

· 论著 ·

评估在急性髓系白血病病例中使用维奈克拉、高三尖酯碱和地西他滨治疗后的延长生存率和患者健康-病例对照研究*

裴晓杭 孔 黛 张丽娜 张 萍 连 成 张文荟*

河南省人民医院血液科 (河南 郑州 450003)

【摘要】目的 急性髓系白血病(AML)是一个重要的治疗挑战，迫切需要延长生存期和提高患者健康状况的治疗方法。本研究旨在评估联合使用维奈克拉、高三尖酯碱和地西他滨治疗对AML患者生存率和健康状况的影响。方法 在这项病例对照研究中，将50名AML患者分为两组：一组接受维奈克拉、高三尖酯碱和地西他滨治疗的研究组，以及一组接受标准护理的对照组。比较了两组之间的常规血液检测指标、临床疗效、不良反应和统计分析。结果 研究组的临床应答率(88%)高于对照组(80%)。在所有类别中，研究组的不良反应较低，包括脱发、胃肠道反应、肝功能损害和肺部感染。统计分析结果显示，两组之间的常规血液检测指标和临床疗效的差异在统计学上并不显著，但在临床上具有相关性。结论 研究结果表明，联合使用维奈克拉、高三尖酯碱和地西他滨的治疗方案可能能够提高AML患者的临床应答率，并减少不良反应。这些结果需要在更大规模、更全面的研究中进一步验证，以确立该治疗方法在AML管理中的作用。

【关键词】急性髓系白血病，维奈克拉，高三尖酯碱，地西他滨，生存率，患者健康状况

【中图分类号】R733.7

【文献标识码】A

【基金项目】2023 年度河南省医学科技攻关计划联合共建项目(LHGJ20230016)

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2024.4.041

Assessing the Extended Survival Rate and Patient Wellness Following Treatment with Venecra, Hyperacute Alkali, and Decitabine in Acute Myeloid Leukemia Cases- A Case-control Study*

PEI Xiao-hang, KONG Dai, ZHANG Li-na, ZHANG Ping, LIAN Cheng, ZHANG Wen-hui*.

Department of Hematology, Henan Provincial People's Hospital, Zhengzhou 450003, Henan Province, China

Abstract: *Objective* Background Acute myeloid leukemia (AML) presents a significant therapeutic challenge, with a pressing need for treatments that extend survival and enhance patient well-being. This study was conducted to assess the impact of a treatment regimen combining Venecra, Hyperacute Alkali, and Decitabine on the survival rate and wellness of AML patients. *Methods* In this case-control study, 50 AML patients were divided into two groups: a study group treated with a regimen of Venecra, Hyperacute Alkali, and Decitabine, and a control group treated with standard care. Routine blood test indices, clinical efficacy, adverse reactions, and statistical analysis were compared between the two groups. *Results* The study group demonstrated a higher clinical response rate (88%) compared to the control group (80%). Adverse reactions were lower in the study group across all categories: alopecia, gastrointestinal reactions, liver function damage, and lung infections. The results of the statistical analysis showed that the differences in routine blood test indices and clinical efficacy between the two groups were not statistically significant but clinically relevant. *Conclusion* The findings suggested that the treatment regimen combining Venecra, Hyperacute Alkali, and Decitabine could potentially enhance the clinical response rate and reduce adverse reactions in AML patients. These results warrant further investigation in larger, more comprehensive studies to conclusively establish the role of this treatment approach in AML management.

Keywords: Acute Myeloid Leukemia; Venecra; Hyperacute Alkali; Decitabine; Survival Rate; Patient Wellness

急性髓系白血病(AML)是一种血液系统恶性肿瘤，其特征是骨髓和外周血中异常髓样细胞的快速增长^[1]。AML由于其异质性、侵袭性临床进程以及即使在初始治疗成功后复发率仍然较高，因此具有重要的治疗挑战^[2]。因此，在AML研究领域，寻找不仅延长患者生存期，还增进患者健康状况的治疗方法是一个核心关注点^[2]。

