

曲美他嗪联合低剂量CAG方案对老年AML合并肺部感染患者的疗效及安全性分析



陈嘉丽¹, 李 洋²

1. 丽水市中心医院血液内科 (浙江丽水 323000)
2. 丽水市中心医院急诊医学科 (浙江丽水 323000)

【摘要】目的 探究曲美他嗪联合低剂量阿糖胞苷、阿克拉霉素、粒细胞集落刺激因子 (CAG) 方案对老年急性髓系白血病 (AML) 合并肺部感染患者的临床疗效和安全性。**方法** 回顾性分析 2022 年 4 月至 2024 年 9 月丽水市中心医院收治的老年 AML 合并肺部感染患者资料, 根据用药方案不同分为对照组 (低剂量 CAG 方案治疗) 与观察组 (CAG 联合曲美他嗪治疗), 疗程为 60 d, 观察两组患者临床疗效、血液指标、免疫功能、急性白血病患者报告临床结局量表 (ALPRO) 及不良反应情况。**结果** 共纳入 105 例 AML 患者, 其中观察组 59 例, 对照组 46 例。观察组客观缓解率高于对照组 (89.83% vs. 73.91%, $P < 0.05$), 且观察组总生存期、无进展生存期均长于对照组 ($P < 0.05$)。观察组白细胞计数、血小板计数、NK 细胞水平高于对照组, 但骨髓原始细胞比例、CD4⁺/CD8⁺、调节性 T 细胞水平低于对照组 ($P < 0.05$)。观察组的生理领域、心理领域、治疗领域及社会支持方面的 ALPRO 评分均高于对照组 ($P < 0.05$)。两组间的不良反应发生率差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论** 曲美他嗪联合低剂量 CAG 方案对老年 AML 合并肺部感染患者疗效确切, 可改善患者外周血象与免疫功能, 并能提升其生存质量, 且安全性良好。

【关键词】 急性髓系白血病; 曲美他嗪; 低剂量 CAG 方案; 肺部感染; 免疫功能

【中图分类号】 R969

【文献标识码】 A

The efficacy and safety analysis of trimetazidine combined with low-dose CAG regimen in elderly patients with AML complicated with pulmonary infection

CHEN Jiali¹, LI Yang²

1. Department of Hematology, Lishui Central Hospital, Lishui 323000, Zhejiang Province, China
 2. Department of Emergency Medicine, Lishui Central Hospital, Lishui 323000, Zhejiang Province, China
- Corresponding author: CHEN Jiali, Email: chenjl8534@163.com

【Abstract】Objective To investigate the clinical efficacy of trimetazidine combined with low-dose cytarabine+aclarubicin+granulocyte colony-stimulating factor (CAG) regimen in elderly patients with acute myeloid leukemia (AML) complicated with pulmonary infection, and to analyze its clinical efficacy and safety. **Methods** A retrospective analysis was conducted on the data of elderly AML patients with pulmonary infections admitted to the Lishui Central Hospital from April 2022 to September 2024. The patients were divided into a control group (low-dose CAG regimen) and an observation group (CAG combined with trimetazidine), with a treatment course of 60 days. The clinical efficacy, blood indicators, immune function, acute Leukemia Patient Reporting Clinical Outcome Scale (ALPRO), and

DOI: 10.12173/j.issn.2097-4922.202506021

通信作者: 陈嘉丽, 住院医师, Email: chenjl8534@163.com

<https://yxqy.whuznhmedj.com>

adverse reactions of the two groups were observed. **Results** A total of 105 AML patients were included, 59 in the observation group and 46 in the control group. The objective remission rate of the observation group was higher than that of the control group (89.83% vs. 73.91%, $P<0.05$), and the overall survival and progression free survival of the observation group were longer than those of the control group ($P<0.05$). The white blood cell count, platelet count, and NK cell level in the observation group were higher than those in the control group, but the proportion of bone marrow primitive cells ratio, $CD4^+/CD8^+$, regulatory T cells levels was lower than that of the control group ($P<0.05$). The ALPRO scores in the physiological, psychological, therapeutic, and social support areas of the observation group were higher than those of the control group ($P<0.05$). There was no statistically significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion** The combination of trimetazidine and low-dose CAG regimen is efficacious in elderly patients with AML combined with pulmonary infection. It improves the peripheral blood count and immune function of the patients, enhances their quality of life, and has good safety.

【Keywords】 Acute myeloid leukemia; Trimetazidine; Low-dose CAG regimen; Pulmonary infection; Immune function

急性髓系白血病 (acute myeloid leukemia, AML) 主要表现为骨髓中原始细胞增多, 正常造血受抑, 导致贫血、出血和感染等症状^[1]。调查报告显示中国 AML 发病率为 1.62/10 万, 约占白血病 37%, 且该疾病在全球范围内表现出类似的高发人群特征, 即主要集中在老年患者群体^[2]。老年 AML 患者因机体衰老导致生理功能下降、免疫力减弱以及存在多种合并症, 治疗难度显著增加, 预后相对较差; 且老年患者骨髓储备功能减弱, 化疗后骨髓抑制较为明显, 从而增加感染和出血风险。其中肺部感染是老年 AML 患者常见并发症之一, 易加重患者病情、增加治疗复杂性, 成为影响预后的独立危险因素, 故探索老年 AML 合并肺部感染患者的治疗策略具有积极意义^[3]。根据 AML 诊疗专家共识^[4], 低剂量阿糖胞苷+阿克拉霉素+粒细胞集落刺激因子 (cytarabine+aclerubicin+granulocyte colony-stimulating factor, CAG) 方案作为相对温和的常用化疗方案, 与高强度化疗相比, 其不良反应较小, 推荐用于不耐受强化疗的老年 AML 患者。然而, 多项研究结果证实, 单独应用低剂量 CAG 方案在老年 AML 患者中的疗效有限, 且可能存在较高不良反应风险^[5-7], 因此, 实际临床应用中研究最佳联合化疗方案成为学者的重要课题。

