

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.22.012

贝林妥欧单抗联合化疗治疗难治复发 ALL 患者的疗效及其对血清 IL-6、IL-17 水平的影响^{*}刘 欣, 訾建杰[△], 舒 郁, 郑 倩, 闫 慧

河北省唐山市人民医院血液科, 河北唐山 063000

摘要:目的 探讨贝林妥欧单抗联合化疗治疗难治复发急性淋巴细胞白血病(ALL)患者的疗效及其对血清白细胞介素(IL)-6、IL-17 水平的影响。方法 回顾性选取 2017 年 1 月至 2024 年 1 月在该院接受治疗的 78 例难治复发 ALL 患者作为研究对象, 根据治疗方案不同将难治复发 ALL 患者分为研究组和对照组, 每组 39 例。研究组采用 HyperCVAD 方案+贝林妥欧单抗治疗, 费城染色体阳性(PH+)患者加用达沙替尼治疗, 对照组采用 HyperCVAD 方案治疗, PH+患者加用达沙替尼治疗, 两组均治疗 1 个疗程。治疗 1 个疗程后评估患者临床疗效; 比较两组治疗前、治疗 1 个疗程后血常规指标[白细胞计数(WBC)、血小板计数(PLT)和血红蛋白(Hb)]及血清 IL-6、IL-17 水平; 采用 Kendall's tau 相关分析血清 IL-6、IL-7 水平与难治复发 ALL 患者疗效的相关性; 比较两组不良反应发生情况。结果 研究组总有效率高于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$); 研究组治疗后 WBC 及血清 IL-6、IL-17 水平均低于对照组, PLT、Hb 水平均高于对照组, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。完全缓解患者血清 IL-6、IL-17 水平最低, 其次为完全缓解伴血液学不完全恢复和难治性疾病患者, 疾病进展患者最高, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。Kendall's tau 相关分析结果显示, 血清 IL-6、IL-17 水平与难治复发 ALL 患者疗效均呈负相关($P<0.05$)。两组不良反应发生率比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 贝林妥欧单抗联合达沙替尼能够有效改善难治复发 ALL 患者血常规指标水平, 减轻机体炎症反应, 提升患者临床疗效, 并且血清 IL-6、IL-17 水平与患者疗效密切相关。

关键词: 难治复发急性淋巴细胞白血病; 贝林妥欧单抗; 白细胞介素-6; 白细胞介素-17; 疗效

中图分类号: R733.4; R446.1

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2024)22-3321-05

Efficacy of Belintuozumab combined with chemotherapy in the treatment of refractory and relapsed ALL patients and its influence on serum IL-6 and IL-17 levels^{*}

LIU Xin, ZI Jianjie[△], SHU Yu, ZHENG Qian, YAN Hui

Department of Hematology, Tangshan People's Hospital, Tangshan, Hebei 063000, China

Abstract: Objective To investigate the efficacy of berintuzumab combined with chemotherapy in the treatment of refractory and relapsed acute lymphoblastic leukemia (ALL) and its effect on serum interleukin (IL)-6 and IL-17 levels. **Methods** A total of 78 patients with refractory and relapsed ALL treated in this hospital from January 2017 to January 2024 were retrospectively selected as the research objects. According to different treatment regimens, patients with refractory and relapsed ALL were divided into study group and control group, with 39 cases in each group. The study group was treated with HyperCVAD regimen + berintuomab, and Philadelphia staining positive (PH+) patients were treated with dasatinib. The control group was treated with HyperCVAD regimen, and PH+ patients were treated with dasatinib. Both groups were treated for 1 course. After the first course of treatment, the clinical efficacy was evaluated. The blood routine indexes [white blood cell count (WBC), platelet count (PLT) and hemoglobin (Hb)], and serum IL-6 and IL-17 levels were compared between the two groups before treatment and after one course of treatment. Kendall's tau correlation was used to analyze the correlation between serum IL-6, IL-7 levels and the efficacy of refractory and relapsed ALL patients. The incidence of adverse reactions was compared between the two groups. **Results** The total effective rate of the study group was higher than that of the control group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). After treatment, the WBC, serum IL-6 and IL-17 levels in the study group were lower than those in the control group, the PLT and Hb levels were higher than those in the control

