

急性髓系白血病患者维奈托克血浆谷浓度的影响因素及其与疗效的关系研究^Δ

何韦韦^{1,2*}, 刘职瑞¹, 秦士玮¹, 官 菁³, 程 林^{1#}(1. 陆军军医大学第一附属医院药剂科, 重庆 400038; 2. 陆军军医大学第一附属医院感染病科, 重庆 400038; 3. 陆军军医大学第一附属医院血液科, 重庆 400038)

中图分类号 R733;R969 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2026)09-1200-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2026.09.16



摘要 **目的** 探讨急性髓系白血病(AML)患者维奈托克血浆谷浓度、疗效及其影响因素之间的关系。**方法** AML患者服用维奈托克5 d后,于下次给药前采集静脉血,采用高效液相色谱-串联质谱法测定维奈托克血浆谷浓度。采用Spearman相关性分析评估维奈托克血浆谷浓度与各指标(包括患者一般资料、维奈托克相关指标、肝功能指标、肾功能指标、血常规指标等)之间的相关性,采用多元线性回归分析维奈托克血浆谷浓度的独立影响因素;以疗效为因变量[完全缓解(CR)+部分缓解(PR)vs.未缓解(NR)],采用单因素和多因素二元Logistic回归分析影响疗效的因素。采用受试者工作特征(ROC)曲线评估维奈托克血浆谷浓度对临床疗效(以CR计)的预测价值。**结果** 本研究共纳入101例患者的172个维奈托克血浆谷浓度检测值。维奈托克中位血浆谷浓度为2.38(1.18, 3.85) $\mu\text{g/mL}$;维奈托克血浆谷浓度中位检测时间为10(7, 15)d;维奈托克使用天数为(34 \pm 12)d。多元线性回归分析结果显示,碱性磷酸酶($B=14.65$, 95%CI为5.35~23.95, $P=0.002$)、总胆红素($B=-101.71$, 95%CI为-197.16~-6.25, $P=0.037$)和白细胞计数($B=-106.84$, 95%CI为-187.61~-26.07, $P=0.010$)是维奈托克血浆谷浓度的独立影响因素。因治疗过程中有患者脱落,共纳入69例患者的114个维奈托克血浆谷浓度进行疗效评估,结果显示,CR、PR、NR患者分别有46例(66.7%)、11例(15.9%)和12例(17.4%)。多因素二元Logistic回归分析结果显示,年龄、血红蛋白、维奈托克血浆谷浓度、红细胞压积、平均血红蛋白含量是患者疗效的独立影响因素($P<0.05$);ROC曲线分析结果显示,预测患者疗效(以CR计)的维奈托克血浆谷浓度截断值为1.68 $\mu\text{g/mL}$ ($AUC=0.66$, 95%CI为0.54~0.78, $P=0.014$)。**结论** 维奈托克血浆谷浓度在AML患者中存在较大的个体差异,与碱性磷酸酶、总胆红素、白细胞计数存在显著相关性;维奈托克血浆谷浓度是患者疗效的独立影响因素,血浆谷浓度在1.68 $\mu\text{g/mL}$ 以上时可能获得更好的治疗效果。

关键词 维奈托克;急性髓系白血病;血药浓度;谷浓度;临床疗效;影响因素

Study on the influencing factors of venetoclax trough concentration and its association with efficacy in patients with acute myeloid leukemia

HE Weiwei^{1,2}, LIU Zhirui¹, QIN Shiwei¹, GONG Qiang³, CHENG Lin¹(1. Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Army Medical University, Chongqing 400038, China; 2. Dept. of Infectious Diseases, the First Affiliated Hospital of Army Medical University, Chongqing 400038, China; 3. Dept. of Hematology, the First Affiliated Hospital of Army Medical University, Chongqing 400038, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To investigate the effect of plasma trough concentration of venetoclax and its influencing factors in patients with acute myeloid leukemia (AML). **METHODS** After 5 days of venetoclax administration, venous blood samples were collected from AML patients before the next dose. Plasma trough concentrations of venetoclax were determined using high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. Spearman correlation was used to assess the correlations between venetoclax plasma trough concentration and various parameters (including patients' general information, venetoclax-related indicators, liver function indicators, kidney function indicators, and blood routine indicators). Multiple linear regression analysis was performed to identify independent factors influencing plasma trough concentration of venetoclax. Using efficacy as dependent

Δ 基金项目 重庆市科卫联合医学科研面上项目(No.2024MSXM-028);重庆市沙坪坝区科卫联合医学科研面上项目(No.2025SQKW-LHMS023);重庆市临床药学重点专科(No.渝卫办发[2021]52号)

