DOI:10.3969/j.issn.2097-7948.2026.01.022

· 论著 ·

克拉屈滨联合低剂量阿糖胞苷和粒细胞集落刺激因子治疗老年/无法耐受强化疗的难治/复发急性髓系白血病

周乔依[1,2#],刘宏[1,2#],吴立华[1,2],刘春华[1,2],王夕妍[1,2],王珍珍[1,2],顾闰夏[1,2],魏述宁[1,2],王迎[1,2,3*]
[1]北京协和医学院中国医学科学院血液病医院(中国医学科学院血液学研究所),天津 300020
[2]血液与健康全国重点实验室,天津 300020
[3]天津医学健康研究所,天津 301600

摘要:目的 克拉屈滨+阿糖胞苷+粒细胞集落刺激因子(CLAG)为难治/复发急性髓系白血病(R/R AML)患者的一线挽救治疗方案之一,然而其毒性限制了其在老年/无法耐受强化疗患者中的应用。因此,尝试采用低剂量阿糖胞苷+克拉屈滨+粒细胞集落刺激因子(miniCLAG)治疗老年/无法耐受强化疗的 R/R AML 患者。**方法** 回顾性分析 2022 年 8 月至 2025 年 4 月接受 miniCLAG 方案治疗的 16 例老年/无法耐受强化疗的 R/R AML 患者的临床资料。所有患者均接受至少 1 个疗程的 miniCLAG 治疗并评估了骨髓和生存状态。方案组成为克拉屈滨 5 mg/m^2,第 1 ~ 5 天静脉输注;阿糖胞苷 20 mg每 12 h 一次,第 1 ~ 10 天皮下注射;粒细胞集落刺激因子(G-CSF)300 μg/d,第 0 ~ 10 天皮下注射(白细胞计数>20×10^9/L 时停用)。**结果** 患者中位年龄为 60 岁,50% 的患者≥60 岁。完全缓解/完全缓解伴不完全血液学恢复(CR/CRi)率为 37.5%,无治疗相关死亡。中位总生存期未达到,估计 1 年总生存率为 85.94%〔95% 置信区间(*CI*):69.49% ~ 100%〕。中位无复发生存期为 293 d(95% *CI*:246 d ~ NA)。不携带核心结合因子融合蛋白的 AML 患者在该方案下获得了更长的总生存期。**结论** miniCLAG方案可为老年/无法耐受强化疗的 R/R AML 患者提供一定的疗效且毒副反应较小,尤其适用于不携带核心结合因子融合蛋白的患者。

关键词:难治/复发急性髓系白血病;老年/无法耐受强化疗患者;克拉屈滨;低剂量阿糖胞苷;粒细胞集落刺激因子;挽救治疗
中图分类号:R733.3

Cladribine combined with low-dose cytarabine and granulocyte colony-stimulating factor in older/unfit refractory/relapsed acute myeloid leukemia

ZHOU Qiaoyi[1,2#], LIU Hong[1,2#], WU Lihua[1,2], LIU Chunhua[1,2], WANG Xiyan[1,2], WANG Zhenzhen[1,2], GU Runxia[1,2], WEI Shuning[1,2], WANG Ying[1,2,3*]
[1]Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital, Chinese Academy of Medical Science & Peking Union Medical College, Tianjin 300020, China
[2]State Key Laboratory of Experimental Hematology, Tianjin 300020, China
[3]Tianjin Institute of Health Science, Tianjin 301600, China

Abstract: Objective CLAG (cladribine+cytarabine+granulocyte colony-stimulating factor) is recommended as one of the first-line salvage treatment for refractory/relapsed acute myeloid

基金项目:国家自然科学基金(82341213);国家科技重大专项(2024ZD0535300);天津市医学重点学科建设项目(TJYXZDXK-3-001A);中国医学科学院医学与健康科技创新工程(2024-I2M-C&T-B-082);中国医学科学院医学与健康科技创新工程(CIFMS)(2025-I2M-C&T-A-017)
#共同第一作者
*通信作者
利益冲突:作者均声明无利益冲突
伦理批件:IIT2021028-EC-1
知情同意:有
引用本文:周乔依,刘宏,吴立华,等. 克拉屈滨联合低剂量阿糖胞苷和粒细胞集落刺激因子治疗老年/ 无法耐受强化疗的难治/ 复发急性髓系白血病〔J〕. 再生医学研究,2026,1(4):241-248. doi: 10. 3969 / j. issn. 2097-7948. 2026.01.022.

