doi：10.7499/j.issn.1008-8830.2602085

专家述评

儿童急性白血病治疗格局升级：免疫与靶向的整合与突破

文飞球　麦惠容

（深圳市儿童医院血液肿瘤科，广东深圳　518038）

［摘要］近年免疫治疗与靶向治疗正推动儿童急性白血病由“方案时代”迈向“策略时代”：其意义不仅在于提高缓解率，更在于实现更深可测量残留病清除、更精准分层、更低累积毒性，并推动相关治疗在真实临床实践中的规范应用与可及性提升。该文结合关键临床研究、真实世界证据与药物审批政策方面的进展，提出“深缓解—低毒性—高可及”三条主线，强调以微小残留病与分子分层为锚点，围绕复发机制优化联合与序贯策略，并通过完善长期随访体系、提升诊疗可及性，推动临床目标从“疗效改善”迈向“高质量治愈”。

［中国当代儿科杂志，2026，28（4）：402-409］

［关键词］急性白血病；免疫治疗；靶向治疗；微小残留病；儿童

Evolving treatment landscape of pediatric acute leukemia: integration and breakthroughs in immunotherapy and targeted therapy

WEN Fei-Qiu, MAI Hui-Rong. Department of Hematology and Oncology, Shenzhen Children's Hospital, Shenzhen, Guangdong 518038, China (Email: fwen62@126.com)

Abstract: In recent years, immunotherapy and targeted therapy are reshaping the therapeutic paradigm of pediatric acute leukemia, shifting it from a protocol-driven era toward a strategy-oriented era. The significance is not only in improving remission rates, but also in achieving deeper measurable residual disease (MRD) clearance, enabling more precise risk stratification, reducing cumulative toxicity, and advancing standardized implementation with enhanced accessibility in real-world clinical practice. Integrating pivotal clinical studies, real-world evidence, and advances in drug approval and policy, this article proposes three core themes—deep remission, low toxicity, and high accessibility. It highlights MRD and molecular stratification as anchors for therapeutic decision-making, emphasizes optimizing combination and sequential strategies based on relapse mechanisms, and advocates strengthening long-term follow-up systems and improving access to diagnosis and treatment, aiming to shift clinical practice from efficacy improvement toward high-quality cure. **[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2026, 28(4): 402-409]**

Key words: Acute leukemia; Immunotherapy; Targeted therapy; Measurable residual disease; Child

过去几十年，儿童急性白血病疗效持续提升，主要得益于风险分层更精准、治疗方案更规范及支持治疗更完善。然而，当总体治愈率已处于高平台时，进一步改善生存结局能提升的空间越来越有限；与此同时，重症感染、器官毒性、治疗相关死亡及远期并发症（如二次肿瘤、神经认知损害与内分泌/生长发育障碍）却日益成为影响长期结局的重要制约因素。因此，当前临床关注的重点，已不再只是“能否获得缓解”，而是“能否以更低的全生命周期代价实现可持续治愈”。

免疫治疗与靶向治疗的价值，也不应仅以“新增了多少药物、开发了多少新嵌合抗原受体T细胞免疫疗法（chimeric antigen receptor T-cell therapy, CAR-T）”来衡量。真正决定其能走多远的，至少包括三方面：一是缓解要更深，即将微小残留病（measurable residual disease, MRD）从单纯预后指标升级为治疗决策锚点，为强化、减量与切换提供依据；二是治疗强度要更弱，不仅追

［收稿日期］2026-02-27；［接受日期］2026-03-20

［基金项目］深科技创新（深港合作）项目（2021-254）。

［作者简介］文飞球，男，博士，主任医师。Email：fwen62@126.com。

求更高缓解率，更强调减少治疗相关毒副作用和远期后遗症，从而改善患儿长期生活质量；三是疗法要能落地，即制造、质控、支持治疗及可及性必须同步提升，才能将临床试验中的获益转化为真实世界中的稳定获益。归根到底，下一阶段竞争的核心，不在单项技术推进得多快，而在能否将这些工具整合为更精准、更可持续、也更可推广的治疗体系。

