

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2024.22.057

维奈克拉联合阿扎胞苷对老年急性髓系白血病患者 T 淋巴细胞亚群的影响及其疗效的影响因素分析*

邹娟^{1,2} 冯梦菁² 王文静¹ 晁瑶¹ 郑转珍^{3Δ}

(1 山西医科大学第二临床医学院 山西太原 030001; 2 邻水县人民医院肿瘤科 四川广安 638500;

3 山西医科大学第二医院血液内科 山西太原 030001)

摘要 目的: 观察维奈克拉联合阿扎胞苷对老年急性髓系白血病(AML)患者 T 淋巴细胞亚群的影响,并分析疗效的影响因素。**方法:** 238 例老年 AML 患者根据治疗方案的不同分为对照组 120 例(接受阿扎胞苷治疗)和研究组 118 例(维奈克拉联合阿扎胞苷治疗)。对比两组疗效、T 淋巴细胞亚群变化情况、不良反应发生率。多因素 Logistic 回归分析影响疗效不佳的因素。**结果:** 与对照组相比,研究组治疗后临床总有效率更高,CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 更高,CD8⁺ 更低($P<0.05$)。两组不良反应总发生率对比未见差异($P>0.05$)。血小板计数(PLT)偏低、乳酸脱氢酶(LDH)偏高、查尔森合并症指数(CCI)评分偏高是疗效不佳的危险因素($P<0.05$)。**结论:** 维奈克拉联合阿扎胞苷能够有效提高老年 AML 患者的临床疗效,改善免疫功能。此外,老年 AML 患者的疗效还受到 PLT、LDH、CCI 评分的影响。

关键词: 维奈克拉;阿扎胞苷;老年;急性髓系白血病;T 淋巴细胞亚群;疗效;影响因素

中图分类号:R733.71 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2024)22-4389-04

Analysis of the Effect of Venetoclax Combined with Azacytidine on T Lymphocyte Subsets in Elderly Patients with Acute Myeloid Leukemia and the Influencing Factors of its Efficacy*

ZOU Juan^{1,2}, FENG Meng-jing², WANG Wen-jing¹, CHAO Yao¹, ZHENG Zhuan-zhen^{3Δ}

(1 The Second Clinical Medical College of Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi, 030001, China;

2 Department of Oncology, Linshui County People's Hospital, Guang'an, Sichuan, 638500, China

3 Department of Hematology, The Second Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi, 030001, China)

ABSTRACT Objective: To observe the effect of venetoclax combined with azacytidine on T lymphocyte subsets in elderly patients with acute myeloid leukemia (AML), and to analyze the influencing factors of efficacy. **Methods:** 238 elderly AML patients were divided into control group (n=120, treated with azacytidine) and study group (n=118, treated with venetoclax combine with azacytidine) according to the different treatment options. The efficacy, changes of T lymphocyte subsets and incidence of adverse reactions were compared in two groups. The influencing factors that affect the poor efficacy were analyzed by multivariate logistic regression. **Results:** Compared with control group, the total clinical effective rate in study group after treatment was higher, CD3⁺, CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺ were higher, and CD8⁺ was lower ($P<0.05$). There was no difference in the total incidence of adverse reactions between two groups ($P>0.05$). Low platelet count (PLT), high lactate dehydrogenase (LDH), and high Chalson comorbidities index (CCI) score were risk factors for poor efficacy ($P<0.05$). **Conclusion:** Vinecra combined with azacytidine can effectively improve the clinical efficacy and immune function of elderly AML patients. In addition, the efficacy of elderly AML patients is also affected by PLT, LDH, and CCI scores.