Fund program: National Natural Science Foundation of China (82341213); National Science and Technology Major Project of the Ministry of Science and Technology of China (2024ZD0535300); Tianjin key medical discipline construction project (TJYXZDXK-3-001A); CAMS Innovation Fund for Medical Sciences (2024-I2M-C&T-B-082); CAMS Innovation Fund for Medical Sciences (CIFMS) (2025-I2M-C&T-A-017)
#Co-first author
*Corresponding author
Conflicts of interest: Authors all declare no conflicts of interest.
Ethical approval: IIT2021028-EC-1.
Informed consent: available.
Cite this article: Zhou QY, Liu H, Wu LH, *et al.* Cladribine combined with low-dose cytarabine and granulocyte colony-stimulating factor in older/ unfit refractory/relapsed acute myeloid leukemia〔J〕. Zaisheng Yixue Yanjiu, 2026, 1(4):241-248. doi:10.3969/j.issn.2097-7948.2026.01.022.

leukemia (R/R AML) patients. However, the toxicity limits its usage in older and unfit patients. Thus, we explored the feasibility of the regimen consisting of cladribine, low-dose cytarabine and granulocyte colony-stimulating factor (miniCLAG) in unfit R/R AML patients. **Methods** 16 older/unfit R/R AML patients treated with the miniCLAG regimen from August 2022 to April 2025 were retrospectively analyzed. All of them received at least one course of miniCLAG. The regimen comprised cladribine 5 mg/m^2 from day 1 to day 5 intravenously, cytarabine 20 mg *q12h* from day 1 to day 10 subcutaneously and granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) 300 μg/d from day 0 to day 10 subcutaneously (discontinued if WBC >20×10^9/L). **Results** The median age of our cohort was 60 years old with 50% aged 60 or older. The complete remission (CR)/CR with incomplete hematologic recovery (CRi) rate was 37.5%, without treatment-related death. The median overall survival wasn't reached and the estimated 1-year overall survival was 85.94% [95% confidence interval (*CI*): 69.49% ~100%]. The median relapse-free survival was 293 days (95% *CI*: 246 days-NA). AML without core-binding factor fusion protein gained longer overall survival under this regimen. **Conclusion** The miniCLAG regimen may provide considerable efficacy with acceptable toxicity to the refractory/relapsed unfit AML patients, especially for those without core-binding factor fusion protein.

Key words: Refractory/relapsed acute myeloid leukemia; Older and unfit patients; Cladribine; Low-dose cytarabine; Granulocyte colony-stimulating factor; Salvage therapy

急性髓系白血病(acute myeloid leukemia,AML)是我国发病率最高的急性白血病,且发病率在60岁以上人群中显著升高。在过去数十年中通过使用标准诱导化疗(蒽环类药物3 d+阿糖胞苷7 d)治疗,许多AML患者可达到完全缓解(complete remission,CR),该方案在小于60岁患者中CR率可达60%~85%,通过联合靶向药物或其他化疗药物如核苷酸类似物,CR率甚至可达90%以上。然而,大多数患者后续出现复发,5年总生存率不足30%,老年或无法耐受强化疗患者预后更差,治愈率小于5%~15%、中位总生存时间(overall survival,OS)仅5~10个月[1-2]。成人复发/难治(refractory/relapsed,R/R)AML对常规化疗不敏感、预后差,首次复发的患者长期生存率仅10%,原发难治及多次复发患者预后更差[3]。R/R AML即使及时采用一线挽救治疗也难以获得和维持缓解,小于60岁R/R AML患者挽救治疗的CR率仅40%~65%,老年患者及造血干细胞移植后复发患者反应率更低,而达到缓解后进行异基因造血干细胞移植仍是目前可能治愈该疾病的唯一手段[4]。因此,迫切需要创新策略改善这些R/R AML患者的预后。

CLAG方案(克拉屈滨+阿糖胞苷+粒细胞集落刺激因子)被2025年美国国家综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network,NCCN)指南推荐作为R/R AML患者的一线挽救治疗方案之一,既往所报道的CR率为37.9%~50%,中位无复发生存时间(recurrence free survival,RFS)为4.3~6.1个月,早期死亡率为9.4%~17%[5-7]。常规方案为连续5 d输注克拉屈滨5 mg/m^{2}和阿糖胞苷2 g/m^2,同时自输注细胞毒性药物前一天开始皮下注射粒细胞集落刺激因子(granulocyte colony-stimulating factor,G-CSF)300 μg,若患者外周血白细胞>20×10^9/L,则从开始输注克拉屈滨当天开始使用G-CSF。但对于老年或身体状态差、合并症多、无法耐受强化疗的患者常无法耐受该方案。近年来有研究尝试采用减量阿糖胞苷[200~400 mg/(m^2·d)]联合克拉屈滨9 mg/m^{2}输注5 d挽救治疗R/R AML儿童患者,CR/CR伴不完全血液学恢复(CR with incomplete hematologic recovery, CRi)率达63.64%,而早期死亡率为2.56%[8]。而另一项研究采用克拉屈滨5 mg/m^{2}连用5 d+低剂量阿糖胞苷(low dose cytarabine,LDAC)20 mg每日两次连用10 d诱导治疗初诊老年AML患者,第1轮治疗后CR/CRi率为48%,4周死亡率仅1%[9]。基于这些研究,我们尝试采用LDAC+克拉屈滨+粒细胞集落刺激因子(miniCLAG)治疗老年/无法耐受强化疗的成人R/R AML患者,并报告如下16例病例。

