

维奈托克联合阿扎胞苷治疗高危型骨髓增生异常综合征的临床分析*

黄天骄 刘松涛 曾庆兰 周虹 王雪梅 尤春叶 安博 蒋博文 郭珩**

齐齐哈尔医学院附属第二医院, 齐齐哈尔 161000

[摘要] 目的 探究维奈托克联合阿扎胞苷治疗高危型骨髓增生异常综合征的疗效及安全性。**方法** 选取齐齐哈尔医学院附属第二医院 2019 年 6 月—2022 年 6 月收治的 56 例高危型骨髓增生异常综合征患者作为研究对象, 采用简单随机抽样法将患者分为对照组 (30 例) 和研究组 (26 例)。对照组采用阿扎胞苷化疗, 研究组在对照组治疗基础上加用维奈托克治疗。比较两组疗效、不良反应及血清乳酸脱氢酶、 β_2 微球蛋白、叶酸的水平。**结果** 研究组疗效总有效率高于对照组 ($P < 0.05$), 两组不良反应的总发生率比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 治疗后研究组血清乳酸脱氢酶、 β_2 微球蛋白、叶酸水平均低于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 维奈托克联合阿扎胞苷化疗方案可提高高危型骨髓增生异常综合征的治疗效果, 且安全可靠。

[关键词] 高危型骨髓增生异常综合征; 维奈托克; 阿扎胞苷

doi: 10.3969/j.issn.1674-7593.2024.02.010

Clinical Analysis of Venetoclax Combined with Azacitidine in High-risk Myelodysplastic Syndrome

Huang Tianjiao, Liu Songtao, Zeng Qinglan, Zhou Hong, Wang Xuemei, You Chunye, An Bo, Jiang Bowen, Guo Heng**

Department of Hematology, the Second Affiliated Hospital of Qiqihar Medical University, Qiqihar 161000

** Corresponding author: Guo Heng, email: 1272469103@qq.com

[Abstract] **Objective** To investigate the efficacy and safety of Venetoclax combined with Azacitidine in the treatment of high-risk myelodysplastic syndrome. **Methods** A total of 56 patients with high-risk myelodysplastic syndrome were enrolled from June 2019 to June 2022 in the Second Affiliated Hospital of Qiqihar Medical University. The patients were divided into a control group ($n=30$) and a study group ($n=26$) by simple random sampling. The control group received Azacitidine chemotherapy. The study group received Venetoclax combined with Azacitidine chemotherapy. The efficacy, adverse reactions, lactate dehydrogenase, β_2 microglobulin, and folic acid were compared between the two groups. **Results** The overall response rate in the study group was higher than that in the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the total incidence of adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$). After treatment, the serum levels of lactate dehydrogenase, β_2 microglobulin and folic acid in the study group were all lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Venetoclax combined with Azacitidine can improve the therapeutic effect and safety on high-risk myelodysplastic syndrome.

[Key words] High-risk myelodysplastic syndrome; Venetoclax; Azacitidine

骨髓增生异常综合征是一组高异质性髓系克隆性疾病, 其特点是髓系细胞发育异常, 表现为血细胞减少, 有转化为急性髓系白血病的风险, 特别是高危型骨髓增生异常综合征, 转化风险高。对于骨髓增生异常综合征的治疗, 临床上通常采用去甲基

化药物阿扎胞苷及异基因造血干细胞移植等方案治疗, 但治疗效果有限。维奈托克是 B 淋巴细胞瘤 (B-cell lymphoma, BCL)-2 因子抑制剂, 随着其对老年急性髓系白血病及复发难治性急性髓系白血病治疗效果的肯定, 有望成为治疗高危型骨髓增

* 黑龙江省卫生健康科研项目 (20230303040446); 齐齐哈尔市科技计划创新激励项目 (CSFGG-2022148)

