·综 述·

贝林妥欧单抗治疗儿童急性 B 淋巴细胞白血病应用进展

刘晓娜，张 磊，陈 潇，梁 卉*
（青岛大学附属妇女儿童医院血液科，山东青岛 266034）

摘要：急性 B 淋巴细胞白血病（B-cell acute lymphoblastic leukemia，B-ALL）发病率在儿童新发恶性肿瘤中占据首位，当前临床治疗以传统化疗为主，但存在耐受性差、远期预后不佳等局限。贝林妥欧单抗作为一种新型免疫治疗药物，通过靶向 CD3、CD19 抗原，激活 T 细胞特异性杀伤白血病细胞，在复发 / 难治性 B-ALL、微小残留病灶清除及桥接造血干细胞移植治疗中展现出显著疗效，但其临床应用受细胞因子释放综合征、神经毒性等不良反应限制。现系统综述贝林妥欧单抗作用机制、临床应用进展、不良反应及管理策略，探讨其未来研究方向，旨在为优化 B-ALL 精准治疗提供理论依据。

关键词：贝林妥欧单抗；急性 B 淋巴细胞白血病；微小残留病灶；细胞因子释放综合征；免疫治疗
中图分类号：R733.71 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188(2025)12-1206-007
引用：刘晓娜, 张磊, 陈潇, 等. 贝林妥欧单抗治疗儿童急性 B 淋巴细胞白血病应用进展[J]. 世界临床药物, 2025, 46(12): 1206-1212. DOI：10.13683/j.wph.2025.12.002

Advances in the application of blinatumomab in the treatment of B-cell acute lymphoblastic leukemia in children

LIU Xiaona, ZHANG Lei, CHEN Xiao, LIANG Hui*
(*Department of Hematology, Women and Children's Hospital Affiliated to Qingdao University, Qingdao 266034, Shandong Province, China*)

Abstract: B-cell acute lymphoblastic leukemia(B-ALL) ranks first in incidence among newly diagnosed childhood malignancies. Current clinical treatment primarily relies on conventional chemotherapy, which is limited by poor tolerance and suboptimal long-term prognosis. Blinatumomab, a novel immunotherapy drug, targets CD3 and CD19 antigens to activate T-cell-specific killing of leukemia cells. It has demonstrated significant efficacy in relapsed/refractory B-ALL, minimal residual lesion clearance, and bridging hematopoietic stem cell transplantation. However, its clinical application is constrained by adverse reactions such as cytokine release syndrome and neurotoxicity. This review systematically summarized blinatumomab's mechanism of action, clinical application advancements, adverse effects, management strategies, and explored the future research directions, aiming to provide theoretical insights for optimizing precision therapy in B-ALL.

Key words: blinatumomab; B-cell acute lymphoblastic leukemia; minimal residual disease; cytokine release syndrome; immunotherapy

急性 B 淋巴细胞白血病（B-cell acute lymphoblastic leukemia，B-ALL）在儿童白血病中最为常见，目前临床治疗以化疗为主，常结合分层治疗和造血干细胞移植（hematopoietic stem cell transplantation，HSCT），患儿 5 年总生存率可达 90%。然而，强化疗方案可能导致长期不良反应和生活质量下降，而 HSCT 亦存在严重排异反应，并且存在 10% ～ 15%

收稿日期：2025-03-07
作者简介：刘晓娜，硕士研究生，研究方向：儿童血液病诊治。
通信作者：梁卉，主任医师，研究方向：儿童血液病诊治。

复发 / 难治性 B-ALL（relapsed/refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia，R/R B-ALL）发病率[1]。