1　资料与方法

回顾性分析了 2022 年 8 月至 2025 年 4 月在中国医学科学院血液病医院接受 miniCLAG 方案治疗的 16 例老年/无法耐受强化疗的 R/R AML 患者的临床资料。本研究通过中国医学科学院血液病医院伦理委员会审批(审批号:IIT2021028-EC-1),所有患者均对本研究知情同意。纳入标准:年龄≥60 岁的R/R AML 患者或年龄<60 岁但经研究者评估无法耐受强化疗的 R/R AML 患者(除外急性早幼粒细胞白血病)。无法耐受强化疗的定义(满足以下至少一项):美国东部肿瘤协作组体能状态(Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, ECOG PS)评分≥2 分;慢性充血性心力衰竭需治疗或左心室射血分数≤50%;严重肺部疾病;肌酐清除率<45 mL/min;肝功能异常(总胆红素>标准值上限的 1.5 倍或 Child-Pugh B/C 级);研究者判断为不适合常规强化疗的其他合并症。所有患者均接受至少 1 个疗程的 miniCLAG 方案治疗。miniCLAG 方案组成为:第 1 ~5天静脉输注克拉屈滨 5 mg/m^2,第 1 ~ 10 天每 12 h一次皮下注射阿糖胞苷 20 mg,以及第 0 ~ 10 天皮下注射 G-CSF 300 μg/d(白细胞计数>20×10^9/L 时停用)。支持治疗包括中性粒细胞减少期间预防性应用泊沙康唑,皮下注射 G-CSF 300 μg/d 促进造血恢复等。

治疗完成后 21 ~28 d 进行骨髓检查。预后分类和疗效评价标准依据 NCCN 指南[10]。CR 定义为骨髓原始细胞<5%,中性粒细胞绝对计数(absolute neutrophil count, ANC)>1×10^9/L,血小板>100×10^9/L。CRi 符合 CR 标准但血小板或中性粒细胞计数未恢复至上述标准。未达到 CR 或 CRi 标准的患者视为未缓解(non-remission,NR)。OS 定义为从开始用药至死亡或删失的时间。无事件生存(event-free survival, EFS)定义为从治疗开始至复发、死亡或删失的时间。对于 NR 患者,事件视为发生在用药第 1 天。RFS 在达到 CR/CRi 的患者中按与 EFS 相同标准评估。不良事件按不良事件通用术语标准 5.0 版(common terminology criteria for adverse events 5.0, CTCAE 5.0)分级。

统计学分析中定量资料采用中位数进行描述并采用 *Wilcoxon* 秩和检验,定性资料采用 *Fisher* 精确检验。采用 *Kaplan-Meier* 法估计 OS 和 EFS,假设检验通过 *Log-rank* 检验完成。P<0.05 认为差异具有统计学意义。所有分析使用 R 软件包(版本 4.4.2)完成。

2　结果

本研究包括 9 例男性患者和 7 例女性患者,中位年龄为 60 岁(范围:27 ~70 岁)。所有患者既往均接受过至少 2 个疗程化疗,多数包括维奈克拉(62.5%)和去甲基化药物(hypomethylating agents, HMA)(87.5%)。既往中位治疗线数为 4 线。多数患者形态学表现为法国-美国-英国分型(French-American-British classification, FAB)M4 或 M5 型(62.5%, n=10),治疗开始时骨髓原始细胞占有核细胞百分比的中位数为 22.5%(范围:7% ~86.5%)。根据 2022 年欧洲白血病网(European LeukemiaNet ELN)生物学因素风险分层进行预后评估,6 例患者被分为低危组、6 例为中危组、4 例为高危组。此外 9 例患者染色体核型表现为复杂核型,3 例患者即使参与探索性临床试验仍未达到缓解。病例 5 为甲状腺癌治疗后继发的 AML。表 1 总结了患者特征和 miniCLAG 疗效。