** 通讯作者: 郭珩, 电子邮箱 1272469103@qq.com

生异常综合征的新突破点。本研究旨在通过临床研究探究维奈托克联合阿扎胞苷对高危型骨髓增生异常综合征的疗效及安全性, 具体结果如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取2019年6月—2022年6月齐齐哈尔医学院附属第二医院收治的56例高危型骨髓增生异常综合征患者作为研究对象。纳入标准: ①经血常规、骨髓细胞学、免疫表型、染色体等检查, 符合《骨髓增生异常综合征中国诊断与治疗指南》(2019版)中骨髓增生异常综合征的诊断标准^[1]; ②基于国际预后评分系统, 评分 ≥ 2.5 分的高危型患者。排除标准: ①合并感染与出血者; ②合并重要脏器功能异常者; ③合并精神病者; ④药物过敏者。采用简单随机抽样法将患者分为两组: 研究组26例, 男12例, 女14例, 平均年龄(61.30 \pm 8.02)岁, 平均体表面积(17.61 \pm 1.50) m²; 对照组30例, 男16例, 女14例, 平均年龄(63.63 \pm 7.34)岁, 平均体表面积(17.67 \pm 1.51) m²。两组年龄、性别和体表面积比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性。患者均自愿签署知情同意书, 本研究经医学伦理委员会批准。

1.2 方法

对照组给予阿扎胞苷(江苏正大天晴药业集团股份有限公司, 生产批号221026129)皮下注射, 每天75 mg/m², 共7 d。在采用阿扎胞苷治疗的基础上, 研究组加用维奈托克(爱尔兰 AbbVie Ireland NL B. V. 生产批号1165991)口服, 每次100 mg, 2次/d, 连续给药28 d。

1.3 观察指标

根据中华医学会血液学分会制定的《骨髓增生异常综合征中国诊断与治疗指南》(2019版)进

行疗效判定: ①完全缓解(Complete remission, CR), 骨髓原始细胞 $\leq 5\%$, 且所有细胞系成熟正常, 维持时间 ≥ 4 周; ②骨髓完全缓解(Marrow complete remission, mCR), 骨髓原始细胞 $\leq 5\%$, 且骨髓原始细胞减少 $\geq 50\%$; ③部分缓解(Partial remission, PR), 骨髓原始细胞减少 $> 50\%$, 但骨髓原始细胞仍 $\geq 5\%$, 且维持 ≥ 4 周; ④血液学改善(Haematological improvement, HI), 血液改善但未达到PR标准; ⑤疾病稳定(Stable disease, SD), 未达到PR标准, 但至少8周无疾病进展(Progressive disease, PD)证据; ⑥PD, 转为急性髓系白血病^[1]。总有效率 = (CR + mCR + PR + HI) 例数/总例数 $\times 100\%$ 。

两组治疗期间不良反应发生情况, 主要包括骨髓抑制、恶心呕吐、感染、肝肾功能受损、心律失常等不良反应的发生情况。

在治疗前后, 分别留取静脉血4 mL, 离心半径为6 cm、3 000 r/min离心10 min, 取离心后的血清, 酶联免疫吸附试验检测血清中乳酸脱氢酶(Lactate dehydrogenase, LDH)、 $\beta 2$ 微球蛋白($\beta 2$ microglobulin, $\beta 2$ -MG)及叶酸水平。

1.4 统计学方法

采用SPSS26.0统计学软件进行数据分析。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 t 检验; 计数资料采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组疗效比较

研究组总有效率高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 见表1。

2.2 两组不良反应比较

两组不良反应的总发生率比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 见表2。

表1 两组疗效比较 [例 (%)]

Tab. 1 Comparison of therapeutic effects between two groups [n (%)]

组别	例数	CR	mCR	PR	HI	SD	PD	总有效
对照组	30	4(13.33)	6(20.00)	6(20.00)	3(10.00)	6(20.00)	5(16.67)	19(63.33)
研究组	26	6(23.08)	7(26.92)	6(23.08)	4(15.38)	1(3.85)	2(7.69)	23(88.46)
χ^2 值								4.691
P 值								0.030

表2 两组不良反应比较 [例 (%)]

Tab. 2 Comparison of adverse reactions between two groups [n (%)]

组别	例数	骨髓抑制	恶心呕吐	感染	肝肾功能受损	心律失常	总发生
对照组	30	5(16.67)	2(6.67)	4(13.33)	2(6.67)	1(3.33)	14(46.67)
研究组	26	6(23.08)	2(7.69)	3(11.54)	1(3.85)	1(3.85)	13(50.00)
χ^2 值							0.062
P 值							0.803