* 第一作者 主管技师。研究方向:临床生物化学检验诊断技术。
E-mail:hww19890706@163.com

通信作者 副主任药师,硕士。研究方向:治疗药物监测。电话:
023-68766797。E-mail:chenglin@tmmu.edu.cn

variable [complete remission (CR)+partial remission (PR) vs. no remission (NR)], univariate and multivariate binary Logistic regression analyses were conducted to identify factors affecting efficacy. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate the predictive value of venetoclax plasma trough concentration for clinical efficacy (assessed as

CR). **RESULTS** A total of 172 venetoclax plasma trough concentration measurements from 101 patients were included in this study. The median plasma trough concentration of venetoclax was 2.38 (1.18, 3.85) $\mu\text{g/mL}$; the median sampling time for plasma trough concentration of venetoclax was 10 (7, 15) d; the duration of venetoclax use was (34 ± 12) d. Multiple linear regression analysis showed that alkaline phosphatase ($B=14.65$, 95%CI: 5.35-23.95, $P=0.002$), total bilirubin ($B=-101.71$, 95%CI: -197.16 to -6.25 , $P=0.037$), and white blood cell count ($B=-106.84$, 95%CI: -187.61 to -26.07 , $P=0.010$) were independent factors influencing plasma trough concentration of venetoclax. Due to patient attrition during treatment, 114 venetoclax plasma trough concentration measurements from 69 patients were included for efficacy evaluation. The results showed that 46 patients (66.7%) achieved CR, 11 patients (15.9%) achieved PR, and 12 patients (17.4%) were NR. Multivariate binary Logistic regression analysis showed that age, hemoglobin, venetoclax plasma trough concentration, hematocrit, and mean corpuscular hemoglobin were independent factors affecting patient efficacy ($P<0.05$). ROC curve analysis showed that the cut-off value of plasma trough concentration of venetoclax for predicting patient efficacy (assessed as CR) was 1.68 $\mu\text{g/mL}$ (AUC=0.66, 95%CI: 0.54-0.78, $P=0.014$). **CONCLUSIONS** There is considerable inter-individual variability in plasma trough concentration of venetoclax among AML patients. Plasma trough concentration of venetoclax is significantly correlated with alkaline phosphatase, total bilirubin, and white blood cell count. Plasma trough concentration of venetoclax is an independent factor affecting patient's efficacy, and when the cut-off value for predicting CR is above 1.68 $\mu\text{g/mL}$, better effects may be achieved.

KEYWORDS venetoclax; acute myeloid leukemia; plasma concentration; trough concentration; clinical efficacy; influencing factor

急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)是成人中最常见的急性白血病类型,患者整体5年生存率为20%~40%^[1]。维奈托克是一种口服选择性B细胞淋巴瘤2(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)抑制剂,于2020年12月在我国上市,用于治疗AML,显示出良好的治疗效果^[2-3]。目前,维奈托克联合去甲基化药物(阿扎胞苷、地西他滨)或低剂量阿糖胞苷是新诊断AML患者的首选治疗方案^[4-5]。与阿扎胞苷或地西他滨联合使用时,维奈托克的推荐给药剂量为每日400 mg;与阿糖胞苷联合使用时,维奈托克的推荐给药剂量为每日600 mg^[6]。然而,维奈托克在不同患者之间的使用存在较大差异,其相对生物利用度存在非线性变化,且在AML患者中观察到维奈托克的血浆浓度和药-时曲线下面积(area under curve, AUC)的个体间差异较大^[7]。

维奈托克主要通过细胞色素P450 3A(cytochrome P450 3A, CYP3A)进行代谢,并主要经肝脏代谢^[7-8]。其体内代谢过程存在显著个体差异,易导致血浆暴露水平波动较大,进而影响临床疗效与安全性。尽管有许多研究检测了维奈托克的血浆浓度,并建立了群体药代动力学模型^[6,9-11],但维奈托克的有效血浆浓度范围尚未明确,也尚未有国内外指南或专家共识推荐。近年来,有研究推荐对维奈托克进行治疗药物监测(therapeutic drug monitoring, TDM),以提高其疗效和耐受性^[12-13]。基于此,本研究通过分析陆军军医大学第一附属医院(以下简称“本院”)101例AML患者的维奈托克血浆谷浓度、临床疗效及其影响因素之间的关系,旨在为临床开展维奈托克TDM提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究为前瞻性、非干预性研究,纳入2022年2月至2024年12月在本院住院并接受维奈托克治疗的AML患者为研究对象。本研究的纳入标准为:(1)确诊为AML,AML的诊断基于临床表现、形态学、免疫表型、细胞遗传学和分子生物学特征综合评估,核心标准为骨髓或外周血中原始细胞比例 $\geq 20\%$ ^[14];(2)年龄 ≥ 18 岁;(3)接受维奈托克治疗并进行TDM;(4)签署知情同意书。本研究的排除标准为:(1)合并使用中强效CYP3A抑制剂者;(2)存在严重肝功能不全者;(3)妊娠期妇女。本研究方案经本院伦理委员会批准(批准号:KY202218)。