之所以同时讨论急性淋巴细胞白血病（acute lymphoblastic leukemia, ALL）与急性髓系白血病（acute myeloid leukemia, AML），并非简单并列两类疾病，而是因为二者共享以分子分层与 MRD 动态评估为核心的决策逻辑。在这一逻辑下，免疫与靶向的意义不只在于增加治疗选项，更在于推动儿童急性白血病由“方案固定”走向“指标驱动、动态迭代”的决策体系升级。本文围绕这一主线展开：以 ALL 为例讨论免疫治疗前移及其以 MRD 为锚的序贯/桥接策略，继而扩展至 T 细胞 ALL（T cell ALL, T-ALL）与 AML，分析靶向治疗如何由“驱动突变”走向“通路依赖＋组合嵌入”，并结合 MRD 及复发生物学机制梳理关键触发点、切换条件及真实世界管理路径。未来真正的进步，不仅在于“多了什么新药”，更在于整体治疗体系的持续优化升级，最终实现长期高质量治愈。

1　免疫治疗：从“强杀伤”走向“可控、可序贯、可持续”

1.1　双特异抗体：贝林妥欧单抗从“救援工具”走向“一线治疗的重要模块”

贝林妥欧单抗（blinatumomab, Blina）在儿童 B-ALL 的意义，首先在于其临床定位正在发生显著前移。2024 年美国食品药品监督管理局批准其用于 CD19 阳性、Ph 阴性 B 细胞前体 ALL 在多阶段化疗的巩固期，适用年龄下调至≥1 月龄，且不受 MRD 状态限制。上述变化提示：免疫治疗的应用场景正由复发/难治与 MRD 清除逐步向一线巩固环节拓展，为部分患儿更早期嵌入“免疫巩固”提供了更规范的临床路径；但其在一线的适用范围与最佳获益人群仍需结合风险分层、MRD 动态、毒性管理能力与资源可及性进行个体化决策[1-2]。

更具策略意义的是儿童肿瘤学组（Children's Oncology Group, COG）AALL1731 研究：在新诊断标准风险 B-ALL 治疗中加入 2 个周期性 Blina 可改善无病生存。其价值不仅体现在无病生存期的提升，更在于支持一条可推广的治疗思路——在低肿瘤负荷窗口通过免疫巩固进一步压低残留、重塑 MRD 动态轨迹，使更多患儿在关键时间点达到更深层次 MRD 阴性，从而降低复发事件的累积发生，并为后续减毒与长期管理打开窗口[3]。

由此带来的临床启示在于：传统路径中的“标准风险”并不等同于“零风险”。部分复发并非初始分层失准，而更可能源于低水平残留在持续化疗压力下发生克隆演化。Blina 的前移价值可理解为：在关键节点引入免疫清除，将“残留”压到更深的 MRD 层级，提前打断潜在复发链条。但“更早用”并不必然等于“更好”。当免疫治疗进入前线后，临床管理重心将进一步向免疫重建与感染防控倾斜，包括免疫球蛋白 G 降低、病毒再激活、反复感染、治疗中断风险与资源占用等现实问题。只有在支持治疗体系与流程化管理相对成熟的中心，前线免疫巩固才更可能稳定转化为真实世界获益。

