

沙利度胺联合CAG方案治疗老年急性髓系白血病患者有效性与安全性的Meta分析^Δ

李晓靖*, 胡琦, 陆嘉惠, 刘敏, 邓剑青, 江雯雯, 鲍计章[#](上海中医药大学附属市中医医院血液病科, 上海200040)

中图分类号 R979.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2024)09-1139-06
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2024.09.20



摘要 目的 系统评价沙利度胺联合阿克拉霉素、粒细胞集落刺激因子与阿糖胞苷(CAG)方案治疗老年急性髓系白血病(AML)患者的疗效与安全性。方法 检索中国知网、万方数据、维普网、Sino Med、PubMed、Embase、the Cochrane Library、Web of Science, 检索时限为数据库建库至2023年8月27日。收集沙利度胺联合CAG方案(试验组)对比CAG方案(对照组)治疗老年AML患者的临床随机对照试验,对纳入的研究采用RevMan 5.3软件进行Meta分析。结果 最终纳入7项临床随机对照试验,共计601例患者,其中试验组307例、对照组294例。Meta分析结果显示,试验组在提升总有效率 $[Z=4.75, P<0.000\ 01, OR=2.80, 95\%CI(1.83, 4.28)]$ 、完全缓解率 $[Z=2.82, P=0.005, OR=1.61, 95\%CI(1.16, 2.25)]$ 、改善血小板计数 $[Z=2.70, P=0.007, MD=64.02, 95\%CI(17.53, 110.51)]$ 、血管内皮生长因子水平 $[Z=13.63, P<0.000\ 01, MD=-65.17, 95\%CI(-74.54, -55.80)]$ 、血管内皮生长因子受体水平 $[Z=12.03, P<0.000\ 01, MD=-499.01, 95\%CI(-580.31, -417.71)]$ 、碱性成纤维细胞生长因子水平 $[Z=4.17, P<0.000\ 1, MD=-0.23, 95\%CI(-0.35, -0.12)]$ 等方面均显著优于对照组,不良反应发生率 $[Z=0.99, P=0.32, OR=0.52, 95\%CI(0.14, 1.89)]$ 以及恶心呕吐 $[Z=1.06, P=0.29, OR=0.66, 95\%CI(0.30, 1.43)]$ 、便秘或腹泻 $[Z=0.92, P=0.36, OR=0.65, 95\%CI(0.26, 1.63)]$ 、嗜睡 $[Z=1.38, P=0.17, OR=0.57, 95\%CI(0.26, 1.27)]$ 、骨髓抑制 $[Z=0.88, P=0.38, OR=0.68, 95\%CI(0.28, 1.62)]$ 的发生率与对照组比较,差异均无统计学意义。结论 沙利度胺联合CAG方案治疗老年AML患者能显著增加疗效,且安全性较好。**关键词** 沙利度胺;阿克拉霉素;粒细胞集落刺激因子;阿糖胞苷;急性髓系白血病;老年患者;Meta分析

Meta-analysis on efficacy and safety of thalidomide combined with CAG regimen in the treatment of elderly patients with acute myeloid leukemia

LI Xiaojing, HU Qi, LU Jiahui, LIU Min, DENG Jianqing, JIANG Wenwen, BAO Jizhang (Dept. of Hematology, Shanghai Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200040, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To systematically evaluate the efficacy and safety of thalidomide combined with aclacinomycin, granulocyte colony-stimulating factor and cytarabine (CAG) regimen in the treatment of elderly patients with acute myeloid leukemia (AML). **METHODS** CNKI, Wanfang data, VIP, Sino Med, PubMed, Embase, the Cochrane Library and Web of Science were searched comprehensively from the inception to Aug. 27th, 2023. Randomized controlled trials (RCTs) about thalidomide combined with CAG regimen (trial group) versus CAG regimen (control group) in the treatment of elderly AML patients were collected, and RevMan 5.3 software was used for meta-analysis of included studies. **RESULTS** Finally, 7 RCTs were included, with a total of 601 patients, including 307 patients in the trial group and 294 patients in the control group. Meta-analysis results showed that the trial group was superior to the control group in enhancing the overall response rate $[Z=4.75, P<0.000\ 01, OR=2.80, 95\%CI(1.83, 4.28)]$, complete remission rate $[Z=2.82, P=0.005, OR=1.61, 95\%CI(1.16, 2.25)]$, and improving platelet count $[Z=2.70, P=0.007, MD=64.02, 95\%CI(17.53, 110.51)]$, vascular endothelial growth factor $[Z=13.63, P<0.000\ 01, MD=-65.17, 95\%CI(-74.54, -55.80)]$, vascular endothelial growth factor receptor $[Z=12.03, P<0.000\ 01, MD=-499.01, 95\%CI(-580.31, -417.71)]$ and basic fibroblast growth factor $[Z=4.17, P<0.000\ 1, MD=-0.23, 95\%CI(-0.35, -0.12)]$. And there was no statistical difference between the trial group and the control

