维奈克拉联合阿扎胞苷治疗老年急性髓系白血病的疗效、MRD 转阴及影响因素研究进展

吴垲　金圣宇（通讯作者）

（延边大学附属医院 血液科　吉林延吉　133000）

【摘　要】急性髓系白血病（acute myeloid leukemia, AML）是老年人群常见高危血液系统恶性肿瘤。因老年患者常合并基础疾病、器官功能储备下降、对强化化疗耐受性差，传统治疗方案疗效有限。维奈克拉是高选择性BCL-2抑制剂，联合阿扎胞苷可促进白血病细胞凋亡、提高治疗敏感性，改善老年AML患者缓解率和生存结局。近年来，微小残留病灶（minimal residual disease, MRD）广泛用于评价AML治疗深度，MRD转阴与患者复发风险降低、生存改善密切相关。现有研究提示，维奈克拉联合阿扎胞苷在老年AML中具有较好的早期缓解和MRD清除效果，但其疗效受年龄、体能状态、疾病负荷、遗传学特征、感染状态及药物相互作用等多因素影响。本文围绕维奈克拉联合阿扎胞苷治疗老年AML的作用机制、临床疗效、MRD意义及影响因素综述，为临床个体化治疗提供参考。

【关键词】急性髓系白血病；维奈克拉；阿扎胞苷；老年患者；微小残留病灶；疗效影响因素

Advances in the Efficacy, MRD Clearance, and Influencing Factors of Venetoclax Combined with Azacitidine in the Treatment of Elderly Patients with Acute Myeloid Leukemia

Wu Kai　Jin Shengyu（Corresponding Author）

（Department of Hematology, Yanbian University Affiliated Hospital, Yanji, Jilin　133000）

[Abstract] Acute myeloid leukemia (AML) is a common high-risk hematologic malignancy among the elderly population. Due to the frequent presence of underlying comorbidities, reduced organ functional reserve, and poor tolerance to intensive chemotherapy in elderly patients, traditional treatment regimens often yield limited efficacy. Venetoclax, a highly selective BCL-2 inhibitor, when combined with azacitidine, promotes leukemic cell apoptosis, enhances treatment sensitivity, and improves both remission rates and overall survival outcomes in elderly AML patients. In recent years, minimal residual disease (MRD) has been widely used to assess the depth of AML treatment; MRD clearance is closely associated with a reduced risk of disease recurrence and improved survival. Current studies suggest that the combination of venetoclax and azacitidine demonstrates favorable early remission and MRD clearance outcomes in elderly AML patients; however, its efficacy is influenced by multiple factors, including age, performance status, disease burden, genetic characteristics, infection status, and drug interactions. This review examines the mechanistic basis, clinical efficacy, clinical significance of MRD, and influencing factors associated with the use of venetoclax combined with azacitidine in the treatment of elderly AML, providing a reference for personalized clinical therapy.

[Key words] Acute myeloid leukemia; Venetoclax; Azacitidine; Elderly patients; Minimal residual disease; Factors influencing treatment efficacy

1 引言

急性髓系白血病是来源于髓系造血祖细胞的高度异质性恶性血液系统疾病，以骨髓及外周血中原始细胞异常增殖、正常造血功能受抑为主要特征。AML 发病率随年龄增长升高，老年患者常合并多系统基础问题，更易存在不良预后生物学[14]特征，难以耐受标准“7+3”强化诱导化疗，临床需根据患者情况制定治疗方案。

阿扎胞苷属于去甲基化药物，可改善异常 DNA 甲基化状态，但单药治疗缓解深度和持续时间有限。维奈克拉通过高选择性抑制抗凋亡蛋白 BCL–2，恢复细胞凋亡能力，对 BCL–2 依赖性 AML 细胞杀伤作用[1]较强。维奈克拉联合阿扎胞苷可在不增加强化化疗毒性的基础上提高缓解率，已成为不适合强化化疗的新诊断 AML 患者的重要治疗选择[3–5]。

除形态学完全缓解外，MRD 状态可反映患者体内残留白血病细胞水平。MRD 转阴提示白血病克隆清除更彻底，与复发风险降低和生存改善密切相关[11–15]。因此，探讨维奈克拉联合阿扎胞苷治疗老年 AML 的疗效、MRD 转阴及其影响因素，对优化患者全程管理具有重要意义。