2.3 两组血清 LDH、 $\beta 2$ -MG 及叶酸水平比较

治疗前两组血清 LDH、 $\beta 2$ -MG 及叶酸水平比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后两

组血清 LDH、 $\beta 2$ -MG 及叶酸水平均低于治疗前 ($P < 0.05$), 且研究组血清 LDH、 $\beta 2$ -MG 及叶酸水平均低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 3 两组血清中 LDH、 $\beta 2$ -MG 及叶酸水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 3 Comparison of LDH, $\beta 2$ -MG and folate levels in serum between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	LDH(U/L)		$\beta 2$ -MG(μ g/L)		叶酸(mg/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	30	283.71 \pm 19.32	253.32 \pm 14.34 ^a	3.54 \pm 0.29	2.70 \pm 0.16 ^a	7.64 \pm 0.50	4.27 \pm 0.57 ^a
研究组	26	284.12 \pm 17.14	237.41 \pm 16.30 ^a	3.66 \pm 0.26	2.55 \pm 0.22 ^a	7.65 \pm 0.44	3.29 \pm 0.44 ^a
<i>t</i> 值		0.081	3.887	1.579	3.038	0.049	7.131
<i>P</i> 值		0.935	<0.001	0.120	0.004	0.061	<0.001

注:与治疗前比较^a $P < 0.05$

3 讨论

本研究显示,应用维奈托克联合阿扎胞苷治疗高危型骨髓增生异常综合征可提高其治疗效果。有研究发现 LDH、 $\beta 2$ -MG 及叶酸与骨髓增生异常综合征预后分层、死亡风险及骨髓造血能力改善相关^[2-4]。LDH 是糖的无氧酵解及糖异生的一种重要酶,广泛存在于机体各种细胞质中,骨髓增生异常综合征是造血干细胞异常克隆性疾病,细胞发育代谢异常,故血清 LDH 异常增高。LDH 作为骨髓增生异常综合征患者的预后影响因素之一,具有重要的临床意义,当骨髓增生异常综合征患者的 LDH 呈现高水平时,患者的生存时间明显缩短,尤其是当 LDH ≥ 300 U/L 时,其进展为急性髓系白血病的可能性明显增加^[5-6]。 $\beta 2$ -MG 是构成细胞膜的一种低分子蛋白,在正常人体内非常恒定,但许多恶性肿瘤患者血清 $\beta 2$ -MG 显著升高。 $\beta 2$ -MG 可用于评估高风险骨髓增生异常综合征对加强化疗的治疗反应, $\beta 2$ -MG ≥ 2 mg/L 的骨髓增生异常综合征患者提示其预后较差^[7]。叶酸是合成 DNA 的重要辅酶,属于 B 族维生素的一种,可以促进红细胞 DNA 合成,在造血过程中起重要作用,与肿瘤发病高风险相关,是评估骨髓增生异常综合征治疗预后的指标之一^[8]。本研究中,研究组治疗后血清 LDH、 $\beta 2$ -MG、叶酸水平低于单独应用阿扎胞苷化疗的对照组,提示阿扎胞苷联合维奈托克可改善高危型骨髓增生异常综合征患者的预后,同时其不良反应与单独应用阿扎胞苷化疗比较无明显差别。

急性髓系白血病患者生活质量受多种因素影响,与治疗效果密切相关^[9]。近些年研究发现,维奈托克联合阿扎胞苷对老年急性白血病的治疗有确切的效果^[10-11]。维奈托克是全球首个靶向 BCL-2 的小分子选择性抑制剂类药物,在慢性淋巴细胞白血病、急性髓系白血病、非霍奇金淋巴瘤及多发性骨髓瘤等血液肿瘤中显示出较好的临床效果。2018