免疫疗法通过激活调控人体免疫系统，成为白血病最有前景的特异性治疗方式。目前，在临床中应用最多的免疫治疗包括嵌合抗原受体 T 细胞免疫疗法（chimeric antigen receptor T-cell immunotherapy，CAR-T）、抗体药物偶联物（antibody-drug conjugate，ADC）及双特异性抗体（bifunctional antibody，BfAb）[2]。靶向 CD19 的 CAR-T 药物（如 tisagenlecleucel）制备周期长、成本高，部分患者因 T 细胞功能障碍而无法完成细胞扩增，治疗相关并发症包括细胞因子释放综合征（cytokine release syndrome，CRS）、免疫效应细胞相关神经毒性综合征（immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome，ICANS）及持续性 B 细胞缺陷。靶向 CD22 的 ADC（如 inotuzumab ozogamicin）成本较高，大剂量应用时不良反应较严重，一般联合化疗应用。近年来，以贝林妥欧单抗（blinatumomab）为代表的 BfAb 通过“免疫系统重编程”为 B-ALL 治疗开辟新路径。该药物凭借快速起效、低免疫原性及可与现有疗法协同增效的特点，为无法耐受强化疗、R/R B-ALL 及 CAR-T 治疗失败的患者提供新选择。本文聚焦贝林妥欧单抗的分子机制、临床应用进展及不良反应管理，以期为个体化治疗策略提供参考。

1 作用机制和药理学特性

贝林妥欧单抗属于 T 细胞桥接型双抗，其 Fab 段分别靶向 CD3 和 CD19，激活 T 细胞分泌促炎因子，进一步募集免疫细胞，激活肿瘤附近多克隆 T 细胞群，并且不需共刺激分子或主要组织相容性复合物识别，与肿瘤细胞紧密接触并释放穿孔素、颗粒酶 B 等，直接持续性诱导肿瘤细胞凋亡[3—5]。贝林妥欧单抗独特的双靶向机制及免疫突触重构作用使得 T 淋巴细胞重新分布和活化，B 淋巴细胞耗竭和细胞因子瞬时剂量依赖性升高，而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，安全性较佳。该机制可能与阻断 *BCR-ABL1* 融合基因非依赖通路有关[6]。贝林妥欧单抗与传统抗体不同，不含恒定区（Fc 段），可避免 Fc 介导的免疫反应，如抗体依赖的细胞介导的细胞毒性作用、补体依赖的细胞毒性作用等。

相较 CAR-T 疗法，贝林妥欧单抗无需体外基因编辑，其相对分子质量小、渗透性强，可通过静脉输注给药。贝林妥欧单抗半衰期约为 2.1 h，相对较短，故需持续输注维持稳态血药浓度，但无蓄积效应，适合周期性重复给药。贝林妥欧单抗药代动力学特征呈线性，主要分布于血液和细胞外液，通过蛋白水解酶降解为小肽和氨基酸，无肝酶依赖代谢，经肾脏代谢，代谢产物随尿液排出。药效学反应表现为 T 细胞活化和再分布、外周血 B 细胞减少和一过性细胞因子升高。研究[7—8]揭示，贝林妥欧单抗疗效与 T 细胞克隆多样性呈正相关，并且其疗效最重要因素为治疗前肿瘤负荷。

2 临床应用进展

2.1 R/R B-ALL

临床研究[9]证实，贝林妥欧单抗治疗成人 R/R B-ALL 完全缓解（complete remission，CR）率达 28% ～ 39.5%，中位总生存期（overall survival，OS）较化疗组延长 3.7 个月。在 R/R B-ALL 患儿中，贝林妥欧单抗治疗组的 CR 率可达 45% ～ 68%，且微小残留病灶（minimal residual disease，MRD）阴性率达 51%，这为后续桥接移植创造了机会[10—11]。

2.2 MRD 阳性 B-ALL

贝林妥欧单抗可帮助清除 MRD，降低复发风险。研究[12]表明，78%MRD 阳性患者经贝林妥欧单抗治疗 1 个周期后，即可达到 MRD 阴性，且 18 个月无复发生存（relapse free survive，RFS）率、中位 OS 均提升。此外，MRD 阳性患者在不同疗程应用贝林妥欧单抗时均可诱导 MRD 转阴，并且与第 2、3 疗程相比，在第 1 次 CR 时对 RFS、OS 效果更佳[13]。

2.3 费城染色体（Philadelphia chromosome，Ph）阳性 B-ALL

Ph 阳性 B-ALL 是一种具有高度侵袭性的 ALL，其致病机制主要涉及 *BCR-ABL* 融合基因的异常表达，进而激活酪氨酸激酶活性，再通过丝裂原活化蛋白激酶 / 细胞外信号调节激酶、磷脂酰肌醇 3 激酶 / 蛋白激酶 B/ 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白、信号转导及转录激活蛋白等通路，引起肿瘤细胞增殖致病，其预后远差于 Ph 阴性患者。