Key words: Venetoclax; Azacytidine; Elderly; Acute myeloid leukemia; T lymphocyte subsets; Efficacy; Influence factors

Chinese Library Classification(CLC): R733.71 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2024)22-4389-04

前言

急性髓系白血病(AML)是一种血液系统恶性肿瘤,其并发症多、预后差、易复发^[1]。含阿扎胞苷的低强度治疗方案,是不耐受强化诱导化疗的老年 AML 的主要治疗方法,具有一定疗效,但化疗期间患者免疫力持续下降,生存率仍有待提升^[2]。近年来,多种分子靶向药物的问世,为老年、不耐受化疗、高危 AML

患者的治疗提供了新的选择,维奈克拉是用于 AML 患者治疗的药物之一^[3]。除了治疗药物外,AML 的疗效还受到其他多种因素的影响,因而亟待进一步探讨。故本研究通过观察维奈克拉联合阿扎胞苷对老年 AML 患者 T 淋巴细胞亚群的影响,并分析疗效的影响因素,以期老年 AML 患者的预后改善提供支持依据。

* 基金项目:山西省自然科学基金项目(20181D121330)

作者简介:邹娟(1998-),女,硕士研究生,住院医师,从事恶性血液病复发及耐药机制的研究,E-mail:18799227638@163.com

Δ 通讯作者:郑转珍(1973-),女,博士,主任医师/教授,从事白血病的病因与发病机制的研究,E-mail:1565092658@qq.com

(收稿日期:2024-05-24 接受日期:2024-06-18)

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择山西医科大学第二医院 2021 年 9 月~2023 年 2 月期间收治的老年 AML 患者 238 例。纳入标准:(1)符合 AML 相关诊断标准^[4];(2)临床资料完整者。排除标准:(1)需要输血的患者;(2)凝血功能紊乱;(3)合并严重心血管疾病、肝肾功能异常;(4)急性早幼粒细胞白血病患者;(5)存在其他方面的肿瘤、自身免疫系统疾病史;(6)患者有精神病史或其他心理障碍疾病;(7)对本研究所使用药物存在过敏或禁忌。本研究经山西医科大学第二医院伦理委员会审核批准通过。根据治疗方案的不同将患者分为对照组 120 例(接受阿扎胞苷治疗)和研究组 118 例(维奈克拉联合阿扎胞苷治疗),其中对照组平均年龄(81.94±6.02)岁,年龄范围 75~88 岁;男 68 例,女 52 例。研究组平均年龄(81.54±6.48)岁,年龄范围 75~89 岁;男 62 例,女 56 例。两组患者一般资料对比未见差异($P>0.05$)。

1.2 方法

对照组采用注射用阿扎胞苷治疗,皮下注射,推荐的起始剂为 75 mg/(m²·天),连续给药 7 天,4 周一疗程,药物厂家来源于四川汇宇制药股份有限公司。研究组则在对照组的方法上加服维奈克拉片,本品每日剂量第 1 天、第 2 天、第 3 天分别为 100 mg、200 mg、400 mg,第 4 天及以后:400 mg 一日一次,4 周一疗程,药物厂家为 AbbVie Ireland NL B.V.公司。两组均连续治疗 2 个疗程。

1.3 观察指标

(1)白血病疗效评估^[5],骨髓原始细胞比例小于等于 5%,临床症状和体征消失视为完全缓解(CR);临床体征与症状明显

改善,骨髓原始细胞比例大于 5%小于 20%视为部分缓解(PR);未缓解(NR):临床症状与体征未得到改善,骨髓原始细胞比例大于等于 20%;总有效率=CR 率+PR 率。(2)治疗前后采取两组晨起空腹静脉血液样本 4 mL,利用流式细胞仪(北京层浪生物科技有限公司生产,规格:LongCyte C1040)检测 T 淋巴细胞亚群:CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺,并计算 CD4⁺/CD8⁺。(3)根据病历资料获取两组患者的外周血原始细胞比例、性别、初诊时白细胞计数、年龄、骨髓原始细胞比例、AML 分类(原发、继发)、Hb、PLT、乳酸脱氢酶(LDH)、体力状态评分(PS)^[6]、查尔森合并症指数(CCI)评分^[7]、基因分型(FLT3-ITD、NPM1、IDH1、DNMT3A、TET2、RUNX1、ASXL1、TP53)。(4)观察两组治疗期间不良反应发生情况。

1.4 统计学方法

采用 SPSS26.0 分析数据资料。计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用 t 检验。计数资料用例(%)表示,采用 χ^2 检验。多因素 Logistic 回归分析 AML 患者疗效的危险因素。检验水准 $\alpha=0.05$,均为双侧检验。