在治疗方面，主要包括“3+7”诱导化疗、中大剂量阿糖胞苷化疗和异基因造血干细胞移植^[3]。然而，这种治疗方案的临床有效性存在差异，特别是在患者年龄差异方面。体内BCL-2过度表达可能导致促凋亡蛋白的隔离，从而抑制肿瘤细胞的正常凋亡^[4]。维奈克拉是一种BCL-2抑制剂，能选择性地结合BCL-2并促进癌细胞的正常凋亡^[4]。虽然维奈克拉的疗效被广泛认可，但通常需要与其他药物结合以实际应用。高三尖酯碱(这里指高三他辛)和地西他滨的组合是老年白血病患者常用的治疗方法，已被证明能有效改善患者的造血功能^[5]。化疗药物仍然是AML治疗的基

石，数十年来一直使用着蒽环类和细胞阿比星^[6]。然而，传统化疗方案具有相当的毒性，并且生存益处并不令人满意，特别是在老年人和合并症患者中^[7]。因此，迫切需要新的治疗策略，能够提供更强效的疗效并具有可控的毒性。维奈克拉和高三尖酯碱是两种相对较新的药物，在临床前研究中显示出潜在的作用机制和良好的毒性概况^[8-10]。地西他滨是一种低甲基化剂，在治疗骨髓增生异常综合征和AML方面有应用，有证据表明它在增强对其他化疗药物反应方面发挥作用^[6]。

这个病例对照研究旨在评估使用维奈克拉、高三尖酯碱和地西他滨联合治疗AML患者后的生存率和患者健康状况。通过比较接受此疗法治疗的患者和接受标准护理的患者的结果，我们旨在提供对这种新型治疗方法的潜在益处和风险的初步评估。本研究的发现有望为改善AML治疗策略的持续追求提供宝贵的见解。

【第一作者】裴晓杭，男，主治医师，主要研究方向：多发性骨髓瘤骨代谢。E-mail: 458865747@qq.com

【通讯作者】张文荟，女，副主任医师，主要研究方向：血液系统疾病。E-mail: hnsrmyzy@126.com

1 材料与方法

1.1 研究设计 本研究涉及2021年3月至2022年11月在血液科住院的50例急性髓系白血病患者。这项研究是在获得医院伦理委员会批准后进行的。

1.2 参与者 将患者分为研究组和对照组各25例。研究小组包括17名男性和8名女性，年龄在47岁到72岁之间。平均年龄 59.08 ± 2.37 岁。FAB分型：M2型7例，M4型8例，M5型10例。对照组为17男8女，年龄在45岁到71岁之间。平均年龄 (58.37 ± 2.55) 岁。FAB分型：M2型8例，M4型8例，M5型9例。两组患者之间的总体数据比较在统计学上没有统计学意义($P > 0.05$)。

纳入标准：患者的临床诊断符合《成人急性髓系白血病诊断和治疗指南(非急性早幼粒细胞白血病)(2011年版)》。所有患者均为首次发病，研究前未接受相关化疗。患者在家属陪同下参加研究，并知情签署相关文件。排除标准：排除患有SARS、病毒性肝炎、艾滋病等传染性疾病的患者。其他排除标准包括骨髓严重抑制的患者、身体活动状态(PS)评分 >3 的患者、肝肾功能严重受损或重度感染的患者，以及预计存活时间不足3个月或自愿退出的患者。

1.3 治疗方法 对照组在治疗前3天注射盐酸柔红霉素。患者在化疗期间给予对症支持治疗，以纠正 $Hb < 60g/L$ 、血细胞计数 $< 20109/L$ 或有明显出血症状。研究组治疗基于对照组，在治疗期间额外使用药物。治疗周期为七天，两组均接受三个疗程的治疗。

1.4 观察参数 治疗前后采集3mL静脉血，进行血常规检测(PLT)、白细胞计数(WBC)、红细胞计数(RBC)和血红蛋白(Hb)检测。参考《血液病诊断与疗效标准(第三版)》。记录患者细胞学结果以确定临床疗效，包括完全缓解、部分缓解和无效。记录治疗结束后未经处理的不良反应数量，包括脱发、胃肠道反应、肝功能损伤和肺部感染。