1.2　CD22 通路：奥加伊妥珠单抗“桥接策略”

奥加伊妥珠单抗（inotuzumab ozogamicin, InO）在儿童/青少年复发/难治（relapsed/refractory, R/R）CD22 阳性 B 细胞 ALL（B-cell ALL, B-ALL）中已获得前瞻性研究的有效性支持。COG AALL1621 显示，即便在接受高强度预处理的患儿中，InO 仍可取得较高缓解率；但需高度警惕两类关键风险：其一，造血干细胞移植（hematopoietic stem cell transplantation, HSCT）相关的肝窦阻塞综合征/肝静脉闭塞病风险；其二，持续性细胞减少及其带来的感染相关负担。此外，围绕 CD22 表达调控与抗原相关改变的耐药机制亦需纳入预判与监测[4]。肝窦阻塞综合征/肝静脉闭塞病风险往往与 InO 累积暴露、既往/合并肝损伤、桥接 HSCT 的时间间隔及预处理方案强度等因素相关，因此应在拟桥接移植时提前进行功能与风险分层评估，并通过多学科讨论统筹“疗效—时序—毒性”三者平衡。欧洲儿童癌症创新疗法（ITCC-059）进一步探索 InO 联合化疗的策略，为“以抗体药物替代部分高毒性细胞毒药物于再诱导环节、提升桥接成功率”提供了方向性证据[5]。

真正的临床难点往往不在于“能不能用”，而在于“用来达成什么目的”。若目标是快速降负荷以进入 CAR-T 或 HSCT 的时间窗口，则肝毒性风险、移植时序与桥接强度必须作为同等重要的决

策变量进行统筹；若目标偏向MRD清除或延长缓解，则需要更精细地评估骨髓抑制持续时间、感染风险以及与后续治疗衔接的可行性。换言之，InO的核心价值更多体现在R/R B-ALL序贯治疗中的桥接作用与策略整合能力，而非作为单药治疗的“孤立突破”。

因此，InO的应用应提前规划：在启动前明确后续目标（如达成MRD阴性、过渡至CAR-T或HSCT），并据此优化用药时机、疗程强度与毒性预防/监测策略；避免在疾病进展后采取碎片化、被动式“救火”干预，以免错失桥接窗口并放大并发症成本。

1.3 CD19 CAR-T：从“单次治愈的理想”回到“长期管理的现实”

CD19 CAR-T细胞治疗显著提升了儿童R/R B-ALL的缓解深度，并在多个研究层面改善了长期无事件生存相关结局。ELIANA试验3年更新结果显示，tisagenlecleucel可获得较高缓解率且相当比例患儿实现持久缓解；随访数据同时为疗效持续性与远期安全性提供了关键证据[6]。更重要的是，来自真实世界的大样本队列进一步验证了该疗法的可复制性：国际血液与骨髓移植研究中心分析报告提示，在实践环境中总体安全性与无复发生存等结局仍维持在较高水平[7]。

然而，CAR-T“走得更远”的瓶颈已逐步从“能否获得缓解”转向“如何维持缓解并实现可管理的长期获益”，其中感染风险与免疫重建是最具现实约束的环节。国际血液与骨髓移植研究中心研究提示，CAR-T后早期感染负担与多项临床变量存在明确关联（如既往治疗强度、细胞因子释放综合征过程、造血恢复等），提示感染防控不应仅作为并发症处理，而应前置为CAR-T标准化路径的一部分——从风险评估、预防策略到随访监测形成闭环管理[8]。

从失败/复发机制看，CAR-T后的复发大体可归纳为3类：（1）抗原逃逸（CD19阴性或低表达，导致靶点丢失）；（2）效应细胞持久性不足或功能衰竭（包括免疫抑制微环境与耗竭相关机制）；（3）克隆演化与庇护位点复发（如髓外/中枢等特殊部位）。因此，未来疗效提升的关键不在于单纯追求更高的初始CR率，而在于围绕上述机制构建更具针对性的优化与序贯/联合策略设计。近年更具说服力的方向之一是多靶点与序贯靶点策略：例如在儿童队列中探索“CD19后序贯CD22 CAR-T”以降低抗原逃逸相关复发的研究发表于*The Lancet Oncology*，为“序贯靶点压力管理”提供了临床证据[9]。

当复发机制不再主要由“化疗耐药”主导，而更多体现为对免疫治疗的逃逸与适应，治疗设计就必须从简单“换药”升级为“有前瞻性地应对治疗选择压力”，通过靶点布局、序贯衔接的时机与桥接路径的统筹，尽可能延缓逃逸、维持效应并扩大持久缓解的窗口。