2 维奈克拉联合阿扎胞苷的作用机制

2.1 维奈克拉的促凋亡作用

BCL–2 是重要抗凋亡蛋白，可抑制细胞凋亡。AML 细胞尤其是白血病干细胞和部分原始细胞，对 BCL–2 介导的抗凋亡通路依赖性[1]较强。

维奈克拉可选择性结合 BCL–2，解除其对促凋亡蛋白的抑制，启动细胞凋亡。基础研究表明，维奈克拉可靶向促进 AML 细胞凋亡，对正常造血细胞选择性[1]较好。早期研究显示，部分复发或难治 AML 患者对维奈克拉单药有治疗反应，但单药易受代偿性抗凋亡通路激活等影响，疗效[2]有限。

2.2 阿扎胞苷的表观遗传调控作用

阿扎胞苷是胞苷类似物，可抑制 DNA 甲基转移酶，逆转异常 DNA 甲基化，恢复抑癌基因等相关基因[15]表达。除去甲基化作用外，阿扎胞苷还可影响 AML 细胞相关生理活动，使白血病细胞对凋亡刺激更敏感，为两药联用提供生物学基础[15]。

2.3 联合治疗的协同机制

两药联合并非简单药物叠加：阿扎胞苷降低白血病细胞对替代二者可通过协同作用促进白血病细胞凋亡、降低骨髓原始细胞负荷，帮助获得深层缓解[1–3]。维奈克拉联合阿扎胞苷治疗 AML 的主要作用机制见图 1，临床应用需结合骨髓抑制、肿瘤溶解综合征风险、感染风险及 CYP3A 抑制剂合用情况综合管理[3–5]。

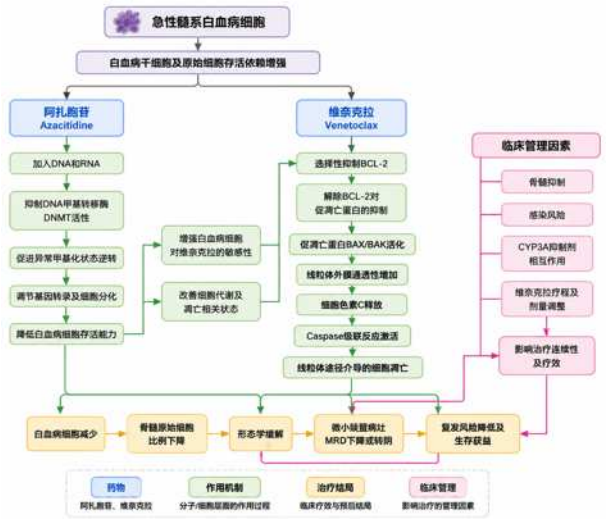


图 1　维奈克拉联合阿扎胞苷治疗急性髓系白血病的主要作用机制

3 临床疗效与早期缓解

3.1 临床缓解率改善

维奈克拉联合去甲基化药物对老年或不适合强化化疗的新诊断 AML 患者缓解率较高。早期 Ib 期研究显示，维奈克拉联合阿扎胞苷或地西他滨可使多数患者获得完全缓解或完全缓解伴血液学不完全恢复，部分患者可在较早疗程内缓解[3]。后续研究证实，该联合方案在老年 AML 患者中具有较好临床活性和可管理的安全性[4]。

VIALE-A 研究显示，相比阿扎胞苷单药，维奈克拉联合阿扎胞苷可显著提高复合完全缓解率并延长总生存期：联合组复合完全缓解率 66.4%，高于单药组的 28.3%；中位总生存期 14.7 个月，高于单药组的 9.6 个月[5]。结果支持该方案作为不适合强化化疗的新诊断 AML 患者的一线治疗方案。

除阿扎胞苷外，维奈克拉联合低剂量阿糖胞苷在不适合强化化疗患者中也显示出一定疗效[6]。日本扩大使用研究提示，该方案对新诊断且不适合强化化疗的 AML 患者具有临床应用价值，但不同方案的适用人群、毒性特征及疗效仍需结合个体判断[7]。

3.2 早期缓解的临床意义

维奈克拉联合阿扎胞苷起效较快，部分患者可在 1–2 个疗程内出现骨髓原始细胞下降、外周血象改善及形态学缓解。早期缓解通常提示白血病细胞对治疗敏感，可增加后续获得深度缓解和 MRD 转阴的机会[3–5]。

但老年 AML 患者治疗早期常出现持续性中性粒细胞减少、血小板减少及感染，因此不能仅根据血象恢复速度判断疗效。临床应在适当时间点进行骨髓形态学、流式细胞术 MRD 及分子学检测，区分治疗相关骨髓低增生、持续缓解和疾病残留。对早期未缓解或疗效不佳者，应及时评估疾病分子特征、治疗依从性、药物暴露及耐药机制，必要时调整治疗策略[8–9]。