Δ 基金项目 国家自然科学基金项目(No.81774258);上海市科技计划项目(No.23Y11921300, No.22Y11921100);上海市中医医院中医药传承人才培育项目(No.WLJH2021ZY-MZY033);上海市中医医院中医药科技发展项目(No.WL-XJRY-2021004K);中国民族医药学会科研项目(No.2020ZY366-440401)

* 第一作者 住院医师,博士。研究方向:中西医结合防治血液病的临床与基础。E-mail:2536414669@qq.com

通信作者 副主任医师,副教授,硕士生导师,博士。研究方向:中西医结合防治血液病的临床与基础。E-mail:xyzsbjz@126.com

group in the incidence of adverse drug reaction [$Z=0.99, P=0.32, OR=0.52, 95\%CI(0.14, 1.89)$], nausea and vomiting [$Z=1.06, P=0.29, OR=0.66, 95\%CI(0.30, 1.43)$], constipation or diarrhea [$Z=0.92, P=0.36, OR=0.65, 95\%CI(0.26, 1.63)$], drowsiness [$Z=1.38, P=0.17, OR=0.57, 95\%CI(0.26, 1.27)$] or myelosuppression [$Z=0.88, P=0.38, OR=0.68, 95\%CI(0.28, 1.62)$]. **CONCLUSIONS** The combination of thalidomide and CAG regimen in the treatment of elderly AML patients can significantly improve clinical efficacy and has high safety.

KEYWORDS thalidomide; aclacinomycin; granulocyte colony-stimulating factor; cytarabine; acute myeloid leukemia; elderly patients; meta-analysis

急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)是一类具有高度异质性的血液系统恶性克隆性疾病,以血细胞生成异常、髓外多种器官组织发生浸润等为关键临床特点^[1]。AML多发于老年人,2019年该病发生的中位年龄约为69岁,其中年龄 ≥ 75 岁的患者占比近1/3^[2]。目前,阿克拉霉素、粒细胞集落刺激因子与阿糖胞苷(aclacinomycin/granulocyte colony-stimulating factor/cytarabine, CAG)方案为老年人AML的主要化疗方案^[3]。接受该方案治疗的患者可以取得一定的疗效,然而由于老年AML患者免疫功能较差,细胞遗传学、基因学变化的风险性高,且并发症较多、身体素质差、耐受性差、不良反应较多^[4]。沙利度胺作为免疫调节剂用于AML患者的疗效显著,其可通过降低内皮细胞、成纤维细胞生长因子以及调节多种免疫细胞、相关细胞因子来发挥协同刺激作用^[5-6]。研究发现,沙利度胺联合CAG方案治疗老年人AML可显著改善患者临床症状,并且不良反应少,安全性较高^[7-8]。但相关研究数量较少,临床证据比较分散。因此,本研究通过Meta分析的方法,系统评价了沙利度胺联合CAG方案治疗老年AML患者疗效与安全性,为临床治疗提供循证医学依据及用药指导。

1 资料与方法

1.1 文献来源与检索策略

计算机检索中国知网、万方数据、维普网、Sino Med、PubMed、Embase、the Cochrane Library、Web of Science。中文检索词包括“沙利度胺”“CAG”“阿糖胞苷”“阿克拉霉素”“粒细胞集落刺激因子”“急性髓系白血病”;英文检索词包括“thalidomide”“CAG”“acute myeloid leukemia”“AML”。利用主题词与自由词相结合的方式检索,检索时限自各数据库建库至2023年8月27日。

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准

(1)研究对象:纳入患者均符合WHO(2016)髓系肿瘤和急性白血病分类修订中关于AML的诊断标准^[9],年龄 ≥ 60 岁;(2)文献类型:临床随机对照试验(randomized controlled trial, RCT),语种为英文和中文;(3)干预措施:试验组患者采用沙利度胺联合CAG方案治疗,对照组患者采用CAG方案治疗;(4)结局指标:疗效指

标包括总有效率、完全缓解率、血小板计数、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)水平、血管内皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)水平、碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)水平,安全性指标包括不良反应发生率。

1.2.2 排除标准

本研究的排除标准包括:(1)综述类文献;(2)内容重复的文献;(3)临床个案报道;(4)研究数据不完整或不可获取原文的文献。

1.3 资料提取与质量评价

由2名评审人员独立进行文献筛选、质量评价和数据提取的工作,若产生分歧,可与第3名研究者讨论解决。提取资料主要包括研究者姓名、发表时间、患者性别与年龄、样本量、干预措施、疗程、结局指标。