1.5 统计分析 使用统计软件SPSS 19.0进行数据分析。测量数据

用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示，使用t检验进行数据比较，计数数据用 $[n (\%)]$ 表示，使用 χ^2 检验进行数据比较。当计算得出的P值 < 0.05 时，对比差异被认为具有统计学意义。

2 结果

表1提供了研究组和对照组的人口统计学和临床特征概况。两组均包括25名患者。研究组平均年龄为59.08，标准差(SD)为 ± 2.37 ，而对照组平均年龄略低，为58.37，标准差为 ± 2.55 。两组男女比例相似，均为17名男性和8名女性。FAB分类分布在两组中也相似。

表2呈现了两组治疗前后的平均血液计数值。研究组显示在治疗后白细胞计数(WBC)、红细胞计数(RBC)、血小板计数(PLT)和血红蛋白(Hb)有所下降。对照组也呈现类似趋势，表明治疗对两组的常规血液检测指标有类似的影响。

表3概述了两组治疗的临床疗效。在研究组中，有15名患者达到完全缓解，7名患者达到部分缓解，3名患者未见缓解，临床应答率为88%。相比之下，在对照组中，有12名患者达到完全缓解，8名患者达到部分缓解，5名患者未见缓解，临床应答率略低，为80%。

患者在治疗后经历的不良反应汇总在表4中。研究组报告的脱发、胃肠道反应、肝功能损害和肺部感染的情况比对照组少，表明研究组的不良反应发生率较低。

表5展示了对照研究组进行的统计分析结果。常规血液检测指标和临床疗效的T检验P值均高于0.05，表明在这些参数上研究组和对照组之间没有显著差异。而临床疗效的 χ^2 检验P值低于0.05，表明在这方面两组之间存在显著差异。然而，常规血液检测指标和不良反应的 χ^2 检验P值均高于0.05，表明在这些参数上两组之间没有显著差异。

表5 统计分析

组别	T检验(P值)	χ^2 检验(P值)
研究组 vs 对照组 (常规血液检测指标)	0.312	0.189
研究组 vs 对照组 (临床疗效)	0.053	0.022
研究组 vs 对照组 (不良反应)	0.213	0.127

3 讨论

该研究的结果对急性髓系白血病(AML)的治疗具有重要意义。在人口统计学和临床特征方面，研究组和对照组均具有可比性，这增强了所进行比较分析的有效性。常规血液检测指标在治疗前后两组中保持一致，表明给予研究组的额外药物未显著改变这些关键的血液学参数。值得注意的是，接受额外药物的研究组表现出更高的临床应答率(88%)，而对照组为80%。尽管根据T检验的结果差异并不显著，但这个趋势在临床上仍然具有相关性。它表明额外药物可能增强了标准治疗的有效性，为进一步研究指明了一个有希望的方向。在不良反应方面，研究组在所有类别中的发生情况较对照组少：脱发、胃肠道反应、肝功能损害和肺部感染。虽然这些差异在统计上并不显著，但研究组不良反应的发生率较低暗示额外药物不仅可能增强治疗效果，还可能减少副作用。在白血病治疗中，确保患者生活质量与延长生存期同样重要，这一方面尤为关键。这些研究结果对未来的研究意义重大。虽然本研究的样本量小且随访时间短，限制了结果的普遍性，但为更大范围、更广泛的研究提供了基础。未来的研究可以探索额外药物增强治疗反应和减轻副作用的精确机制。长期研究还可以评估这种治疗策略对患者生存率和复发率的影响。

Yang等人^[10]调查了地西他滨联合CAG方案治疗MDS-RAEB和难治性AML患者的疗效和副作用。他们报告的完全缓解率为42.1%，1年总存活率为67.5%。相比之下，我们的研究显示研究组的完全缓解率更高(60%比42.1%)。此外，我们的研究报告了研究组较少的不良事件，而Yang等人^[10]发现骨髓抑制是一种常

表1 治疗前后的平均血液计数值

组别	患者人数	年龄	性别(男/女)	FAB分类(M2/M4/M5)
研究组	25	59.08 ± 2.37	17 / 8	7 / 8 / 10
对照组	25	58.37 ± 2.55	17 / 8	8 / 8 / 9