* 基金项目: 河北省医学科学研究课题计划项目(20240678)。

作者简介: 刘欣, 女, 副主任医师, 主要从事血液病方面的研究。 △ 通信作者, E-mail: jianjie1103@163.com。

group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The serum levels of IL-6 and IL-17 were the lowest in patients with complete remission, followed by patients with complete remission with incomplete hematologic recovery and refractory disease, and the highest in patients with progressive disease, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Kendall's tau correlation analysis showed that serum IL-6 and IL-17 levels were negatively correlated with the efficacy of refractory and relapsed ALL patients ($P < 0.05$). There was no statistically significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Berintuzumab combined with dasatinib can effectively improve the level of blood routine indexes in patients with refractory and relapsed ALL, reduce the body's inflammatory response, and improve the clinical efficacy of patients, and the serum levels of IL-6 and IL-17 are closely related to the efficacy of patients.

Key words: refractory and relapsed acute lymphoblastic leukemia; belintuzumab; interleukin-6; interleukin-17; efficacy

急性淋巴细胞白血病(ALL)是急性白血病的一种, 约占所有白血病的 15%, ALL 患者白血病细胞聚集于骨髓内, 抑制正常造血, 从而导致患者出现贫血、中性粒细胞减少等, 同时还可侵犯髓外组织, 引发相应病变, 威胁患者生命安全^[1]。由于疾病复发, 白血病患者长期生存率仅为 30%~40%^[2]。目前对难治复发 ALL 患者的治疗仍以联合化疗为主, 如长春新碱、柔红霉素、环磷酰胺、培门冬酶、泼尼松、HyperCVAD 方案等, 除可灭活白血病细胞外, 还可阻断癌细胞蛋白质合成, 抑制肿瘤细胞生长, 诱发肿瘤细胞凋亡^[3]。有研究表明, 难治复发 ALL 患者 HyperCVAD 化疗期间易出现超敏反应, 影响疗效^[4]。因此, 临床还需寻找更有效且安全的治疗方案。贝林妥欧单抗是临床首个可同时靶向 CD19 细胞(CD19⁺)、CD3 细胞(CD3⁺)的双特异性 T 淋巴细胞连接抗体, 能够使 T 淋巴细胞重新分布与活化, 提高其肿瘤杀伤能力^[5-7]。由于贝林妥欧单抗分别在 2021 年 8 月、2022 年 4 月于中国获批用于成人、儿童 ALL 治疗中, 目前临床数据相对较少, 其在难治复发 ALL 患者中的疗效还需进一步研究。鉴于此, 本研究着重分析了难治复发 ALL 患者经贝林妥欧单抗联合化疗的疗效, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性选取 2017 年 1 月至 2024 年 1 月在本院接受治疗的 78 例难治复发 ALL 患者作为研究对象, 根据治疗方案不同将难治复发 ALL 患者分为研究组和对照组, 每组 39 例。纳入标准: (1) 难治复发 ALL 符合《中国成人急性淋巴细胞白血病诊断与治疗指南(2021 年版)》^[8] 的诊断标准; (2) 年龄 ≥ 18 岁; (3) 初次确诊并接受治疗; (4) 肝、肾功能正常; (5) 依从性较好, 可配合本研究; (6) 免疫学分型为 B 型; (7) 临床资料完整。排除标准: (1) 大量胸腔积液; (2) 凝血功能异常; (3) 合并甲状腺功能障碍; (4) 具有化疗禁忌证; (5) 合并其他恶性肿瘤; (6) 代谢性疾病; (7) 免疫性疾病。研究组男 23 例, 女 16 例。年龄

