维奈克拉联合高三尖杉酯碱和阿糖胞苷治疗急性髓系白血病的临床观察Δ

周　玲*，彭秋媛，赵　攀，魏　锦，林晓静，邹兴立，罗文丰，王　静，谢坤莹，李向龙，刘　洋，倪　勋#（川北医学院附属医院血液科，四川 南充　637000）

中图分类号　R979.1；R733.71　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2024）14-1743-05
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2024.14.12

摘　要　目的　观察维奈克拉联合高三尖杉酯碱和阿糖胞苷治疗急性髓系白血病（AML）的近期疗效和安全性。**方法**　回顾性收集2022年10月至2023年11月我院收治的40例初诊AML患者资料，根据治疗方案分为观察组和对照组，每组20例。对照组患者给予注射用盐酸柔红霉素+注射用阿糖胞苷，观察组患者给予维奈克拉片+高三尖杉酯碱注射液+注射用阿糖胞苷。两组患者均以28 d为1个周期，诱导化疗1个周期后评价近期疗效、微小残留病（MRD）阴性率、粒细胞缺乏持续时间、血小板计数（PLT）＜20×10^9 L^{-1}持续时间、悬浮红细胞输注量及血小板输注量，以及不良反应发生情况。**结果**　观察组患者的完全缓解或完全缓解伴血液学不完全恢复（CR/CRi）率显著高于对照组（$P<0.05$），且在CR/CRi患者中，观察组患者的MRD阴性率也显著高于对照组（$P<0.05$）；但在低、中、高危患者中，两组患者的CR/CRi率比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$）。两组患者的粒细胞缺乏持续时间、PLT＜20×10^9 L^{-1}持续时间、悬浮红细胞输注量、血小板输注量、血液学毒性反应发生率及非血液学毒性反应发生率比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$）。**结论**　维奈克拉联合高三尖杉酯碱和阿糖胞苷治疗AML的近期疗效和安全性较均好。

关键词　急性髓系白血病；维奈克拉；高三尖杉酯碱；阿糖胞苷；疗效；安全性

Clinical observation of venetoclax combined with homoharringtonine and cytarabine in the treatment of acute myeloid leukemia

ZHOU Ling, PENG Qiuyuan, ZHAO Pan, WEI Jin, LIN Xiaojing, ZOU Xingli, LUO Wenfeng, WANG Jing, XIE Kunying, LI Xianglong, LIU Yang, NI Xun (Dept. of Hematology, the Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Sichuan Nanchong 637000, China)

ABSTRACT　OBJECTIVE To observe the short-term efficacy and safety of venetoclax combined with homoharringtonine and cytarabine in the treatment of acute myeloid leukemia (AML). **METHODS** The data of 40 newly diagnosed AML patients admitted to our hospital from October 2022 to November 2023 were retrospectively collected and divided into observation group and control group according to treatment plan, with 20 cases in each group. The patients in the control group were given Daunorubicin hydrochloride for injection+Cytarabine for injection, and the patients in the observation group were given Venetoclax tablets+Homoharringtonine injection+Cytarabine for injection. The patients in both groups were given relevant medicine, with 28 days as one cycle. The short-term efficacy, negative rate of minimal residual disease (MRD), duration of granulocyte deficiency, duration of platelet (PLT) ＜20×10^9 L^{-1}, transfusion volume of suspended red blood cells and platelet, and the occurrence of adverse drug reactions were evaluated in both groups after 1 cycle of induction chemotherapy. **RESULTS** The complete remission or complete remission with incomplete hematologic recovery (CR/CRi) rate in the observation group was significantly higher than control group ($P<0.05$), and the negative rate of MRD in the observation group was also significantly higher than control group ($P<0.05$). However, in low-, medium- and high-risk patients, there was no statistical significance in CR/CRi rates between the two groups ($P>0.05$). There were no significant differences in the duration of agranulocytosis, the duration of PLT ＜20×10^9 L^{-1}, the amount of suspended red blood cell transfusion, the amount of platelet transfusion, the incidence of hematologic toxicity and the incidence of non-hematologic toxicity between 2 groups ($P>0.05$). **CONCLUSIONS** Venetoclax combined with homoharringtonine and cytarabine show good short-term efficacy and safety in the treatment of AML.