2 结果

2.1 疗效比较

对照组 CR37 例,PR48 例,NR35 例,总有效率为 70.83%。研究组 CR67 例,PR38 例,NR13 例,总有效率为 88.98%。研究组的临床总有效率高于对照组($\chi^2=21.286, P=0.000$)。

2.2 T 淋巴细胞亚群指标对比

两组治疗后 CD8⁺下降,CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺升高($P<0.05$),研究组改善幅度高于对照组($P<0.05$)。见表 1。

表 1 T 淋巴细胞亚群指标对比($\bar{x} \pm s$)
Table 1 Comparison of T lymphocyte subsets($\bar{x} \pm s$)

Groups	CD3 ⁺ (%)		CD4 ⁺ (%)		CD8 ⁺ (%)		CD4 ⁺ /CD8 ⁺	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Control group (n=120)	31.98±6.55	37.76±5.48*	27.81±3.92	32.23±3.64*	27.72±1.56	24.56±1.39*	1.00±0.32	1.31±0.35*
Study group (n=118)	31.61±5.49	42.53±5.45*	27.67±3.86	37.48±5.49*	27.68±1.42	21.52±1.27*	1.00±0.28	1.74±0.38*
t	0.472	6.732	0.278	8.709	0.207	17.606	0.000	12.863
P	0.637	<0.001	0.782	<0.001	0.836	<0.001	1.000	<0.001

Note: Compare with same group before treatment, * $P<0.05$.

2.3 不良反应发生率比较

对照组乏力 7 例,胃肠道不适 3 例,恶心呕吐 9 例,脱发 6 例。研究组乏力 6 例,胃肠道不适 4 例,恶心呕吐 12 例,脱发 7 例。对照组不良反应发生率为 20.83%,研究组为 24.57%,组间对比未见差异($\chi^2=0.475, P=0.691$)。

2.4 疗效的单因素分析

将研究组 CR 的患者纳入有效组(n=67),其余纳入无效组(n=51)。疗效与 PLT、骨髓原始细胞比例、外周血原始细胞比例、LDH、CCI 评分有关($P<0.05$)。而与其他因素无关($P<0.05$),

见表 2。

2.5 疗效的多因素分析

按照疗效是否有效为因变量(赋值:有效=0,无效=1),将有统计学差异的因素纳为自变量,PLT、骨髓原始细胞比例、外周血原始细胞比例、LDH、CCI 评分均为连续性变量,原值输入,纳入多因素 Logistic 回归分析,结果显示:PLT 偏低[OR (95% CI):1.267 (1.106~1.435)],LDH 偏高[OR (95% CI):1.408 (1.227~1.539)],CCI 评分偏高 [OR (95% CI):1.364 (1.184~1.459)]是治疗无效的危险因素($P<0.05$)。

表 2 疗效的单因素分析[$\bar{x} \pm s$, 例(%)]
Table 2 Univariate analysis of curative effect [$\bar{x} \pm s$, n(%)]

Factors	Valid group(n=67)	Invalid group(n=51)	χ^2/t	P	
Gender	Male	34(50.75)	28(54.90)	0.824	0.364
	Female	33(49.25)	23(45.10)		
Age(years)	69.73± 4.92	70.61± 5.28	0.933	0.353	
AML classify	Primarily	36(53.73)	23(45.10)	0.863	0.353
	Secondary	31(46.27)	28(54.90)		
White blood cell count at initial diagnosis($\times 10^9/L$)	28.72± 5.93	27.61± 6.89	0.939	0.350	
Hb(g/L)	69.53± 6.87	68.91± 5.38	0.532	0.596	
PLT($\times 10^9/L$)	35.56± 4.69	27.66± 3.41	10.154	<0.001	
Bone marrow blast cell ratio(%)	59.82± 6.28	53.17± 5.32	6.080	<0.001	
Peripheral blood blast cell ratio(%)	53.74± 5.39	46.94± 4.88	7.069	<0.001	
LDH(IU/L)	265.39± 18.36	297.47± 20.23	8.997	<0.001	
PS score(score)	1.39± 0.34	1.42± 0.35	0.469	0.640	
CCI score(score)	1.44± 0.52	1.86± 0.61	4.032	<0.001	
FLT3-ITD mutation	36(53.73)	27(52.94)	0.007	0.932	
NPM1 mutation	23(34.33)	18(35.29)	0.012	0.913	
IDH1 mutation	42(62.69)	31(60.78)	0.044	0.833	
DNMT3A mutation	34(50.75)	25(49.02)	0.035	0.853	
TET2 mutation	36(53.73)	29(56.86)	0.115	0.735	
RUNX1 mutation	19(28.36)	14(27.45)	0.012	0.914	
ASXL1 mutation	32(47.76)	26(50.98)	0.120	0.729	
TP53 mutation	25(37.73)	19(37.25)	0.000	1.000	