18~60 岁, 平均(39.40±6.77)岁。体质指数 22~26 kg/m², 平均(23.20±0.85)kg/m²。费城染色体阳性(PH+)6 例, 其中激酶突变 5 例, 包括 T315i 2 例, T315A 1 例, E255K/V 突变 1 例, Y253H 突变 1 例; 无激酶突变 1 例。对照组男 21 例, 女 18 例。年龄 19~60 岁, 平均(39.60±7.37)岁。体质指数 21~27 kg/m², 平均(23.10±0.98)kg/m²。PH+ 5 例, 其中激酶突变 4 例, 包括 T315i 2 例, E255K/V 突变 1 例, Y253H 突变 1 例; 无激酶突变 1 例。两组性别、年龄等一般资料比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性。本研究经本院医学伦理委员会审核批准(RMY-LLKS-2023-100)。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 (1) 对照组。采用 HyperCVAD 方案治疗: 第 1~3 天采用环磷酰胺(厂家: 德国百特肿瘤制药有限公司, 国药准字 HJ20160467, 规格: 0.2 g)300 mg/m² 静脉滴注, 每 12 小时 1 次; 第 1~3 天采用美司钠(厂家: 德国百特肿瘤制药有限公司, 国药准字 HJ20160239, 规格为 4 mL: 0.4 g)0.4 g 于环磷酰胺静脉滴注 0、4、8 h 的时候静脉推注; 第 4、11 天采用长春新碱[深圳万乐药业有限公司, 国药准字 H44021772, 规格: 1 mg (按 C₄₆H₅₆N₄O₁₀·H₂SO₄ 计)]2 mg 静脉滴注; 第 4 天采用吡柔比星[深圳万乐药业有限公司, 国药准字 H10930105, 规格: 10 mg (按 C₃₂H₃₇NO₁₂ 计)]50 mg/m² 静脉滴注; 第 1~4、11~14 天采用地塞米松(云南省陇川县章凤制药厂, 国药准字 H53021084, 规格为 1 mL: 5 mg)40 mg/d 静脉滴注。1 个疗程为 28 d。PH+ 患者第 1~28 天加用达沙替尼 70 mg 口服, 2 次/天。共治疗 1 个疗程。(2) 研究组。在对照组的基础上加用贝林妥欧单抗治疗。第 1 天贝林妥欧单抗治疗前 6~12 h 静脉滴注地塞米松(云南省陇川县章凤制药厂, 国药准字 H53021084, 规格为 1 mL: 5 mg)10 mg/m², 治疗后 0.5 h 静脉滴注 5 mg/m² 地塞米松; 第 1 周采用贝林妥欧单抗[厂家: 安进科技(爱尔兰)有限公司, 每瓶

35 μg ,规格:国药准字 SJ20200026]静脉滴注,体质量 $\geq 45\text{ kg}$ 者 9 $\mu\text{g}/\text{d}$,体质量 $<45\text{ kg}$ 者 5 $\mu\text{g}/(\text{m}^2\cdot\text{d})$;第 2 周采取标准剂量,体质量 $\geq 45\text{ kg}$ 者 28 $\mu\text{g}/\text{d}$,体质量 $<45\text{ kg}$ 者 15 $\mu\text{g}/(\text{m}^2\cdot\text{d})$ 。PH+患者达沙替尼使用方法与对照组相同。治疗 1 个疗程。

1.2.2 白细胞介素(IL)-6、IL-17 水平检测 治疗前、治疗 1 个疗程后采集所有患者空腹外周静脉血 5 mL,以 3 200 r/min 离心 15 min,离心半径 10 cm,取血清,采用化学发光法检测 IL-6、IL-17 水平。

1.3 评价指标 (1)临床疗效。完全缓解(CR):①外周血无原始细胞,无髓外白血病;②骨髓三系造血恢复,原始细胞 $<5\%$;③中性粒细胞绝对数(ANC) $>1.0\times 10^9/\text{L}$;④血小板计数(PLT) $>100.00\times 10^9/\text{L}$;⑤4 周内无复发。完全缓解伴血液学不完全恢复(CRi):PLT $\leq 100.00\times 10^9/\text{L}$ 和(或)ANC $\leq 1.0\times 10^9/\text{L}$,其余满足 CR 标准。难治性疾病:诱导治疗(HyperCVAD 方案)结束未获得 CR、CRi。疾病进展(PD):外周血或骨髓原始细胞绝对数增加 25%或出现髓外疾病。总有效率=(CR 例数+CRi 例数)/总例数 $\times 100\%$ 。(2)比较患者血常规指标[白细胞计数(WBC)、PLT 和血红蛋白(Hb)]及血清 IL-6、IL-17 水平。(3)比较患者不良反应发生情况。