年美国食品与药品管理局批准维奈托克联合去甲基化药物或小剂量阿糖胞苷用于治疗初诊老年或不能耐受高强度化疗的急性髓系白血病患者。2020 年我国国家药品监督管理局正式批准,维奈托克联合阿扎胞苷用于治疗年龄 ≥ 75 岁或因合并疾病不能接受强诱导化疗的急性髓系白血病患者。目前去甲基化药物仍是唯一获批治疗高危型骨髓增生异常综合征的治疗方案,但治疗反应率低,不能满足临床治疗要求,故维奈托克联合阿扎胞苷成为治疗高危型骨髓增生异常综合征更有前景,但对高危型骨髓增生异常综合征治疗方面的研究却少有报道,本研究提示维奈托克联合阿扎胞苷化疗可提高高危型骨髓增生异常综合征的治疗效果,改善预后,且不增加不良反应。

Bcl-2 抑制剂具有调解细胞凋亡的作用,对肿瘤细胞的存亡起关键作用,维奈托克作为 BCL-2 抑制剂,具有促进急性白血病细胞凋亡的作用^[12]。有研究表明,急性髓系白血病细胞系、骨髓增生异常综合征患者原代细胞和小鼠原代异种移植植物均对维奈托克非常敏感,维奈托克诱导肿瘤细胞死亡时间均不超过 2 h,与其在早期慢性淋巴细胞白血病中观察到的体外敏感性一致^[13]。去甲基化药物可降低骨髓细胞白血病因子-1 (Myeloid cell leukemia-1, MCL-1) 的表达水平,表明维奈托克与去甲基化药物之间存在协同作用^[14]。Bogenberger 等^[15]在体外通过 siRNA 分别沉默 BCL-XL、MCL-1 和 BCL-2 基因表达,发现各组均表现出与阿扎胞苷的协同抑制髓系肿瘤细胞系生长的现象,前代 BCL-XL、BCL-2 和 BCL-W 抑制剂 ABT-737,相较选择性 BCL-2 抑制剂维奈托克,能更有效地抑制更多的细胞系,且与阿扎胞苷有更强的协同作用。目前 ABT-737 的口服生物利用度较差,故维奈托克联合阿扎胞苷有望成为治疗髓系肿瘤最有前途的治疗方案。国外多项研究提示,维

奈托克联合去甲基化药物阿扎胞苷方案是近年急性髓细胞白血病治疗的突破性进展^[16-17]。在多个国际临床试验中已证实, 维奈托克联合阿扎胞苷治疗老年和初诊难治急性髓细胞白血病可获得良好疗效^[18-19]。随着研究的不断深入, 维奈托克联合去甲基化药物在急性白血病、高危型骨髓增生异常综合征移植后维持化疗及儿童急性白血病、高危型骨髓增生异常综合征治疗上也有探索性应用, 且取得一定效果^[20-21]。体外研究评价维奈托克联合阿扎胞苷对骨髓增生异常综合征、急性髓系白血病患者骨髓单个核细胞生存的影响结果证明, 联合方案能避免对正常造血细胞的影响^[22]。Jilg 等^[22]在研究中证实, 维奈托克联合阿扎胞苷化疗治疗低甲基化药物失败的骨髓增生异常综合征可达到较好疗效, 同时还能保留健康的造血能力。骨髓抑制等血液学毒性主要是药物抑制骨髓正常干细胞分化发育导致的, 去甲基化药物治疗导致骨髓抑制是骨髓增生异常综合征最为常见的安全性事件, 而联合用药是否会增加发热、中性粒细胞缺乏、感染等并发症发生的风险须在临床治疗前慎重评估。综上所述, 维奈托克联合阿扎胞苷治疗高危型骨髓增生异常综合征可提高其疗效, 而且未增加不良反应。

本研究的局限性和不足: ①本组中例数较少, 且为单一中心的研究, 所得数据可能会造成偏倚; ②本研究缺乏长期随访, 可增加长期随访进一步对比两组的生存期是否存在差异。

