

维奈克拉联合DA (2 + 6)治疗初治AML临床研究

程培培^{1*}, 何 雪², 索晓慧^{3#}

¹承德医学院研究生学院, 河北 承德

²河北北方学院研究生学院, 河北 张家口

³邯郸市中心医院血液科, 河北 邯郸

收稿日期: 2025年5月27日; 录用日期: 2025年6月19日; 发布日期: 2025年6月30日

摘 要

目的: 传统“3 + 7”方案治疗初治AML患者已经在临床上广泛应用, 但是也会带来严重且长期的骨髓抑制, 继而严重影响患者的生存质量, 为此使用VEN + DA (2 + 6)联合用药方案作为新的诱导治疗方案治疗初治AML患者。旨在分析该联合方案的疗效及安全性。方法: 本研究采取回顾性分析, 共纳入51例初治AML患者。主要观察终点是诱导治疗后的总缓解率(ORR)、完全缓解(CR)、完全缓解伴不完全血细胞计数恢复(CRi), 次要观察终点是MRD阴性率, 总生存期(OS)和不良反应。结果: 从2022年1月至2023年1月共纳入51例患者, 经过诱导治疗后ORR为94.1%, 复合完全缓解率(CR + CRi)为92.2% (CR 46/51, CRi 1/51), MRD阴性占可评估患者的88.9%。截止至随访结束, 入组患者的中位总生存(OS)未达到。低危亚组OS率为92%, 中高危亚组OS率为53.8%。所有的入组患者在诱导治疗期间均有3~4级的贫血、血小板减少及中性粒细胞减少。诱导治疗后白细胞 $> 1 \times 10^9/L$ 的中位时间为15天(5~24), 血小板 $> 30 \times 10^9/L$ 的中位时间为12.5天(8~26)。结论: VEN + DA (2 + 6)是安全且有效的联合用药方案。这种诱导方案较传统“3 + 7”方案取得了较高的CR率, 且骨髓抑制期明显缩短。

关键词

急性髓系白血病, VEN, DA, 骨髓抑制, 不良反应

Clinical Study of Venekla Combined with DA (2 + 6) in the Treatment of Newly Diagnosed AML

Peipei Cheng^{1*}, Xue He², Xiaohui Suo^{3#}

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 程培培, 何雪, 索晓慧. 维奈克拉联合 DA (2 + 6)治疗初治 AML 临床研究[J]. 临床医学进展, 2025, 15(6): 1951-1957. DOI: 10.12677/acm.2025.1561935

¹Graduate School of Chengde Medical University, Chengde Hebei²Graduate School of Hebei North University, Zhangjiakou Hebei³Department of Hematology, Handan Central Hospital, Handan HebeiReceived: May 27th, 2025; accepted: Jun. 19th, 2025; published: Jun. 30th, 2025

Abstract

Objective: The traditional “3 + 7” regimen for the treatment of newly diagnosed AML patients has been widely used in clinical practice. However, it can also cause severe and long-term bone marrow suppression, which in turn seriously affects the quality of life of patients. Therefore, the VEN + DA (2 + 6) combined medication regimen is used as a new induction treatment regimen for newly diagnosed AML patients. The aim is to analyze the efficacy and safety of this combined regimen. **Method:** This study conducted a retrospective analysis and included a total of 51 newly diagnosed AML patients. The primary endpoints of observation were the overall response rate (ORR), complete response (CR), and complete response with incomplete recovery of blood cell count (CRi) after induction therapy. The secondary endpoints of observation were the negative rate of MRD, overall survival (OS), and adverse reactions. **Result:** From January 2022 to January 2023, a total of 51 patients were included. After induction therapy, the ORR was 94.1%, the composite complete response rate (CR + CRi) was 92.2% (CR 46/51, CRi 1/51), and MRD negative accounted for 88.9% of the evaluable patients. As of the end of the follow-up, the median overall survival (OS) of the enrolled patients had not been achieved. The OS rate was 92% in the low-risk subgroup and 53.8% in the medium-high-risk subgroup. All the enrolled patients had grade 3~4 anemia, thrombocytopenia and neutropenia during the induction therapy. The median time for white blood cells $> 1 \times 10^9/L$ after induction therapy was 15 days (5~24), and the median time for platelets $> 30 \times 10^9/L$ was 12.5 days (8~26). **Conclusion:** VEN + DA (2 + 6) is a safe and effective combination medication regimen. This induction protocol achieved a higher CR rate than the traditional “3 + 7” protocol, and the myelosuppression period was significantly shortened.