基于其致病机制，酪氨酸激酶抑制剂（tyrosine kinase inhibitor，TKI）联合化疗能显著改善 Ph 阳性 ALL 患者预后，但多数患者最终因耐药导致复发，且治疗失败后可供选择的治疗方案有限，预后较差 [14]。贝林妥欧单抗被证实对初治、新诊断 Ph 阳性 B-ALL 均有效且耐受性良好 [15]。研究 [16—18] 证实，贝林妥欧单抗联合帕纳替尼（ponatinib）在初治 Ph 阳性 B-ALL 患者中的疗效和安全性较佳，且可显著提高 R/R Ph 阴性 ALL 患儿 MRD 阴性反应率，不良反应发生风险较低。此外，同种异体造血细胞移植后无骨髓复发的孤立性髓外复发成人患者，在应用贝林妥欧单抗后显示出良好反应率 [19]。贝林妥欧单抗联合 TKI 可帮助 MRD 阳性的 Ph 阳性 ALL 患者达到 CR，且可达到更长时间的 RFS 甚至治愈 [6]。值得注意的是，在 Ph 阳性 B-ALL 患者中，无论 *BCR-ABL* 融合基因检测结果如何，即使存在耐药相关基因突变，贝林妥欧单抗治疗仍可展现出较高 MRD 转阴率，为后续 HSCT 提供有效桥接 [20]。

2.4 新发 ALL

贝林妥欧单抗在新诊断 B-ALL 治疗中具有良好耐受性和有效性。在新诊断 B-ALL 患者中，无论不良危险因素状态和预处理冲击负荷情况如何，贝林妥欧单抗均可改善其临床结果 [21]。对于新诊断的平均或高复发风险 B-ALL 患儿，在联合化疗中加入贝林妥欧单抗可显著提高无病生存率 [22]。

2.5 婴儿 ALL

婴儿 ALL 是独特的儿童 ALL 亚群，相较其他年长儿童 ALL，前者具有与化疗耐药相关的高风险细胞遗传学特性，并且复发率高。B-ALL 在婴儿 ALL 中占比高，其中以 *KMT2A* 重排最为多见 [23]。研究 [24] 表明，初诊年龄＜ 6 个月龄、免疫表型 CD10 阴性及合并 *KMT2A* 重排的 B-ALL 患儿预后更差。*KMT2A* 重排 ALL 的婴儿在接受 Interfact-06 试验后，增加 1 个疗程的贝林妥欧单抗治疗，期间部分患儿出现发热、感染、高血压及呕吐等不良反应，在减少输注剂量或静脉输注免疫球蛋白后得以缓解；所有继续化疗的患儿在进一步治疗中 MRD 均为阴性，展现出贝林妥欧单抗的安全性和有效性 [25]。有学者推测，*KMT2A* 重排与谱系转换倾向有关 [26]。谱系转换在伴 *KMT2A* 重排的婴儿 ALL 免疫治疗中较常见，且发生谱系转换者更易复发，而贝林妥欧单抗可作为挽救治疗方案。

2.6 异基因造血干细胞移植（allogeneic hematopoietic，allo）-HSCT 前 B-ALL

HSCT 首先通过大剂量化疗彻底摧毁造血功能和免疫状态，再予患者健康干细胞，目前仍是临床治愈白血病的唯一方案。然而，HSCT 的时机需严格把控，若患者确诊白血病后直接接受 HSCT，大剂量化疗药物诱导肿瘤细胞大规模凋亡，导致细胞内代谢产物在短时间内大量释放入血，可能引发代谢紊乱及器官功能损伤。此外，患者尚未达到 CR，体内仍存留大量 MRD，直接实施 HSCT 可能使得肿瘤细胞负荷过高，显著增加复发风险。有学者探究了 HSCT 前贝林妥欧单抗对 B-ALL 患者移植结果的影响，发现移植前贝林妥欧单抗与总生存率改善和无复发死亡率风险降低有关，推测可能与患者接受贝林妥欧单抗治疗后肿瘤负担较低有关 [27]。