1.2 维奈托克血浆谷浓度检测与方法学考察

维奈托克片购自AbbVie(Ireland)公司(规格为100 mg \times 14片/盒,国药准字HJ20200055),给药方法采用“剂量爬坡”方案,即第1天100 mg,第2天200 mg,第3天400 mg,第4天起维持400 mg/d。维奈托克连续使用5 d后,于下一次给药前抽取患者静脉血。根据维奈托克的药代动力学,采用高效液相色谱-串联质谱法测定血浆谷浓度^[15],所用仪器为SIL-30AC型高效液相色谱仪(日本Shimadzu公司)、QTRAP[®] 5500型质谱仪(美国AB SCIEX公司)。

患者静脉血离心后取血浆,向20 μL 血浆中加入980 μL 甲醇以沉淀蛋白质,涡旋混合2 min后,以15 000 r/min离心5 min,然后取上清液2 μL ,注入QTRAP[®] 5500型质谱仪进行分析,内标为酮康唑(纯度 $\geq 98\%$,购自中国食品药品检定研究院),维奈托克的定量离子对

为 m/z 868.4 \rightarrow 636.4。方法学考察结果显示,维奈托克和内标的保留时间分别为 2.15、1.79 min,质量浓度的线性范围为 40~600 ng/mL,定量下限为 40 ng/mL;日内和日间精密度 RSD 为 1.15%~6.47%,准确度为 93.65%~107.64%,基质效应为 75.92%~91.80% (RSD 均小于 10%, $n=5$);室温(25 °C)放置 6 h、处理后 4 °C 放置 4 h、3 次冷冻-解冻循环、-80 °C 冻存 4 周的稳定性 RSD 均小于 15%。以上结果表明,该维奈托克检测方法可靠、稳定、准确。

1.3 数据收集

基于本院的医院管理信息系统和临床实验室自动化系统,收集患者如下数据。(1)患者一般资料:年龄、性别、身高、体重和基础疾病等。(2)用药情况:包括维奈托克剂量、血浆谷浓度、检测时间、使用天数以及与化疗药物的联合用药情况等。(3)实验室检查结果:肝功能指标——丙氨酸氨基转移酶(alanine amino-transferase, ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(aspartate transaminase, AST)、 γ -谷氨酰转移酶(γ -glutamyltransferase, γ -GT)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、总胆红素、白蛋白;肾功能指标——血尿素氮、肌酐、估算肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)、尿酸;血常规指标——白细胞计数、红细胞计数、血红蛋白、血小板计数(platelet count, PLT)、红细胞压积、平均红细胞体积、平均血红蛋白含量、中性粒细胞数、淋巴细胞数、淋巴细胞百分比、外周血原始细胞比例、骨髓原始细胞比例等。

1.4 疗效评估

观察终点为完成维奈托克 1 个治疗周期(28 d)后,通过骨髓活检评估疗效,评估时间为维奈托克开始治疗后的第 28 天至第 45 天。由主治医生根据 2022 年欧洲 AML 诊断与治疗推荐建议和《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)》评估治疗效果^[6-17],分为完全缓解(complete remission, CR)、部分缓解(partial remission, PR)和未缓解(no remission, NR)。CR:骨髓原始细胞比例 $<5\%$,外周血原始细胞及髓外病灶消失,且中性粒细胞绝对值 $\geq 1 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$, $\text{PLT} \geq 100 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$;PR:骨髓原始细胞比例下降 $\geq 50\%$ 且骨髓原始细胞比例为 $5\% \sim 25\%$,中性粒细胞绝对值 $\geq 1 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$, $\text{PLT} \geq 100 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$;NR:未达到 PR 标准,或骨髓原始细胞比例升至治疗前水平,中性粒细胞绝对值或 PLT 较治疗后最高值下降 $>50\%$ 。

1.5 统计学处理

采用 SPSS 19.0 统计软件进行数据分析。计量资料满足正态分布时以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用单因素方差

