

儿童白血病和淋巴瘤靶向治疗研究进展

陈余

(贵州省人民医院儿科 贵州贵阳 550000)

摘要：靶向治疗是儿童白血病、淋巴瘤重要治疗手段，具有高特异性、小毒副作用的显著优势。主要药物类型包括单克隆抗体、酪氨酸激酶抑制剂、蛋白酶体抑制剂，依次对应病症为：B细胞淋巴瘤、慢性粒细胞白血病、复发性白血病。靶向治疗药物疗效及其研究进展是当前临床普遍关注的重要课题。

关键词：白血病及淋巴瘤；儿童患者；靶向治疗；研究进程

随着社会、经济不断发展，空气质量下降，环境污染日益严重，白血病发病率逐年攀升，成为当前常见恶性肿瘤之一。其中儿童发病率约为 4/10 万，占据儿童恶性肿瘤数量 35% 以上^[1]。儿童淋巴瘤也比较常见，大约占据儿童肿瘤数量 15% 左右。随着医疗技术不断发展，化疗与骨髓干细胞移植合并治疗儿童白血病、淋巴瘤效果已提升至 90% 左右。但是难治性、复发性白血病患者预后欠佳。靶向治疗凭借其高特异性、小毒副作用的显著优势，备受青睐。本文将儿童白血病、淋巴瘤靶向治疗药物临床价值与研究进程综述如下：

1 白血病与淋巴瘤

1.1 白血病

白血病是指造血干细胞（一类）发生恶性克隆产生的疾病。受增殖失控、凋亡受阻以及分化障碍等因素白血病细胞（克隆性）大量繁殖并存在于机体骨髓、造血组织中，并且朝着非造血性器官与组织发展，对患者造血功能进行抑制。临床表现：贫血、感染发烧、骨骼胀痛、淋巴结增大以及出血等。该病在儿童群体多发，对儿童身心健康以及生命安全造成严重威胁。

1.2 淋巴瘤

淋巴瘤源自淋巴造血系统内部恶性肿瘤，临床表现：淋巴结及肝脾肿大（无痛性）发烧、多汗、皮肤病变等。发病原因尚未明确，可能与机体免疫能力、基因突变、化学药物等因素相关。该病病情复杂，若不予科学、合理治疗将严重影响患者特别是儿童患者的生活。

2 靶向治疗

2.1 单克隆抗体

单克隆抗体主要包括：抗 CD20 单克隆抗体与抗 CD22 单克隆抗体。当前，尚未见抗 CD20 单克隆抗体应用于儿童相关报道，以下主要阐述抗 CD22 单克隆抗体。依帕珠单抗通过 ADCC 以及调节 B 细胞受体的途径实现抗肿瘤以及保持生物活性，属于人源化的抗 CD22 单克隆抗体，其在前 B 细胞（93% - 96%）以及成熟 B 细胞表达密度较高，是 B 细胞淋巴瘤以及 ALL 的重要靶抗原。其中，对复发性 ALL 患儿（15 例）调查资料显示，完全缓解患儿数量达到 9 例，7 例患儿机体内部存在少量病变残留，通过 MRD 检测结果为阴性^[2]。期调查研究结果表明，复发性 ALL 患儿通过依帕珠单抗合并诱导化疗，明显低于单纯化疗患儿 MIRD 水平^[3]。这一结果表明，依帕珠单抗能够提升细胞毒性化疗效果，提升复发性 ALL 患儿病情缓解程度以及整体预后效果。

2.2 酪氨酸激酶抑制剂

2000 年，美国 FDA 批准甲磺酸伊马替尼（代酪氨酸激酶抑制剂）用至 CML 治疗当中。伊马替尼合并化疗手段能够提升儿童 Ph+ALL 患者无病生存率（3 年），降低死亡率。治疗过程中易出现不良反应包括：血小板减少；中性粒细胞数量减少；肝毒性或感染。但是与单一化疗治疗方案进行比较，毒副作用增加并不明显。胡敏等在报道中指出了伊马替尼存在耐药性，推荐在伊马替尼发生耐药或者不耐受的情况下，选取酪氨酸激酶抑制剂进行治疗^[4]。