1.4 统计学处理 采用 SPSS25.0 统计软件进行数据分析处理。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验,组内比较采用配对 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析,多组间两两比较采用 SNK- q 检验;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验,等级资料比较采用秩和检验;采用 Kendall's tau 相关分析血清 IL-6、IL-

17 水平与 ALL 患者疗效的相关性。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组临床疗效比较 研究组总有效率(89.74%)高于对照组(61.54%),差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组临床疗效比较[n(%)]						
组别	<i>n</i>	CR	CRi	难治性疾病	PD	总有效
研究组	39	24(61.54)	11(28.21)	4(10.26)	0(0.00)	35(89.74)
对照组	39	16(41.03)	8(20.51)	7(17.95)	8(20.51)	24(61.54)
Z/χ^2			2.590			6.825
<i>P</i>			0.010			0.009

2.2 两组激酶突变患者临床疗效比较 研究组激酶突变患者 5 例,其中 CR 3 例,CRi 1 例,难治性疾病 1 例,PD 0 例,总有效率为 80.00%(4/5);对照组激酶突变患者 4 例,其中 CR 0 例,CRi 1 例,难治性疾病 1 例,PD 2 例,总有效率为 25.00%(1/4)。两组激酶突变患者临床疗效比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.972,P=0.324$)。

2.3 两组血常规指标水平比较 两组治疗后 WBC 低于治疗前,且研究组低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);两组治疗后 PLT、Hb 水平均高于治疗前,且研究组高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.4 两组血清 IL-6、IL-17 水平比较 两组治疗后血清 IL-6、IL-17 水平均低于治疗前,且研究组均低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 2 两组血常规指标水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	WBC($\times 10^9/\text{L}$)		PLT($\times 10^9/\text{L}$)		Hb(g/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	39	15.19 $\pm$ 0.61	4.63 $\pm$ 0.41 [*]	35.22 $\pm$ 2.24	89.35 $\pm$ 6.25 [*]	67.74 $\pm$ 6.13	97.65 $\pm$ 10.07 [*]
对照组	39	15.41 $\pm$ 0.65	5.34 $\pm$ 0.38 [*]	36.14 $\pm$ 2.51	78.27 $\pm$ 5.15 [*]	66.19 $\pm$ 6.52	86.18 $\pm$ 8.43 [*]
<i>t</i>		-1.541	-7.932	-1.708	8.544	1.082	5.454
<i>P</i>		0.127	<0.001	0.092	<0.001	0.283	<0.001

注:与同组治疗前比较,^{*} $P<0.05$ 。

表 3 两组血清 IL-6、IL-17 水平比较($\bar{x}\pm s$,pg/mL)

组别	<i>n</i>	IL-6		IL-17	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	39	162.15 $\pm$ 9.39	91.69 $\pm$ 11.57 [*]	21.74 $\pm$ 4.36	16.88 $\pm$ 2.12 [*]
对照组	39	163.69 $\pm$ 10.17	103.52 $\pm$ 15.63 [*]	20.88 $\pm$ 3.17	18.09 $\pm$ 2.72 [*]
<i>t</i>		-0.695	-3.799	0.996	-2.191
<i>P</i>		0.489	0.003	0.322	0.032

注:与同组治疗前比较,^{*} $P<0.05$ 。

2.5 不同疗效患者血清 IL-6、IL-17 水平比较 CR 患者血清 IL-6、IL-17 水平最低,其次为 CRi 及难治性疾病患者,PD 患者最高,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 4。

2.6 血清 IL-6、IL-17 水平与难治复发 ALL 患者疗效的相关性 Kendall's tau 相关分析结果显示,血清 IL-6、IL-7 水平与难治复发 ALL 患者疗效均呈负相关($r=-0.464$ 、 $-0.494,P<0.05$)。

2.7 两组不良反应发生情况比较 两组不良反应发

生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 5。

表 4 不同疗效患者血清 IL-6、IL-17 水平比较
($\bar{x}\pm s$, pg/mL)