4 MRD 转阴的意义

4.1 MRD 的概念与检测方法

MRD 指患者达到形态学缓解后，常规显微镜难以发现但残留于体内的少量白血病细胞或白血病相关分子异常。AML 常用检测方法包括多参数流式细胞术、实时定量聚合酶链反应、数字 PCR 及二代测序等[11,12]。

不同检测方法的靶点、灵敏度和适用范围不同：多参数流式细胞术适用于多数 AML 患者，但对技术和样本质量要求较高；分子学检测对存在特异性分子标志物的患者更具优势，如 NPM1 突变患者可采用分子 MRD 监测。临床解读结果应结合检测平台、标本来源、检测时点、阈值及患者分子背景，避免仅依据单次结果决策[12]。

4.2 MRD 转阴与预后的关系

对已获得形态学缓解的 AML 患者，MRD 持续阳性提示体内存在复发潜能的白血病克隆，对应更高复发风险和更差生存结局；MRD 转阴提示疾病获得更深层控制[11–13]。系统评价和 Meta 分析显示，MRD 阴性与 AML 患者无复发生存和总生存改善存在稳定关联[13]。

在维奈克拉联合阿扎胞苷治疗背景下，MRD 转阴有重要预后价值。Pratz 等研究显示，接受维奈克拉联合阿扎胞苷治疗的初治 AML 患者中，MRD 阴性缓解者生存结局更好，提示 MRD 可作为评估该方案治疗深度和预后的重要指标[10]。因此，形态学缓解的老年 AML 患者规范检测 MRD，有助于识别深度缓解人群，为后续疗程调整、治疗安排及移植评估提供参考。

4.3 MRD 监测的临床应用

MRD 监测应强调动态性和规范性，一般在患者获得形态学缓解后、巩固或维持治疗中、出现疑似复发迹象时评估。持续 MRD 阳性或 MRD 阴转阳的患者，需警惕分子学复发或即将发生的血液学复发，应结合患者情况及时评估后续治疗[14]方案。

5 影响疗效和 MRD 转阴的因素

维奈克拉联合阿扎胞苷的疗效及 MRD 转阴受患者、疾病、治疗、支持治疗等多因素共同影响图 2。



图 2　影响疗效和 MRD 转阴的因素

5.1 患者一般状况

高龄本身不是治疗无效的唯一因素，但高龄患者多伴随体能下降、合并症多、器官储备不足、营养不佳。ECOG 评分高、器官功能受损、严重合并症及衰弱会增加治疗不良反应风险，导致治疗中断、延期或剂量调整，影响缓解深度及 MRD 清除[14]。

治疗前需全面评估患者体能、合并症、器官功能、感染风险、营养及社会支持情况。体能较差但有治疗指征的患者，可在密切监测下治疗，根据骨髓抑制和感染情况调整维奈克拉给药时长与治疗周期。

5.2 疾病负荷

基线白细胞升高、外周血原始细胞增多、骨髓原始细胞比例高、乳酸脱氢酶升高、髓外浸润提示疾病负荷较重。高疾病负荷会增加肿瘤溶解综合征风险，延长深度缓解和 MRD 转阴的时间[14]。

高白细胞或高肿瘤负荷患者，治疗前可采取细胞减灭措施，严格进行肿瘤溶解综合征风险分层，做好补液、降尿酸与指标监测。维奈克拉需遵循剂量递增原则，降低初期不良事件风险，提高安全性[3,5]。

5.3 遗传学和分子学特征

AML 的分子异质性是影响维奈克拉联合阿扎胞苷疗效的重要因素。合并 NPM1 突变或 IDH1/2 突变的患者对该方案敏感性较高；TP53 突变、复杂核型、–5/–7 异常及部分相关基因突变患者预后较差[8,14]。

DiNardo 等研究表明，该方案治疗后的反应和失败存在不同分子学模式，TP53 异常、FLT3 通路异常、RAS 通路异常等可能与耐药或复发相关[8]。此外，AML 单核细胞分化相关亚克隆对维奈克拉相对耐药，机制可能和细胞降低对 BCL–2 的依赖性、转为依赖其他抗凋亡或代谢通路有关[9]。因此，治疗前及治疗中开展分子学检测，对疗效预测、耐药识别、个体化治疗有重要意义。

5.4 感染与支持治疗

老年 AML 患者治疗中常发生感染，感染会增加早期死亡风险，加重骨髓抑制，导致治疗延期或剂量调整。规范的抗感染预防、输血支持和营养支持有助于维持治疗连续性，提高缓解和 MRD 转阴概率。