挽救治疗后 CR/CRi 率为 37.5%(6/16)。对既往方案的治疗反应、既往是否使用 HMA、维奈克拉或维奈克拉+阿扎胞苷方案(venetoclax with azacitidine, VA)、既往治疗疗程数、FAB 分型、ELN 2022 风险分层、ELN 2024 低强度治疗风险分层、是否携带核心结合因子(core-binding factor,CBF)融合蛋白等因素对 miniCLAG 疗效无显著影响。在细胞遗传学预后估计分层方面,ELN 2022 风险分层比 ELN 2024 低强度治疗风险分层更适合预测接受 miniCLAG 治疗患者的预后。此外,1 例患者(病例 16)经 miniCLAG 再诱导后达到 CR,但 9.77 个月后复发,再次接受 miniCLAG 作为挽救方案,1 个疗程后再次达到缓解。表 2 显示了不同亚组对 miniCLAG 方案的治疗反应。

表 1 患者特征及 miniCLAG 治疗反应

Table 1 Patient characteristics and miniCLAG treatment response

病例	性别	年龄（岁）	FAB	骨髓原始细胞占比	染色体核型	miniCLAG 治疗前疾病状态	细胞遗传学及分子学异常	miniCLAG 治疗反应
1	男	59	M5	29.0%	46,XY,del(6)(q13q23)[3]/46,idem,t(7;7)(p13;q36)[7]/45,idem,-7,del(13)(q12q14)[4]/46,XY,del(7)(q22q34)[1]/46,XY[5]	诱导失败	*ASXL1* 突变	NR
2	男	52	M2	56.0%	47,XY,t(8;21)(q22;q22),+? der(21)t(8;21)[20]	第二次复发	*SETD2*、*FBXO11*、*STAG2* 突变，*RUNX1*::*RUNX1T1*	NR
3	女	57	M2	59.0%	46,XX,t(2;2;21;8)(p21;? q37;q22.1;q22)[17]/46,idem,t(1;7)(p32;q11.2)[1]/46,XX,der(2)t(2;2;21;8),der(2)t(2;19)(p21;p13)t(2;2;21;8),t(5;6)(q15;q25),der(8)t(2;2;21;8),der(19)t(2;19),der(21)t(2;2;21;8)[1]/46,XX[1]	诱导失败	*GNB1* 突变，*RUNX1*::*RUNX1T1*	NR
4	女	31	M4	1.0%（外周血中 28% 幼稚细胞）	45,X,add(X)(q28),del(3)(q25),+6,der(6;17)(p10;q10),-9,-11,del(12)(p13p11.2),der(16)t(?1;16)(q25;p13.3),-17,+2mar[20]	诱导失败	*TP53* 突变	NR
5	女	43	M5	21.0%	46,XX[20]	第一次复发	*NPM1*、*FLT3*、*IDH2*、*DNMT3A* 突变	NR
6	女	27	M2	60.5%	46,XX[20]	第二次复发	*PTPN11* 突变	CR
7	女	62	M1	22.0%	46,XX[20]	第一次复发	*IDH2*、*DNMT3A*、*CEBPA* 突变	NR
8	男	63	M5	18.0%	46,XY[20]	第二次复发	-	CRi
9	男	43	M5	23.0%	46,XY[6]	诱导失败	*FLT3*、*NPM1*、*DNMT3A*、*PTPN11* 突变	CRi
10	男	61	M5	11.0%	无法测得核型	第一次复发	*TET2*、*CSF3R* 突变，*CBFB*::*MYH11*	NR
11	男	70	M4	11.0%	46,XY,+1,der(1;7)(q10;p10)[10]/46,XY[10]	第一次复发	*IDH2*、*DNMT3A* 突变	CR
12	男	61	M2	86.5%	46,XY[20]	第二次复发	*FLT3*、*NPM1*、*DNMT3A*、*IKZF1* 突变	NR
13	男	32	M4	18.5%	46,XY,der(9)t(1;9)(q21;p24),del(15)(q11.2q15),t(16;21)(p11;q22)[2]/46,idem,t(3;11)(q29;q14)[6]/47,idem,t(3;11),+der(9)t(1;9)[2]/47,idem,t(3;11),+del(15)(q11.2q15)[2]/46,idem,t(3;11),del(13)(q12q22)[2]/46,XY[6]	第二次复发	*ASXL1* 突变	CRi
14	女	67	M4Eo	43.0%	47,XX,inv(16)(p13.1;q22),+22[13]/48,idem,+21[2]/46,XX[5]	第二次复发	*MGA* 突变，*CBFB*::*MYH11*	NR
15	男	63	M2	75.0%	45,XY,t(3;12)(q26;p13),-7[5]/46,idem,del(5)(q22;q33),+mar[15]	第二次复发	*PTPN11* 突变	NR
16	女	61	M4Eo	7.0%	47,XX,del(7)(q22q36),inv(16)(p13.1q22),+22[10]/46,XX[10]	第三次复发	*TET2*、*DNMT3A* 突变，*CBFB*::*MYH11*	CR
			M4Eo	15.0%	46,XX,inv(16)(p13.1q22)[3]/47,idem,+22[2]/47,idem,del(7)(q22q36),+22[2]	第四次复发	*TET2*、*DNMT3A* 突变，*CBFB*::*MYH11*	CR