曲美他嗪属于选择性脂肪酸 β -氧化抑制剂, 初始用于治疗心绞痛, 其通过抑制脂肪酸 β -氧化, 优化心肌细胞能量代谢, 减轻化疗相关心脏毒性。近年来的研究发现, 该药物还可通过调节 Notch 信号通路和 Wnt/ β -连环蛋白 (β -catenin) 途径抑制白血

病细胞增殖, 并可能与化疗药物产生协同作用, 显示出较高的完全缓解率和总生存率^[8-9]。基于此, 本研究采用曲美他嗪与 CAG 方案同步使用, 探究老年 AML 合并肺部感染患者的疗效与安全性, 并有望为老年 AML 合并肺部感染的治疗提供实质性支持, 为优化治疗策略提供新的思路和方法。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性分析丽水市中心医院 2022 年 4 月至 2024 年 9 月收治的老年 AML 合并肺部感染患者的临床资料, 纳入标准: ①依据《成人急性髓系白血病中国诊疗指南》^[10] 诊断为 AML 者, 且法美英 (French-American-British, FAB) 分型为 M2 型; ②年龄在 60~86 岁; ③意识清晰, 认知功能无异常, 可配合完成研究; ④入组前 3 月内, 未接受其他系统治疗; ⑤临床资料完备、可查。排除标准: ①合并慢性髓系白血病、骨髓增殖性肿瘤、骨髓增生异常综合征等血液疾病; ②合并严重传染性疾病或心、肝、肾等重要脏器功能障碍; ③对本研究药物存在过敏史; ④除原发疾病外, 合并其他恶性肿瘤; ⑤智力发育不全或持续服用抗精神疾病药物时间 ≥ 1 年; ⑥中途转院或者终止试验。研究已获得丽水市中心医院伦理委员会的批准 [伦理批件号: 科研伦审 (2025) 第 (87) 号]。

1.2 样本量计算

根据样本量计算公式 $n = (Z_{1-\alpha}/2 + Z_{1-\beta})^2 \times (\sigma_1^2 + \sigma_2^2) / \delta^2$, n 表示样本量, $Z_{\alpha/2}$ 表示显著性

水平对应的 Z 值, $Z_{1-\beta}$ 为检验效力 $1-\beta$ 对应的标准正态分布临界值, β 为第二类错误概率, σ_1^2 、 σ_2^2 分别表示两组方差, δ^2 为期望的效应大小的平方, α 值为 0.05, β 值为 0.2, σ_1 值 = σ_2 值 = 2.588, δ 值为 7.23, 总样本量 104 例。实际纳入对照组 46 例、观察组 59 例, 合计 105 例, 满足最低样本量要求。

1.3 治疗方法

根据治疗方案分为观察组和对照组。抗感染治疗阶段: 所有患者入院后根据痰培养、血培养及药敏结果选择敏感抗生素, 直至感染控制。

化疗阶段: 感染控制后, 对照组开展低剂量 CAG 方案治疗, 内容如下: 患者入组后第 1 天至第 4 天, 选择注射用盐酸阿柔比星 (深圳万乐药业有限公司, 规格: 20 mg, 批号: 2204B1) 10 mg/($m^2 \cdot d$), ivgtt; 同时, 在第 1 天至第 14 天, 选用重组人粒细胞刺激因子注射液 (杭州九源基因工程有限公司, 规格: 0.2 mL : 50 μ g, 批号: 202201038) 200 μ g/($m^2 \cdot d$), ih, qd; 并在第 1 天至第 14 天, 同步给予患者注射用盐酸阿糖胞苷 (辉瑞制药无锡有限公司, 规格: 5 mL : 100 mg, 批号: LG4776) 10 mg/ m^2 , ih, bid, 连续治疗 60 d。观察组在上述基础上加用盐酸曲美他嗪 (瑞阳制药股份有限公司, 规格: 20 mg, 批号: 21122301) 20 mg, po, tid, 30 d 为 1 疗程, 总共治疗 2 个疗程。两组治疗期间均监测肝功能、心电图 (QT 间期) 及帕金森样症状 (震颤、肌强直)。

1.4 观察指标

1.4.1 一般资料

由医院信息系统收集, 内容包括: 性别、年龄、体重指数、病程、合并 (高血压病/糖尿病/高脂血症)、肺炎严重程度、既往治疗史。其中, 肺炎严重程度采用英国胸科协会改良肺炎评分 (British Chest Association modified pneumonia score, CURB-65) 评估, CURB-65 评分包括 5 项, 若存在意识障碍、尿素氮 > 7 mmol/L、呼吸频率 ≥ 30 次/min、血压 $< 90/60$ mmHg、年龄 ≥ 65 岁, 则每项 1 分。总分 0~1 分为低危, 2 分为中危, ≥ 3 分为高危, 分值越高提示感染越严重^[11]。