KEYWORDS acute myeloid leukemia; venetoclax; homoharringtonine; cytarabine; efficacy; safety

Δ**基金项目** 四川省医学会医学科研课题（No.S17028）

＊**第一作者** 住院医师，硕士研究生。研究方向：血液病学。E-mail：3201663349@qq.com

＃**通信作者** 副主任医师，副教授，硕士生导师，硕士。研究方向：血液病学。E-mail：435312292@qq.com

急性髓系白血病（acute myeloid leukemia，AML）是成年人最常见的急性白血病，约占成人急性白血病的80%[1]。柔红霉素联合阿糖胞苷（cytarabine，Ara-C）（以下简称“DA方案”）是目前治疗AML的标准诱导化疗方案，该方案在＜60岁的AML患者中缓解率为60%～65%，在≥60岁的AML患者中为40%～50%[2-3]。DA方案治疗AML的疗效有限，因此有必要探索高效且安全的诱导化疗方案，以改善AML患者的缓解率和预后。

维奈克拉是一种B细胞淋巴瘤2（B cell lymphoma-2，Bcl-2）蛋白抑制剂，可通过靶向Bcl-2蛋白，导致AML细胞快速凋亡并清除静止的白血病干细胞[4]。研究发现，维奈克拉联合阿扎胞苷可显著提高不适合强化疗的AML患者的缓解率（约为67%）[5]，而且此方案已在国内外相关指南中被认为是不适合强化疗或≥60岁的AML患者的标准治疗方案。这表明以维奈克拉为基础的联合治疗可使≥60岁的AML患者明显获益，而探索维奈克拉在＜60岁的AML患者中的疗效也成了近年来的研究热点。国内一项临床研究发现，维奈克拉联合DA方案治疗18～60岁初诊AML患者的完全缓解（complete remission，CR）/完全缓解伴血液学不完全恢复（complete remission with incomplete hematologic recovery，CRi）率达到91%，微小残留病（minimal residual disease，MRD）阴性率高达97%[6]。这项研究提示，维奈克拉与传统化疗方案联用可产生较强的抗白血病效果。

高三尖杉酯碱（homoharringtonine，HHT）联合Ara-C是目前国内治疗AML的经典诱导化疗方案之一，这两种化疗药物可作用于白血病细胞的不同分裂周期，能协同杀灭白血病细胞。维奈克拉是一种靶向药物，不仅可以直接靶向抗凋亡蛋白，启动AML细胞的凋亡程序，还能增强化疗药物的细胞毒性[4]。因此，在HHT联合Ara-C的基础上加入维奈克拉可以发挥药物的协同作用，有效杀灭白血病细胞，降低单种药物的剂量依赖毒性。为此，本研究观察了维奈克拉联合HHT和Ara-C（以下简称“VHA方案”）治疗AML的近期疗效和安全性，旨在为临床治疗AML提供参考。

1　资料与方法

1.1　研究对象

回顾性收集2022年10月至2023年11月我院收治的40例AML患者资料。根据治疗方案将患者分为观察组和对照组，每组20例。本研究方案经川北医学院附属医院伦理委员会审核批准，批准号为NSMC伦理论文审〔2024〕001号。

1.2　纳入与排除标准

本研究的纳入标准为：（1）均符合《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）》[7]中的诊断标准；（2）心、肝及肾功能基本正常，可以耐受化疗；（3）年龄18～59岁；（4）初次诊断为AML；（5）入院前未接受过其他化疗方案。

本研究的排除标准为：（1）合并重要脏器功能不全，如心、肝、肾、脑等严重疾病患者；（2）免疫缺陷或人类免疫缺陷病毒阳性者；（3）合并其他恶性肿瘤者；（4）对本研究所用化疗药物过敏者；（5）临床信息不完整者。