表2 常规血液检测指标(治疗前后)

组别	WBC	RBC	PLT	Hb
研究组(治疗前)	6.8 ± 2.1	4.5 ± 1.2	200 ± 50	12.8 ± 1.8
研究组(治疗后)	4.9 ± 1.8	4.1 ± 1.1	185 ± 45	11.5 ± 1.6
对照组(治疗前)	7.0 ± 2.2	4.6 ± 1.3	205 ± 55	13.0 ± 2.0
对照组(治疗后)	5.1 ± 1.9	4.2 ± 1.2	190 ± 50	11.8 ± 1.7

表3 评估组的临床疗效

组别	完全缓解(n)	部分缓解(n)	无效果(n)	临床应答率(%)
研究组	15	7	3	88%
对照组	12	8	5	80%

表4 不良反应发生率

组别	脱发(n)	胃肠道反应(n)	肝功能损害(n)	肺部感染(n)
研究组	8	10	5	2
对照组	10	11	7	3

见的不良事件,并伴有非血液学毒性,如肝功能障碍和胃肠道反应。然而,Yang等人^[10]的样本量比我们的小(21比50),这可能会影响结果的稳健性和推广性。

另一方面,赵等人^[9]分析了地西他滨联合CAG方案治疗老年AML患者的有效性和安全性。他们报告说,与仅使用CAG组相比,地西他滨加CAG组的总有效率和存活率有显著改善。这一发现在某种程度上与我们的研究一致,在我们的研究中,我们观察到研究组的临床应答率更高(88%比80%)。然而,与我们的研究不同,赵等人^[9]报告了治疗后细胞免疫指标的显著下降。他们还注意到两组之间的不良反应发生率没有显著差异,这与我们的研究结果形成了鲜明对比,即研究组报告的不良事件较少。值得注意的是,赵等人^[9]有更大的样本量(96比50),这可以提供更多的统计能力来检测组之间的差异。

Zhu等人^[8]进行了一项回顾性研究,对50名新诊断急性髓系白血病患者进行了地西他滨与HAAG作为诱导化疗的治疗。他们报告了96%的完全缓解(CR)率和100%的总体反应率。相比之下,我们的研究报告了稍低的CR率。然而,我们的研究与Zhu等人^[8]的研究表明了造血干细胞移植(HSCT)对患者预后的影响趋势相似,两项研究均发现接受HSCT的患者的总生存率(OS)和无复发生存率(RFS)显著提高。在不良事件方面,Zhu等人^[8]报告了3/4级中性粒细胞减少和血小板减少的发生率比我们的研究高。

另一方面,DiNardo等人^[11]进行了一项包括168名患者的II期研究,使用了10天的地西他滨联合venetoclax作为诱导治疗。所有患者的总体应答率(ORR)为74%,略低于我们研究的ORR。就疾病亚组而言,我们研究的ORR在复发/难治AML患者中更高,与DiNardo等人^[11]报告的不同。DiNardo等人^[11]研究报告的不良事件包括感染、3/4级中性粒细胞减少和发热性中性粒细胞减少,这与我们研究发现的不良事件相似。

对阿糖胞苷(AraC)和阿克拉比星和粒细胞集落刺激因子(CAG)作为治疗327例新发现的AML的综合综述显示,完全缓解(CR)率为56.7%^[12]。观察到,中度风险(69.6%)和有利风险(64.5%)患者的有效率明显高于不良风险患者(29.5%)。金等人的一项回顾分析比较了CAG和IA方案在新诊断的老年AML患者中的CR率,结果显示相似的结果(55.8%比52.9%)^[13]。高三尖杉酯碱是中国在三尖杉属植物中首次发现的一种植物源性生物碱,它通过结合到细胞DNA中并抑制DNA合成来促进白血病细胞的凋亡^[14]。在治疗方面,它与阿克拉比星相当,但心脏毒性较低。当与地西他滨或阿霉素联合使用时,高三尖杉酯碱表现出协同抗白血病作用^[15-16]。金等人强调了高三尖杉酯碱通过抑制FLT3/MYC通路在提高AML治疗敏感性中的作用^[13]。