疗效	<i>n</i>	IL-6	IL-7
CR	40	90.85±12.84 *	16.12±2.03 *
CRi	19	95.69±11.20 *	17.26±2.43 *
难治性疾病	11	110.78±11.45	18.42±1.56
PD	8	112.19±12.11	20.37±0.85
<i>F</i>		12.231	12.025
<i>P</i>		<0.001	<0.001

注:与难治性疾病和 PD 比较, * $P<0.05$ 。

表 5 两组不良反应发生率比较[*n*(%)]

组别	<i>n</i>	血凝异常	胃肠道反应	低蛋白血症	肝、肾损伤
研究组	39	3(7.69)	6(15.38)	2(5.13)	1(2.56)
对照组	39	6(15.38)	8(20.51)	5(12.82)	3(7.69)
χ^2		0.502	0.348	0.628	0.264
<i>P</i>		0.478	0.555	0.428	0.608

3 讨 论

有学者指出,PH+ALL 占 ALL 的 20%~30%,其化疗 CR 率为 50%~80%,而 5 年总生存率低于 20%,严重威胁难治复发 ALL 患者的生命安全^[9]。目前对 PH+ALL 的治疗仍以化疗为主,HyperC-VAD 方案属于临床常用化疗方案之一^[10]。HyperC-VAD 分为 A、B 两种方案,其中 A 方案各类药物无交叉耐药,同时将大剂量环磷酰胺分割使用,可缩短治疗间期^[11]。但当 ALL 患者发生酪氨酸激酶突变,阻碍酪氨酸激酶抑制剂的结合与起效,使患者发生耐药反应而影响疗效^[12]。贝林妥欧单抗属于临床首个双特异性 T 淋巴细胞衔接器双抗,能够与 T 淋巴细胞表面 CD3 抗原及 B 淋巴细胞表面 CD19 抗原相结合,激活 T 淋巴细胞,促进细胞因子释放,发挥杀伤肿瘤细胞作用^[13]。相关研究表明,贝林妥欧单抗在难治复发伴激酶突变 ALL 患儿治疗中取得较好成效,可提升患儿临床疗效^[14]。可见贝林妥欧单抗可能在治疗难治复发 ALL 患者中发挥相似作用。

本研究结果显示,研究组 WBC 低于对照组,PLT、Hb 水平均高于对照组,临床疗效优于对照组,表明贝林妥欧单抗联合达沙替尼能够有效改善难治复发 ALL 患者血常规指标水平,提升临床疗效。在难治复发 PH+ALL 伴激酶突变患者治疗中,贝林妥欧单抗也具有明显优势,因病例数较少,还需要大样本例数进行佐证。原因在于贝林妥欧单抗的 2 个相连单链可变片段能够分别与 CD3⁺ 及 CD19⁺ 连接,将 CD19⁺ 定向至 CD3⁺,从而激活内源性 T 淋巴细胞,介导 T 淋巴细胞与肿瘤细胞间形成突触,促进炎症细胞因子释放及 T 淋巴细胞增殖,在提升机体免疫功能

的同时发挥抗体介导的细胞毒作用,使 CD19⁺ B 淋巴细胞裂解,杀灭肿瘤细胞,改善血常规指标水平,提升临床疗效。KAUER 等^[15]的体外细胞研究发现,在贝林妥欧单抗诱导下 CD4⁺、CD8⁺ 淋巴细胞计数可增加 2~5 倍。贝林妥欧单抗配合化疗能够有效抑制化疗所致的 T 淋巴细胞增值受限现象,改善患者免疫功能,调节机体炎症反应,改善预后。