5.5 药物相互作用与剂量管理

维奈克拉与唑类抗真菌药存在明显药物相互作用，合用时需调整剂量，不规范调整可能增加毒性或导致有效暴露不足。此外，首疗程维奈克拉持续时间、后续疗程缩短策略、是否因骨髓抑制延迟治疗，都会影响最终疗效和 MRD 结果[14]。

6 临床应用中的问题与挑战

尽管维奈克拉联合阿扎胞苷已显著改善部分老年 AML 患者的治疗结局，但临床应用仍面临若干挑战。首先，治疗后骨髓低增生、持续性血细胞减少与白血病残留鉴别难度较大，血象恢复延迟者需结合骨髓形态学、MRD 检测和分子学检测判断，避免误判疾病状态导致治疗不足或过度。

其次，MRD 检测暂无统一技术平台和检测标准，不同中心的流式细胞术抗体组合、分子检测靶点、检测灵敏度、MRD 阈值存在差异，可能影响结果可比性[11,12]，临床建议在同一中心、同一检测平台连续监测，提升动态比较的可靠性。

再次，维奈克拉联合阿扎胞苷治疗的最佳疗程、缓解后维奈克拉给药时长、MRD 阳性患者干预策略及适合桥接异基因造血干细胞移植的人群仍需明确，高危分子学或治疗后 MRD 持续阳性患者如何在保证耐受性的同时加强治疗，是当前临床和研究关注的重点[8–10]。

7 未来展望

未来需开展前瞻性临床研究，明确维奈克拉联合阿扎胞苷在不同分子分型、不同疾病负荷及不同体能状态老年 AML 患者中的最佳治疗策略，整合基线临床资料、细胞遗传学、基因突变谱、动态 MRD 变化及治疗相关不良反应，有望建立更准确的疗效预测和复发风险分层模型。

MRD 检测技术标准化是未来研究重点，联合应用流式细胞术、分子检测和二代测序等方法，可提升残留白血病细胞检测的敏感性和特异性；针对 MRD 持续阳性、MRD 由阴转阳或出现特定耐药相关分子异常的患者，需探索更早干预的可行性，包括靶向药物联合、方案调整及造血干细胞移植等策略[11–14]。

此外，真实世界研究可补充临床试验数据，重点关注高龄、衰弱、合并症较多及器官功能受损患者的治疗耐受性、感染管理和生活质量，通过优化抗感染预防、药物相互作用管理及个体化剂量调整，可在提升疗效的同时降低治疗相关风险。

8 结论

维奈克拉联合阿扎胞苷是不适用于强化化疗的老年 AML 患者的重要低强度治疗选择，该方案通过 BCL–2 抑制和表观遗传调控的协同作用，可提高患者早期缓解率、深度缓解率及 MRD 阴性缓解机会。MRD 转阴是评估治疗深度和预后的重要指标，结果需结合检测方法、检测时点和患者分子学背景综合解读。

患者一般状况、疾病负荷、细胞遗传学和分子学特征、感染、药物相互作用及剂量管理均可影响治疗疗效和 MRD 转阴，临床实践中应开展动态骨髓评估和规范 MRD 监测，重视支持治疗及个体化剂量调整，提升老年 AML 患者的治疗获益和长期生存水平。

参考文献：

[1]Pan R, Hogdal LJ, Benito JM, et al. Selective BCL–2 inhibition by ABT–199 causes on–target cell death in acute myeloid leukemia. Cancer Discov. 2014;4(3):362–375. doi:10.1158/2159–8290.CD–13–0609

[2]Konopleva M, Pollyea DA, Potluri J, et al. Efficacy and Biological Correlates of Response in a Phase II Study of Venetoclax Monotherapy in Patients with Acute Myelogenous Leukemia. Cancer Discov. 2016;6(10):1106–1117. doi:10.1158/2159–8290.CD–16–0313

[3]DiNardo CD, Pratz K, Pullarkat V, et al. Venetoclax combined with decitabine or azacitidine in treatment–naive, elderly patients with acute myeloid leukemia. Blood. 2019;133(1):7–17. doi:10.1182/blood–2018–08–868752

[4]DiNardo CD, Pratz K, Pullarkat V, et al. Venetoclax combined with decitabine or azacitidine in treatment–naive, elderly patients with acute myeloid leukemia. Blood. 2019;133(1):7–17. doi:10.1182/blood–2018–08–868752

通讯作者简介：金圣宇，博士，主任医师，Email：jinsy11@163.com。