1.4.2 血液指标

分别于治疗前、治疗 60 d 后收集两组患者空腹状态下静脉血液 3 mL, 荧光染色后, 将标记后

样本导入流式细胞仪 (贝克曼库尔特股份有限公司, 型号: Navios 8 COLORS/2 LASER), 通过激光照射样本并收集散射光和荧光信号, 检测白细胞计数、血小板计数、骨髓原始细胞比例。

1.4.3 免疫功能

取血操作及使用机器与“1.4.1”相同, 检测自然杀伤 (natural killer, NK) 细胞、CD4⁺T 细胞、CD8⁺T 细胞、调节性 T 细胞水平, 并计算 CD4⁺/CD8⁺ 比值。

1.4.4 疗效评估

按《老年急性髓系白血病中西医结合诊疗专家共识》^[12] 与《成人社区获得性肺炎基层合理用药指南》^[13] 中相关标准开展临床疗效判定:

(1) 完全缓解: ①白血病: a. 临床表现: 白血病细胞浸润所致的发热、贫血等症状和体征完全消失; b. 血象: 血小板绝对值 $\geq 100 \times 10^9/L$, 中性粒细胞绝对值 $\geq 1.5 \times 10^9/L$, 男性血红蛋白 ≥ 100 g/L, 而女性血红蛋白 ≥ 90 g/L, 外周血中无白血病细胞; c. 骨髓中原始细胞 + 早幼细胞的比例 $\leq 5\%$, 红细胞系统及巨核细胞系统正常。②感染控制: a. 体温正常 ≥ 72 h, 咳嗽、咳痰、呼吸困难显著改善; b. C-反应蛋白 < 10 mg/L, 降钙素原 < 0.5 ng/mL; c. 肺部影像学吸收 $> 50\%$ 。

(2) 部分缓解: ①白血病: 临床症状和体征明显改善, 骨髓中原始细胞比例 $> 5\%$ 且 $\leq 20\%$ 。②感染控制: 同 (1)。(3) 疾病稳定: ①白血病: 经充分治疗后, 患者临床症状和体征未发生改善, 骨髓中原始细胞比例 $> 20\%$ 。②感染控制: 未达感染控制标准。(4) 疾病加重: ①白血病疾病进展: 患者病情呈恶化态势, 表现为新白血病细胞出现或原有症状加重。②感染未控制: 未达感染控制标准或病情恶化。客观缓解率 (%) = (完全缓解数 + 部分缓解数) / 总数 $\times 100\%$ 。并统计随访 6 个月后的总生存期 (overall survival, OS) 和无进展生存期 (progression-free survival, PFS)。

1.4.5 生存质量

采用急性白血病患者报告临床结局量表 (acute leukemia patient-reported outcome, ALPRO)^[14] 进行评估, 内容涉及 42 个条目, 各条目均为 1~5 分, 包括 4 个维度: 生理领域 (15 个条目, 总分 15~75 分)、心理领域 (13 个条目, 总分 13~65 分)、治疗领域 (9 个条目, 总分 9~45 分)、社会支持 (5 个条目, 总分 5~25 分), 分数与生存质量成正比。

量表总体 Cronbach's α 系数为 0.907，信度和效度较好。

1.4.6 不良反应

观察两组患者从临床治疗开始到结束期间因治疗措施而引起的恶心呕吐、胃肠道反应、红斑瘙痒、肝功能异常的不良反应出现情况。

1.5 统计学分析

采用 SPSS 25.0 统计软件分析数据，符合正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示，组间比较采用独立样本 t 检验，同组内前后比较采用配对样本 t 检验；不符合正态分布的计量资料用中位数和四分位数 [$M(P_{25}, P_{75})$] 表示，采用非参数检验。计数资料采用 $n(\%)$ 表示，采用 χ^2 检验或 Fisher's 确切概率法。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料比较

在性别、年龄、体重指数、病程、合并症、

CURB-65 评分、既往治疗史方面，两组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)，具体见表 1。

2.2 两组临床疗效比较

观察组的客观缓解率高于对照组 (89.83% vs. 73.91%, $P < 0.05$)，且观察组 OS、PFS 均长于对照组 ($P < 0.05$)，具体见表 2。

2.3 两组血液指标比较

治疗前，两组白细胞计数、血小板计数、骨髓原始细胞比例比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)；治疗后，观察组白细胞计数、血小板计数水平高于对照组，骨髓原始细胞比例低于对照组 ($P < 0.05$)，具体见表 3。

2.4 两组免疫功能比较

治疗前，两组 NK 细胞、CD4⁺/CD8⁺、调节性 T 细胞水平比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)；治疗后，观察组 NK 细胞水平高于对照组，CD4⁺/CD8⁺、调节性 T 细胞水平低于对照组 ($P < 0.05$)，具体见表 4。