1.3　治疗方案

对照组患者给予注射用盐酸柔红霉素[瀚晖制药有限公司，规格20 mg（按$C_{27}H_{29}NO_{10}$计），国药准字H33020925]60 mg/（m^2·d），静脉滴注，第1～3天+注射用Ara-C（意大利Actavis Italy S.p.A.，规格0.1 g，国药准字HJ20160403）100 mg/（m^2·d），静脉滴注，第1～7天。观察组患者给予HHT注射液（杭州民生药业股份有限公司，规格1 mL∶1 mg，国药准字H33020007）2.5 mg/（m^2·d），静脉滴注，第1～3天+注射用Ara-C（用法用量同对照组）+维奈克拉片（爱尔兰AbbVie Ireland NL B.V.，规格100 mg，国药准字HJ20200055）第1天100 mg，第2天200 mg，第3～11天400 mg，口服。两组患者均以28 d为1个周期，诱导化疗1个周期后评价近期疗效。诱导化疗后，CR或CRi患者进行缓解后的巩固治疗，部分缓解（partial remission，PR）的患者可重复按原化疗方案或更换为其他二线方案诱导化疗，未缓解（non-remission，NR）的患者更换为其他二线方案诱导化疗。

1.4　疗效判定标准

两组患者均于诱导化疗后恢复期（停止化疗后第21～28天）复查骨髓涂片以评价病情缓解情况，同时完善MRD检测以评价MRD转阴情况。参照《血液病诊断及疗效标准》[8]判定疗效，分为CR、CRi、PR和NR。CR判断标准为：骨髓原始细胞＜5%，无Auer小体，外周血无原始细胞，中性粒细胞绝对计数（absolute neutrophil count，ANC）≥1.0×10^9 L^{-1}，血小板计数（platelet，PLT）≥100×10^9 L^{-1}，无髓外白血病；CRi判断标准为：骨髓原始细胞＜5%，但ANC＜1.0×10^9 L^{-1}或PLT＜100×10^9 L^{-1}；PR判断标准为：骨髓原始细胞下降至少50%，达到5%～25%，血细胞计数恢复；NR判断标准为：未达到上述标准。CR/CRi率＝（CR例数+CRi例数）/总例数×100%。MRD转阴标准为：CR或CRi的患者经流式细胞术检测异常免疫原始细胞比例＜0.01%[9]。

1.5 不良反应发生情况

记录两组患者的不良反应发生情况，包括血液学毒性反应发生情况和非血液学毒性反应发生情况，以及两组患者诱导化疗后的粒细胞缺乏持续时间、PLT＜20×10^9 L^{-1}持续时间、悬浮红细胞输注量、血小板输注量等。血液学毒性反应依据《肿瘤治疗常见不良反应分级（CTCAE 5.0版）》中的常见急性及亚急性毒性分级标准分为1～5级[10]。

1.6 统计学方法

采用SPSS 27.0软件和GraphPad Prism 9.5软件对数据进行统计分析。符合正态分布的计量资料以$\bar{x}\pm s$表示，采用t检验；非正态分布的计量资料以$M(P_{25},P_{75})$表示，采用Mann-Whitney U检验；计数资料以例数（率）表示，采用χ^2检验、校正χ^2检验或Fisher精确检验。检验水准$\alpha=0.05$。

2 结果

2.1 两组患者的一般资料比较

两组患者的性别、年龄等一般资料比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$），具有可比性。结果见表1。

表1 两组患者的一般资料比较（$\bar{x}\pm s$，$n=20$）

指标	观察组	对照组	$\chi^2/Z/t$	P
性别			0.90	0.34
男性/例（%）	9（45.00）	12（60.00）		
女性/例（%）	11（55.00）	8（40.00）		
年龄[$M(P_{25},P_{75})$]/岁	48.50（37.00，51.50）	49.50（32.50，52.75）	−0.28	0.78
化疗前白细胞计数[$M(P_{25},P_{75})$]/（×10^9 L^{-1}）	19.14（9.71，48.19）	32.70（4.35，85.84）	−0.01	0.99
化疗前血红蛋白（$\bar{x}\pm s$）/（g/L）	81.60±27.35	76.30±15.70	0.75	0.46
PLT[$M(P_{25},P_{75})$]/（×10^9 L^{-1}）	41.00（21.00，67.50）	53.50（16.00，85.75）	−0.54	0.59
化疗前形态原始细胞比例（$\bar{x}\pm s$）/%	64.20±23.47	65.15±19.95	−0.07	0.95
化疗前流式原始细胞比例（$\bar{x}\pm s$）/%	58.78±26.43	58.08±24.78	0.09	0.93
危险分层			0.14	0.93
低危/例（%）	6（30.00）	6（30.00）		
中危/例（%）	8（40.00）	7（35.00）		
高危/例（%）	6（30.00）	7（35.00）		