根据Cochrane协作网系统评价员手册5.1.0的风险偏倚评估量表对纳入的文献进行方法学质量评价^[10]。评价内容主要为:(1)随机分组方法;(2)分组隐藏;(3)研究对象及研究者盲法;(4)结果测量盲法;(5)结果数据的完整性;(6)选择性报告;(7)其他偏倚来源。

1.4 统计学方法

应用RevMan 5.3软件进行Meta分析。其中计数资料以比值比(odds ratio, OR)或危险比(risk ratio, RR)表示,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,各效应量均以95%可信区间(confidence interval, CI)表示。研究结果通过 χ^2 检验,若各研究间无统计学异质性($P > 0.1, I^2 \leq 50\%$),则以固定效应模型分析,若存在统计学异质性,则以随机效应模型分析。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 纳入文献检索结果

依据上述检索策略,共检索得到相关文献71篇,根据纳入和排除标准并通过逐级剔除,最终纳入7项RCT^[11-17]。文献筛选流程图见图1。

2.2 纳入研究基本特征

本次所纳入的RCT共有7个^[11-17],总计患者601例,其中试验组307例、对照组294例。纳入研究的试验组、对照组均有具体的治疗措施、疗程等信息。纳入研究基本特征见表1。

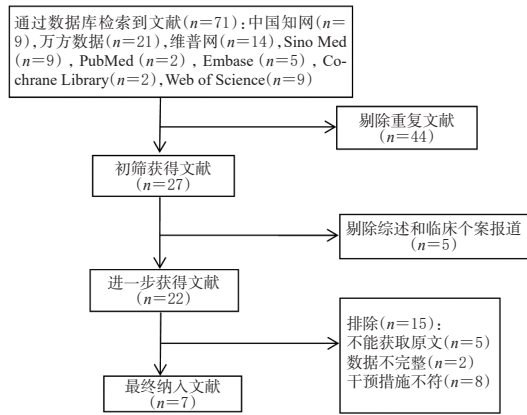


图1 文献筛选流程

2.3 纳入文献质量评价

本研究中有2篇未采用随机分组方法^[11,15],判定为高风险;5篇采用随机分组,其中2篇提及应用随机数字表法^[14,17],判定为低风险,其余为风险情况不确定^[12-13,16]。所有研究均未说明分配方案隐藏以及盲法使用情况,判定为风险情况不确定。所有研究结果资料均具有完整性,选择性报告均未见偏倚情况,判定为低风险。并且均未见其他偏倚情况,判定为低风险。纳入文献质量评价结果见图2、图3。

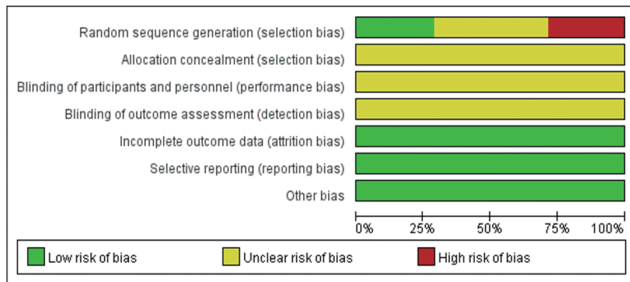


图2 偏倚风险评价图

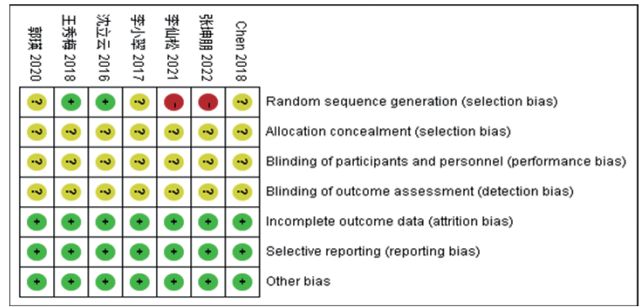


图3 偏倚风险评价总结

2.4 Meta分析结果

2.4.1 总有效率

总有效率共纳入6项研究^[11-15,17],异质性检验显示, $\chi^2=4.15, P=0.53, I^2=0$,各研究间存在同质性,故应用固定效应模型。Meta分析结果显示, $Z=4.75, P<0.000\ 01, OR=2.80, 95\%CI(1.83, 4.28)$,表明试验组患者的总有效率显著高于对照组,见图4。