1.4 T-ALL免疫治疗：从“缺靶点”到“可编辑、可通用”的工程突破

T-ALL的免疫治疗长期面临多重结构性瓶颈：其一，靶抗原（如CD7、CD5等）在正常T细胞上同样表达，易导致CAR-T发生同源杀伤并影响细胞扩增与持久性；其二，制备过程中存在肿瘤细胞污染及回输风险；其三，深度T细胞清除可能引发持续性免疫缺陷与感染负担，使安全边界更为敏感。近年来，基因编辑技术为上述难题提供了可工程化解决方案，并推动T-ALL细胞治疗由“概念可行”向“路径可复制”迈进。

已有研究报道碱基编辑特异性识别CD7的CAR-T在R/R T-ALL中的早期结果，提示通过编辑降低同源杀伤与产品污染的策略具备可行性，并显示一定的抗白血病活性；同时也强调免疫相关并发症与感染风险仍是可预期且需要前置管理的关键问题[10]。在此基础上，“通用型抗CD7 CAR-T”在儿童R/R T-ALL中的研究进一步显示：通过工程化实现“现货化、可规模化”的生产与供给模式，有望诱导缓解并为后续异基因HSCT创造桥接窗口[11]。与此同时，供者来源CD7 CAR-T的证据亦在积累：Ⅱ期研究对其在R/R T-ALL/淋巴母细胞淋巴瘤中的疗效与安全性进行评估，为“异基因/供者来源细胞治疗—移植序贯”的临床路径提供了进一步依据[12]。

2 靶向治疗：从“驱动突变”走向“通路依赖+组合策略”

2.1 费城染色体阳性ALL：从”酪氨酸激酶抑制剂时代”走向”化疗减量与免疫协同”

费城染色体阳性ALL（Philadelphia chromosome-positive ALL, Ph^+ ALL）中，酪氨酸激酶抑制剂（tyrosine kinase inhibitor, TKI）联合化疗已形成相对成熟的一线治疗策略；而近5年更值得

强调的趋势，是在分子靶向快速控病的基础上，系统探索“化疗减量/去强化（甚至趋向去化疗）”并嵌入免疫治疗以加深缓解。以成人 Ph⁺ ALL 为代表的研究显示，达沙替尼序贯 Blina 的方案在长期随访中仍能维持较高的深缓解与持久疾病控制，为“TKI＋免疫治疗”在一线治疗中实现化疗去强化提供了重要循证依据，也为序贯治疗框架的构建提供了可借鉴的模板[13]。

需要指出的是，儿科与成人在疾病生物学、毒性谱、感染负担、依从性与远期发育结局等方面并不完全一致，因此直接外推应保持审慎；但其核心治疗思路对儿科仍具重要借鉴意义，即先以 TKI 快速压制驱动通路并降低肿瘤负荷，再以免疫治疗在低负荷窗口加深 MRD 清除，从而逐步减少对高强度化疗的依赖。未来，儿科 Ph⁺ ALL 的关键并非“是否还有更新的 TKI”，而是如何在标准化 MRD 监测框架下实现“减量不减效”——明确减量的触发条件与安全边界、建立序贯策略的切换节点，并与支持治疗与长期随访体系同步配套，以保障策略在真实世界中的可复制与可持续获益。

2.2 *KMT2A* 重排等高危亚型：Menin 抑制剂使异常转录调控成为可直接干预的治疗轴

瑞维美尼（revumenib）已批准用于 *KMT2A* 易位相关复发/难治急性白血病（成人及≥1 岁儿童），标志着儿科急性白血病靶向治疗首次将“异常转录调控依赖”纳入可直接药物干预的范围[14]。AUGMENT-101 研究进一步报道瑞维美尼在 *KMT2A* 重排及部分 *NPM1* 突变相关 R/R 白血病中的疗效与安全性，为“基于转录调控通路依赖进行患者分层与选药”的策略提供了关键临床证据[15]。