表1 两组一般资料比较

Table 1. Comparison of general data between the two groups

特征	对照组 (n=46)	观察组 (n=59)	Z/ χ^2/t	P
性别 [n (%)]			0.311	0.577
男	24 (52.13)	34 (57.63)		
女	22 (47.83)	25 (42.37)		
年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	72.02 $\pm$ 7.14	70.12 $\pm$ 6.57	1.415	0.160
体重指数 [$M(P_{25}, P_{75})$, kg/m ²]	21.19 (19.60, 23.90)	21.24 (20.00, 23.20)	-0.352	0.725
病程 [$M(P_{25}, P_{75})$, 月]	11.00 (9.00, 12.00)	11.00 (8.00, 13.00)	-0.065	0.948
合并症 [n (%)]				
高血压病	12 (26.09)	11 (18.64)	0.837	0.360
糖尿病	13 (28.26)	9 (15.25)	2.640	0.104
高脂血症	4 (8.70)	5 (8.47)	0.097	0.756
CURB-65评分 ($\bar{x} \pm s$, 分)	2.11 $\pm$ 0.43	2.23 $\pm$ 0.36	1.556	0.123
既往治疗史 [n (%)]			0.012	0.913
是	2 (4.35)	4 (6.78)		
否	44 (95.65)	55 (93.22)		

表2 两组临床疗效比较

Table 2. Comparison of clinical efficacy between the two groups

临床疗效	对照组 (n=46)	观察组 (n=59)	χ^2/t	P
完全缓解 [n (%)]	12 (26.09)	30 (50.85)		
部分缓解 [n (%)]	22 (47.83)	23 (38.98)		
疾病稳定 [n (%)]	6 (10.17)	5 (10.87)		
疾病进展 [n (%)]	6 (10.17)	1 (1.69)		
客观缓解率 [n (%)]	34 (73.91)	53 (89.83)	4.611	0.032
OS ($\bar{x} \pm s$, 月)	6.91 $\pm$ 1.34	8.42 $\pm$ 1.56	5.230	<0.001
PFS ($\bar{x} \pm s$, 月)	5.12 $\pm$ 1.08	6.87 $\pm$ 1.23	7.625	<0.001

表3 两组血液指标比较 ($\bar{x} \pm s$)
Table 3. Comparison of blood indexes between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

指标	对照组 (n=46)	观察组 (n=59)	t	P
白细胞计数 ($\times 10^9/L$)				
治疗前	2.56 $\pm$ 0.34	2.62 $\pm$ 0.36	0.868	0.387
治疗60 d后	5.31 $\pm$ 0.49 ^a	5.73 $\pm$ 0.67 ^a	3.570	0.001
血小板计数 ($\times 10^9/L$)				
治疗前	66.03 $\pm$ 7.53	65.49 $\pm$ 7.52	0.365	0.716
治疗60 d后	218.86 $\pm$ 31.07 ^a	239.37 $\pm$ 34.68 ^a	3.145	0.002
骨髓原始细胞比例 (%)				
治疗前	21.14 $\pm$ 3.25	21.09 $\pm$ 3.34	0.077	0.939
治疗60 d后	12.54 $\pm$ 3.11 ^a	9.31 $\pm$ 3.05 ^a	5.338	<0.001

注：与同组治疗前对比，^a $P < 0.05$ 。

表4 两组免疫功能比较 ($\bar{x} \pm s$)
Table 4. Comparison of immunologic function between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

指标	对照组 (n=46)	观察组 (n=59)	t	P
NK细胞 (个/ μL)				
治疗前	135.91 $\pm$ 91.72	138.89 $\pm$ 95.67	0.161	0.872
治疗60 d后	234.07 $\pm$ 80.64 ^a	273.19 $\pm$ 81.53 ^a	2.451	0.016
CD4 ⁺ /CD8 ⁺				
治疗前	1.45 $\pm$ 0.28	1.42 $\pm$ 0.31	0.520	0.604
治疗60 d后	1.29 $\pm$ 0.25 ^a	1.14 $\pm$ 0.19 ^a	3.494	0.001
调节性T细胞 (%)				
治疗前	5.91 $\pm$ 1.72	5.89 $\pm$ 1.67	0.060	0.952
治疗60 d后	4.07 $\pm$ 0.64 ^a	3.19 $\pm$ 1.53 ^a	3.656	<0.001

注：与同组治疗前对比，^a $P < 0.05$ 。

2.5 两组ALPRO评分比较

观察组的生理领域、心理领域、治疗领域及社会支持方面的 ALPRO 评分均高于对照组 ($P < 0.05$)，具体见表 5。

2.6 两组不良反应比较

观察组不良反应发生率与对照组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)，具体见表 6。

表5 两组ALPRO评分比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)
Table 5. Comparison of ALPRO score between the two groups ($\bar{x} \pm s$, points)

指标	对照组 (n=46)	观察组 (n=59)	t	P
生理领域	56.02 $\pm$ 5.79	65.61 $\pm$ 6.14	8.140	<0.001
心理领域	55.78 $\pm$ 5.62	59.27 $\pm$ 6.03	3.031	0.003
治疗领域	32.46 $\pm$ 3.61	39.12 $\pm$ 4.19	8.578	<0.001
社会支持	16.85 $\pm$ 2.02	22.15 $\pm$ 2.26	12.484	<0.001

表6 两组不良反应比较 [n (%)]
Table 6. Comparison of adverse reactions between the two groups [n (%)]