2.7 CAR-T 细胞疗法失败后

CAR-T 细胞疗法是一种个体化免疫疗法，需在体外对 T 细胞进行基因改造，使其能定向识别体内

肿瘤细胞并予以清除肿瘤细胞，靶向性强，治疗和恢复时间缩短。CAR-T 作为热点方案已被用于多种疾病治疗中，如白血病、直肠癌 (rectal cancer)[28] 及狼疮肾炎 (lupus nephritis)[29] 等。在 B-ALL 患者的治疗中，CAR-T 可获得较高 CR 率，还可显著延长 OS 和 RFS 时间，并桥接 allo-HSCT。然而，CAR-T 同样存在一定疾病复发率，其复发主要包括抗原阳性复发和抗原阴性复发[30]。阳性复发是因 CAR-T 持久性丧失，残留肿瘤细胞继续增殖导致疾病复发；阴性复发又被称为免疫逃逸，是因缺乏靶向抗原 (CD19 抗原下调)，削弱 CAR-T 介导的识别和清除能力。对于接受 CAR-T 疗法失败或进展的 B-ALL 患者，或对 B-ALL 中 CD19 低表达、中枢神经系统白血病或合并感染患者，贝林妥欧单抗均可作为挽救疗法[31]。此外，贝林妥欧单抗亦可桥接 allo-HSCT，并且不良反应低于 CAR-T 疗法[32]。

2.8 移植后淋巴细胞增生性疾病 (post-transplant lymphoproliferative disorder，PTLD)

PTLD 是一种因免疫监测受损而导致 B 细胞无限增殖的疾病，多数是由 EB 病毒 (Epstein-Barr virus，EBV) 感染引起，是 B-ALL 患者接受 allo-HSCT 后最严重的潜在并发症之一。研究[33] 显示，对于高危 EBV 感染 PTLD 患者，贝林妥欧单抗不失为一种有效治疗选择，但其最佳给药时间和治疗持续时间还需进一步明确。此外，贝林妥欧单抗亦可用于首次骨髓复发的低危 B-ALL[34]、B-ALL 合并侵袭性真菌病 (mycosis)[35]、其他严重感染、特殊部位感染、合并胰腺炎 (pancreatitis)，以及对常规化疗药物产生严重过敏反应，无法继续接受标准化疗方案的患者等。

3 不良反应及管理策略

3.1 CRS

CRS 是一种因免疫细胞被激活并释放大量细胞因子而引发的严重全身炎症反应综合征[36]。贝林妥欧单抗通过与 B 细胞表面的 CD9 和 T 细胞表面的 CD3 结合，形成免疫突触，促进细胞因子释放，如白介素 (interleukin，IL)-2、IL-6、IL-10、肿瘤坏死因子 -α 及干扰素 (interferon，IFN)-γ 等，其中 IL-10、IL-6 及 IFN-γ 血液浓度较高[37]。这些细胞因子水平升高情况常较短暂且具有自限性，患者临床表现为发热、消化系统症状、乏力、血压降低、肝功能异常及弥散性血管内凝血 (disseminated intravascular coagulation) 等，实验室检查无特异性。CRS 可能伴类似吞噬性淋巴细胞增多症 (hemophagocytic lymphohistiocytosis) 或巨噬细胞激活综合征 (macrophage activation syndrome) 的临床表现和实验室检查结果。CRS 的治疗需根据病情严重程度和患者具体情况进行个体化选择[38—39]，主要包括以下类型。①支持性治疗：1 ～ 2 级 CRS 患者可能仅需支持治疗，如休息、补液及解热等。②免疫抑制治疗：3 ～ 4 级 CRS 患者可能需使用免疫抑制剂以减轻炎症反应。此外，如抗 IL-6 受体抗体等的靶向细胞因子的抗体治疗，可减少 IL-6 信号传导，从而抑制炎症反应[40]。③器官支持治疗。

3.2 ICANS

ICANS 是一种由中枢神经系统中 CD19 阳性 B 细胞和活化的 T 细胞结合，介导神经毒性细胞因子释放和血脑屏障破坏引起的疾病，轻者临床表现为头痛、震颤，亦可有颅神经疾病，重者则表现为脑病 (encephalopathy)、嗜睡及癫痫 (epilepsy) 等。研究[41] 显示，年龄是预防致死性神经系统毒性的独立保护因素，而颅内压障碍增加与最高死亡率相关，尤其与 CRS 相关。因此，在予贝林妥欧单抗治疗前，应进行全面药物评估，尤其对于已有神经系统疾病的高危患者，轻者可使用全身性糖皮质激素预防症状进展，重者则应停用贝林妥欧单抗并予糖皮质激素治疗[42]。