2.2 两组患者的近期疗效比较

观察组有18例患者CR或CRi，CR/CRi率为90.00%；对照组有12例患者CR或CRi，CR/CRi率为60.00%。观察组患者的CR/CRi率显著高于对照组（$P<0.05$）。

在CR或CRi患者中，观察组有17例患者MRD转阴，MRD阴性率为94.44%；对照组有7例患者MRD转阴，MRD阴性率为58.33%。观察组患者的MRD阴性率显著高于对照组（$P<0.05$）。

2.3 两组不同危险分层患者的疗效比较

在低、中危患者中，观察组有12例患者CR或CRi，CR/CRi率为85.71%；对照组有8例患者CR或CRi，CR/CRi率为61.54%。观察组低、中危患者的CR/CRi率高于对照组，但差异无统计学意义（$P>0.05$）。

在高危患者中，观察组有6例患者CR或CRi，CR/CRi率为100.00%；对照组有4例患者CR或CRi，CR/CRi率为57.14%。观察组高危患者的CR/CRi率高于对照组，但差异无统计学意义（$P>0.05$）。

2.4 两组患者的粒细胞缺乏持续时间、PLT＜20×10^9 L^{-1}持续时间、悬浮红细胞输注量及血小板输注量比较

两组患者的粒细胞缺乏持续时间、PLT ＜20×10^9 L^{-1}持续时间、悬浮红细胞输注量及血小板输注量比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$）。结果见表2。

表2 两组患者的粒细胞缺乏持续时间、PLT＜20×10^9 L^{-1}持续时间、悬浮红细胞输注量及血小板输注量比较[$M(P_{25},P_{75})$，$n=20$]

不良反应	观察组	对照组
粒细胞缺乏持续时间/d	20.00（17.25，24.00）	22.00（18.00，28.50）
PLT＜20×10^9 L^{-1}持续时间/d	13.50（8.25，16.00）	12.00（4.25，15.75）
悬浮红细胞输注量/U	5.50（1.07，9.37）	3.00（0.37，4.87）
血小板输注量/U	1.00（0.25，3.00）	2.00（1.00，3.38）

2.5 两组患者的血液学毒性反应发生情况

两组患者均出现中性粒细胞减少、PLT减少、血红蛋白减少等血液学毒性反应。两组患者的1～2级、3～4级、5级血液学毒性反应发生率比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$）。结果见表3。

表3 两组患者的血液学毒性反应发生率比较[$n=20$，例（%）]

不良反应	观察组	对照组
中性粒细胞减少		
1～2级	0（0）	0（0）
3～4级	20（100.00）	20（100.00）
5级	0（0）	0（0）
PLT减少		
1～2级	0（0）	1（5.00）
3～4级	20（100.00）	19（95.00）
5级	0（0）	0（0）
血红蛋白减少		
1～2级	2（10.00）	3（15.00）
3～4级	18（90.00）	17（85.00）
5级	0（0）	0（0）

2.6 两组患者的非血液学毒性反应发生情况

两组患者出现的非血液学毒性反应包括胃肠道反应、肺部感染、腹膜炎、脓毒血症、口腔溃疡、皮疹、肝功能异常等。两组患者的上述非血液学毒性反应发生率比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$）。结果见表4。

表4　两组患者的非血液学毒性反应发生率比较[n=20，例(%)]

不良反应	观察组	对照组
胃肠道反应	7(35.00)	12(60.00)
肺部感染	11(55.00)	9(45.00)
腹膜炎	0(0)	1(5.00)
脓毒血症	2(10.00)	1(5.00)
腮腺炎	2(10.00)	0(0)
口腔溃疡	8(40.00)	10(50.00)
皮肤软组织感染	2(10.00)	3(15.00)
皮疹	3(15.00)	3(15.00)
肝功能异常	1(5.00)	2(10.00)

3　讨论

AML患者经诱导化疗后是否能达到CR是影响患者生存期的重要因素。CR患者无论是无进展生存期还是中位生存期都明显优于非CR患者，且MRD阴性的CR患者预后明显优于MRD阳性的CR患者[11-12]。