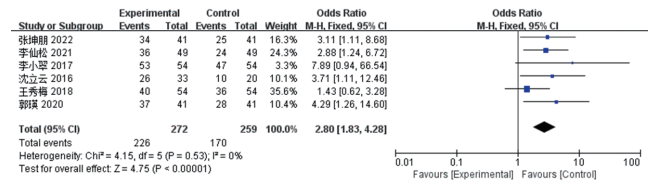


图4 总有效率的Meta分析森林图

2.4.2 完全缓解率

完全缓解率共纳入7项研究^[11-17],异质性检验显示, $\chi^2=7.36, P=0.29, I^2=18\%$,各研究间存在同质性,故应用固定效应模型。Meta分析结果显示, $Z=2.82, P=0.005, OR=1.61, 95\%CI(1.16, 2.25)$,表明试验组患者的完全缓解率显著高于对照组,见图5。

表1 纳入研究基本特征

第一作者及发表年份	例数 (试验组/对照组)	性别(男性/女性)/例		年龄($\bar{x}\pm s$)/岁		干预措施		疗程	结局指标
		试验组	对照组	试验组	对照组	试验组	对照组		
李仙松2021 ^[11]	49/49	26/23	25/24	72.45±3.12	71.69±3.08	CAG方案(同对照组)联合沙利度胺,100 mg, qd, po	CAG方案[ACLA 10 mg/(m ² ·d), d1-4, ivgtt; G-CSF 200 μg/(m ² ·d), d1-14, iv; Ara-C 10 mg/m ² , d1-14, q12 h, iv]	2个月	①②③④⑤⑥
李小翠2017 ^[12]	54/54	29/25	28/26	72±12.6	71±12.2	CAG方案(同对照组)联合沙利度胺,100 mg, qd, po	CAG方案[ACLA 10 mg, d1, d3, d5, d7, qod, ivgtt; G-CSF 300 μg, d1-14, qd, iv; Ara-C(10~15) mg/m ² , d1-14, q12 h, ih]	2周	①②⑦
郭璞2020 ^[13]	41/41	23/18	26/15	70.2±4.7	70.4±4.9	CAG方案(同对照组)联合沙利度胺,50 mg, bid, po	CAG方案[ACLA 14 mg/(m ² ·d), d1-4, ivgtt; G-CSF 200 μg/(m ² ·d), d1-14, ih; Ara-C 10 mg/m ² , d1-14, q12 h, ih]	1个月	①②③⑦
沈立云2016 ^[14]	33/20	16/17	10/10	67.57±3.60	67.33±3.40	CAG方案(同对照组)联合沙利度胺,100 mg, qd, po	CAG方案[ACLA 10 mg/(m ² ·d), d1-8, ivgtt; G-CSF 200 μg/(m ² ·d), d0-14, ih; Ara-C 10 mg/m ² , d1-14, q12 h, ih]	2周	②
张坤朋2022 ^[15]	41/41	22/19	21/20	68.53±2.54	68.98±2.69	CAG方案(同对照组)联合沙利度胺,100 mg, qd, po	CAG方案[ACLA 10 mg/(m ² ·d), d1-8, ivgtt; G-CSF 200 μg/(m ² ·d), d1-14, ih; Ara-C 10 mg/m ² , d1-14, q12 h, ih]	1个月	①②④⑤⑥⑦
Chen 2018 ^[16]	35/35	18/17	23/12	中位年龄71 范围(60~81)	中位年龄71 范围(60~81)	CAG方案(同对照组)联合沙利度胺,100 mg, qd, po	CAG方案[ACLA 10 mg/(m ² ·d), d1-4, ivgtt; G-CSF 200 μg/(m ² ·d), d1-14, ih; Ara-C 10 mg/m ² , d1-14, q12 h, ih]	1个月	①②
王秀梅2018 ^[17]	54/54	28/26	29/25	67.4±7.1	68.1±6.4	CAG方案(同对照组)联合沙利度胺,100 mg, qd, po	CAG方案[ACLA 10 mg/(m ² ·d), d1-8, ivgtt; G-CSF 200 μg/(m ² ·d), d1-14, ih; Ara-C 10 mg/m ² , d1-14, q12 h, ih]	2周	①②⑦

①:总有效率;②:完全缓解率;③:血小板计数;④:VEGF水平;⑤:VEGFR水平;⑥:BFGF水平;⑦:不良反应发生率;ACLA:阿克拉霉素(aclacinomycin);G-CSF:粒细胞集落刺激因子(granulocyte colony-stimulating factor);Ara-C:阿糖胞苷(cytarabine);po口服(peros);ivgtt:静脉滴注(intravenously guttae);iv:静脉推注(intravenous injection);ih:皮下注射(hypodermic injection)。