目前对难治复发 ALL 发病机制尚不明确,但有学者认为,炎症因子的异常表达可能参与患者病情的发展^[16]。IL-6 具有多种生物活性,可促进活化 B 淋巴细胞分化程度。相关研究表明,IL-6 水平异常与白血病、淋巴瘤、骨髓瘤的发生和发展相关^[17]。IL-17 是由辅助性 T 淋巴细胞 17 分泌的功能性细胞因子,可诱导多种促炎性细胞因子及趋化因子表达,参与多种免疫应答性疾病的发展过程。同时 IL-17 可通过多种方式促进肿瘤发展,如促进肿瘤新生血管形成、增强肿瘤细胞耐药性等。Kendall's tau 相关分析结果显示,血清 IL-6、IL-17 水平与难治复发 ALL 患者疗效均呈负相关,表明血清 IL-6、IL-17 水平与难治复发 ALL 患者疗效关系密切。相关研究表明,白血病患者骨髓 IL-6 水平呈高表达。IL-6 主要由单核巨噬细胞、T 或 B 淋巴细胞分泌,可诱导 B 淋巴细胞及 T 淋巴细胞增殖、分化,促进血祖细胞异常增殖,促进肿瘤发展^[18]。同时,IL-6 还可介导 CD4⁺ T 淋巴细胞的定向分化与功能改变,降低 T 淋巴细胞杀伤功能。IL-17 可通过刺激肿瘤髓源性抑制细胞及调节性 T 淋巴细胞过度聚集,进而间接降低肿瘤部位细胞毒性,导致白血病细胞发生免疫逃逸,使患者病情进一步发展^[19]。同时 IL-17 还可刺激 IL-6 分泌,二者协同参与介导炎症细胞及 T 淋巴细胞在组织中的浸润,促进 T 淋巴细胞活化,从而促进难治复发 ALL 患者病情发展,影响患者临床疗效^[20]。本研究结果显示,研究组治疗后血清 IL-6、IL-17 水平均低于对照组,表明贝林妥欧单抗联合达沙替尼可能通过降低血清 IL-6、IL-17 水平提升患者临床疗效。

本研究结果显示,两组不良反应发生率无差异。可能是贝林妥欧单抗不直接影响细胞色素 P450 酶,诱导药物相互作用的可能性较低,安全性相对较强。同时相关研究表明,贝林妥欧单抗药代动力学不受年龄、性别及疾病状态影响,平均半衰期为 2.1 h,全身清除率为 3.11 L/h,机体药物残留少,不良反应风险较低^[21]。本研究通过分析血清 IL-6、IL-17 水平与患者疗效,除为临床治疗难治复发 ALL 患者提供了新思路,还一定程度上探索了贝林妥欧单抗联合酪氨酸激酶抑制剂治疗难治复发 ALL 的机制。本研究仍有不足,如本研究为单中心研究,纳入患者样本量较少,同时未对患者进行长期随访,对贝林妥欧单抗联合 TKI 抑制剂治疗难治复发 ALL 的长期疗效还未明

确。未来可通过联合多中心的方式,增加样本量,并延长研究时间,进一步分析贝林妥欧单抗联合 TKI 抑制剂治疗难治复发 ALL 的长期效果。

综上所述,贝林妥欧单抗联合 TKI 抑制剂能够有效改善难治复发 ALL 患者血常规指标水平,降低机体炎症反应,提升患者临床疗效,且血清 IL-6、IL-17 水平与患者疗效密切相关。

参考文献

[1] COUTURIER M A, THOMAS X, RAFFOUX E, et al. Blinatumomab + ponatinib for relapsed/refractory Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia in adults[J]. Leuk Lymphoma, 2021, 62(3): 620-629.

[2] AHMED U, AHMED D, AWAN M N, et al. Outcomes of Philadelphia positive acute lymphoblastic leukemia in adolescent and young adults[J]. Cureus, 2022, 14(12): e32467.

[3] 任艳霞, 李战华, 商留杰. VDCLP 方案用于治疗儿童急性淋巴细胞白血病的疗效及对预后的影响[J]. 实用癌症杂志, 2022, 37(6): 1026-1028.

[4] 李渊, 王冰洁, 刘微, 等. 达沙替尼联合化疗序贯异基因造血干细胞移植治疗 Ph 染色体阳性急性淋巴细胞白血病的临床分析[J]. 中国实验血液学杂志, 2020, 28(1): 18-23.

[5] MYERS R M, TARASEVICIUTE A, STEINBERG S M, et al. Blinatumomab nonresponse and high-disease burden are associated with inferior outcomes after CD19-CAR for B-ALL[J]. J Clin Oncol, 2022, 40(9): 932-944.