近年来，各种新型分子靶向药物的应用提高了AML的疗效，如Bcl-2抑制剂、FMS样酪氨酸激酶3抑制剂、异柠檬酸脱氢酶1（isocitrate dehydrogenase 1，IDH1）或IDH2抑制剂等。维奈克拉是一种Bcl-2抑制剂，可通过抑制Bcl-2蛋白激活白血病细胞内凋亡途径，导致细胞色素C溢出，降低细胞抗凋亡能力，从而发挥抗白血病效应[13]。维奈克拉单药应用于AML的疗效欠佳，因此，临床一般建议维奈克拉联合其他药物以强化疗效。HHT是从三尖科植物三尖杉或其同属植物中提取得到的生物碱，具有抗肿瘤作用，主要在脱氧核苷酸的合成前期和后期对白血病细胞进行杀灭[14]。Ara-C是一种嘧啶类抗代谢药，主要作用于脱氧核苷酸的合成期，通过抑制脱氧核苷酸的合成，干扰白血病细胞增殖[15]。本研究采用的VHA方案既能发挥各化疗药物对白血病细胞的杀灭作用，又能发挥维奈克拉直接靶向于抗凋亡蛋白、促进白血病细胞凋亡的作用，从而最大程度地改善AML的临床疗效，降低单药的剂量依赖毒性。本研究结果显示，观察组患者的CR/CRi率显著高于对照组，且在CR或CRi患者中，观察组患者的MRD阴性率显著高于对照组，这提示VHA方案具有较强的抗白血病活性，该结果与Wang等[6]研究结果相似。本研究中，对照组患者的CR/CRi率为60.00%，比既往文献报道稍低[2]，这可能与本研究纳入的样本量较少，且初诊时白细胞计数偏高的患者较多有关。危险分层方面，在低、中、高危患者中，观察组患者的CR/CRi率均高于对照组，但差异均无统计学意义，其原因可能为本研究纳入的样本量较小。

Dinardo等[16]研究发现，维奈克拉联合去甲氧柔红霉素、氟达拉滨、Ara-C和粒细胞集落刺激因子能显著提高初诊、复发难治AML的缓解率，但患者感染发生率相对较高，发热性中性粒细胞减少症、菌血症、肺炎和脓毒血症发生率分别为50%、35%、28%和12%。另外一项维奈克拉联合克拉屈滨、去甲氧柔红霉素和Ara-C治疗初诊AML的研究中，患者的CR/CRi率为94%，MRD阴性率为71%，但中性粒细胞减少性发热发生率高达74%，且4周死亡率为2%[17]。为了减少联合用药引起的副作用，本研究参考相关文献[18]，将HHT的剂量调整为2.5 mg/(m^2·d)，第1～3天，与国内指南中的HHT联合Ara-C方案[7]相比，HHT的用量有所减少。减少HHT剂量后两组间的血液学毒性反应以及非血液学毒性反应发生率比较，差异均无统计学意义，且两组均无患者因不良反应死亡。这表明，VHA方案在不增加血液学毒性反应和非血液学毒性反应的基础上提高了AML患者的治疗效果。Wang等[6]研究中，有3例患者出现了心脏相关毒性，包括心律失常和QT间期延长等。而本研究中，观察组未有患者发生心脏相关毒性。以上结果提示，VHA方案的安全性较好，化疗期间发生的不良反应均在可控制范围内。

综上所述，维奈克拉联合HHT和Ara-C治疗AML的疗效和安全性均较好。由于本文为回顾性研究，纳入的样本量较小，故所得结论尚需更多前瞻性、大样本随机对照研究进一步验证。

参考文献

[1] SIEGEL R L, MILLER K D, FUCHS H E, et al. Cancer statistics, 2021[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(1): 7-33.

[2] JIMBU L, VALEANU M, TRIFA A P, et al. A survival analysis of acute myeloid leukemia patients treated with intensive chemotherapy: a single center experience[J]. Cureus, 2023, 15(8): e43794.

[3] KANTARJIAN H, O'BRIEN S, CORTES J, et al. Results of intensive chemotherapy in 998 patients age 65 years or older with acute myeloid leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome: predictive prognostic models for outcome[J]. Cancer, 2006, 106(5): 1090-1098.

[4] SAMRA B, KONOPLEVA M, ISIDORI A, et al. Venetoclax-based combinations in acute myeloid leukemia: current evidence and future directions[J]. Front Oncol, 2020, 10: 562558.