CR：完全缓解；CRi：完全缓解伴不完全血液学恢复；NR：未缓解；-：未检出阳性发现；FAB：法国-美国-英国分型；miniCLAG：低剂量阿糖胞苷+克拉屈滨+粒细胞集落刺激因子。

CR: Complete remission; CRi: Complete remission with incomplete hematological recovery; NR: Non-remission; -: No positive findings were detected; FAB: French-American-British classification; miniCLAG: cladribine, low-dose cytarabine and granulocyte colony-stimulating factor.

表 2　不同亚组对 miniCLAG 方案的治疗反应

Table 2　Treatment response of different subgroups to miniCLAG regimen

项目	达到 CR/CRi 的患者〔*n*(%)〕	*P*
总患者数(*n*=16)	6(37.50)	
对既往治疗的反应		>0.999
原发难治(*n*=4)	1(25.00)	
复发(*n*=12)	5(41.67)	
既往所接受的治疗疗程数		0.308
≥10(*n*=11)	5(45.45)	
<10(*n*=5)	1(20.00)	
既往是否使用过去甲基化药物		0.500
是(*n*=14)	6(42.86)	
否(*n*=2)	0(0.00)	
既往是否使用过维奈克拉		>0.999
是(*n*=10)	4(40.00)	
否(*n*=6)	2(33.33)	
既往是否使用过 VA 方案(维奈克拉+阿扎胞苷)治疗		>0.999
是(*n*=10)	4(40.00)	
否(*n*=6)	2(33.33)	
是否携带 CBF 融合蛋白		0.332
携带 *CBFB*::*MYH11*(*n*=2)	1(50.00)	
携带 *RUNX1*::*RUNX1T1*(*n*=3)	0(0.00)	
不携带 CBF(*n*=11)	5(45.45)	
FAB 形态学分型		0.307
M4/5(*n*=10)	5(50.00)	
其他(*n*=6)	1(16.67)	
ELN2022 风险分层		0.302
低危组(*n*=6)	1(16.67)	
中危组(*n*=6)	4(66.67)	
高危组(*n*=4)	1(25.00)	
ELN2024 低强度治疗风险分层		>0.999
低危组(*n*=9)	4(44.44)	
中危组(*n*=6)	2(33.33)	
高危组(*n*=1)	0(0.00)	

CBF：核心结合因子；ELN：欧洲白血病网。

CBF：core-binding factor；ELN：European LeukemiaNet.

未达到 CR 的患者更可能携带基因突变，尤其是已有证据提示与预后不良相关的突变，如 *TP53* 或 *ASXL1* 突变。图 1 显示了患者白血病细胞中检测的主要基因突变及其变异等位基因频率。

中位随访时间为 342 d，中位 OS 未达到，中位 RFS 为 293 d〔95% 置信区间(*CI*)：246 d ~ NA〕。估计 1 年 OS 为 85.94%(95%*CI*：69.49% ~100%)，估计 1 年 EFS 为 15.63%(95%*CI*：4.61% ~52.93%)。不携带 CBF 融合蛋白的患者较携带 CBF 的患者使用 miniCLAG 治疗后 OS 延长(*P*=0.041)。患者生存曲线见图 2。

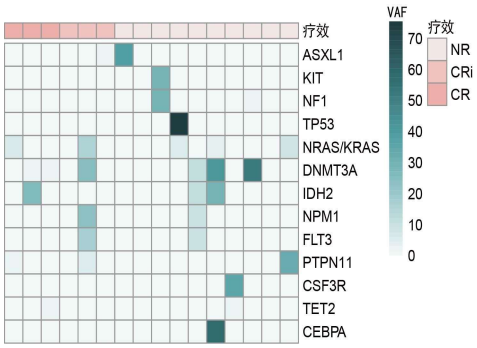


图 1　R/R AML 患者基因突变图谱。根据患者是否达到 CR、CRi 或 NR 分为三组。每行代表一个基因，每列代表一个患者。VAF：变异等位基因频率。R/R AML：难治/ 复发急性髓系白血病。

Figure 1　Landscape of gene mutations in patients with R/R AML. Three groups were divided as whether the patient achieved a CR, CRi, or NR. Each row represented a gene, and each column represented a participant. VAF: variant allele frequency, R/R AML, refractory/ relapsed acute myeloid leukemia.