3.3 感染风险

贝林妥欧单抗治疗可能引起中性粒细胞数减少，加之疾病本身亦会引发全血细胞减少，患者感

染风险显著增加，故临床治疗主要围绕抗感染和对症支持治疗展开。对于中性粒细胞减少，建议采用粒细胞集落刺激因子进行支持治疗。针对侵袭性真菌感染（发生率为0%～1%[43]），在维持靶向治疗基础上，可联合使用伏立康唑（voriconazole）或泊沙康唑（posaconazole）以应对曲霉菌、念珠菌感染。治疗过程中需密切监测血常规及感染标志物[44]。

3.4 肿瘤溶解综合征（tumor lysis syndrome，TLS）

TLS常见于对化疗高度敏感的肿瘤或肿瘤体积较大的患者，在治疗过程中，大量肿瘤细胞快速死亡并释放出钾离子、磷酸盐、尿酸等物质，导致机体出现代谢异常表现[45]。TLS典型表现为“三高一低”，即高尿酸血症（hyperuricemia）、高钾血症（hyperkalemia）、高磷血症（hyperphosphatemia）及低钙血症（hypocalcemia）。虽然TLS在贝林妥欧单抗治疗中的发生率相对不高，但亦须予以重视。充分水化是预防和治疗TLS最基本的措施[46]，别嘌呤醇联合碱化利尿、纠正电解质紊乱至关重要。

3.5 肝功能异常

贝林妥欧单抗治疗期间，部分患者可能出现一过性肝功能异常，主要表现为丙氨酸氨基转移酶、天冬氨酸氨基转移酶轻度升高，通常无需干预。若指标持续异常或超过正常值2倍以上，建议联用保肝药物，如谷胱甘肽或多烯磷脂酰胆碱。

4 结语

贝林妥欧单抗在成人及儿童B-ALL治疗中展现出显著疗效与良好安全性，严重不良反应发生率较低。该药物通过CD3/CD19双特异性作用机制，革新R/R B-ALL治疗模式。未来可进一步探索最佳用药时机、剂量调整及联合治疗方案（如与程序性死亡受体1抑制剂的协同效应），基于IL-6、IFN-γ峰值等指标预测CRS风险，建立中国人群专属数据库，评估生存获益与远期毒性。

参考文献：

[1] CSIZMAR MC, LITZOW RM, SALIBA NA. Antibody-based and other novel agents in adult B-cell acute lymphoblastic leukemia[J]. Cancers, 2025, 17(5): 779.

[2] 洪梅, 李紫璇. 急性淋巴细胞白血病免疫与靶向治疗的临床应用[J]. 临床血液学杂志, 2024, 37(5): 312-317.

[3] IN H, PARK M, LEE H, *et al*. Immune cell engagers: advancing precision immunotherapy for cancer treatment[J]. Antibodies (Basel), 2025, 14(1): 1-16.

[4] CECH P, SKORKA K, DZIKI L, *et al*. T-cell engagers-the structure and functional principle and application in hematological malignancies[J]. Cancers (Basel), 2024, 16(8): 1580.

[5] ZHENG T, MING L, YA Z, *et al*. Bispecific T cell engagers: an emerging therapy for management of hematologic malignancies[J]. J Hematol Oncol, 2021, 14(1): 75.

[6] 袁茜, 赵娟, 刘宁, 等. 贝林妥欧单抗在费城染色体阳性急性淋巴细胞白血病治疗中的应用研究进展[J]. 山东医药, 2023, 63(17): 83-86.

[7] NAGORSEN D, KUFER P, BAEUERLE AP, *et al*. Blinatumomab: a historical perspective[J]. Pharmacol Ther, 2012, 136(3): 334-342.

[8] QUEUDEVILLE M, STEIN AS, LOCATELLI F, *et al*. Low leukemia burden improves blinatumomab efficacy in patients with relapsed/refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia[J]. Cancer, 2023, 129(9): 1384-1393. .

