

阿扎胞苷联合维奈克拉治疗老年初治急性髓系白血病的 临床观察研究

刘定文

益阳市中心医院

DOI:10.32629/ffcr.v4i1.19863

[摘要] 目的：探讨阿扎胞苷联合维奈克拉（VA 方案）治疗老年初治急性髓系白血病（AML）的临床疗效、安全性及预后价值。方法：回顾性选取 2020 年 1 月至 2024 年 12 月本院 80 例老年初治 AML 患者，经倾向性评分匹配（PSM）分为实验组（40 例，VA 方案）与对照组（40 例，传统 X+A 方案），采用 Kaplan-Meier 法、Log-rank 检验及多因素 Cox 回归模型对比两组疗效、生存期及不良反应。结果：实验组客观缓解率（72.5%）、完全缓解率（45.0%）显著高于对照组（47.5%、25.0%），中位总生存期（18.6 个月）、中位无白血病生存期（15.3 个月）显著长于对照组（10.3 个月、7.9 个月）；实验组 III~IV 级中性粒细胞减少发生率（85.0%）更高，但粒缺期发热、胃肠道反应发生率更低，两组严重不良反应发生率无差异。多因素 Cox 回归显示，治疗方案、ELN 预后分层是影响患者总生存期的独立因素。结论：VA 方案治疗老年初治 AML 缓解率高、生存获益显著、非血液学不良反应轻微，安全性可控，可作为不适合强化疗患者的一线治疗选择。

[关键词] 急性髓系白血病；老年；初治；阿扎胞苷；维奈克拉

中图分类号：R733.7 文献标识码：A

Clinical Observation of Azacitidine Combined with Venetoclax in the Treatment of Elderly Patients with Acute Myeloid Leukemia

Dingwen Liu

Yiyang Central Hospital

Abstract: Objective: To investigate the clinical efficacy, safety and prognostic value of azacitidine combined with venetoclax (VA regimen) in the treatment of elderly patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia (AML). Methods: A total of 80 elderly patients with newly diagnosed AML in our hospital from January 2020 to December 2024 were retrospectively selected and divided into the experimental group (40 cases, VA regimen) and the control group (40 cases, traditional X+A regimen) by propensity score matching (PSM). Kaplan-Meier method, Log-rank test and multivariate Cox regression model were used to compare the efficacy, survival time and adverse reactions between the two groups. Results: The objective response rate (72.5%) and complete remission rate (45.0%) of the experimental group were significantly higher than those of the control group (47.5%, 25.0%), and the median overall survival (18.6 months) and median leukemia-free survival (15.3 months) were significantly longer than those of the control group (10.3 months, 7.9 months). The incidence of grade III~IV neutropenia in the experimental group was higher (85.0%), but the incidence of fever during agranulocytosis and gastrointestinal reactions was lower, and there was no significant difference in the incidence of severe adverse reactions between the two groups. Multivariate Cox regression showed that treatment regimen and ELN prognostic stratification were independent factors affecting the overall survival of patients. Conclusion: VA regimen has high remission rate, significant survival benefit, mild non-hematological adverse reactions and controllable safety in the treatment of elderly patients with newly diagnosed AML, and can be used as a first-line treatment option for patients unfit for intensive chemotherapy.

Keywords: Acute myeloid leukemia; Elderly; Newly diagnosed; Azacitidine; Venetoclax

引言

急性髓系白血病 (AML) 是高度异质性血液系统恶性肿瘤，发病率随年龄升高显著增加，60 岁以上为高发群体。老年 AML 患者多合并基础疾病、体能状态差，对传统强化化疗耐受性差、治疗相关死亡率高，75 岁以上患者传统化疗后中位总生存期不足 1 年，完全缓解率仅 30%~40%，传统 X+A 化疗方案毒性反应明显，临床应用受限。

近年来，维奈克拉联合阿扎胞苷的 VA 方案成为研究热点，二者协同激活白血病细胞凋亡通路，VIALE-A III 期临床试验证实可显著提升老年 AML 患者缓解率并延长生存，但国内大样本直接对比研究较少，湖南地区相关数据匮乏。本研究回顾性分析本院 5 年临床数据，对比 VA 方案与传统 X+A 方案的疗效及安全性，为老年初治 AML 个体化治疗提供区域临床依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入 2020 年 1 月至 2024 年 12 月本院血液科 80 例老年初治 AML 患者，纳入标准：年龄 ≥ 60 岁；符合 2016 版 WHO 诊断标准，骨髓原始细胞 $\geq 20\%$ ；首次接受白血病治疗；临床资料完整；ECOG 评分 0~2 分，预计生存期 ≥ 3 个月。排除标准：急性早幼粒细胞白血病 (M3 型)；合并其他恶性肿瘤；严重肝肾功能不全；严重感染或凝血功能障碍；药物过敏；随访失访。