[6] GABALLA M R, BANERJEE P, MILTON D R, et al. Blinatumomab maintenance after allogeneic hematopoietic cell transplantation for B-lineage acute lymphoblastic leukemia[J]. Blood, 2022, 139(12): 1908-1919.

[7] RAFIEEMEHR H, CALHOR F, ESFAHANI H, et al. Risk of acute lymphoblastic leukemia: results of a case-control study[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2019, 20(8): 2477-2483.

[8] 中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会, 中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组. 中国成人急性淋巴细胞白血病诊断与治疗指南(2021 年版)[J]. 中华血液学杂志, 2021, 42(9): 705-716.

[9] JABBOUR E, SHORT N J, JAIN N, et al. Ponatinib and blinatumomab for Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia: a US, single-centre, single-arm, phase 2 trial[J]. Lancet Haematology, 2023, 10(1): 24-34.

[10] 黄爱杰, 王丽炳, 杜鹃, 等. Hyper-CVAD/MA 方案与 CHALL-01 方案治疗 60 岁以下成人 Ph 阳性急性淋巴

细胞白血病的疗效分析[J]. 中华血液学杂志, 2019, 40(8): 625-632.

[11] 周倩, 阿茹娜. 美罗华联合 Hyper-CVAD/MTX + Ara-C 方案治疗高危青年伯基特淋巴瘤的疗效观察(附 6 例)[J]. 现代肿瘤医学, 2020, 28(14): 2490-2493.

[12] 傅维佳, 胡晓霞, 王丽炳, 等. 费城染色体阳性急性淋巴细胞白血病 ABL 激酶区突变的特征分析及其临床意义[J]. 中国临床医学, 2019, 26(5): 703-709.

[13] LOCATELLI F, ZUGMAIER G, MERGEN N, et al. Blinatumomab in pediatric relapsed/refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia: RIALTO expanded access study final analysis[J]. Blood Adv, 2022, 6(3): 1004-1014.

[14] 李晓兰, 刘立鹏, 刘芳, 等. 贝林妥欧单抗治疗儿童复发/难治急性淋巴细胞白血病的安全性及近期疗效分析[J]. 中国当代儿科杂志, 2023, 25(4): 374-380.

[15] KAUER J, MARKLIN M, PFLUGLER, et al. BCR: ABL ty. rosine kinase inhibitors hamper the therapeutic efficacy of blinatumomab in vitro[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2022, 148(10): 2759-2771.

[16] JABBOUR E, HADDAD F G, SHORT N J, et al. Treatment of adults with philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia-from intensive chemotherapy combinations to chemotherapy-free regimens: a review[J]. JAMA Oncol, 2022, 8(9): 1340-1348.

[17] LIU R T, WANG X X, SUN J R, et al. Correlations of IL-6 and IL-10 gene polymorphisms with childhood acute lymphoblastic leukemia[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2020, 24(15): 8048-8056.

[18] ALLAHBAKHSHEAN FARSANI M, KAMEL M, MEHRPOURI M, et al. The expression of interferon gamma (IFN- γ) and interleukin 6 (IL-6) in patients with acute lymphoblastic leukemia (ALL) [J]. Pathol Oncol Res, 2020, 26(1): 461-466.

[19] 曾雪娇, 谢仁古丽·阿力木, 张瑞, 等. 慢性淋巴细胞白血病患者血清 IFN- γ 、IL-17 与 IL-6 水平变化及其相关性分析[J]. 山东医药, 2023, 63(14): 86-88.

[20] 张晓冬, 林晓媛. 急性髓系白血病患者外周血调节性 T 细胞、辅助性 T 细胞 17 及其相关细胞因子的表达及意义[J]. 新乡医学院学报, 2023, 40(4): 339-342.

[21] MOCQUOT P, MOSSAZADEH Y, LAPIERRE L, et al. The pharmacology of blinatumomab: state of the art on pharmacodynamics, pharmacokinetics, adverse drug reactions and evaluation in clinical trials[J]. J Clin Pharm Ther, 2022, 47(9): 1337-1351.