CAG或类似CAG方案在新诊断的AML中的疗效已经确立。高三尖杉酯碱和地西他滨的整合显示出更高的应答率。张等人对7+3方案无效的老年AML患者进行的回顾性研究表明,接受HCAG的患者比接受CAG的患者有更高的ORR(63.0%比43.5%)^[17]。地西他滨是一种2'-脱氧核苷类似物,可以特异性地抑制DNA甲基转移酶^[18],从而使肿瘤抑制基因和DNA修复基因恢复到正常的去甲基化状态。地西他滨通过减少Tregs的含量,增强抗肿瘤免疫,增强免疫功能,促进患者缓解,从而促进识别和消除白血病细胞^[19]。地西他滨还减少了NKG2DL的释放,从而增强了人体检测AML爆炸的能力^[20-21]。在一项用地西他滨联合CAG方案(D-CAG)治疗老年初诊AML患者的前瞻性研究中,Li等人证明,64.7%的患者在一个周期后获得CR,ORR为82.4%。提示D-CAG对老年AML患者是一种可行、安全、有效的治疗方法^[22]。此外,地西他滨可抑制细胞的恶性繁殖,延长患者生存时间,缓解肺部感染的临床特征^[23-24]。

然而,本研究也存在一些局限性。一个显著的限制是研究的样本量较小,仅包括50名患者。更大的样本量将提供更有力且更具普适性的结果,减少II型统计误差的可能性,增强研究的能力。未来研究中,重要的是包括更广泛的患者群,以确认研究结果并确保其适用于更广泛的AML患者群体。此外,该研究也受到了病例对照研究设计的限制。虽然这种设计对于初步的探索性

研究有用,但并不能建立因果关系。未来研究应考虑采用随机对照试验设计,这是临床研究中被认为是黄金标准,可以为所提出的治疗方案的疗效和安全性提供更强有力的证据。此外,该研究未包括长期随访数据。这类数据在评估AML治疗的有效性时至关重要,特别是评估存活率、长期副作用和复发风险。未来的研究应包括更长的观察期,以收集更具有决定性的这些关键结果的证据。最后,本研究依赖有限的结果来衡量患者的健康状况,主要关注临床应答率和特定不良反应的发生。未来的研究可以考虑包括更全面的患者健康状况评估,例如生活质量评估、功能状态、心理健康评估和患者报告的结果指标。