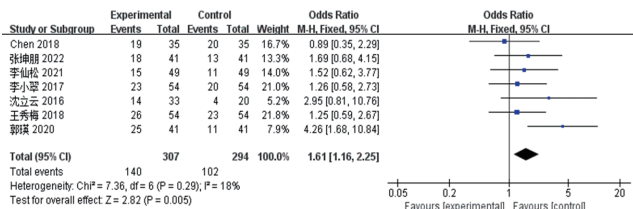


图5 完全缓解率的Meta分析森林图

2.4.3 实验室检测指标

(1)血小板计数。血小板计数共纳入2项研究^[11,13], 异质性检验显示, $\chi^2=352.68, P<0.000\ 01, I^2=100%$, 各研究间存在异质性, 故应用随机效应模型。Meta分析结果显示, $Z=2.70, P=0.007, MD=64.02, 95\%CI(17.53, 110.51)$, 表明试验组患者的血小板计数显著高于对照组, 见图6。

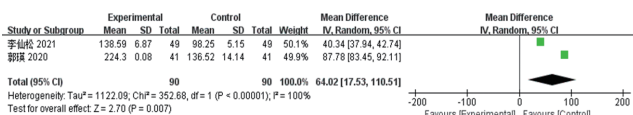


图6 血小板计数的Meta分析森林图

(2)VEGF水平。VEGF水平共纳入2项研究^[11,15], 异质性检验显示, $\chi^2=0.65, P=0.42, I^2=0$, 各研究间存在同质性, 故应用固定效应模型。Meta分析结果显示, $Z=13.63, P<0.000\ 01, MD=-65.17, 95\%CI(-74.54, -55.80)$, 表明试验组患者的VEGF水平显著低于对照组, 见图7。

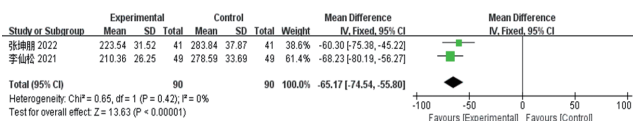


图7 VEGF水平的Meta分析森林图

(3)VEGFR水平。VEGFR水平共纳入2项研究^[11,15], 异质性检验显示, $\chi^2=3.79, P=0.05, I^2=74%$, 各研究间存在异质性, 故应用随机效应模型。Meta分析结果显示, $Z=12.03, P<0.000\ 01, MD=-499.01, 95\%CI(-580.31, -417.71)$, 表明试验组患者的VEGFR水平显著低于对照组, 见图8。

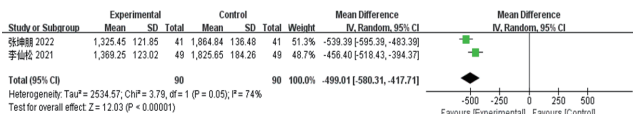


图8 VEGFR水平的Meta分析森林图

(4)BFGF水平。BFGF水平共纳入2项研究^[11,15], 异质性检验显示, $\chi^2=0.01, P=0.93, I^2=0$, 各研究间存在同质性, 故应用固定效应模型。Meta分析结果显示, $Z=4.17, P<0.000\ 1, MD=-0.23, 95\%CI(-0.35, -0.12)$, 表明试验组患者的BFGF水平显著低于对照组, 见图9。

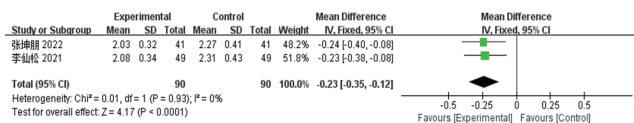


图9 BFGF水平的Meta分析森林图

2.4.4 不良反应发生率

不良反应发生率共纳入4项研究^[12-13,15,17], 异质性检验显示, $\chi^2=15.81, P=0.001, I^2=81%$, 各研究间存在异质性, 故应用随机效应模型。Meta分析结果显示, $Z=0.99, P=0.32, OR=0.52, 95\%CI(0.14, 1.89)$, 表明试验组与对照组患者的不良反应发生率比较差异无统计学意义, 见图10。