[9] HAGOP K, ANTHONY S, NICOLA G, *et al*. Blinatumomab versus chemotherapy for advanced acute lymphoblastic leukemia[J]. N Engl J Med, 2017, 376(9): 836-847.

[10] CHEN B, ZOU Z, ZHANG Q, *et al*. Efficacy and safety of blinatumomab in children with relapsed/refractory B cell acute lymphoblastic leukemia: a systematic review and meta-analysis[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 1032664.

[11] 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.

[12] NICOLA G, HERVE D, MASSIMILIANO B, *et al*. Blinatumomab for minimal residual disease in adults with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia[J]. Blood,

2018, 131(14): 1522-1531.

[13] NICOLA G, GERHARD Z, MATTHIAS K, *et al*. Long-term relapse-free survival in a phase 2 study of blinatumomab for the treatment of patients with minimal residual disease in B-lineage acute lymphoblastic leukemia[J]. Haematologica, 2017, 102(4): e132-e135.

[14] 毕丹霞, 李双月, 裴仁治. 费城染色体阳性急性淋巴细胞白血病的治疗进展[J]. 浙江医学, 2022, 44(23): 2565-2570.

[15] LU J, QIU H, WANG Y, *et al*. Reduced-dose chemotherapy and blinatumomab as induction treatment for newly diagnosed Ph-negative B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: a phase 2 trial[J]. J Hematol Oncol, 2024, 17(1): 79.

[16] JABBOUR E, SHORT NJ, JAIN N, *et al*. Ponatinib and blinatumomab for Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: a US, single-center, single-arm, phase 2 trial[J]. Lancet Haematol, 2023, 10(1): e24-e34.

[17] COUTURIER MA, 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.

[18] 黄俊涛, 郑胡镛. 儿童Ph阳性急性淋巴细胞白血病的靶向治疗研究进展[J]. 中国小儿血液与肿瘤杂志, 2024, 29(3): 218-223.

[19] LEE SH, YOON JH, MIN GJ, *et al*. Response to blinatumomab or inotuzumab ozogamicin for isolated extramedullary relapse of adult acute lymphoblastic leukemia after allogeneic hematopoietic cell transplantation: a case study[J]. Int J Hematol, 2022, 115(1): 135-139.

[20] STELLJES M. Ph-ALL: immunotherapy in upfront treatment[J]. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2024, 2024(1): 86-92.

[21] LU J, ZHOU H, ZHOU X, *et al*. Reduced-dose chemotherapy followed by blinatumomab in induction therapy for newly diagnosed B-cell acute lymphoblastic leukemia[J]. Cancer Med, 2024, 13(5): e7062.

[22] GUPTA S, RAU ER, KAIRALLA AJ, *et al*. Blinatumomab in standard-risk B-cell acute lymphoblastic leukemia in children[J]. N Engl J Med, 2025, 392(9): 875-891.

[23] 缪洁, 胡绍燕, 闫敬敬, 等. 87例婴儿白血病临床和生物学特征回顾性分析[J]. 中国小儿血液与肿瘤杂志, 2023, 28(5): 305-311.

[24] 朱嘉莳, 李红, 邵静波, 等. 22例婴儿急性淋巴细胞白血病的临床特征及预后分析[J]. 中国小儿血液与肿瘤杂志, 2024, 29(2): 114-118.

[25] VAN DER SLUIS IM, DE LORENZO P, KOTECHA RS, *et al*. Blinatumomab added to chemotherapy in infant lymphoblastic leukemia[J]. N Engl J Med, 2023, 388(17): 1572-1581.

[26] 石岩, 郑胡镛. 博纳吐单抗在婴儿急性B淋巴细胞白血病中的优势及应用进展[J]. 中国小儿血液与肿瘤杂志, 2023, 28(4): 259-262.

[27] SAYYED A, CHEN C, GERBITZ A, *et al*. Pre-transplant blinatumomab improves outcomes in B-cell acute lymphoblastic leukemia patients who undergo allogeneic hematopoietic cell transplantation[J]. Transplant Cell Ther, 2024, 30(5): 520.