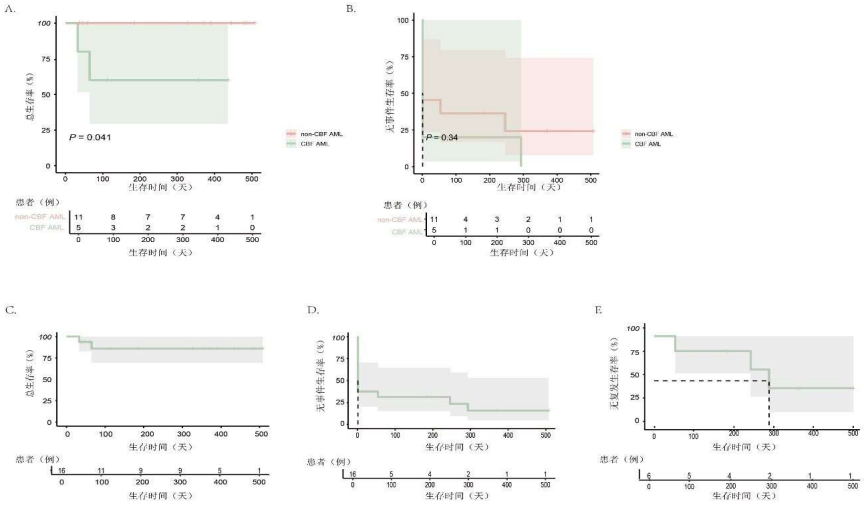


图 2　患者生存曲线。A：CBF AML 组与非 CBF AML 组的总生存期比较；B：CBF AML 组与非 CBF AML 组的无事件生存期比较；C：所有患者的总生存期；D：所有患者的无事件生存期；E：达到 CR/CRi 患者的无复发生存期。

Figure 2　Patients´ survival curves. A: The overall survival between the CBF AML group and the non-CBF AML group; B: The event-free survival between the CBF AML group and the non-CBF AML group; C: The overall survival for all the patients; D: The event-free survival for all the patients; E: The recurrence free survival for the patients reached CR/CRi.

本研究未观察到治疗相关死亡，早期死亡率为0。最主要的不良事件为严重骨髓抑制，所有患者均出现≥3级全血细胞减少。骨髓抑制期间，ANC最低值中位数为0.03×10^9/L〔范围：$(0\sim0.28)\times10^9$/L〕，血小板最低值中位数为6×10^9/L〔范围：$(1\sim25)\times10^9$/L〕。ANC恢复至≥0.5×10^9/L的中位时间为15 d（范围：6～48 d）。9例患者出现粒缺伴发热。无>3级非血液学不良事件。62.5%（$n=10$）患者化疗期间出现可逆性转氨酶或胆红素水平轻度升高（其中3例同时存在转氨酶及胆红素升高）。2例患者发生心律失常，分别表现为心动过速和心房颤动。2例患者出现一过性肌酐升高。胃肠道反应主要表现为恶心呕吐，未观察到血便、难以控制的呕吐和腹泻。不良反应与既往报告的克拉屈滨相关毒性相似，均可通过支持治疗缓解。主要非血液学毒性反应见表3。

表3 主要的非血液学毒性反应

Table 3 Main non-hematological toxic reactions

非血液学毒性反应	发生率〔n（%）〕
胃肠道不良反应	
肛裂	1(6.25)
恶心呕吐	6(37.50)
食欲欠佳、消化不良	7(43.75)
便秘	2(12.50)
腹泻	1(6.25)
心血管系统不良反应	
房颤	1(6.25)
窦性心动过速	1(6.25)
感染	
发热	15(93.75)
败血症	2(12.50)
化验检测异常	
转氨酶升高	5(31.25)
血胆红素升高	8(50.00)
γ-谷氨酰转肽酶升高	3(18.75)
肌酐升高	2(12.50)
其他	
皮疹	1(6.25)
嗜睡	1(6.25)
骨痛	1(6.25)
双下肢水肿	1(6.25)

3 讨论

G-CSF不仅能动员造血前体细胞、促进原始粒细胞分化从而改善化疗期间粒细胞减少，还能促使白血病细胞进入细胞周期。阿糖胞苷为细胞周期特异性化疗药物，通过代谢为阿糖胞苷三磷酸，抑制DNA聚合酶并阻断DNA延伸，诱导白血病细胞凋亡。而克拉屈滨属于非细胞周期特异性药物，其作为嘌呤类似物不仅能干扰DNA复制、修复及影响DNA甲基化水平，还能损伤线粒体DNA、与线粒体蛋白直接结合调节其功能等，通过多种途径介导细胞凋亡[11]。且克拉屈滨与阿糖胞苷联用可增加细胞内阿糖胞苷浓度，协同诱导肿瘤细胞死亡[12]。