参考文献

- [1] 中华医学会血液学分会. 骨髓增生异常综合征中国诊断与治疗指南 (2019 年版) [J]. 中华血液学杂志, 2019, 40 (2): 89-97.
Chinese Society of Hematology CMA. Chinese guidelines for diagnosis and treatment of myelodysplastic syndromes (2019) [J]. *Chin J Hematol*, 2019, 40 (2): 89-97.
- [2] 王艳梅, 陈荣华, 范玮. 血清 LDH、 $\beta 2$ -MG、SF 水平联合检测在骨髓增生异常综合征患者预后评估中的应用价值 [J]. 实验与检验医学, 2018, 36 (2): 222-224.
Wang YM, Chen RH, Fan W. Serum LDH β The application value of combined detection of 2-MG and SF levels in prognostic evaluation of patients with myelodysplastic syndrome [J]. *Exp Lab Med*, 2018, 36 (2): 222-224.
- [3] 陈春平, 王娟, 徐徐. 骨髓增生异常综合征患者血清 LDH、 $\beta 2$ -MG、铁蛋白、维生素 B12 变化与预后的关系 [J]. 标记免疫分析与临床, 2021, 28 (4): 647-650, 691.
Chen CP, Wang J, Xu X. The relationship between changes of serum LDH, $\beta 2$ -MG, ferritin and vitamin B12 and prognosis in patients with myelodysplastic syndrome [J]. *Labeled Immunoassays Clin Med*, 2021, 28 (4): 647-650, 691.
- [4] 李莉, 毕庆庆, 郑金菊, 等. 铁蛋白、叶酸和维生素 B₁₂ 检测在骨髓增生异常综合征诊疗中的价值 [J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39 (18): 2256-2258.
Li L, Bi QQ, Zheng JJ, et al. Value of ferritin, folic acid and vitamin B₁₂ in diagnosis and treatment of myelodysplastic syndrome [J]. *Int J Lab Med*, 2018, 39 (18): 2256-2258.
- [5] Wimazal F, Sperr WR, Kundi M, et al. Prognostic significance of serial determinations of lactate dehydrogenase (LDH) in the follow-up of patients with myelodysplastic syndromes [J]. *Ann Oncol*, 2008, 19 (5): 970-976.
- [6] Wimazal F, Sperr WR, Kundi M, et al. Prognostic value of lactate dehydrogenase activity in myelodysplastic syndromes [J]. *Leuk Res*, 2001, 25 (4): 287-294.
- [7] Gatto S, Ball G, Onida F, et al. Contribution of beta-2 microglobulin levels to the prognostic stratification of survival in patients with myelodysplastic syndrome (MDS) [J]. *Blood*, 2003, 102 (5): 1622-1625.
- [8] 蒋显勇, 陈晓利, 梁庄严, 等. SF、Vit B₁₂ 和 FA 对骨髓增生异常综合征 3 种亚型的价值 [J]. 检验医学, 2018, 33 (7): 581-585.
Jiang XY, Chen XL, Liang ZY, et al. Roles of SF, Vit B₁₂ and FA in 3 subtypes of myelodysplastic syndrome [J]. *Lab Med*, 2018, 33 (7): 581-585.
- [9] 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]. *Int J Geriatr*, 2020, 41 (6): 383-386.
- [10] DiNardo CD, Pratz K, Pullarkat V, et al. Venetoclax combined with decitabine or azacitidine in treatment-naive, elderly patients with acute myeloid leukemia [J]. *Blood*, 2019, 133 (1): 7-17.
- [11] DiNardo CD, Pratz KW, Letai A, et al. Safety and preliminary efficacy of venetoclax with decitabine or azacitidine in elderly patients with previously untreated acute myeloid leukaemia: a non-randomised, open-label, phase 1b study [J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19 (2): 216-228.
- [12] Chan SM, Thomas D, Corces-Zimmerman MR, et al. Isocitrate dehydrogenase 1 and 2 mutations induce BCL-2 dependence in acute myeloid leukemia [J]. *Nat Med*, 2015, 21 (2): 178-184.
- [13] Pan R, Hogdal LJ, Benito JM, et al. Selective BCL-