分析或 t 检验;不符合正态分布时以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,多组间比较采用非参数 Kruskal-Wallis H 检验,两组间比较采用 Mann-Whitney U 检验;计数资料以例数或率(%)表示,采用 χ^2 检验。采用 Spearman 相关性检验评估维奈托克血浆谷浓度与各指标(包括患者一般资料、维奈托克相关指标、肝功能指标、肾功能指标、血常规指标等,下同)之间的相关性;将相关性分析中 $P < 0.1$ 的指标纳入多元线性回归,分析影响维奈托克血浆谷浓度的独立因素。以疗效为因变量(CR+PR vs. NR),以各指标为自变量,采用单因素和多因素二元 Logistic 回归(纳入单因素分析中 $P < 0.1$ 的指标)分析影响疗效的因素,以比值比(OR)和 95% 置信区间(CI)表示。采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线评估维奈托克血浆谷浓度对临床疗效(以 CR 计)的预测价值。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 临床资料及维奈托克血浆谷浓度相关特征分析

本研究共纳入 101 例患者的 172 个维奈托克血浆谷浓度检测值。患者年龄(51 ± 17)岁,其中 32 例患者年龄 >60 岁,男性患者占 60.4%。76.2% 的患者(77 例)接受维奈托克联合阿扎胞苷治疗,23.8% 的患者(24 例)接受维奈托克联合阿糖胞苷治疗。患者肝、肾功能指标的均值/中位数值在正常范围内,但白细胞计数、红细胞计数、血红蛋白、PLT、红细胞压积、中性粒细胞数及淋巴细胞数的均值/中位数值均低于正常值下限,而淋巴细胞百分比的均值高于正常值上限。在血浆谷浓度检测时,维奈托克的主要给药剂量为 400 mg(58.7%),其次依次为 200 mg(20.3%)、100 mg(19.2%)和 300 mg(1.8%);维奈托克血浆谷浓度范围为 0.11~14.4 $\mu\text{g/mL}$,中位血浆谷浓度为 2.38(1.18, 3.85) $\mu\text{g/mL}$;维奈托克血浆谷浓度检测时间范围为给药后 5~44 d,中位检测时间为 10(7, 15)d;维奈托克使用天数为(34 ± 12)d。结果见表 1。

2.2 维奈托克血浆谷浓度的影响因素分析

Spearman 相关性分析结果显示,维奈托克血浆谷浓度与体重($R^2 = -0.167$)、维奈托克使用天数($R^2 = 0.140$)、ALP($R^2 = 0.246$)、总胆红素($R^2 = -0.215$)、白细胞计数($R^2 = -0.146$)均具有相关性($P < 0.1$)。将相关性分析中 $P < 0.1$ 的指标纳入多元线性回归分析,结果显示,ALP($B = 14.65$, 95%CI 为 5.35~23.95, $P = 0.002$)、总胆红素($B = -101.71$, 95%CI 为 -197.16~-6.25, $P = 0.037$)和白细胞计数($B = -106.84$, 95%CI 为 -187.61~-26.07, $P = 0.010$)是维奈托克血浆谷浓度的独立影响因素。