[28] 晁子健, 刘文莉, 刘宇. 嵌合抗原受体T细胞疗法在结直肠癌中的研究进展[J]. 生物工程学报, 2024, 40(5): 1365-1379.

[29] 田贵青, 李贞琼. 狼疮肾炎靶向B细胞治疗研究新进展[J]. 临床肾脏病杂志, 2024, 24(4): 319-323.

[30] 邹露, 李丽敏, 孟红彬, 等. CAR-T细胞免疫疗法的临床应用与进展[J]. 临床与病理杂志, 2019, 39(6): 1362-1366.

[31] YAO Q, HONG L, XIN L, *et al*. Blinatumomab as salvage therapy in patients with relapsed/refractory B-ALL who have failed/progressed after anti-CD19-CAR T therapy[J]. Ann Med, 2023, 55(1): 2230888.

[32] ZHAI Y, HONG J, WANG J, *et al*. Comparison of blinatumomab and CAR T-cell therapy in relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia: a systematic review and meta-analysis[J]. Expert Rev Hematol, 2024, 17(1-3): 67-76.

[33] CHEN S, AN L, HAN J, *et al*. Successful blinatumomab treatment in an allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipient with EBV-related post-transplant lymphoproliferative disorder: a case report and literature review[J]. Transpl Immunol, 2023, 80: 101895.

[34] MURPHY L, ALDOSS I. Blinatumomab improves outcomes for pediatric patients with low-risk B-cell acute lymphoblastic leukemia in first marrow relapse[J].Transl Pediatr, 2024, 13(3): 530-534.

[35] 刘晓飞, 唐雪, 王璐璐, 等. 2例急性B淋巴细胞白血病合并侵袭性真菌病儿童应用贝林妥欧单抗桥接治疗分析[J]. 中国当代儿科杂志, 2023, 25(12): 1282-1286.

[36] 刘燕, 贾煜娴, 李婷婷. 肿瘤免疫治疗所致细胞因子释放综

合征的研究进展[J]. 中国癌症防治杂志, 2022, 14(5): 575-580.

[37] 李雁铭, 孙熙木, 漆佩静, 等. 贝林妥欧单抗治疗儿童急性淋巴细胞白血病的安全性分析及药学监护[J]. 儿科药学杂志, 2024, 30(8): 12-16.

[38] 陈东亚, 陈昭光, 杨凡, 等. 肿瘤免疫治疗相关炎性副反应及其治疗策略综述[J]. 解放军医学院学报, 2023, 44(3): 300-306.

[39] SHIMABUKURO-VORNHAGEN A, GODEL P, SUBKLEWE M, *et al*. Cytokine release syndrome[J]. J Immunother Cancer, 2018, 6(1): 1-14.

[40] MORRIS EC, NEELAP SS, GIAVRIDIS T, *et al*. Cytokine release syndrome and associated neurotoxicity in cancer immunotherapy[J]. Nat Rev Immunol, 2022, 22(2): 85-96.

[41] GAO W, YU J, SUN Y, *et al*. Adverse events in the nervous system associated with blinatumomab: a real-world study[J]. Bio Med Central Med, 2025, 23(1): 72.

[42] 景小蕊, 成娟. 基于FAERS数据库的贝林妥欧单抗药品不良事件信号挖掘与分析[J]. 现代药物与临床, 2024, 39(4): 1035-1040.

[43] LOCATELLI F, ZUGMAIER G, RIZZARI C, *et al*. Effect of blinatumomab vs chemotherapy on event-free survival among children with high-risk first-relapse B-cell acute lymphoblastic leukemia: a randomized clinical trial[J]. J Am Med Assoc, 2021, 325(9): 843-854.

[44] 刘晓飞, 唐雪, 王璐璐, 等. 2例急性B淋巴细胞白血病合并侵袭性真菌病儿童应用贝林妥欧单抗桥接治疗分析[J]. 中国当代儿科杂志, 2023, 25(12): 1282-1286.

[45] 黄礼彬. 儿童肿瘤溶解综合征诊疗指南[J]. 中国实用儿科杂志, 2021, 36(12): 890-896.

[46] 雷巧, 罗春香. 肿瘤溶解综合征的处理[J]. 中国临床医生杂志, 2022, 50(1): 23-25.

（编辑：虞　瑛）