Menin 抑制剂的意义并不止于“新增一种药物”，而在于它为一类复发早、移植依赖度高、传统方案选择受限的高危亚型提供了新的治疗杠杆：在机制层面，将 *KMT2A* 相关白血病的致病转录程序由“难以触及”变为“可干预”；在临床路径层面，使治疗设计有望进入“明确靶点—可动态监测（含 MRD）—可规划序贯/组合策略”的可控轨道。与此同时，决定 Menin 抑制剂能否从“改善缓解率”进一步走向“改善治愈率”的关键，取决于 3 个具有路径意义的策略问题：（1）何时嵌入：是在诱导/巩固阶段前移以加深缓解，还是作为移植前桥接提高移植质量，或用于移植后维持降低复发风险？（2）治疗持续与停药规则：用药持续多长、以何种指标（MRD/分子轨迹/毒性结构）定义“足够深的缓解”与可安全停药的窗口？（3）组合与耐药管理：如何与化疗/免疫治疗（乃至其他靶向）进行时序化组合，以延缓耐药、维持靶点依赖，并在保证可及性的前提下实现真实世界落地？上述问题的答案，将决定“新药获批”能否真正转化为“人群层面的复发下降与治愈率提升”。

2.3 儿童 AML：在有限治疗窗口中重塑靶向路径——BCL-2 与 FLT3 通路的策略启示

2.3.1 维奈克拉（venetoclax）：从成人经验借鉴走向儿科路径构建

Masetti 等[16]系统总结了近年来，维奈克拉在儿科高危髓系肿瘤中的应用正逐步由“成人经验借鉴”走向“儿科证据积累”，尤其是 R/R AML 中的现有证据，并强调其与化疗或去甲基化药物联合的潜力，特别是在再诱导及桥接 HSCT 场景中的临床价值。与此同时，儿科剂量设计及基于药代动力学的暴露管理也在逐渐系统化：已有研究通过建模与模拟提出儿童剂量选择依据，为“在获得有效暴露的同时控制毒性”提供了药代学层面的支持[17]。此外，另有研究报道了维奈克拉为基础的儿童 AML 诱导方案在治疗反应及药代动力学方面的进一步数据，为其在更早期治疗环节中的嵌入提供了初步线索[18]。

需要强调的是，维奈克拉的临床意义并不在于“在化疗基础上再加一个药”，而在于其可能重塑诱导/再诱导阶段的治疗节奏、骨髓抑制特点及支持治疗需求。这类方案的真实世界获益并不单取决于药物活性，而高度依赖中心是否具备与之匹配的管理路径，包括感染防控、药物相互作用处理、剂量调整、骨髓抑制相关并发症监测，以及输血支持和团队协同。总之，维奈克拉能否真正转化为稳定获益，关键不只在药物本身，更在于对深度骨髓抑制方案的整体驾驭能力。

2.3.2 FLT3 抑制剂：从“加药尝试”走向“与治疗骨架整合”的试验范式

儿童 AML 疗效的进一步提升，长期受限于两个关键因素：一是疾病生物学高度异质，可明确获益于特定靶向干预的人群比例有限；其次为任何新增药物都必须在感染、骨髓抑制及器官毒性总体可控的前提下，证明其能够带来真实且可重复的增益。因此，FLT3 抑制剂在儿科 AML 中的价值，不能仅停留于“是否有效”的单点判断，更在于：如何将其纳入标准治疗骨架，形成可复制、可推广的治疗序贯。

COG AAML1831 的重要意义在于提供了一种

更符合儿科 AML 现实需求的研究路径：以随机Ⅲ期研究为平台，在标准治疗骨架内评估关键强化策略（如 CPX-351 与标准方案的比较），并对分子分层相关治疗要素——包括 FLT3 通路抑制策略——进行前瞻性嵌入与评估[19]。与既往零散的小样本探索相比，这种“平台化—分层化—骨架内整合”的研究范式，更接近临床可转化的证据生成模式。它所回答的已不仅是“药物能否使用”，而是“应在何种时间窗口、以何种治疗强度、与何种化疗骨架组合，才能在毒性可控的前提下实现可重复的临床获益”。