表1 患者一般资料及不同疗效组患者的临床特征比较

指标	合计(n=101)	疗效结果 ^a			统计值	P
		CR组(n=46)	PR组(n=11)	NR组(n=12)		
年龄($\bar{x} \pm s$)/岁	51 ± 17	46 ± 19	57 ± 14	54 ± 10	4.113	0.019
男性/例数(%)	61(60.4)	28(60.9)	8(72.7)	7(58.3)	0.653	0.722
体重[M(P_{25}, P_{75})]/kg	60(53, 65)	60.0(55.0, 62.0)	50.0(47.2, 58.1)	58.0(44.0, 64.8)	7.338	0.026
体重指数[M(P_{25}, P_{75})]/(kg/m ²)	22.2(19.7, 24.7)	21.5(19.1, 23.6)	18.8(18.1, 20.3)	21.8(19.3, 23.6)	5.604	0.061
联合用药/例数(%)					1.885	0.390
联合阿扎胞苷	77(76.2)	31(67.4)	9(81.8)	10(83.3)		
联合阿糖胞苷	24(23.8)	15(32.6)	2(18.2)	2(16.7)		
肝功能						
ALT[M(P_{25}, P_{75})]/(U/L)	14.2(9.8, 20.2)	15.9(10.6, 27.3)	15.9(9.1, 27.4)	14.2(9.8, 18.3)	1.173	0.556
AST[M(P_{25}, P_{75})]/(U/L)	16.0(12.8, 22.4)	17.2(13.0, 28.4)	19.5(13.7, 27.4)	15.0(13.6, 15.6)	4.349	0.114
γ -GT[M(P_{25}, P_{75})]/(U/L)	33.5(22.1, 83.3)	33.5(23.8, 95.8)	34.8(13.3, 67.4)	44.3(24.4, 107.6)	2.763	0.251
ALP[M(P_{25}, P_{75})]/(U/L)	82.0(60.0, 100.8)	76.5(59.0, 99.0)	95.0(71.0, 125.0)	88.5(73.0, 111.2)	4.277	0.118
白蛋白($\bar{x} \pm s$)/(g/L)	34.6 ± 5.1	34.8 ± 4.2	33.0 ± 4.8	33.9 ± 3.8	1.124	0.330
总胆红素($\bar{x} \pm s$)(μ mol/L)	15.9 ± 6.5	15.1 ± 6.1	14.4 ± 5.0	17.6 ± 4.8	1.200	0.307
肾功能						
血尿素氮($\bar{x} \pm s$)(mmol/L)	4.8 ± 2.1	4.5 ± 1.9	5.0 ± 1.5	7.4 ± 1.0	5.021	0.010
肌酐($\bar{x} \pm s$)(μ mol/L)	70.6 ± 24.0	71.9 ± 18.4	70.7 ± 16.3	70.0 ± 18.2	0.077	0.926
尿酸($\bar{x} \pm s$)(μ mol/L)	257.7 ± 116.8	248.8 ± 91.5	257.7 ± 113.1	215.6 ± 126.5	0.749	0.476
eGFR($\bar{x} \pm s$)(mL/min)	104.3 ± 33.6	101.5 ± 32.8	103.1 ± 26.0	105.5 ± 34.0	0.084	0.920
血常规						
白细胞计数[M(P_{25}, P_{75})]($\times 10^9 L^{-1}$)	0.91(0.48, 2.16)	0.72(0.38, 1.92)	0.64(0.53, 1.18)	1.08(0.62, 2.32)	2.884	0.236
红细胞计数($\bar{x} \pm s$)($\times 10^{12} L^{-1}$)	2.4 ± 0.6	2.4 ± 0.5	2.3 ± 0.4	2.4 ± 0.5	0.419	0.659
血红蛋白($\bar{x} \pm s$)(g/L)	73.0 ± 17.0	72.9 ± 13.9	69.7 ± 12.2	69.6 ± 12.0	0.801	0.451
PLT($\bar{x} \pm s$)($\times 10^9 L^{-1}$)	31(18, 54)	30(18, 50)	26(18, 36)	28(16, 48)	0.401	0.818
红细胞压积[M(P_{25}, P_{75})]/%	21.1(18.4, 24.4)	21.4(18.5, 24.7)	21.2(18.0, 22.6)	20.5(18.8, 22.7)	1.078	0.583
平均红细胞体积($\bar{x} \pm s$)/fL	91.6 ± 7.6	91.9 ± 8.2	93.8 ± 5.6	97.7 ± 5.5	3.783	0.026
平均血红蛋白含量($\bar{x} \pm s$)/pg	30.3 ± 2.8	30.4 ± 2.7	30.7 ± 2.6	29.0 ± 2.4	2.600	0.079
中性粒细胞数[M(P_{25}, P_{75})]($\times 10^9 L^{-1}$)	0.19(0.06, 0.71)	0.15(0.04, 0.56)	0.22(0.06, 0.35)	0.29(0.11, 1.20)	4.204	0.122
淋巴细胞数[M(P_{25}, P_{75})]($\times 10^9 L^{-1}$)	0.45(0.33, 0.72)	0.46(0.26, 0.78)	0.38(0.33, 0.58)	0.44(0.30, 0.64)	0.352	0.839
淋巴细胞百分比($\bar{x} \pm s$)/%	54.5 ± 27.1	61.6 ± 27.4	61.0 ± 19.2	42.7 ± 20.8	4.725	0.010
维奈托克血浆谷浓度相关特征						
维奈托克剂量($\bar{x} \pm s$)/mg	298 ± 126	302 ± 123	374 ± 81	255 ± 130	5.104	0.007
维奈托克血浆谷浓度[M(P_{25}, P_{75})](μ g/mL)	2.38(1.18, 3.85)	2.49(1.46, 3.90)	4.05(1.61, 5.24)	1.63(0.68, 3.45)	7.459	0.024
维奈托克血浆谷浓度检测时间[M(P_{25}, P_{75})]/d	10(7, 15)	10(8, 16)	11(7, 16)	11(7, 15)	0.684	0.710
维奈托克使用天数($\bar{x} \pm s$)/d	34 ± 12	37 ± 11	30 ± 8	33 ± 15	1.810	0.172