Keywords

AML, VEN, DA, Bone Marrow Suppression, Adverse Reaction

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Open Access

1. 引言

急性髓系白血病(Acute myeloid leukemia, AML)是血液系统的恶性肿瘤,在遗传学、分子生物学、临床表现和治疗反应等多个方面具有高度异质性特征。发病机制复杂,目前大多数认为与基因突变、信号通路异常及免疫失衡有关。目前临床上针对 AML 患者主要采用的治疗方案以“3+7”方案为主。在<60 岁的 AML 患者中 DA (3+7)方案的总体 CR 率为 57.3%~70.6% [1]。赵慧慧等人[2]采用 IA 方案诱导治疗后的总缓解(ORR)率为 84.2%,完全缓解(CR)率为 71.9%。但在≥60 岁的老年患者中接受强化疗的完全缓解率显著降低,约为 50%~60%。有相关研究证实 60 岁的 AML 患者 5 年生存率仅为 30%~35%,当扩大到 60 岁以上的老年患者时,5 年生存率低于 10%~15% [1] [3]。AML 患者的生存率令人失望,迫切需要一种新的化疗方案提高完全缓解率及生存率。

近年来随着对 AML 发病机制的研究,发现 BCL-2 在 AML 发病过程中有着重要作用,且与化疗耐药有关[4][5]。针对 BCL-2 开发出一种新的药物,即维奈克拉(Venetoclax, VEN)。VEN 是一种小分子 BCL-2 抑制剂,可选择性地与肿瘤细胞中的 BCL-2 结合,促使肿瘤细胞坏死、凋亡。且有相关临床实验证实 VEN 联合低剂量阿糖胞苷可显著改善患者的预后,且表现出良好的安全性[6]。VEN 为治疗 AML 的治疗带来新的篇章。

2. 材料与方法

2.1. 病例资料

本研究采用回顾性分析。共纳入 2022 年 1 月至 2023 年 1 月初治 AML 患者 51 例。其中男性 29 例(56.9%),女性 22 例(43.1%),中位年龄为 40 岁(16~60)。中位白细胞 $8 \times 10^9/L$ (0.29~264.02),中位血小板 $36 \times 10^9/L$ (6~812)。所有患者均接受 VEN + DA (2 + 6)方案。详见表 1 患者基线资料。

2.2. 纳入标准与排除标准

纳入标准: 1) 符合中国成人 AML 指南 2021 [7]诊断标准的初治 AML 患者; 2) 患者年龄在 16~60 岁之间; 3) ECOG 评分为 0~1 分; 4) 至少接受 1 个完整诱导周期治疗,且临床资料完整。

排除标准: 1) 急性早幼粒细胞白血病患者; 2) 既往接受过治疗患者; 3) 出现对抗感染治疗的活性感染; 4) 严重的心、肝、肺、肾合并症; 5) 存在认知障碍,不能合作者。

2.3. 治疗方案

所有患者均接受 VEN + DA (2 + 6)方案治疗。VEN 100 mg d1, 200 mg d2, 300 mg d3~7, 口服。柔红霉素(DNR) (60 mg/m², d2~3)、阿糖胞苷(100 mg/m²/q 12 h, d2~7)。对于有高白细胞血症的 AML 患者给予羟基脲降白处理,同时予充分的水化、碱化,待白细胞降至正常值时,开始给予 VEN + DA (2 + 6)方案。

2.4. 评价指标

接受诱导治疗结束后的第 3 周或下次化疗前,复查患者血常规、骨髓细胞形态学等,同时评估微小残留病(MRD)状态。疗效评价采用 ELN 2017 [8]疗效评估标准,包括完全缓解(CR)、完全缓解伴不完全血细胞计数恢复(CRi)和部分缓解(PR),计算总反应(ORR)率及 MRD 阴性率。不良事件严重程度参考 NCI 抗癌药物常见不良事件评价标准,对不良事件的严重程度进行归类,分为 0~4 度。