儿科 AML 靶向治疗若要真正改善总体结局，关键在于从小样本可行性探索走向多中心平台试验驱动的路径标准化。FLT3 抑制剂的价值不在“新增一种药”，也不在简单前移，而在于在 MRD 与分层评估指导下，更合理地嵌入治疗骨架，并与时序设计、毒性管理及支持治疗协同，最终实现可复制、可推广的人群获益。

3　MRD：从“预后指标”升级为“治疗开关”，并重构免疫与靶向治疗的序贯逻辑

如果说免疫治疗与靶向治疗是不断扩展的“新武器”，那么 MRD 则是决定这些武器能否真正转化为长期获益的“指挥系统”。近 5 年来，MRD 的技术形态与临床内涵均在发生明显变化：检测手段由传统流式细胞术和 Ig/TCR 重排聚合酶链反应逐步拓展至二代测序（next-generation sequencing, NGS）-MRD，临床应用也由“单一时间点的阴阳性判断”转向“动态轨迹评估与克隆演化追踪”。这意味着，MRD 已不再只是静态的预后指标，而正在成为贯穿治疗全过程的动态决策工具。

在儿童 B-ALL 中，Chen 等[20]评估了基于 *IGH* 及 *IGK/IGL* 重排的 NGS-MRD 在诱导结束与巩固结束时的预后价值，提示其更高敏感性与更全面的克隆信息有望进一步提高风险分层精度。Muffly 等[21]系统阐述了 NGS-MRD 在 HSCT 前后风险再分类、动态监测与干预中的应用思路，强调其<10^{-6}水平的检测能力可能为更早预警和更精准干预提供新窗口。与此同时，也应看到，NGS-MRD 虽在 ALL 中展现出更高敏感性和克隆追踪优势，但在可及性、标准化、结果解读复杂性及跨平台一致性方面仍面临现实挑战[22]。

在儿童 AML 中，MRD 应用路径同样在持续演进。已有研究显示，基于断点序列的基因组 DNA 定量聚合酶链反应 MRD 监测与流式 MRD 具有良好相关性，并在低水平残留检测上表现出更高敏感性，为 AML 中“多平台互补”的 MRD 策略提供了依据[23]。这提示 AML 的 MRD 评估正从“单平台判断”逐步走向“基于疾病生物学特征选择最优监测工具”的路径优化。

更重要的是，MRD 角色的升级正在重塑免疫、靶向、移植与细胞治疗之间的序贯逻辑：免疫治疗更适合在低肿瘤负荷窗口介入，以实现更深层次的 MRD 清除；靶向治疗更适合作为围绕关键通路依赖施加持续治疗压力、延缓耐药克隆出现的工具，并在维持或桥接阶段发挥作用；移植与细胞治疗也不再只是“最后一步”，而是 MRD 驱动治疗路径中的关键节点选择。归根结底，MRD 时代真正改变的，不只是检测灵敏度，而是整个治疗体系的决策方式——从按方案推进，转向按疾病轨迹动态切换。

4　围绕复发机制优化联合与序贯：从被动换药到前瞻性阻断耐药与克隆演化

当免疫治疗与靶向治疗逐渐成为常规治疗组成后，复发的生物学内涵随之改变：它不再主要表现为对化疗强度的“单向耐受”，而更常体现为白血病克隆在治疗作用下发生选择与重塑——通过克隆演化、通路替代或靶点/抗原改变来获得生存优势。由此，临床研究与真实世界实践应将“复发机制”前置为方案设计的起点，以耐药路径与复发模式为导向，系统规划联合与序贯策略。