a: 因治疗过程有患者脱落, 仅纳入69例患者的114个维奈托克血浆谷浓度进行后续疗效评估。

2.3 维奈托克血浆谷浓度与疗效的关系

2.3.1 疗效评估结果

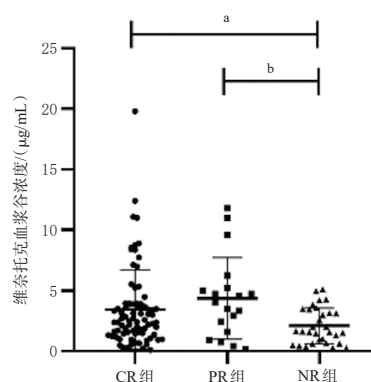
因治疗过程中有患者脱落, 故共纳入69例患者的114个维奈托克血浆谷浓度进行疗效评估, 结果显示, CR、PR、NR患者分别为46例(66.7%)、11例(15.9%)和12例(17.4%)。

2.3.2 不同疗效组患者的临床特征比较

CR、PR、NR组患者的年龄、体重、血尿素氮、平均红细胞体积、淋巴细胞百分比、维奈托克剂量、维奈托克血浆谷浓度比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。不同疗效组患者的临床特征比较结果见表1, 维奈托克血浆谷浓度散点图见图1。

2.3.3 患者疗效的影响因素分析

以疗效作为自变量(赋值: CR+PR=0, NR=1), 进行单因素二元Logistic回归分析, 结果显示, 年龄、体重、维奈托克剂量、维奈托克血浆谷浓度、血红蛋白、红细胞



a: 组间比较, $P < 0.05$; b: 组间比较, $P < 0.01$ 。

图1 不同疗效组患者的维奈托克血浆谷浓度散点图

压积、平均血红蛋白含量为患者疗效的影响因素($P < 0.1$)。将单因素分析中 $P < 0.1$ 的指标作为因变量, 进行多因素二元Logistic回归分析, 结果显示, 年龄、血红蛋白、维奈托克血浆谷浓度、红细胞压积、平均血红蛋白含量是患者疗效的独立影响因素($P < 0.05$); 体重和维奈

托克剂量与患者疗效存在一定关联趋势,但差异无统计学意义($P>0.05$)。结果见表2。

表2 患者临床疗效的二元 Logistic 回归分析结果

指标	单因素分析			多因素分析		
	OR	95%CI	P	OR	95%CI	P
年龄	1.126	1.054~1.203	<0.001	1.063	1.024~1.103	0.001
体重	0.875	0.769~0.996	0.004	0.931	0.865~1.002	0.055
维奈托克剂量	0.989	0.981~0.998	0.016	0.995	0.990~1.000	0.058
维奈托克血浆谷浓度	0.894	0.812~0.984	0.023	0.944	0.904~0.983	0.009
血红蛋白	4.861	1.205~19.606	0.026	1.397	1.104~1.767	0.005
红细胞压积	0.002	0~0.891	0.046	0.313	0.146~0.669	0.003
平均血红蛋白含量	0.060	0.003~1.148	0.062	0.737	0.569~0.955	0.021

2.3.4 维奈托克血浆谷浓度对疗效的预测价值

ROC 曲线分析结果显示,预测患者疗效(以 CR 计)的维奈托克血浆谷浓度截断值为 $1.68 \mu\text{g/mL}$ ($\text{AUC}=0.66$, $95\%\text{CI}$ 为 $0.54\sim 0.78$, $P=0.014$), 灵敏度为 0.72 , 特异度为 0.54 。这提示当患者维奈托克血浆谷浓度高于 $1.68 \mu\text{g/mL}$ 时, 达到 CR 的可能性更高。结果见图 2。