3 讨论

AML 通常好发于老年人,老年人群对常规剂量化疗的耐受性差,同时常合并有基因突变,整体治疗效果欠佳^[1]。阿扎胞苷抗肿瘤具有双重作用机制,一方面可通过掺入核糖核酸(RNA)干扰 RNA 合成和蛋白质合成发挥抗肿瘤活性,另一方面还可通过引起脱氧核糖核酸(DNA)去甲基化产生抗肿瘤作用,但也存在反应率低且缓解时间短暂的不足^[8]。随着医学的进步,化疗联合靶向药物治疗已成为 AML 指南推荐的治疗方案^[9]。

本研究结果显示,维奈克拉联合阿扎胞苷治疗老年 AML 患者,可提高临床治疗效果。维奈克拉是高度选择性的 BCL-2 抑制剂,也是属于一种 "BH3 模拟物",对肿瘤细胞凋亡起着诱导作用^[3]。BCL-2 蛋白过度表达可促进肿瘤发生,主要通过癌细胞逃避细胞凋亡来实现^[9]。研究证实^[10],AML 细胞对 BCL-2 依赖性强,而 BCL-2 抑制剂可根除静止期的白血病干细胞,并导致 AML 细胞凋亡。AML 患者机体内的 CD3⁺ 呈现下降,则标志着患者免疫功能呈现降低^[11]。CD4⁺/CD8⁺ 比值下降提示患者呈现免疫功能降低状态,不利于患者的预后^[20]。本次研究结果显示,维奈克拉联合阿扎胞苷治疗老年 AML 患者,可提高机体的免疫功能。考虑可能是因为维奈克拉联合阿扎胞苷可促进生成活性氧进而增强 T 细胞的效应功能;此外,维奈克

拉可直接激活 T 细胞以增加其对 AML 的细胞毒性^[2]。本次研究结果也显示,维奈克拉联合阿扎胞苷治疗老年 AML 患者,不会增加不良反应发生率。

本研究结果显示,PLT 偏低、LDH 偏高、CCI 评分偏高是疗效不佳的危险因素。逐一分析:老年 AML 患者中,PLT 越低,肿瘤负荷可能越重,骨髓抑制越明显,诱导化疗后疗效越不佳^[12]。LDH 是在恶性肿瘤、血液疾病中多呈现升高趋势的一种指标,其升高可能与肿瘤、血液疾病基因调控失衡有关,其水平越高提示疾病越严重,治疗效果越差。CCI 评分以疾病凶险程度进行评分,CCI 评分越高,提示老年 AML 患者的治疗难度越大,其疗效也相对更差^[13]。

综上所述,维奈克拉联合阿扎胞苷治疗老年 AML 患者,可提高临床疗效,改善免疫指标水平,改善生活质量。此外,老年 AML 患者的疗效还受到 PLT、LDH、CCI 评分等影响,可针对上述类型的 AML 患者实施个体化治疗,以提高临床治疗效果。

参考文献(References)

- [1] Pelcovits A, Niroula R. Acute Myeloid Leukemia: A Review [J]. R I Med J (2013), 2020, 103(3): 38-40.
- [2] Hu RH, Su L, Lan XX, et al. A retrospective assessment of real-world experience with venetoclax and azacitidine therapy in elderly acute myeloid leukemia[J]. Anticancer Drugs, 2023, 34(3): 344-350.