不良反应	对照组 (n=46)	观察组 (n=59)	χ^2	P
恶心呕吐	1 (2.17)	1 (1.69)		
胃肠道反应	1 (2.17)	1 (1.69)		
红斑瘙痒	1 (2.17)	1 (1.69)		
肝功能异常	0 (0.00)	1 (1.69)		
总发生率	3 (6.52)	4 (6.78)	0.117	0.733

3 讨论

AML 属于血液系统恶性肿瘤，其特征是骨髓母细胞增殖和分化障碍，具有起病急骤、进展迅速、病情凶险等特点，多发于老年群体。而老年

患者因生理功能衰退，常伴有糖尿病、高血压病等多种基础疾病，且化疗期间，由于中性粒细胞减少，患者免疫功能下降，使得细菌、真菌等病原体更易侵入肺部，增加肺部感染发生风险，影响患者生活质量，并限制其化疗选择和剂量，若

不及时治疗,病死率较高^[15]。因此,如何延长老年 AML 合并肺部感染患者生存期及提升其生存质量成为临床研究重点之一。

现阶段,临床治疗老年 AML 合并肺部感染多给予患者低剂量 CAG 治疗方案,该疗法主要用药包括阿柔比星、阿糖胞苷、粒细胞刺激因子,其中,粒细胞刺激因子可刺激骨髓中性粒细胞祖细胞增殖和分化,增加外周血中中性粒细胞的数量和活性,缩短中性粒细胞缺乏期,增强机体抗感染能力;阿糖胞苷可有效抑制白血病细胞增殖,诱导白血病细胞凋亡,促进 T 细胞和 NK 细胞的活性,增强机体抗肿瘤和抗感染能力,联用阿柔比星可发挥强效抗肿瘤作用^[16]。该疗法虽一定程度提高患者完全缓解率,但部分患者仍存在短期内复发情况,因此,为进一步探索和优化治疗方案以提高疗效和减少复发率,结合新治疗策略和药物进行综合治疗至关重要。为此,本研究在低剂量 CAG 治疗方案基础上加用曲美他嗪,结果显示观察组客观缓解率、OS、PFS 均高于对照组,提示曲美他嗪联合低剂量 CAG 方案治疗老年 AML 合并肺部感染患者疗效确切。柴俊兵等^[17]研究结果也表明,盐酸曲美他嗪联合抗生素应用于心力衰竭合并肺部感染治疗,可明显提高治疗效果。曲美他嗪作为一种抗组胺药,其作用机制多样,可以通过多种途径影响癌细胞的生长和增殖,在曲美他嗪治疗老年 AML 合并肺部感染过程中,通过影响 Notch 信号通路、内质网应激途径和 Wnt/ β -catenin 信号通路等癌症相关的关键途径,进一步发挥其抗肿瘤作用。因此,老年 AML 合并肺部感染治疗方案中加用曲美他嗪,临床疗效明显提升。

本研究结果显示,治疗后观察组白细胞计数、血小板计数水平高于对照组,但骨髓原始细胞比例低于对照组,表明曲美他嗪联合低剂量 CAG 方案有助于改善老年 AML 合并肺部感染患者的外周血象。肺部感染易引起炎症反应,从而加重老年 AML 患者病情,曲美他嗪是一种非甾体抗炎药,通过抑制组胺释放和减少炎症因子生成,有效控制炎症反应,减少肺部感染对患者的负面影响,并通过调节免疫细胞的功能,改善白细胞和血小板的生成情况,提升白细胞计数、血小板计数水平。此外,既往学者研究发现^[18],AML 作为一种血液系统恶性肿瘤,其发生与骨髓原始细胞的增殖和分化存在密切关系。曲美他嗪

可抑制 β -羟- β -甲基戊二酸单酰辅酶 A 还原酶,影响胆固醇合成途径,间接影响细胞膜胆固醇含量,而胆固醇是细胞膜重要组成部分,对细胞的结构和功能有重要影响,胆固醇含量变化可能影响细胞信号传导途径,进而影响细胞的增殖和分化。同时,曲美他嗪通过抑制骨髓间充质干细胞 (bone marrow stromal cells, BMSC) 表面黏附分子的表达,如细胞间黏附因子-1、人组织相容性抗原 I 等,减少细胞与基质的黏附,限制淋巴细胞与 BMSC 之间的相互作用,从而影响 T 淋巴细胞对增殖信号的响应,促进 T 细胞介导的效应功能。