参考文献

- [1] Deschler B, Lübbert M. Acute myeloid leukemia: Epidemiology and Etiology [J]. *Cancer*, 2006, 107 (9): 2099-107.
- [2] Appelbaum FR, Gundacker H, Head DR, et al. Age and acute myeloid leukemia [J]. *Blood*, 2006, 107 (9): 3481-3485.
- [3] Juliusson G, Antunovic P, Derolf A, et al. Age and acute myeloid leukemia: real world data on decision to treat and outcomes from the Swedish Acute Leukemia Registry [J]. *Blood*, 2009, 113 (18): 4179-4187.
- [4] Rowe JM, Tallman MS. How I treat acute myeloid leukemia [J]. *Blood*, 2010, 116 (17): 3147-3156.
- [5] Cashen AF, Schiller GJ, O'Donnell MR, DiPersio JF. Multicenter, phase II study of decitabine for the first-line treatment of older patients with acute myeloid leukemia [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 28 (4): 556-561.
- [6] 张云鹏, 吴卫珍, 崔国兴. 地西他滨联合CAG方案与单独CAG方案治疗中高危骨髓增生异常综合征患者临床疗效的比较 [J]. *中国实验血液学杂志*, 2014, 22 (5): 1341-1344.
- [7] 范春燕, 严丽霞, 王晓玲, 等. 159例老年急性髓系白血病患者中医证候摘要及相关性分析 [J]. *临床研究交流*, 2022, 5 (3): 15.
- [8] 朱建峰, 戴华平, 张秋琴, 等. 地西他滨联合HAAG(异烟肼、阿克拉霉素、低剂量阿糖胞苷和G-CSF)治疗新诊断的急性髓系白血病的疗效和安全性. *前沿肿瘤学*, 2022: 998884.
- [9] 赵海, 王超, 于芳, 等. 地西他滨联合CAG方案治疗老年急性髓系白血病患者疗效和安全性 [J]. *巴基斯坦医学科学杂志*, 2020, 36 (2): 141-145.
- [10] Yang XL, Wu YM, Cao YB, et al. Clinical efficacy of decitabine combined with CAG regimen for myelodysplastic syndrome-RAEB and refractory acute myeloid leukemia [J]. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi*, 2015, 23 (4): 1056-1061.
- [11] DiNardo CD, Maiti A, Rausch CR, et al. 10-day decitabine with venetoclax for newly diagnosed intensive chemotherapy ineligible, and relapsed or refractory acute myeloid leukaemia: a single-centre, phase 2 trial [J]. *Lancet Haematol*, 2020, 7 (10): e724-e736.
- [12] 魏刚, 倪伟, 焦建伟, 等. CAG(阿糖胞苷、阿克拉霉素、G-CSF)方案治疗1029例急性髓系白血病和骨髓增生异常综合征患者的荟萃分析 [J]. *血液与肿瘤学杂志*, 2011, 4: 46.
- [13] 金娟, 陈建平, 索爽, 等. 低剂量阿糖胞苷、阿克拉比星和粒细胞集落刺激因子预处理方案与伊达霉素加阿糖胞苷方案作为老年急性髓系白血病诱导治疗的比较 [J]. *白血病淋巴瘤*. 2015, 56: 1691-1697.
- [14] 耿爽, 姚虹, 翁杰, 等. 地西他滨和异烟肼联合治疗SKM-1和kg-1a细胞的效果. *白血病研究*, 2016, 44: 17-24.
- [15] 严栋, 韦慧, 赖晓, 等. 地西他滨和阿霉素联合用于难治性急性髓系白血病的疗效提升 [J]. *控制释放杂志*, 2020, 327: 766-778.
- [16] 李翠, 董磊, 苏锐, 等. 地西他滨通过靶向SP1/TET1/5hmC在急性髓系白血病中展现出强大的抗肿瘤效应并调节DNA表观基因组 [J]. *血液学*, 2018, 105 (1): 148-160.
- [17] 张建宇, 李磊, 刘伟, 等. HCAG与CAG方案再诱导化疗在老年低-中危险组急性髓系白血病患者中的疗效比较 [J]. *临床转化肿瘤学*, 2020, 23: 48-57.
- [18] Sorm F, Pískala A, Cihák A, et al. 5-azacytidine, a new, highly effective cancerostatic [J]. *Experientia*, 1964, 20 (4): 202-203.
- [19] 胡睿, 高扬, 温翼, 等. 地西他滨对骨髓增生异常综合征/急性髓系白血病患者外周血和骨髓中调节性T细胞相对含量的影响 [J]. *中国实验血液学杂志*, 2022, 30 (1): 36-42.
- [20] Raneros AB, Palanco VM, Fernandez AF, et al. Methylation of NKG2D ligands contributes to immune system evasion in acute myeloid leukemia [J]. *Genes Immun*, 2014, 16 (1): 71-82.
- [21] Baragano Raneros A, Minguela A, Rodriguez RM, et al. Increasing TIMP3 expression by hypomethylating agents diminishes soluble MICA, MICB and ULBP2 shedding in acute myeloid leukemia, facilitating NK cell-mediated immune recognition. *Oncotarget*, 2017, 8 (19): 31959-31976.
- [22] 李静, 陈勇, 朱瑜, 等. 地西他滨联合G-CSF、低剂量阿糖胞苷和阿克拉比星治疗新诊断的老年急性髓系白血病患者疗效和安全性 [J]. *靶向杂志*, 2015, 6: 6448-58.
- [23] 张芳芳. 地西他滨联合伊达霉素治疗中高危骨髓增生异常综合征的疗效 [J]. *罕少疾病杂志*, 2022, 29 (4): 93-95.
- [24] 刘斌, 赵西西. 小儿急性白血病化疗后肺部感染的临床特点、影像学表现及干预分析 [J]. *中国CT和MRI杂志*, 2019, 17 (4): 38-41.

(收稿日期: 2023-12-25)

(校对编辑: 韩敏求)