2.5. 统计学方法

采用 SPSS 26.0 软件进行数据分析。正态分布数据采用均数 $\pm$ 标准差; 偏态资料用中位数表示; 符合正态分布的资料用 t 检验,偏态分布的用秩和检验, $P < 0.05$ 有意义。使用 GraphPadPrism 软件绘制患者的 OS 曲线。

3. 结果

3.1. 患者的一般资料

本研究共纳入 51 例患者。患者的基线资料见表 1 患者基线资料。在诱导治疗前有 4 例(7.8%)患者合并肺部感染, 9 例(17.6%)合并上呼吸道感染, 1 例(2.0%)合并菌血症, 2 例(4.0%)合并牙龈感染, 2 例(4.0%)合并皮肤软组织感染。给予抗感染处理,待感染控制后,择期行化疗。依据 ELN 2022 [9]预后分层,预后

良好组有 25 例(49.0%)，预后中等组有 8 例(15.7%)，预后不良组有 18 例(35.3%)。具体见表 1 患者基线资料。

Table 1. Baseline data of patients

表 1. 患者基线资料

患者基线资料	
入组总人数(例)	51
中位年龄(岁)	40 (16~60)
性别	
男	29 (56.9%)
女	22 (43.1%)
中位白细胞($\times 10^9/L$)	8 (0.29~264.02)
中位血小板($\times 10^9/L$)	36 (6~812)
ELN 2022 预后分层	
预后良好	25 (49%)
预后中等	8 (15.7%)
预后不良	18 (35.3%)

3.2. 疗效评价

51 例入组患者在经过 1 个周期诱导治疗后，46 例(90.2%)达 CR，1 例(2.0%)达 CRi，1 例(2.0%)达 PR，2 例(3.9%)达 NR，1 例(2.0%)早期死亡，复合完全缓解率(CRc)为 92.2%，ORR 为 94.1%。47 例达 CR/CRi 的患者中有 2 例未做 MRD 评估，40 例患者提示 MRD 转阴，MRD 阴性率占可评估患者的 88.9%。具体见表 2 患者疗效评估。

Table 2. Evaluation of patient therapeutic effect

表 2. 患者疗效评估

	总体(n = 51)	预后良好(n = 25)	预后中等(n = 8)	预后不良(n = 18)
ORR (CR + CRi + PR)	94.1%			
CRc (CR + CRi)	92.2%			
CR	90.2% (46/51)	96% (24/25)	87.5% (7/8)	83.3% (15/18)
CRi	2% (1/51)	0	0	5.6% (1/18)
PR	2% (1/51)	0	0	5.6% (1/18)
NR	3.9% (2/51)	4% (1/25)	12.5% (1/8)	0
早期死亡	2% (1/51)	0	0	5.6% (1/18)
MRD 阴性率	88.9%			
血细胞计数恢复时间/天				
中位白细胞 $> 1 \times 10^9/L$		15 (5~24)		
中位血小板 $> 50 \times 10^9/L$		12.5 (8~26)		

3.3. 生存情况

随访截止 2024 年 6 月，中位随访时间 19 个月(1~29)。51 例患者中 37 例(72.5%)存活，14 例(27.5%)死亡，中位 OS 未达到。具体如图 1 入组患者生存曲线。在预后分层亚组中低危组(预后良好)及中高危亚组(预后中等、预后不良)中位 OS 均未达到。截止至随访日低危组患者中有 2 例死亡，OS 率为 92%，中高危患者 12 例患者死亡，OS 率为 53.8%。两者之间具有差异性(P = 0.007)。具体如图 2 低危组和中高危组生存曲线。