相关实验研究表明,曲美他嗪可借由抑制环鸟苷酸-腺苷酸合成酶-干扰素基因刺激蛋白信号通路激活抑制炎症,增强肺炎大鼠免疫功能^[19]。NK 细胞是天然杀伤细胞,具有直接杀伤肿瘤细胞和病毒感染细胞的能力;CD4⁺ 和 CD8⁺ T 细胞是免疫系统中的重要组成部分,CD4⁺/CD8⁺ 比值反映免疫系统的平衡状态;调节性 T 细胞是一种具有免疫抑制作用的 T 细胞,在肿瘤微环境中具有重要作用。本研究比较治疗前后 NK 细胞、CD4⁺/CD8⁺、调节性 T 细胞水平,以此分析曲美他嗪对老年 AML 合并肺部感染患者免疫功能的影响,结果显示,治疗后观察组 NK 细胞水平高于对照组,CD4⁺/CD8⁺、调节性 T 细胞水平低于对照组。这一结果与 Ou 等^[20]报道的曲美他嗪通过激活线粒体功能增强 NK 细胞毒性的机制相符,同时提示其对肿瘤免疫逃逸的逆转潜力,为老年 AML 的免疫治疗提供新思路。NK 细胞升高可能与其直接杀伤白血病细胞的能力增强有关,而 CD4⁺/CD8⁺ 和调节性 T 细胞的下降可能反映肿瘤微环境中免疫抑制状态的减轻。曲美他嗪具有广泛的免疫调节作用,能保护细胞在缺氧或缺血情况下的能量代谢,通过调节能量代谢和维持细胞内环境稳定,从而对 NK 细胞的生存环境产生积极影响,促进 NK 细胞的增殖和活化,提升 NK 细胞水平。同时,AML 患者免疫逃逸与调节性 T 细胞介导的免疫抑制密切相关,曲美他嗪可抑制辅助性 T 细胞 2 (Th2) 细胞分化、促进辅助性 T 细胞 1 (Th1) 细胞分化,并减少调节性 T 细胞的生成和活化,重塑免疫微环境,从而降低 CD4⁺/CD8⁺、调节性 T 细胞水平,这种调节、抑制作用有助于改善老年 AML 患者免疫状态,提高其对

抗癌细胞的能力。

本文结果显示, 观察组生理领域、心理领域、治疗领域及社会支持方面的 ALPRO 评分均高于对照组, 这提示曲美他嗪联合低剂量 CAG 方案能提升老年 AML 合并肺部感染患者生存质量。肺部感染会引起咳嗽、咳痰、胸痛等症状, 严重影响患者生活质量, 观察组 ALPRO 评分提升可能与客观缓解率改善直接相关, 曲美他嗪与小剂量 CAG 方案联合治疗可减轻患者贫血、感染等症状, 显著改善生理和心理状态, 从而改善其整体健康状态, 提高生活质量; 而社会支持评分提高可能源于治疗信心的增强, 进一步提升生活质量。本文结果还发现, 观察组与对照组的不良反应发生率比较无显著差异。张丽仪等^[21]分析曲美他嗪联合小剂量 CAG 方案治疗老年 AML 的有效性, 发现较单一的小剂量 CAG 方案, 联合用药策略在提高用药安全性方面具有应用价值, 这与本文结论相符。且本研究进一步明确其在合并肺部感染这一高危人群中的生存质量获益。值得注意的是, 近期一项多中心研究指出, 老年 AML 患者感染后化疗剂量调整与预后显著相关^[22], 而本研究中联合方案的低不良反应率可能为感染状态下维持足量化疗提供了可行性, 这与国际指南强调的“感染-治疗平衡”理念相契合。

本文依旧存在一定的局限性: 例如纳入的样本量不足, 且属于单中心研究, 可能因地域限制和医院特异性, 影响到结果的普适性和可靠性; 受到研究时间限制, 疗程固定, 可能掩盖部分患者的真实疗效, 且未对患者开展远期随访, 有关患者的长期受益情况仍未明确; 曲美他嗪用于改善老年 AML 合并肺部感染的氧化应激反应等作用机制还需深入分析。故此, 未来临床可进行更大规模、多中心以及长期的临床试验来验证曲美他嗪联合低剂量 CAG 方案对老年 AML 合并肺部感染患者的疗效, 同时深入探讨有关治疗作用机制, 为临床更好地开展治疗提供可靠循证医学依据。

综上所述, 曲美他嗪联合低剂量 CAG 方案能改善老年 AML 合并肺部感染患者的外周血象, 提高机体免疫功能, 提升其生存质量, 且较为安全, 疗效显著, 能广泛使用到临床。