既往研究[5-7]使用克拉屈滨+大剂量阿糖胞苷+G-CSF方案治疗R/R AML，所报道的CR率为37.9%～50%。同为嘌呤类似物，体外实验显示克拉屈滨抑制核糖核苷酸还原酶的起效浓度需求较氟达拉滨低[11]，因此后续研究尝试比较以克拉屈滨为基础的方案及以氟达拉滨为基础的方案作为R/R AML患者的挽救治疗的优劣性，研究显示两组的治疗反应率及生存时间无明显差异[13]。而在与MEC（米托蒽醌+依托泊苷+阿糖胞苷）方案比较时，CLAG则显示出疗效与生存优势[5]。但大多数上述CLAG研究所招募的人群为年龄<60～65岁、可耐受强化疗的患者。

本研究尝试通过使用低剂量阿糖胞苷并将给药时间延长至10 d、联合克拉屈滨及G-CSF挽救治疗老年/无法耐受强化疗的R/R AML患者。患者中位年龄为60岁，其中50%的患者≥60岁。本研究所有患者既往均接受过至少2个疗程化疗，且多数包括维奈克拉（62.5%）和HMA（87.5%），VA方案治疗后复发或对于VA方案原发难治的患者占总患者的62.5%，而既往研究所招募的使用CLAG作为挽救治疗方案的患者多是对蒽环类药物及阿糖胞苷耐药[7]。据报道既往使用过维奈克拉联合HAM治疗的R/R AML预后极差，中位OS仅2.4个月，且多数患者出现复发难治时表现出高危耐药的细胞遗传学或分子特征异常[14]。此外维奈克拉与克拉屈滨的耐药机制存在部分重合，如*MCL-1*表达增加、*TP53*突变等[11, 15]。但也有研究显示部分患者白血病细胞中可分离出前单核细胞样白血病干细胞，这类细胞与VA方案耐药和缓解期短相关，而对克拉屈滨敏感[16]。

本组患者 CR/CRi 率为 37.5%，其中 1 例患者两次应用 miniCLAG 作为再诱导治疗均达到缓解，表明该方案可为老年或无法耐受强化疗的 R/R AML 患者带来一定的疗效且不易诱导耐药。由于样本量较少，亚组分析未能发现具有统计学意义的能够影响治疗反应的因素。但既往治疗疗程数多、M4/M5 型白血病、ELN 2022 中危组、复发或不携带 CBF 融合蛋白的患者 CR/CRi 率数值上更高，提示该方案可能对这些患者更有益。此外，与 ELN 2024 低强度治疗相关预后危险分层相比，ELN 2022 细胞遗传学风险分层能更好地区分 miniCLAG 治疗反应。

CLAG 方案所报道的预计 1 年 OS 约 42%，中位无病生存约 17 周[7]。本研究中位随访时间为 342 d，中位 OS 未达到，中位 RFS 为 293 d（95% *CI*：246 d ~ NA），估计 1 年 OS 为 85.94%（95% *CI*：69.49% ~100%）。虽然本研究所使用的 miniCLAG 方案较 CLAG 所报道的生存时间稍有延长，但 RFS 仍较短。鉴于异基因造血干细胞移植仍是目前可能治愈 R/R AML 的唯一方法且 CLAG 方案桥接移植的中性粒细胞植入更好、慢性移植物抗宿主反应更轻[17]，若有条件仍推荐缓解后尽早行造血干细胞移植。此外，本研究结果显示，不携带 CBF 融合蛋白的 R/R AML 患者从 miniCLAG 挽救治疗方案中获得更多生存获益，OS 延长（P=0.041）。

CLAG 的主要不良事件为骨髓抑制，治疗 30 d 内死亡率约 17%[7]。在本研究中，所有患者均发生≥3 级全血细胞减少，粒缺伴发热的发生率为 56.25%，2 例患者出现败血症，中性粒细胞减少持续时间中位数为 15 d。未观察到治疗相关早期死亡或>3 级的非血液学不良反应，所有不良反应均可逆。提示 miniCLAG 安全性较好，适用于老年/无法耐受强化疗患者。

本研究存在诸多局限。作为单中心回顾性研究，偏倚不可避免。此外，较小的样本量限制了结果的稳定性及对亚组特征的进一步探索。与此同时，本研究部分患者接受 miniCLAG 方案治疗未缓解后采取抗 CD38 单抗或加入新药临床试验等探索性治疗，后续治疗的差异可能影响预后。因此，需要更大规模、前瞻性的研究，以更好地了解 miniCLAG 方案的疗效及安全性，并使得该方案具有进一步推广的可能性。

总体而言，miniCLAG 方案以低剂量阿糖胞苷为特征，可为老年或无法耐受强化疗的这部分 R/R AML 患者带来确切疗效和可接受的毒性，尤其适用于不携带 CBF 融合蛋白的患者。

参考文献

1 Hu L, Xia Y, Huang X. Leukemia epidemiology in China: burden, trends, and determinants in the 21st century [J]. Chin J Cancer Res, 2025, 37(6): 900-911. doi: 10.21147/j.issn.1000-9604.2025.06.03.