- [3] 王小玲, 王研, 吕国庆, 等. BCL-2 抑制剂维奈克拉--革新急性髓系白血病的治疗格局[J]. 中国临床研究, 2023, 36(8): 1247-1251.
- [4] 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.
- [5] CHESON BD, BENNETT J M, KOPECKY KJ, et al. Revised recommendations of the Inter-national Working Group for Diagnosis, Standardization of Response Criteria, Treatment Out comes, and Reporting Standards for Therapeutic Trials in Acute Myeloid Leukemia[J]. J Clin Oncol, 2003, 21(24): 4642-4649.
- [6] Friendlander AH, Ettinger RL. Karnofsky performance status scale[J]. Spec Care Dentist, 2009, 29(4): 147-148.
- [7] Chien SH, Yao M, Li CC, et al. Charlson comorbidity index predicts outcomes of elderly after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome[J]. J Formos Med Assoc, 2021, 120(12): 2144-2152.
- [8] 王彩翌, 初晓霞, 于红艳, 等. 阿扎胞苷不同诱导方案治疗老年急性髓系白血病多中心前瞻性研究[J]. 中国实验血液学杂志, 2023, 31(4): 1005-1013.
- [9] Kaufman JL, Gasparetto C, Schjesvold FH, et al. Targeting BCL-2 with venetoclax and dexamethasone in patients with relapsed/refractory t (11;14) multiple myeloma [J]. Am J Hematol, 2021, 96(4): 418-427.
- [10] 王玉凤. 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.
- [11] 周晓海, 黄玉如, 杨向绸, 等. CD3-CD56+NK 细胞及 CD3+CD56+NKT 样淋巴细胞在急性白血病患者中的变化 [J]. 中国卫生检验杂志, 2020, 30(17): 2086-2089.
- [12] 许京菁, 周谋, 高颀, 等. 急性髓系白血病患者血小板输注疗效不佳及短期死亡的危险因素分析 [J]. 现代生物医学进展, 2023, 23(17): 3310-3315.
- [13] Charlson ME, Carrozzino D, Guidi J, et al. Charlson Comorbidity Index: A Critical Review of Clinimetric Properties [J]. Psychother Psychosom, 2022, 91(1): 8-35.

(上接第 4280 页)

- [5] 沈悌, 赵永强. 血液病诊断及疗效标准[M]. 第 4 版. 北京:科学出版社, 2018, 1-290.
- [6] 梁月雄, 黄鹏程, 李冰, 等. 急性髓系白血病患者血清骨桥蛋白和 VEGF 水平与其化疗敏感性和复发的相关性分析 [J]. 中国医药科学, 2022, 12(6): 145-149.
- [7] 陈黎, 陈丹丹, 李雪, 等. 急性白血病患者血清肝细胞生长因子和血管内皮生长因子水平变化及其临床意义 [J]. 中国实用医刊, 2022, 49(6): 39-42.
- [8] 沈照华, 张曦, 曾东风, 等. 骨桥蛋白在急性髓系白血病的表达[J]. 中国输血杂志, 2015, 28(11): 1314-1315.
- [9] Giannoni P, Fais F, Cutrona G, et al. Hepatocyte Growth Factor: A Microenvironmental Resource for Leukemic Cell Growth [J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(2): 292.
- [10] 田运娇, 李培岭, 王远飞, 等. 甲氨蝶呤对急性淋巴细胞白血病患者 $\beta 2$ 微球蛋白、肝细胞生长因子表达的影响[J]. 癌症进展, 2020, 18(24): 2555-2558.
- [11] Wang LS, Wang H, Zhang QL, et al. Hepatocyte Growth Factor Gene Therapy for Ischemic Diseases [J]. Hum Gene Ther, 2018, 29(4): 413-423.
- [12] 李迎迎, 李旭, 杨盛茹, 等. 急性髓系白血病 VEGF、HGF 的表达及临床意义[J]. 中国实验诊断学, 2023, 27(4): 421-423.
- [13] 郑海莉, 汤静, 李明. 急性淋巴细胞白血病患者血清颗粒蛋白前体、白介素 -35、骨桥蛋白变化及临床意义[J]. 中国小儿血液与肿瘤杂志, 2022, 27(3): 188-192.
- [14] 任丽蓉, 官晓红, 练颖, 等. 急性髓系白血病患者血清 $\beta 2$ -MG、HGF、TGF $\beta 1$ 表达及临床意义 [J]. 标记免疫分析与临床, 2020, 27(3): 488-492.