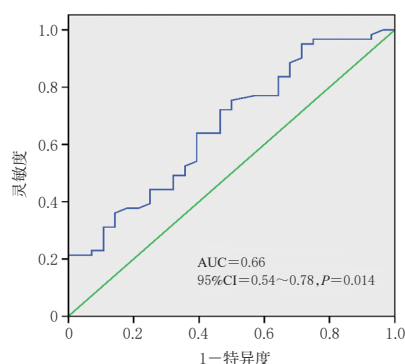


图2 维奈托克血浆谷浓度预测 CR 的 ROC 曲线

3 讨论

癌症患者中维奈托克的终末半衰期约为 $26 \text{ h}^{[18]}$, 因此, 本研究血药浓度检测时间点为维奈托克使用至少 5 d 后, 以确保充分达到稳态。研究报道, 真实世界中 AML 患者使用维奈托克联合阿扎胞苷的维奈托克血浆谷浓度平均值范围为 $1\ 593\sim 2\ 320 \text{ ng/mL}^{[19]}$ 。本研究中的维奈托克血浆谷浓度中位数值略高于上述范围 ($2.38 \mu\text{g/mL}$), 且同样观察到血浆谷浓度存在较大的个体差异 ($0.11\sim 14.4 \mu\text{g/mL}$), 与多项研究结果一致^[12, 19-21]。

在维奈托克血浆谷浓度的影响因素方面, Yang 等^[12] 研究发现, 在 62 例中国 AML 患者中, 维奈托克血浆谷浓度与 AST、ALT 水平均呈正相关。本研究结果显示, 维奈托克血浆谷浓度与 ALP、总胆红素存在显著相关性, 提示肝胆排泄功能状态可能影响维奈托克的体内清除与血浆暴露。本研究结果还提示, 维奈托克血浆谷浓度与白细胞计数存在显著相关性, 这一结果与孙文利等^[22] 的研究一致。另外, 本研究未观察到身高、体重指数、白蛋白等指标与维奈托克血浆谷浓度独立相关, 这与部分临床研究结果一致^[6, 19]。

关于维奈托克血浆谷浓度与疗效的关联, 既往研究结论尚存在争议。有研究显示, 在接受维奈托克治疗的 AML 患者中, 维奈托克联合去甲基化药物或低剂量阿糖胞苷时, 维奈托克暴露量与疗效之间分别呈弱相关性或无显著相关性^[6, 19]。也有研究显示, 维奈托克联合去甲基化药物或低剂量阿糖胞苷时, 浓度升高与更高的缓解率相关^[23]。孙文利等^[22] 研究显示, 维奈托克治疗 AML 时, 预测治疗缓解的血浆谷浓度截断值为 853.5 ng/mL , 预测微小残留病阴性的截断值为 $1\ 320.0 \text{ ng/mL}$ 。本研究对 114 例患者数据进行分析发现, 维奈托克血浆谷浓度与 AML 患者临床疗效显著相关。通过 ROC 曲线分析, 本研究确定预测 CR 的最佳截断值为 $1.68 \mu\text{g/mL}$, 这一阈值与 Yang 等^[24] 报道的 $1\ 685.00 \text{ ng/mL}$ 高度吻合, 提示维持维奈托克血浆谷浓度在该阈值以上可能是获得理想治疗结果的关键。

本研究存在一定的局限性: (1) 未对维奈托克血浆谷浓度与不良反应进行相关性分析, 因此无法基于本数据确立维奈托克的有效安全浓度范围; (2) 样本量相对有限, 且为单中心研究, 未来需开展多中心、前瞻性、大样本研究以验证本结论。

综上所述, 维奈托克血浆谷浓度在 AML 患者中存在较大的个体差异, 维奈托克血浆谷浓度与 ALP、总胆红素、白细胞计数存在显著相关性; 维奈托克血浆谷浓度是患者疗效的独立影响因素, 血浆谷浓度在 $1.68 \mu\text{g/mL}$ 以上时可能获得更好的治疗效果。

参考文献

- [1] USUKI K, OHTAKE S, HONDA S, et al. Real-world data of AML in Japan: results of JALSG clinical observational study-11 (JALSG-CS-11) [J]. *Int J Hematol*, 2024, 119 (1): 24-38.
- [2] JIN H, ZHANG Y, YU S J, et al. Venetoclax combined with azacitidine and homoharringtonine in relapsed/refractory AML: a multicenter, phase 2 trial [J]. *J Hematol Oncol*, 2023, 16(1): 42.
- [3] POLLYEA D A, PRATZ K, LETAI A, et al. Venetoclax with azacitidine or decitabine in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia: long term follow-up from a phase 1b study [J]. *Am J Hematol*, 2021, 96(2): 208-217.
- [4] 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.
- [5] WEI A H, MONTESINOS P, IVANOV V, et al. Venetoclax plus LDAC for newly diagnosed AML ineligible for intensive chemotherapy: a phase 3 randomized placebo-controlled trial [J]. *Blood*, 2020, 135(24): 2137-2145.