按治疗方案分为实验组 (VA 方案, 40 例) 与对照组 (X+A 方案, 40 例)，采用 PSM 1:1 匹配，协变量包括年龄、性别、ECOG 评分等，匹配容差 0.02，校正后两组基线资料均衡可比 (P 均 > 0.05)，见表 1。

表 1 两组患者 PSM 校正前后基线资料比较

基线特征	实验组 (n=40)	对照组 (n=40)	PSM 校正前 P 值	PSM 校 正后 P 值
性别(男/女, 例)	22/18	23/17	0.836	0.912
年龄(岁, M (min~max))	68(60~82)	67(60~80)	0.654	0.789
ECOG 评分 (0/1/2 分, 例)	12/20/8	11/21/8	0.921	0.957
ELN 预后分层 (低/中/高危, 例)	8/22/10	7/23/10	0.893	0.934
合并基础疾病 (例, %)	26 (65.0)	25 (62.5)	0.795	0.861
骨髓原始细胞 比例(%, M)	42.5	45.0	0.512	0.638

注：M 为中位数；ECOG：东部肿瘤协作组；ELN：欧洲白血病网

1.2 治疗方法

实验组 (VA 方案)：阿扎胞苷 75 mg/m² 静脉注射，第 1~7 天；维奈克拉口服逐步加量，第 1 天 100 mg、第 2 天 200 mg、第 3 天起 400 mg，每日 1 次至第 28 天为 1 周期，根据血象及不良反应调整剂量。

对照组 (X+A 方案)：依患者情况选择 H+A、I+A、M+A 方案，均联合阿糖胞苷 100~150 mg/m² 第 1~7 天。

两组均至少完成 2 个疗程后评估疗效，CR/CRi 者巩固治疗 4~6 个疗程，未缓解者更换二线方案，治疗期间予抗感染、输血等标准化支持治疗。

1.3 疗效与安全性评估

疗效参照《成人急性髓系白血病诊疗指南(2023 年版)》，分为 CR、CRi、PR、NR，计算 ORR (CR+CRi+PR)；不良反应参照 CTCAE 5.0 版分级，记录血液学及非血液学不良反应发生情况。

1.4 随访

采用门诊及电话随访，随访起始于首次治疗日，截止 2024 年 12 月 31 日。总生存期 (OS) 为首次治疗至死亡或未次随访时间；无白血病生存期 (LFS) 为 CR/CRi 至复发、进展或死亡时间。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 26.0 及 R 4.2.1 软件分析，正态分布计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示、组间用 t 检验，非正态分布以 M (min~max) 表示、用 Mann-Whitney U 检验；计数资料以例 (%) 表示、组间用 χ^2 检验。经 PSM 平衡基线混杂因素，Kaplan-Meier 法绘制生存曲线，Log-rank 检验比较组间差异；多因素 Cox 回归分析筛选预后影响因素， $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

治疗 2 个周期后，实验组 ORR、CR 率显著高于对照组，NR 率显著低于对照组，两组 CRi 率无明显差异，且均无 PR 病例，见表 2。

表 2 两组患者临床疗效比较[例 (%)]

疗效等级	实验组 (n=40)	对照组 (n=40)	χ^2 值	P 值
CR	18 (45.0)	10 (25.0)	4.114	0.043
CRi	11 (27.5)	9 (22.5)	0.391	0.532
PR	0 (0.0)	0 (0.0)	-	-
NR	11 (27.5)	21 (52.5)	6.438	0.011
ORR	29 (72.5)	19 (47.5)	6.438	0.011

注：疗效评估参照《成人急性髓系白血病诊疗指南(2023 年版)》

2.2 两组患者生存情况比较

实验组失访1例、随访率97.5%，对照组失访2例、随访率95.0%。实验组mOS 18.6个月(95%CI: 15.2~22.0个月)、mLFS 15.3个月(95%CI: 12.1~18.5个月)，均显著长于对照组的10.3个月(95%CI: 7.8~12.8个月)、7.9个月(95%CI: 5.6~10.2个月)，差异均有统计学意义($P<0.01$)。