尼洛替尼（酪氨酸激酶抑制剂）针对大多数 BCR、ABL 突变（伊马替尼耐药）表现为有效。其治疗难治性、复发性 Ph+ALL 相关研究表明，约 47% 患者有血液学反应^[5]。王雅云等最新报道表明：对

于达沙替尼、伊马替尼均耐药 Ph+ALL 患儿，通过尼洛替尼治疗之后，临床症状得以全部缓解^[6]。2012 年，伯舒替尼这一新型酪氨酸激酶抑制剂被批准用至 Ph+CML 患者（伊马替尼耐药或者不耐受）。研究结果表明，288 例患者（伊马替尼耐药或者不耐受）使用伯舒替尼进行二次治疗，患者两年 PFS 为 81%，OS 为 91%^[7]。由此可见，伯舒替尼可作为伊马替尼耐药或者不耐受患者二线治疗有效药物。

2.3 蛋白酶体抑制剂

硼替佐米隶属蛋白酶体抑制剂，具有高选择性，能有效阻止 I B 降解，抑制 NF- B 转移，隔断细胞 NF- B 激活，从而下调抗凋亡基因，加速肿瘤细胞死亡。骨髓瘤（多发性）常使用该药物，但众多国内外研究表明，针对复发性儿童白血病也有效。范丽霞等调查研究显示，阿糖胞苷和硼替佐米合并治疗复发性以及难治性 AML（成人）有效，5/23 患者临床症状得以缓解，其中细胞形态与遗传学得以缓解患者为 2 例^[8]。翟谦宇针对复发性 ALL（儿童）调查研究显示，在化疗基础上合并硼替佐米、地塞米松、多柔比星、长春新碱以及左旋门冬酰胺酶进行治疗，毒副作用维持在患者可接受范围内^[9]。

总结

综上所述，靶向治疗对于儿童白血病、淋巴瘤疾病特别是复发性、难治性血病、淋巴瘤疾病发挥着日益重要的作用，可明显提升患儿疾病缓解率、生存率和整体预后效果。由此可见，靶向治疗应用于儿童白血病、淋巴瘤疾病具有良好前景，希望特异性更好、毒副作用更少的新一代靶向药物为白血病、淋巴瘤疾病患儿带来更多光明。

参考文献：

- [1]王苹,翟晓文.儿童白血病和淋巴瘤靶向治疗研究进展[J].世界临床药物,2018,3605:298-304.
- [2]汪超,孟艳春,李博华.淋巴瘤靶向治疗抗体研究进展[J].现代免疫学,2017,3504:341-344.
- [3]张毅彬,王彦鹏,刘静.核酸适体在儿童恶性肿瘤诊断与靶向治疗中的研究进展[J].中国当代儿科杂志,2018,2005:421-427.
- [4]胡敏,袁凯锋,李晓明,陈燕,马涛,邢宏运.伊马替尼、尼洛替尼和达沙替尼对慢性粒细胞白血病慢性期患者的临床疗效[J].中国临床药理学杂志,2018,3206:511-513.
- [5]牛挺,刘霆.血液肿瘤靶向治疗进展[J].四川大学学报(医学版),2017,4504:642-646+542.
- [6]王雅云,赵洪国,崔中光,李广伦,史雪,许宏,周扬,赵腾.达沙替尼、尼洛替尼及伊马替尼治疗新诊断慢性髓系白血病慢性期 3 年临床观察[J].中国实验血液学杂志,2018,2302:356-363.
- [7]戴一,贾晓益.伯舒替尼的药理研究及临床评价[J].中国新药与临床杂志,2018,3304:241-246.
- [8]范丽霞,贾志强,韩颖,杨会彬,季静,郭慧梅,庞艳彬.硼替佐米联合阿糖胞苷对白血病细胞株 K562 的影响[J].疑难病杂志,2018,1206:468-469.
- [9]翟谦宇.多柔比星 PEG₂(K)-(Fmoc)lys-NLG₁(919)胶束的 B 细胞淋巴瘤靶向治疗的实验研究[D].中国人民解放军医学院,2017. 985:360-365.