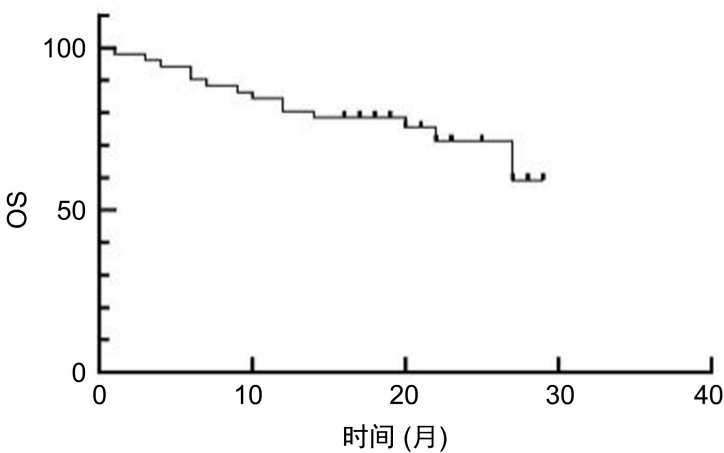


Figure 1. Survival curve of the enrolled patients
图 1. 入组患者生存曲线

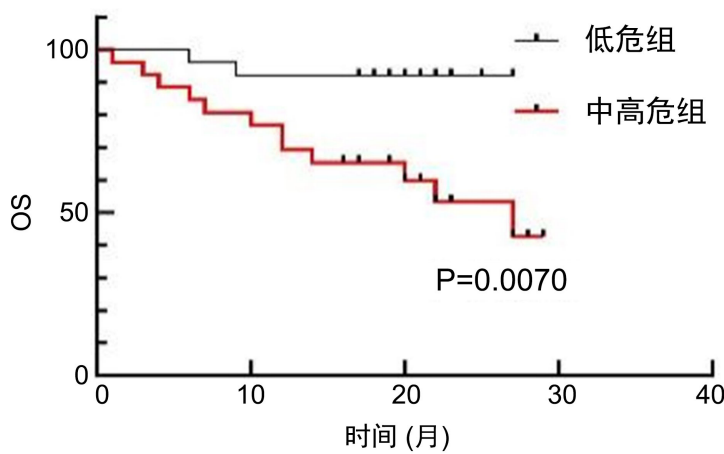


Figure 2. Survival curves of the low-risk group and the medium-high-risk group
图 2. 低危组和中高危组生存曲线

3.4. 不良反应

所有的入组患者在诱导治疗期间均有 3~4 级的贫血、血小板减少及中性粒细胞减少。在对治疗有反应的患者中，诱导治疗后白细胞 $> 1 \times 10^9/L$ 的中位时间为 15 天(5~24)，血小板 $> 30 \times 10^9/L$ 的中位时间为 12.5 天(8~26)。在诱导治疗期间总体感染率为 90.2%。其中 27 例(54%)为肺部感染，12 例(24%)为上呼吸道感染，6 例(12%)患者为皮肤软组织感染，2 例(4%)为肠道感染，2 例(4%)为菌血症。以上感染在给予抗感染治疗后均得到控制。所有患者均无肿瘤溶解综合征。

4. 讨论

AML 是一种起源于骨髓的血液系统恶性肿瘤, 具有高度异质性特点。骨髓异常髓系原始细胞不可控制地增生, 导致骨髓正常造血干细胞受抑制, 进而出现贫血、感染等临床表现。几十年来, AML 的治疗方案以“3+7”方案的标准化疗主导, 接受标准化疗的 AML 患者, CR 率约为 60%~80%, 且同时也会导致严重且漫长的骨髓抑制期, 通常持续 3~4 周[10]。VEN 是一种口服靶向抑制剂, 可与肿瘤细胞中的 BCL-2 特异性结合, 使肿瘤细胞凋亡、坏死。Marina Konopleva [11] 等人报告在复发/难治 AML 患者中使用 VEN 表现出良好的安全性及抗癌活性, 但单药疗效有限, 总体缓解(ORR)率仅为 19%。后续研究使用 VEN 与低甲基化药物或低剂量阿糖胞苷联合治疗老年患者, 并且取得的结果令人感到兴奋[12]。VEN 联合 AZA 方案在治疗 AML 患者已获得显著的成果, 且在中国成人急性髓系白血病指南(2023)推荐用于不耐受强化疗的 AML 患者[13]。