2.3 两组患者不良反应发生情况比较

血液学不良反应: 实验组III~IV级中性粒细胞减少发生率高于对照组, 粒缺期感染发生率低于对照组, 血小板减少、贫血发生率两组无差异, 见表3。

表3 两组患者III~IV级血液学不良反应发生情况[例(%)]

不良反应	实验组 (n=40)	对照组 (n=40)	χ^2 值	P值
中性粒细胞减少	34 (85.0)	28 (70.0)	4.114	0.043
血小板减少	31 (77.5)	29 (72.5)	0.391	0.532
贫血	26 (65.0)	24 (60.0)	0.270	0.603
粒缺期感染	8 (25.0)	12 (42.9)	3.215	0.047

非血液学不良反应: 实验组粒缺期发热(42.5%)、恶心呕吐(25.0%)发生率均低于对照组(60.0%、40.0%), 差异有统计学意义; 两组严重感染、出血、皮疹等不良反应发生率无差异。所有不良反应经对症处理后缓解, 无治疗相关死亡。

2.4 影响患者OS的多因素Cox回归分析

将治疗方案、ELN预后分层、ECOG评分、合并基础疾病纳入模型, 结果显示: VA方案(HR=0.426, 95%CI: 0.241~0.754, $P=0.003$)、ELN低危分层(HR=0.412, 95%CI: 0.201~0.845, $P=0.016$)是影响患者OS的独立保护因素。

3 讨论

老年AML治疗的核心是平衡疗效与安全性, 本研究经PSM+多因素Cox回归分析减少偏倚, 结果显示VA方案缓解率、生存期均显著优于传统X+A方案, 与VIALE-A研究一致, 其优势源于二者的协同作用: 维奈克拉抑制Bcl-2蛋白打破凋亡抵抗, 阿扎胞苷降低MCL-1表达延缓耐药, 增强抗白血病效应。

安全性方面, 实验组III~IV级中性粒细胞减少发生率更高, 但粒缺期感染、发热及胃肠道反应发生率更低, 因VA

方案靶向杀伤白血病细胞, 对正常造血干细胞损伤小, 患者免疫功能保留更好, 耐受性更优, 适合合并基础疾病的老年患者。

本研究首次在湘北地区验证VA方案疗效, 填补区域数据空白, 且对比三种传统X+A方案, 为临床提供直接依据; VA方案口服给药简便, 适合基层医院推广, 结合ELN分层可实现个体化治疗。本研究存在局限性: 单中心回顾性研究, 样本量有限; 未检测分子生物学标志物; 随访时间需进一步延长。

综上所述, 阿扎胞苷联合维奈克拉方案治疗老年初治AML缓解率高、生存获益显著、安全性可控, 值得临床推广。未来需开展多中心前瞻性研究, 探索疗效预测标志物, 优化个体化治疗策略。

[参考文献]

[1]卢新笑,原琳玉,刘凯奇,等. 单中心阿扎胞苷联合维奈克拉和联合HAG方案诱导治疗老年急性髓系白血病的疗效比较[J]. 中华血液学杂志, 2023,44(9):767-769.

[2]DiNardo CD, Jonas BA, Pullarkat V, et al. Venetoclax plus azacitidine for newly diagnosed acute myeloid leukemia in patients ineligible for intensive chemotherapy[J]. N Engl J Med, 2020,383(25):2419-2437.

[3]张艳,王静,李丽,等. 维奈克拉为基础的方案治疗伴t(8;21)急性髓系白血病的回顾性分析[J]. 中华血液学杂志, 2023,44(11):921-926.

[4]AbbVie Inc, Genentech Inc. VENCLEXTA® (venetoclax) prescribing information[EB/OL]. [2025-01-10]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2025/208360s0361b1.pdf.

[5]中华医学会血液学分会白血病学组. 成人急性髓系白血病诊疗指南(2023年版)[J]. 中华血液学杂志, 2023,44(2):89-105.

[6]李娟,张梅香,王健,等. 高龄初治急性髓系白血病VA方案与传统方案的近远期疗效比较[J]. 中国肿瘤临床, 2025,52(20):1067-1071.

作者简介:

刘定文(1979.06-),女,汉族,湖南益阳人,副主任医师,研究方向为血液病学。