参考文献

1 乐凝, 杨晶晶, 刘宇辰, 等. IGF2BP3 基因表达水平在急性髓

- 系白血病患者中的预后价值 [J]. 中国实验血液学杂志, 2024, 32(2): 355-364. [Le N, Yang JJ, Liu YC, et al. Prognostic value of IGF2BP3 gene expression levels in patients with acute myeloid leukemia[J]. Journal of Experimental Hematology, 2024, 32(2): 355-364.] DOI: 10.19746/j.cnki.issn1009-2137.2024.02.005.
- 2 Ye L, Gao L, Cheng Q, et al. Intermediate dose cytarabine improves survival and relapse-free rate compared with standard-dose cytarabine as post-remission treatment for acute myeloid leukemia: a retrospective study[J]. Medicine (Baltimore), 2021, 100(3): e24273. DOI: 10.1097/MD.00000000000024273.
- 3 王菁, 邢玉虹, 王娜, 等. 老年急性髓细胞白血病患者生活质量及其影响因素 [J]. 国际老年医学杂志, 2020, 41(6): 383-386. [Wang J, Xing YH, Wang N, et al. Quality of life and its influential factors in older patients with acute myeloid leukemia[J]. international Journal of Geriatrics, 2020, 41(6): 383-386.] DOI: 10.3969/j.issn.1674-7593.2020.06.011.
- 4 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. [Chinese Society of Hematology, Chinese guidelines for the diagnosis and treatment of adult acute myeloid leukemia (not APL) (2021)[J]. Chinese Journal of Hematology, 2021, 42(8): 617-623.] DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2021.08.001.
- 5 刘林, 黄小丽, 王三斌, 等. 低剂量地西他滨-高三尖杉酯碱联合 CAG 方案治疗急性髓系白血病的临床效果 [J]. 白血病·淋巴瘤, 2019, 28(8): 479-484. [Liu L, Huang XL, Wang SB, et al. Clinical efficacy of low-dose decitabine and homoharringtonine combined with CAG regimen in treatment of acute myeloid leukemia[J]. Journal of Leukemia & Lymphoma, 2019, 28(8): 479-484.] DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-9921.2019.08.006.
- 6 吴敏, 马洁娴, 谢彦晖, 等. 地西他滨联合低剂量 CEG 方案与地西他滨联合低剂量 CAG 方案治疗老年高危 MDS 和 MDS 转化的 AML 患者的疗效比较 [J]. 中国实验血液学杂志, 2020, 28(6): 1991-1997. [Wu M, Ma JX, Xie YH, et al. Comparison of the curative efficacy of elderly patients with high-risk MDS and MDS-transformed AML between decitabine combined with Low-Dose CEG regimen and decitabine combined with low-dose CAG regimen[J]. Journal of Experimental Hematology, 2020, 28(6): 1991-1997.] DOI: 10.19746/j.cnki.issn1009-2137.2020.06.032.
- 7 陈冬, 陆滢, 裴仁治, 等. 地西他滨联合低剂量阿糖胞苷治疗老年复发/难治性急性髓系白血病患者的疗效、预后及安全性分析 [J]. 中国实验血液学杂志, 2019, 27(2): 390-395. [Chen D, Lu Y, Pei RZ, et al. Efficacy, prognosis and safety of decitabine combined with low-dose cytarabine in the treatment of elderly patients with relapsed/refractory acute myeloid leukemia[J]. Journal of Experimental Hematology, 2019, 27(2): 390-395.] DOI: 10.19746/j.cnki.issn1009-2137.2019.02.013.
- 8 曾伟, 高辰玮, 孙毅, 等. 曲美他嗪联合阿托伐他汀对老年不稳定心绞痛患者血清指标及超声参数的影响 [J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2024, 26(11): 1262-1266. [Zeng W, Gao CW, Sun Y, et al. Impact of trimetazidine combined with atorvastatin on serum indicators and ultrasound parameters in elderly patients