- 2 inhibition by ABT - 199 causes on - target cell death in acute myeloid leukemia [J]. *Cancer Discov*, 2014, 4 (3): 362 - 375.
- [14] Valentin R, Grabow S, Davids MS. The rise of apoptosis: targeting apoptosis in hematologic malignancies [J]. *Blood*, 2018, 132 (12): 1248 - 1264.
- [15] Bogenberger JM, Kornblau SM, Pierceall WE, et al. BCL - 2 family proteins as 5 - Azacytidine - sensitizing targets and determinants of response in myeloid malignancies [J]. *Leukemia*, 2014, 28 (8): 1657 - 1665.
- [16] Guerra VA, DiNardo C, Konopleva M. Venetoclax - based therapies for acute myeloid leukemia [J]. *Best Pract Res Clin Haematol*, 2019, 32 (2): 145 - 153.
- [17] Richard - Carpentier G, DiNardo CD. Venetoclax for the treatment of newly diagnosed acute myeloid leukemia in patients who are ineligible for intensive chemotherapy [J]. *Ther Adv Hematol*, 2019, 10: 2040620719882822.
- [18] Campos E, Pinto R. Targeted therapy with a selective BCL - 2 inhibitor in older patients with acute myeloid leukemia [J]. *Hematol Transfus Cell Ther*, 2019, 41 (2): 169 - 177.
- [19] Wei AH, Strickland SA Jr, Hou JZ, et al. Venetoclax combined with low - dose cytarabine for previously untreated patients with acute myeloid leukemia: results from a phase Ib/II study [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37 (15): 1277 - 1284.
- [20] Winters AC, Maloney KW, Treece AL, et al. Single - center pediatric experience with venetoclax and azacitidine as treatment for myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2020, 67 (10): e28398.
- [21] Wei Y, Xiong X, Li X, et al. Low - dose decitabine plus venetoclax is safe and effective as post - transplant maintenance therapy for high - risk acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome [J]. *Cancer Sci*, 2021, 112 (9): 3636 - 3644.
- [22] Jilg S, Hauch RT, Kausehinger J, et al. Venetoclax with azacitidine targets refractory MDS but spares healthy hematopoiesis at tailored dose [J]. *Exp Hematol Oncol*, 2019, 8: 9.

(2023 - 03 - 18 收稿)

片语健康

熵与健康

将人体比作办公室有助于理解熵增与健康的关系。一个办公室的有序状态是将所有的纸张、夹子、书和笔等都摆放在合适的位置，如在架子上、桌子上和柜子里，这是清晨无人工作时的状态；上午，工作的人来了，且不止一人，这些“携带能量”的人开始办公（做功）。于是，纸张、夹子、书和笔就可能离开了原来的位置，“熵”开始增加；黄昏时分，局部的混乱构成了整体办公室的混乱。整体的混乱（宏观状态）是办公室里被改变了的“微观状态”（某一个物件在办公室的特定分布，如笔的位置）的综合状态。微观状态的集合形成了办公室的“熵”。熵达到一定程度会妨碍办公室的工作，使其“不健康”^[1]。

审思衰老也有助于理解熵增与健康的关系。衰老不是疾病，与任何疾病都不一样。每一个生命体成长到固定大小就开始了衰老的进程，所有的生命体都会衰老，无生命体也必然“衰老”。衰老的根本原因是物体（包括有生命和无生命）的热力学不稳定性（*Thermodynamic instability*）。衰老是遵从熵增定律的“自然而然”的变化。在维系生命的新陈代谢过程中，人在消耗能量的同时也积累熵（熵增），熵增引起分子和细胞的无序变化，这些变化驱动衰老。衰老的早期变化可能是非病理性的“力不从心”、不便（*Inconveniences*）或仅仅是不舒服。随着时光流逝，熵进行性积累到重要的细胞、器官和系统，这时人就不健康了。若不加以干预、治疗，就会发生衰老性相关疾病（*Aging - associated diseases*）。衰老不是疾病，但它使人脆弱，易患疾病^[2]。

参考文献

- [1] 王放. 健康要素及管控 [M]. 北京: 清华大学健康出版社, 2020.
Wang F. *Elements and management of health* [M]. Beijing: Tsinghua University Press, 2020.
- [2] Hayflick L. Entropy explains aging, genetic determinism explains longevity, and undefined terminology explains misunderstanding both [J]. *PLoS Genet*, 2007, 3 (12): e220.

(作者: 于永利)