Huafeng Wang [14] 等人使用 DAV 方案用于成人急性髓系白血病, 在经过 1 个周期诱导治疗后, 综合完全缓解率为 91%, 30 例达到完全缓解的患者中有 29 例(97%) MRD 转阴, 所有入组患者均有 3~4 级的血液学不良事件, 其中 18 例(55%)出现发热性中性粒细胞减少症, 7 例(21%)出现肺炎, 4 例(12%)出现脓毒症。本研究中采用 VEN+DA (2+6)方案用于初治的成人 AML 患者, 入组患者在经过 1 个周期诱导治疗后, 复合完全缓解率为 92.2%, ORR 为 94.1%, MRD 阴性率为 88.9%, 取得的结果与既往研究相似。

截止至随访结束, 入组患者的中位 OS 未达到, 但低危组 OS 率为 92%, 中高危组 OS 率为 53.8%, 具有显著差异性($P = 0.007$), 提示低危组在该方案中获益更多。可以在后续研究中纳入更多病例, 探求 VEN+DA (2+6)对低危组的远期预后, 及该方案是否对中高危组患者的远期预后有改善。

Chong Chyn Chua [14] 等人报道使用 VEN 联合改良强化疗方案治疗 AML 患者, 在诱导治疗后中性粒细胞 $\geq 0.5 \times 10^9/L$ 的中位时间为 26 天(19~36), 血小板 $\geq 50 \times 10^9/L$ 的中位时间为 25 天(20~42)。本研究中诱导治疗后白细胞 $> 1 \times 10^9/L$ 的中位时间为 15 天(5~24), 血小板 $> 30 \times 10^9/L$ 的中位时间为 12.5 天(8~26)。本研究中患者的骨髓抑制期明显缩短。骨髓抑制期的缩短间接降低感染持续时间, 直接减少患者输血需求、抗生素及住院时间, 从而提高患者的生存质量。

51 例患者中仅有 1 例患者在早期诱导治疗过程中因咯血死亡, 无肺炎。早期死亡率为 2%。入组患者均有 3~4 级的血液学不良事件, 包括贫血、中性粒细胞减少及血小板减少。这与既往研究报道[15]类似。入组患者最常见的非血液学不良事件是感染, 包括肺部感染、上呼吸道感染、皮肤软组织感染、肠道感染、菌血症。以上不良事件均可控, 在给予对症治疗后症状好转。未发现肿瘤溶解综合征。因此本方案是安全有效的。当然也存在局限性, 纳入患者少, 随访时间短。可以在后续研究中逐渐纳入新的病人, 延长随访时间。

综上所述, 本研究回顾性分析了 VEN+DA (2+6)治疗初治 AML 患者的疗效及不良反应, 结果提示该方案治疗成人 AML 患者的缓解率高, 骨髓抑制明显缩短, 具有良好的安全性。但本研究也存在不足之处, 中位随访时间为 19 个月, 随访时间过短。后续延长随访时间, 收集更长期的疗效和生存数据, 以全面评估 VEN+DA (2+6)方案的临床价值。

参考文献

- [1] Fernandez, H.F., Sun, Z., Yao, X., Litzow, M.R., Luger, S.M., Paietta, E.M., et al. (2009) Anthracycline Dose Intensification in Acute Myeloid Leukemia. *New England Journal of Medicine*, **361**, 1249-1259. <https://doi.org/10.1056/nejmoa0904544>
- [2] 赵慧慧, 李骥, 黄佳瑜, 等. 标准剂量 IA 方案治疗 ≥ 55 岁初诊急性髓系白血病患者效果观察[J]. 白血病·淋巴瘤, 2017, 26(11): 675-679.
- [3] Löwenberg, B., Ossenkoppele, G.J., van Putten, W., Schouten, H.C., Graux, C., Ferrant, A., et al. (2009) High-Dose