2 Döhner H, Weisdorf DJ, Bloomfield CD. Acute myeloid leukemia [J]. N Engl J Med, 2015, 373(12): 1136-1152. doi: 10.1056/NEJMra1406184.

3 Short NJ, Rytting ME, Cortes JE. Acute myeloid leukaemia [J]. Lancet, 2018, 392(10147): 593-606. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31041-9.

4 Rashidi A, Weisdorf DJ, Bejanyan N. Treatment of relapsed/refractory acute myeloid leukaemia in adults [J]. Br J Haematol, 2018, 181(1): 27-37. doi: 10.1111/bjh.15077.

5 Price SL, Lancet JE, George TJ, *et al*. Salvage chemotherapy regimens for acute myeloid leukemia: is one better? Efficacy comparison between CLAG and MEC regimens [J]. Leuk Res, 2011, 35(3): 301-304. doi: 10.1016/j.leukres.2010.09.002.

6 Robak T, Wrzesien-Kus A, Lech-Maranda E, *et al*. Combination regimen of cladribine (2-chlorodeoxyadenosine), cytarabine and G-CSF (CLAG) as induction therapy for patients with relapsed or refractory acute myeloid leukemia [J]. Leuk Lymphoma, 2000, 39(1-2): 121-129. doi: 10.3109/10428190009053545.

7 Wrzesien-Kus A, Robak T, Lech-Marańda E, *et al*. A multicenter, open, non-comparative, phase II study of the combination of cladribine (2-chlorodeoxyadenosine), cytarabine, and G-CSF as induction therapy in refractory acute myeloid leukemia - a report of the Polish Adult Leukemia Group (PALG) [J]. Eur J Haematol, 2003, 71(3): 155-162. doi: 10.1034/j.1600-0609.2003.00122.x.

8 Zhang N, Li H, Wang D, *et al*. Decitabine as epigenetic priming with CLAG induce improved outcome of relapsed or

refractory acute myeloid leukemia in children [J]. Clin Epigenetics, 2024, 16(1): 63. doi: 10.1186/s13148-024-01677-z.

9 Kadia TM, Cortes J, Ravandi F, *et al.* Cladribine and low-dose cytarabine alternating with decitabine as front-line therapy for elderly patients with acute myeloid leukaemia: a phase 2 single-arm trial [J]. Lancet Haematol, 2018, 5(9): e411-e421. doi: 10.1016/S2352-3026(18)30132-7.

10 NCCN. Acute Myeloid Leukemia(Version 2.2025) [Z]. 2025.

11 Van den Neste E, Cardoen S, Offner F, *et al.* Old and new insights into the mechanisms of action of two nucleoside analogs active in lymphoid malignancies: fludarabine and cladribine (review) [J]. Int J Oncol, 2005, 27(4): 1113-1124.

12 Gandhi V, Estey E, Keating MJ, *et al.* Chlorodeoxyadenosine and arabinosylcytosine in patients with acute myelogenous leukemia: pharmacokinetic, pharmacodynamic, and molecular interactions [J]. Blood, 1996, 87(1): 256-264.

13 Park H, Youk J, Kim I, *et al.* Comparison of cladribine- and fludarabine-based induction chemotherapy in relapsed or refractory acute myeloid leukaemia [J]. Ann Hematol, 2016, 95(11): 1777-1786. doi: 10.1007/s00277-016-2774-z.

14 Thol F, Dohner H, Ganser A. How I treat refractory and relapsed acute myeloid leukemia [J]. Blood, 2024, 143(1): 11-20. doi: 10.1182/blood.2023022481.

15 Nachmias B, Aumann S, Haran A, *et al.* Venetoclax resistance in acute myeloid leukaemia-Clinical and biological insights [J]. Br J Haematol, 2024, 204(4): 1146-1158. doi: 10.1111/bjh.19314.

16 Pei S, Shelton IT, Gillen AE, *et al.* A novel type of monocytic leukemia stem cell revealed by the clinical use of venetoclax-based therapy [J]. Cancer Discov, 2023, 13(9): 2032-2049. doi: 10.1158/2159-8290.CD-22-1297.

17 Cui T, Li H, Zhou S, *et al.* Impact of cladribine, cytarabine, and G-CSF (CLAG) as a bridging therapy prior to allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in relapsed or refractory acute myeloid leukemia [J]. Ann Hematol, 2024, 103(7): 2463-2473. doi: 10.1007/s00277-024-05791-z.

(责任编辑:马妍吉)