/>.
- [19] 黄天骄,刘松涛,曾庆兰,等. 维奈托克联合阿扎胞苷治疗高危型骨髓增生异常综合征的临床分析[J]. 国际老年医学杂志, 2024, 45(2): 178—182.
- [20] 崔海燕,刘泽林,金梦迪,等. 阿扎胞苷 + Bcl-2 抑制剂治疗急性髓系白血病的疗效与安全性[J]. 系统医学, 2022, 7(10): 4—7.
- [21] GANGAT N, GUGLIELMELLI P, SZUBER N, *et al.* Venetoclax with azacitidine or decitabine in blast-phase myeloproliferative neoplasm: A multicenter series of 32 consecutive cases [J]. *Am J Hematol*, 2021, 96(7): 781—789.

(本文编辑:崔兰卿 收稿日期 2025-09-22)

· 科学文摘 ·

化学修饰和灭活的细菌能够实现生物膜内药物递送并提供针对植入物感染的长期免疫力

引自: YANG C, *et al.* Chemically modified and inactivated bacteria enable intra-biofilm drug delivery and long-term immunity against implant infections [J/OL]. *Nat Biomed Eng*, 2026. 2026-01-16 [2026-02-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41545779/>.

细菌生物膜在人类感染中普遍存在,由于药物渗透性差以及耐药性问题,构成了有效抗菌治疗的主要障碍。在此,本研究提出一种“以菌治菌”策略,即采用氯化钙处理并负载抗生素,再经紫外灭活的方法对细菌进行修饰。这些经过修饰的细菌能够选择性地整合入同种细菌形成的生物膜中,从而实现由局部 pH 和过氧化氢触发的靶向生物膜内药物释放。物种特异性的整合至关重要,因为由于表面黏附素和蛋白质谱的差异,不匹配的菌株会表现出空间分离。该策略对多种微生物组成的混合生物膜同样有效,并在治疗金黄色葡萄球菌、大肠杆菌和白色念珠菌形成的生物膜中展现出疗效。此外,它还能通过诱导生物膜来源的 1-精氨酸的释放,重新激活与生物膜相关的巨噬细胞,从而增强免疫反应。使用皮下和骨植入物感染模型进行的体内研究表明,与抗生素治疗组相比,经修饰细菌治疗的动物能更有效地清除生物膜,并获得更长期的免疫力,包括对再次感染具有抵抗力。该方法可被改造用于修饰患者体内与感染相关的细菌,以实现个性化的生物膜内药物递送。