- with unstable angina pectoris[J]. Chinese Journal of Geriatric Heart, Brain and Vessel Diseases, 2024, 26(11): 1262–1266.] DOI: [10.3969/j.issn.1009-0126.2024.11.003](https://doi.org/10.3969/j.issn.1009-0126.2024.11.003).
- 9 余海彬, 贺新, 张豪杰, 等. 曲美他嗪预处理对大鼠心肌缺血再灌注损伤时自杀相关因子/FasL 途径的影响 [J]. 中华实验外科杂志, 2020, 37(10): 1874–1876. [Yu HB, He X, Zhang HJ, et al. Effect of trimetazidine preconditioning on factor associated suicide/FasL pathway during myocardial ischemia-reperfusion injury in rats[J]. Chinese Journal of Experimental Surgery, 2020, 37(10): 1874–1876.] DOI: [10.3760/cma.j.cn421213-20190927-01079](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn421213-20190927-01079).
- 10 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 (2023 年版) [J]. 中华血液学杂志, 2023, 44(9): 705–712. [Leukemia & Lymphoma Group, Chinese Society of Hematology, Chinese Medical Association. Chinese guidelines for diagnosis and treatment of adult acute myeloid leukemia (not APL)(2023)[J]. Chinese Journal of Hematology, 2023, 44(9): 705–712.] DOI: [10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2023.09.001](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2023.09.001).
- 11 杨锦旺, 杨爱平. 社区获得性肺炎患者 CURB-65 评分与 CRP、PCT 及血沉的关系 [J]. 湖南师范大学学报 (医学版), 2020, 17(6): 177–180. [Yang JW, Yang AP. The relationship between CURB-65 score and CRP, PCT and ESR in patients with community acquired pneumonia[J]. Journal of Hunan Normal University (Medical Science), 2020, 17(6): 177–180.] DOI: [10.3969/j.issn.1673-016X.2020.06.054](https://doi.org/10.3969/j.issn.1673-016X.2020.06.054).
- 12 中国中西医结合学会血液学专业委员会. 老年急性髓系白血病 (非急性早幼粒细胞白血病) 中西医结合诊疗专家共识 [J]. 中国中西医结合杂志, 2019, 39(4): 405–411. [Hematology Committee of Chinese Association of Integrative Medicine. Consensus on diagnosis and treatment of elderly acute myeloid leukemia with integrative medicine[J]. Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine, 2019, 39(4): 405–411.] DOI: [10.7661/j.cjim.20190318.167](https://doi.org/10.7661/j.cjim.20190318.167).
- 13 中华医学会, 中华医学会临床药学会, 中华医学会杂志社, 等. 成人社区获得性肺炎基层合理用药指南 [J]. 中华全科医师杂志, 2020, 19(9): 783–791. [Chinese Medical Association, Clinical Pharmacy Branch of Chinese Medical Association, Journal of Chinese Medical Association, et al. Guidelines for rational drug use in community-acquired pneumonia in adults[J]. Chinese Journal of General Practitioners, 2020, 19(9): 783–791.] DOI: [10.3760/cma.j.cn114798-20200520-00600](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn114798-20200520-00600).
- 14 林妙然, 姜小鹰, 胡荣. 急性白血病患者报告临床结局量表的编制及信效度检验 [J]. 中华护理杂志, 2019, 54(3): 350–355. [Lin MR, Jiang XY, Hu R. Development and validation of the patient-reported outcomes instrument for acute leukemia[J]. Chinese Journal of Nursing, 2019, 54(3): 350–355.] DOI: [10.3761/j.issn.0254-1769.2019.03.005](https://doi.org/10.3761/j.issn.0254-1769.2019.03.005).
- 15 朱文艳, 王志清, 张艳, 等. 老年急性髓系白血病患者化疗后肺部感染影响因素分析 [J]. 重庆医学, 2022, 51(21): 3714–3720. [Zhu WY, Wang ZQ, Zhang Y, et al. Analysis on influencing factors of lung infection after chemotherapy in elderly patients with acute myeloid leukemia[J]. Chongqing Medicine, 2022, 51(21): 3714–3720.] DOI: [10.3969/j.issn.1671-8348.2022.21.023](https://doi.org/10.3969/j.issn.1671-8348.2022.21.023).
- 16 杨哈春, 成斐, 黄娟娟. 地西他滨联合低剂量 CAG 方案化疗对老年急性髓系白血病的疗效与预后分析 [J]. 中国药物应用与监测, 2022, 19(4): 222–225. [Yang HC, Cheng F, Huang JJ, et al. Analysis of curative effect and prognosis of decitabine combined with low-dose CAG chemotherapy in elderly patients with acute myeloid leukemia[J]. Chinese Journal of Drug Application and Monitoring, 2022, 19(4): 222–225.] DOI: [10.3969/j.issn.1672-8157.2022.04.004](https://doi.org/10.3969/j.issn.1672-8157.2022.04.004).
- 17 柴俊兵, 吕钢, 刘华, 等. 盐酸曲美他嗪联合抗生素治疗心力衰竭合并肺部感染对患者细胞因子的影响 [J]. 中国临床医生杂志, 2021, 49(12): 1420–1422. [Chai JB, Lyu G, Liu H, et al. The effect of citalopram hydrochloride combined with antibiotics on cytokines in patients with heart failure complicated with pulmonary infection[J]. Chinese Journal for Clinicians, 2021, 49(12): 1420–1422.] DOI: [10.3969/j.issn.2095-8552.2021.12.011](https://doi.org/10.3969/j.issn.2095-8552.2021.12.011).
- 18 梁艳, 杨爱莹, 刘敏, 等. M2 型急性髓系白血病患者骨髓中 MMSA-8、MMSA-1 表达及临床意义 [J]. 中国实验血液学杂志, 2022, 30(4): 1018–1021. [Liang Y, Yang AY, Liu M, et al. Expression and clinical significance of MMSA-8 and MMSA-1 in bone marrow of patients with M2 acute myeloid leukemia[J]. Journal of Experimental Hematology, 2022, 30(4): 1018–1021.] DOI: [10.19746/j.cnki.issn1009-2137.2022.04.007](https://doi.org/10.19746/j.cnki.issn1009-2137.2022.04.007).
- 19 何俊丽, 黄晓光, 王漾漾, 等. 曲美他嗪通过 cGAS-STING 通路对肺炎链球菌肺炎大鼠免疫功能的影响 [J]. 中国免疫学杂志, 2024, 40(11): 2290–2295. [He JL, Huang XG, Wang YY, et al. Effect of trimetazidine on immune function in rats with streptococcus pneumoniae pneumonia through cGAS-STING pathway[J]. Chinese Journal of Immunology, 2024, 40(11): 2290–2295.] DOI: [10.3969/j.issn.1000-484X.2024.11.009](https://doi.org/10.3969/j.issn.1000-484X.2024.11.009).
- 20 Ou E, Xu C, Jia Q, et al. Synthesis and *in vivo* evaluation of triphenylphosphonium conjugated trimetazidine with enhanced cardioprotection and ability to restore mitochondrial function[J]. Chem Biodivers, 2022, 19(8): e202200445. DOI: [10.1002/cbdiv.202200445](https://doi.org/10.1002/cbdiv.202200445).
- 21 张丽仪, 何继祥, 方雨晴, 等. 曲美他嗪联合小剂量 CAG 方案对老年 AML 患者疗效及 HBDH、LDH 和 p53 蛋白水平的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2020, 40(3): 519–522. [Zhang LY, He JX, Fang YQ, et al. The efficacy of trimetazidine combined with a low-dose CAG regimen on elderly AML patients and its effects on HBDH, LDH, and p53 protein levels[J]. Chinese Journal of Gerontology, 2020, 40(3): 519–522.] DOI: [10.3969/j.issn.1005-9202.2020.03.022](https://doi.org/10.3969/j.issn.1005-9202.2020.03.022).
- 22 Gao L, Zhang Y, Wang S, et al. Effect of rhG-CSF combined with decitabine prophylaxis on relapse of patients with high-risk MRD-negative AML after HSCT: an open-label, multicenter, randomized controlled trial[J]. J Clin Oncol, 2020, 38(36): 4249–4259. DOI: [10.1200/JCO.19.03277](https://doi.org/10.1200/JCO.19.03277).

收稿日期: 2025 年 06 月 06 日 修回日期: 2025 年 08 月 05 日
本文编辑: 马琳璐 李 阳