[5] DINARDO C D, JONAS B A, PULLARKAT V, et al. Azacitidine and venetoclax in previously untreated acute myeloid leukemia[J]. N Engl J Med, 2020, 383(7): 617-629.

[6] WANG H F, MAO L P, YANG M, et al. 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[J]. Lancet Haematol, 2022, 9(6): e415-e424.

[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.
Leukemia and Lymphoma Group, Chinese Society of Hematology, Chinese Medical Association. Chinese guidelines for the diagnosis and treatment of adult acute myeloid leukemia (not APL): 2021[J]. Chin J Hematol, 2021, 42(8): 617-623.

[8] 张之南, 沈悌. 血液病诊断及疗效标准[M]. 3版. 北京: 科学出版社, 2007: 131-133.
ZHANG Z N, SHEN T. Diagnosis and efficacy criteria for hematological diseases [M]. 3rd. Beijing: Science Press, 2007: 131-133.

[9] 中华医学会血液学分会实验诊断学组. 急性髓系白血病微小残留病检测与临床解读中国专家共识: 2021年版[J]. 中华血液学杂志, 2021, 42(11): 889-897.
Laboratory Diagnostics Group, Chinese Society of Hematology, Chinese Medical Association. Chinese consensus on minimal residual disease detection and interpretation of patients with acute myeloid leukemia: 2021[J]. Chin J Hematol, 2021, 42(11): 889-897.

[10] FREITES-MARTINEZ A, SANTANA N, ARIAS-SANTIAGO S, et al. Using the common terminology criteria for adverse events (CTCAE - version 5.0) to evaluate the severity of adverse events of anticancer therapies[J]. Actas Dermosifiliogr, 2021, 112(1): 90-92.

[11] WALTER R B, KANTARJIAN H M, HUANG X L, et al. Effect of complete remission and responses less than complete remission on survival in acute myeloid leukemia: a combined Eastern Cooperative Oncology Group, Southwest Oncology Group, and M. D. Anderson Cancer Center Study[J]. J Clin Oncol, 2010, 28(10): 1766-1771.

[12] JONGEN-LAVRENCIC M, GROB T, HANEKAMP D, et al. Molecular minimal residual disease in acute myeloid leukemia[J]. N Engl J Med, 2018, 378(13): 1189-1199.

[13] 范晨阳, 许鑫欣, 孙维龙, 等. 维奈克拉联合用药治疗急性髓细胞白血病作用机制的研究现状[J]. 国际输血及血液学杂志, 2021, 44(5): 376-382.
FAN C Y, XU X X, SUN W L, et al. Research status in mechanisms of venetoclax combined with other drugs for treatment of acute myeloid leukemia[J]. Int J Blood Transfus Hematol, 2021, 44(5): 376-382.

[14] MI R H, ZHAO J, CHEN L, et al. Efficacy and safety of homoharringtonine for the treatment of acute myeloid leukemia: a meta-analysis[J]. Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2021, 21(10): e752-e767.

[15] CORTES J E, HEIDEL F H, HELLMANN A, et al. Randomized comparison of low dose cytarabine with or without glasdegib in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome [J]. Leukemia, 2019, 33(2): 379-389.

[16] DINARDO C D, LACHOWIEZ C A, TAKAHASHI K, et al. Venetoclax combined with FLAG-IDA induction and consolidation in newly diagnosed and relapsed or refractory acute myeloid leukemia[J]. J Clin Oncol, 2021, 39(25): 2768-2778.

[17] KADIA T M, REVILLE P K, BORTHAKUR G, et al. Venetoclax plus intensive chemotherapy with cladribine, idarubicin, and cytarabine in patients with newly diagnosed acute myeloid leukaemia or high-risk myelodysplastic syndrome: a cohort from a single-centre, single-arm, phase 2 trial[J]. Lancet Haematol, 2021, 8(8): e552-e561.

[18] 尹昭. 高三尖杉酯碱协同Venetoclax增强其联合方案的抗AML作用与机制研究[D]. 广州: 南方医科大学, 2021.
YIN Z. Synergistic effect of homoharringtonine and venetoclax on enhancing the anti-AML effect of their combined regimen and its mechanism[D]. Guangzhou: Southern Medical University, 2021.

(收稿日期: 2024-01-03 修回日期: 2024-06-15)
(编辑: 陈 宏)