- Daunorubicin in Older Patients with Acute Myeloid Leukemia. *New England Journal of Medicine*, **361**, 1235-1248. <https://doi.org/10.1056/nejmoa0901409>
- [4] Del Poeta, G., Venditti, A., Del Principe, M.I., Maurillo, L., Buccisano, F., Tamburini, A., *et al.* (2003) Amount of Spontaneous Apoptosis Detected by Bax/Bcl-2 Ratio Predicts Outcome in Acute Myeloid Leukemia (AML). *Blood*, **101**, 2125-2131. <https://doi.org/10.1182/blood-2002-06-1714>
- [5] Lagadinou, E.D., Sach, A., Callahan, K., Rossi, R.M., Neering, S.J., Minhajuddin, M., *et al.* (2013) BCL-2 Inhibition Targets Oxidative Phosphorylation and Selectively Eradicates Quiescent Human Leukemia Stem Cells. *Cell Stem Cell*, **12**, 329-341. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2012.12.013>
- [6] Wei, A.H., Montesinos, P., Ivanov, V., DiNardo, C.D., Novak, J., Laribi, K., *et al.* (2020) Venetoclax Plus LDAC for Newly Diagnosed AML Ineligible for Intensive Chemotherapy: A Phase 3 Randomized Placebo-Controlled Trial. *Blood*, **135**, 2137-2145. <https://doi.org/10.1182/blood.2020004856>
- [7] 中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组. 中国成人急性髓系白血病(非急性早幼粒细胞白血病)诊疗指南(2021年版) [J]. 中华血液学杂志, 2021, 42(8): 617-623.
- [8] Döhner, H., Estey, E., Grimwade, D., Amadori, S., Appelbaum, F.R., Büchner, T., *et al.* (2017) Diagnosis and Management of AML in Adults: 2017 ELN Recommendations from an International Expert Panel. *Blood*, **129**, 424-447. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-08-733196>
- [9] Döhner, H., Wei, A.H., Appelbaum, F.R., Craddock, C., DiNardo, C.D., Dombret, H., *et al.* (2022) Diagnosis and Management of AML in Adults: 2022 Recommendations from an International Expert Panel on Behalf of the ELN. *Blood*, **140**, 1345-1377. <https://doi.org/10.1182/blood.2022016867>
- [10] De Kouchkovsky, I. and Abdul-Hay, M. (2016) Acute Myeloid Leukemia: A Comprehensive Review and 2016 Update. *Blood Cancer Journal*, **6**, e441. <https://doi.org/10.1038/bcj.2016.50>
- [11] Konopleva, M., Pollyea, D.A., Potluri, J., Chyla, B., Hogdal, L., Busman, T., *et al.* (2016) Efficacy and Biological Correlates of Response in a Phase II Study of Venetoclax Monotherapy in Patients with Acute Myelogenous Leukemia. *Cancer Discovery*, **6**, 1106-1117. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.cd-16-0313>
- [12] He, H., Wen, X. and Zheng, H. (2024) Efficacy and Safety of Venetoclax-Based Combination Therapy for Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia: A Meta-Analysis. *Hematology*, **29**, Article ID: 2343604. <https://doi.org/10.1080/16078454.2024.2343604>
- [13] 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(2023年版) [J]. 中华血液学杂志, 2023, 44(9): 705-712.
- [14] Chua, C.C., Roberts, A.W., Reynolds, J., Fong, C.Y., Ting, S.B., Salmon, J.M., *et al.* (2020) Chemotherapy and Venetoclax in Elderly Acute Myeloid Leukemia Trial (CAVEAT): A Phase Ib Dose-Escalation Study of Venetoclax Combined with Modified Intensive Chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology*, **38**, 3506-3517. <https://doi.org/10.1200/jco.20.00572>
- [15] Wang, H., Mao, L., Yang, M., Qian, P., Lu, H., Tong, H., *et al.* (2022) Venetoclax plus 3 + 7 Daunorubicin and Cytarabine Chemotherapy as First-Line Treatment for Adults with Acute Myeloid Leukaemia: A Multicentre, Single-Arm, Phase 2 Trial. *The Lancet Haematology*, **9**, e415-e424. [https://doi.org/10.1016/s2352-3026\(22\)00106-5](https://doi.org/10.1016/s2352-3026(22)00106-5)