- [6] BRACKMAN D, ECKERT D, MENON R, et al. Venetoclax exposure-efficacy and exposure-safety relationships in patients with treatment-naïve acute myeloid leukemia who are ineligible for intensive chemotherapy[J]. *Hematol Oncol*, 2022, 40(2):269-279.
- [7] FREISE K J, SHEBLEY M, SALEM A H. Quantitative prediction of the effect of CYP3A inhibitors and inducers on venetoclax pharmacokinetics using a physiologically based pharmacokinetic model[J]. *J Clin Pharmacol*, 2017, 57(6):796-804.
- [8] LIU H, MICHMERHUIZEN M J, LAO Y B, et al. Metabolism and disposition of a novel B-cell lymphoma-2 inhibitor venetoclax in humans and characterization of its unusual metabolites[J]. *Drug Metab Dispos*, 2017, 45(3):294-305.
- [9] YANG Y L, QIAN Z Y, ZHAO Y, et al. LC-MS/MS methods for determination of venetoclax in human plasma and cerebrospinal fluid[J]. *Biomed Chromatogr*, 2023, 37(12):e5738.
- [10] YASU T, GANDO Y, NOMURA Y, et al. Determination of venetoclax concentration in plasma using high-performance liquid chromatography[J]. *J Chromatogr Sci*, 2023, 61(5):480-483.
- [11] GONG J Q X, SULEIMAN A A, MENON R, et al. Pooled population pharmacokinetic analyses of venetoclax in patients across indications and healthy subjects from phase 1, 2, and 3 clinical trials[J]. *J Clin Pharmacol*, 2023, 63(8):950-960.
- [12] YANG X, MEI C, HE X Y, et al. Quantification of venetoclax for therapeutic drug monitoring in Chinese acute myeloid leukemia patients by a validated UPLC-MS/MS method[J]. *Molecules*, 2022, 27(5):1607.
- [13] PHILIPPE M, GUITTON J, GOUTELLE S, et al. Pharmacokinetic consideration of venetoclax in acute myeloid leukemia patients: a potential candidate for TDM a short communication[J]. *Ther Drug Monit*, 2024, 46(1):127-131.
- [14] 金洁, 周一乐. WHO 2022 第5版急性髓系白血病分类解读[J]. *临床血液学杂志*, 2023, 36(3):145-147.
- [15] EISENMANN E D, JIN Y, WEBER R H, et al. Development and validation of a sensitive UHPLC-MS/MS analytical method for venetoclax in mouse plasma, and its application to pharmacokinetic studies[J]. *J Chromatogr B*, 2020, 1152:122176.
- [16] DÖHNER H, WEI A H, APPELBAUM F R, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN[J]. *Blood*, 2022, 140(12):1345-1377.
- [17] 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.
- [18] JONES A K, FREISE K J, AGARWAL S K, et al. Clinical predictors of venetoclax pharmacokinetics in chronic lymphocytic leukemia and non-Hodgkin's lymphoma patients: a pooled population pharmacokinetic analysis[J]. *AAPS J*, 2016, 18(5):1192-1202.
- [19] 王昀琪, 王慧芳, 付强, 等. 维奈克拉联合阿扎胞苷治疗急性髓系白血病患者中维奈克拉血药浓度监测及与疗效关系[J]. *临床血液学杂志*, 2024, 37(9):643-648, 656.
- [20] KOBAYASHI M, YASU T, SUZAKI K, et al. Utility of therapeutic drug monitoring of venetoclax in acute myeloid leukemia[J]. *Med Oncol*, 2022, 39(12):259.
- [21] IZUTSU K, YAMAMOTO K, KATO K, et al. Phase 1/2 study of venetoclax, a Bcl-2 inhibitor, in Japanese patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia and small lymphocytic lymphoma[J]. *Int J Hematol*, 2021, 113(3):370-380.
- [22] 孙文利, 杨芮庚, 刘瑞, 等. 维奈克拉血药浓度监测在急性髓系白血病中的临床应用[J]. *实用药物与临床*, 2025, 28(5):344-349.
- [23] AGARWAL S, GOPALAKRISHNAN S, MENSING S, et al. Optimizing venetoclax dose in combination with low intensive therapies in elderly patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia: an exposure-response analysis[J]. *Hematol Oncol*, 2019, 37(4):464-473.
- [24] YANG Y F, ZHAO L, WU Y. The venetoclax conundrum: therapeutic drug monitoring of venetoclax: correlation with response in acute myeloid leukemia[J]. *Blood*, 2025, 146:5234.

(收稿日期:2026-01-14 修回日期:2026-04-17)

(编辑:舒安琴)