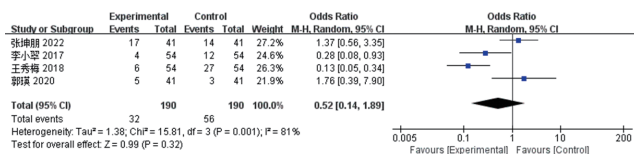


图10 不良反应发生率的Meta分析森林图

两组患者出现的不良反应主要为恶心呕吐、便秘或腹泻、嗜睡及骨髓抑制等, 故对此分别进行分析。异质性检验提示恶心呕吐发生率 ($\chi^2=9.99, P=0.08, I^2=50%$) 研究存在异质性, 需使用随机效应模型; 便秘或腹泻发生率 ($\chi^2=0.73, P=0.39, I^2=0$)、嗜睡发生率 ($\chi^2=1.34, P=0.25, I^2=25%$) 及骨髓抑制发生率 ($\chi^2=0.08, P=0.78, I^2=0$) 研究均存在同质性, 使用固定效应模型。经过Meta分析表明, 试验组与对照组患者的恶心呕吐发生率 [$Z=1.06, P=0.29, OR=0.66, 95\%CI(0.30, 1.43)$]、便秘或腹泻发生率 [$Z=0.92, P=0.36, OR=0.65, 95\%CI(0.26, 1.63)$]、嗜睡发生率 [$Z=1.38, P=0.17, OR=0.57, 95\%CI(0.26, 1.27)$] 及骨髓抑制发生率 [$Z=0.88, P=0.38, OR=0.68, 95\%CI(0.28, 1.62)$] 比较, 差异均无统计学意义, 见图11~图14。

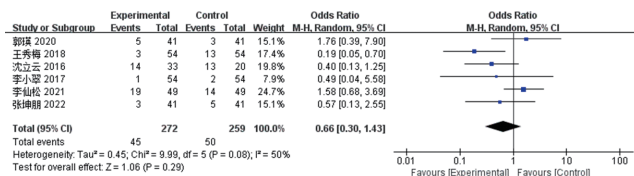


图11 恶心呕吐发生率的Meta分析森林图

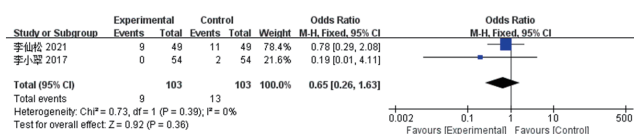


图12 便秘或腹泻发生率的Meta分析森林图

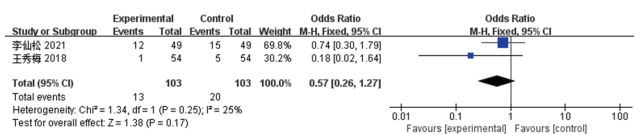


图13 嗜睡发生率的Meta分析森林图

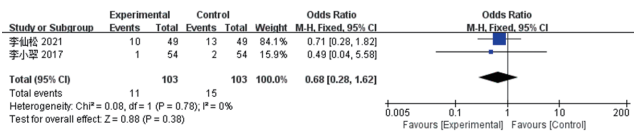


图 14 骨髓抑制发生率的 Meta 分析森林图

3 讨论

AML 是造血干细胞异常增殖的恶性肿瘤,近年来老年人 AML 的发病率呈现逐年增多的态势,老年患者体质差,并发症较多且病死率较高。据统计,2022 年该病的 5 年总生存率约为 21%,仅略高于肺癌、肝癌等高致命性的实体恶性肿瘤(19%)^[18]。AML 的发病机制极为复杂,突变基因与畸变染色体致使患者体内细胞异常增殖、分化以及凋亡为根本病机。研究发现,有 30%~35% 的 AML 患者 *FLT3* 基因发生突变,突变基因异常激活诱发肾素-血管紧张素系统 (renin-angiotensin system, RAS)/促分裂原活化的蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 及磷脂酰肌醇 3 激酶 (phosphoinositide 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B (protein kinase B, AKT) 通路,进而致使细胞异常增殖与分化^[19]。CAG 方案是老年 AML 患者常用的化疗方案之一,其通过作用于肿瘤细胞的转录程序、抑制 mRNA 生成而发挥抗肿瘤作用^[20]。但对于部分老年 AML 患者,CAG 方案的缓解率较低,因此需要更有效的治疗措施。

沙利度胺具有抗血管生成、抑炎、抗肿瘤等特性,多用于血液系统病变、自身免疫性疾病等治疗,能够通过阻断白血病细胞周期,抑制细胞增殖、生长来发挥抗肿瘤的作用,亦可通过调节 T 淋巴细胞、相关细胞因子来发挥抗 AML 的作用^[21]。此外,沙利度胺为血管生成抑制剂,可通过阻止血管生成致使肿瘤细胞丧失养分,抑制肿瘤生长而抗 AML^[22]。研究表明,联合沙利度胺方案治疗 AML 患者能够取得显著的疗效,且安全性较高^[23]。

本研究结果发现,老年 AML 患者经过沙利度胺联合 CAG 方案治疗后总有效率、完全缓解率,包括血小板计数、VEGF 水平、VEGFR 水平、BFGF 水平在内的多种实验室指标的改善情况均显著优于单用 CAG 方案患者,并且未增加不良反应发生率,其主要不良反应如恶心呕吐、便秘或腹泻、嗜睡及骨髓抑制等也未见明显增多。VEGF 能够促进血管内皮生长及血管生成,为肿瘤细胞提供养分支持,诱导肿瘤细胞生长增殖,参与 AML 发展^[24]。BFGF 通过其自身的促分裂与趋化机能促进新生血管形成,进而加快肿瘤细胞的生长、增殖,与 AML 的发生、进展密切相关^[25]。因此沙利度胺联合 CAG 方案治疗老年 AML 患者能够显著增加疗效并且安全性较高。

本项研究存在一定的局限性:(1)有 2 篇文献未采用随机分组方法,而采用随机分组的 5 篇中有 3 篇未提及随机分组生成的方法,同时所有文献均未说明分配方案

隐藏以及盲法使用情况,对研究结果的可靠性具有一定的影响;(2)经分析,血小板计数、VEGFR 水平、不良反应发生率以及恶心呕吐发生率的异质性较高,可能与研究的用药方案剂量、频次、疗程等存在差异有关,可能会影响研究结果的准确性;(3)本研究仅检索了中英文文献,可能会有局限性;(4)由于本研究的对象为老年 AML 患者,符合条件的文献相对较少,研究规模受限;(5)纳入文献数量有限,未进行发表偏倚分析。故本研究所得结论仍需更多高质量、科学严谨的临床研究进一步证实。

参考文献

- [1] MEDINGER M, HEIM D, HALTER J P, et al. Diagnosis and therapy of acute myeloid leukemia[J]. Ther Umsch, 2019, 76(9): 481-486.
- [2] KEIFFER G, PALMISIANO N. Acute myeloid leukemia: update on upfront therapy in elderly patients[J]. Curr Oncol Rep, 2019, 21(8): 71.
- [3] LAI B B, MU Q T, ZHANG Y L, et al. Outcomes of newly diagnosed acute myeloid leukemia with myelodysplasia related changes and elderly acute myeloid leukemia following decitabine therapy in combination with priming regimen[J]. Hematology, 2021, 26(1): 751-757.
- [4] ISIDORI A, LOSCOCCO F, CICIARELLO M, et al. Immunosenescence and immunotherapy in elderly acute myeloid leukemia patients: time for a biology-driven approach[J]. Cancers, 2018, 10(7): 211.
- [5] MOHAMMADI KIAN M, MOHAMMADI S, TAVALLAEI M, et al. Inhibitory effects of arsenic trioxide and thalidomide on angiogenesis and vascular endothelial growth factor expression in leukemia cells[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2018, 19(4): 1127-1134.
- [6] MI R H, CHEN L, WANG X J, et al. A retrospective study on effectiveness of combined recombinant human interferon- α -1b, interleukin-2, and thalidomide for the treatment of acute myeloid leukemia in various disease states [J]. Ann Transl Med, 2022, 10(24): 1382.
- [7] 王慧歌, 罗显锋, 关贝贝. 沙利度胺联合 CAG 方案治疗老年人急性髓系白血病效果观察[J]. 中国实用医刊, 2015, 42(12): 53-54.
WANG H G, LUO X F, GUAN B B. Clinical observation of thalidomide combined with CAG regimen in the treatment of elderly acute myeloid leukemia[J]. Chin J Pract Med, 2015, 42(12): 53-54.
- [8] 王成美, 陈燕, 陈琛. 沙利度胺联合 CAG 方案治疗老年人急性髓系白血病效果观察[J]. 白血病·淋巴瘤, 2014, 23(1): 33-37.
WANG C M, CHEN Y, CHEN C. Clinical observation of elderly patients with acute myelogenous leukemia treated with CAG regimen combined with thalidomide[J]. J Leuk Lymphoma, 2014, 23(1): 33-37.

- [9] ARBER D A, ORAZI A, HASSERJIAN R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia[J]. *Blood*, 2016, 128(3):462-463.
- [10] SHAMSEER L, MOHER D, CLARKE M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation [J]. *BMJ*, 2015, 350:g7647.
- [11] 李仙松, 李丹. 沙利度胺联合CAG方案对急性髓系白血病患者血管内皮生长因子、碱性成纤维细胞生长因子水平及远期生存率的影响[J]. *检验医学与临床*, 2021, 18(21):3144-3147.
LI X S, LI D. Effect of thalidomide combined with CAG regimen on the levels of vascular endothelial growth factor, basic fibroblast growth factor and long-term survival rate in patients with acute myeloid leukemia[J]. *Lab Med Clin*, 2021, 18(21):3144-3147.
- [12] 李小翠. 沙利度胺联合CAG方案对老年人急性髓系白血病患者效果观察[J]. *中国卫生工程学*, 2017, 16(4):514-515, 517.
LI X C. Observation on the effect of thalidomide combined with CAG regimen on elderly patients with acute myeloid leukemia[J]. *Chin J Public Health Eng*, 2017, 16(4):514-515, 517.
- [13] 郭瑛. 沙利度胺联合CAG方案治疗老年急性髓系白血病的临床疗效[J]. *临床合理用药杂志*, 2020, 13(27):8-10.
GUO Y. Clinical efficacy of thalidomide combined with CAG scheme in the treatment of elderly acute myeloid leukemia[J]. *Chin J Clin Ration Drug Use*, 2020, 13(27):8-10.
- [14] 沈立云, 马鸿雁, 杨华. 沙利度胺联合CAG方案治疗老年急性髓系白血病患者分析[J]. *系统医学*, 2016, 1(7):44-46.
SHEN L Y, MA H Y, YANG H. Analysis of the treatment of elderly patients with acute myeloid leukemia of thalidomide combined with CAG regimen[J]. *Syst Med*, 2016, 1(7):44-46.
- [15] 张坤朋. 沙利度胺联合阿克拉霉素、阿糖胞苷及粒细胞集落刺激因子治疗老年急性髓系白血病的疗效分析[J]. *实用中西医结合临床*, 2022, 22(6):70-72.
ZHANG K P. Clinical analysis of thalidomide combined with aclacinomycin, cytarabine and granulocyte colony stimulating factor in the treatment of elderly acute myeloid leukemia[J]. *Pract Clin J Integr Tradit Chin West Med*, 2022, 22(6):70-72.
- [16] CHEN C, YANG J, XU W. Thalidomide in combination with chemotherapy in treating elderly patients with acute myeloid leukemia[J]. *Oncol Res Treat*, 2018, 41(7/8):461-465.
- [17] 王秀梅, 王淋. 沙利度胺与CAG方案治疗老年急性髓系白血病的疗效研究[J]. *湖南中医药大学学报*, 2018, 38(增刊1):598-599.
WANG X M, WANG L. Study on the efficacy of thalidomide and CAG regimen in the treatment of elderly acute myeloid leukemia [J]. *J Hunan Uni Tradit Chin Med*, 2018, 38(Suppl.1):598-599.
- [18] STUBBINS R J, STAMENKOVIC M, ROY C, et al. Incidence and socioeconomic factors in older adults with acute myeloid leukaemia: real-world outcomes from a population-based cohort[J]. *Eur J Haematol*, 2022, 108(5):437-445.
- [19] PAPAEMMANUIL E, GERSTUNG M, BULLINGER L, et al. Genomic classification and prognosis in acute myeloid leukemia[J]. *N Engl J Med*, 2016, 374(23):2209-2221.
- [20] LIU L M, ZHANG Y M, JIN Z M, et al. Increasing the dose of aclarubicin in low-dose cytarabine and aclarubicin in combination with granulocyte colony-stimulating factor (CAG regimen) can safely and effectively treat relapsed or refractory acute myeloid leukemia[J]. *Int J Hematol*, 2014, 99(5):603-608.
- [21] PICCOLOMO A, SCHIFONE C P, STRAFELLA V, et al. Immunomodulatory drugs in acute myeloid leukemia treatment[J]. *Cancers*, 2020, 12(9):2528.
- [22] SALEMI M, MOHAMMADI S, GHAVAMZADEH A, et al. Anti-vascular endothelial growth factor targeting by curcumin and thalidomide in acute myeloid leukemia cells [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2017, 18(11):3055-3061.
- [23] MI R H, CHEN L, YANG H P, et al. Combined use of interferon alpha-1b, interleukin-2, and thalidomide to reverse the AML1-ETO fusion gene in acute myeloid leukemia[J]. *Ann Hematol*, 2021, 100(10):2593-2601.
- [24] NEMATOLLAHI P, BARADARAN A, KASAEI KOOPAEI Z, et al. Angiogenesis and minimal residual disease in patients with acute myeloid leukemia[J]. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res*, 2020, 14(2):93-98.
- [25] SONG M Z, MAO Y M, WU J, et al. Increased circulating basic fibroblast growth factor levels in acute myeloid leukemia: a meta-analysis[J]. *Hematology*, 2020, 25(1):186-193.

(收稿日期:2023-10-20 修回日期:2024-03-13)

(编辑:刘明伟)