4.1　抗原逃逸：多靶点与序贯靶点

在儿童 B-ALL 中，CD19 CAR-T 治疗后的复发并非罕见，其中相当一部分与靶抗原逃逸相关，表现为 CD19 阴性复发或 CD19 表达显著下调，提示白血病克隆在免疫选择压力下发生适应性改变。基于这一复发路径，序贯实施 CD19 与 CD22 定向 CAR-T 的策略在儿科队列中显示出可观的缓解与持久性作用[9]。从治疗策略角度看，序贯双靶点并非简单“再来一次 CAR-T”，其核心在于管理免疫选择压力，在第一靶点压力促使抗原谱改变之前或之后及时切换靶点，减少单一靶点持续施压带来的逃逸克隆扩增，从而降低抗原阴性复发风险。换言之，这一策略将 CAR-T 后的复发从“单靶点

失败后的被动补救”转化为“基于复发机制的预判与干预”，使后续治疗设计更具可规划性与可复制性。

4.2 旁路通路激活与克隆演化：靶向联合与动态监测

靶向药物的核心优势在于能够抑制白血病细胞赖以维持的关键信号通路/致病依赖；但其局限性亦十分突出：在持续药物选择压力下，白血病细胞可通过旁路通路激活或耐药亚克隆富集与扩增实现适应性逃逸，进而导致疗效衰减甚至快速耐药。由此，靶向治疗的实施越来越需要与MRD及分子层面的动态监测相结合——在出现克隆演化与耐药趋势的早期信号时及时进行方案调整（如联合、序贯或靶点切换），而非等待临床复发后再被动更换治疗。Menin抑制剂与BCL-2抑制剂在儿科急性白血病中的推进，正体现了这种以“通路依赖识别—动态监测—序贯策略优化”为核心的治疗思路[14-18]。

4.3 免疫衰竭与微环境抑制：工程化优化与治疗窗口前移

CAR-T治疗后缓解持久性受限的重要原因之一，是效应细胞在持续抗原刺激与免疫抑制性微环境作用下出现功能耗竭、扩增不足或持续性下降，从而增加复发风险。围绕这一限制，近年细胞治疗策略呈现两条并行的发展方向：其一是构建体与制造流程的工程化优化，包括基因编辑以降低同源杀伤与免疫排斥风险、通用型/供者来源细胞产品以改善供给与一致性、以及可开关/安全开关设计以强化毒性可控性；其二是临床应用时机的前移，即在更低疾病负荷、免疫系统受既往治疗损伤更轻的阶段介入，以期获得更好的T细胞质量与更有利的体内扩增/持续，从而在提升持久性同时降低严重毒性发生风险[10-12]。未来CAR-T的关键优化方向，将从“提高初始缓解率”进一步转向“提升持续性与降低复发”的系统工程。

5 关键制约：支持治疗、质量控制与可及性

前沿疗法能否带来持续且可推广的临床获益，关键不只在药物或细胞本身，更在于真实世界中的实施能力。首先，感染防控、骨髓抑制管理与免疫重建直接影响长期结局：无论是CAR-T后的感染负担与风险分层，还是维奈克拉方案下粒缺持续、真菌预防、药物相互作用及住院资源管理，都提示支持治疗体系是决定疗效能否稳定转化的基础[8, 16-18]。其次，从单中心经验走向多中心可复制流程，是缩小中心差异、推动指南更新的必经路径，AAML1831等平台化研究正体现了这一方向[24]。最后，编辑型/通用型细胞治疗及新适应证获批虽为可及性改善提供了技术与制度基础，但其能否真正转化为患儿层面的获益，仍取决于制造能力、支付保障、资源配置与中心能力建设的同步提升[2, 11, 14]。

6 未来十年：从新药突破到体系升级的关键路径

综合现有循证证据与真实世界实施条件，未来十年的关键进步更可能来自多维策略的系统协同，而非单一技术的局部突破。首先是更深的缓解：在一线关键节点通过免疫巩固进一步加深MRD清除、降低复发风险，并依托CAR-T长期随访与真实世界证据，推动CAR-T后监测、感染防控与免疫重建管理规范化，从而提升持久缓解的可重复性[1, 6-8]。其次是更少的代价：在不削弱疗效的前提下，以免疫治疗和靶向治疗替代部分高毒性化疗暴露，并将远期毒性负担与生活质量纳入重要终点。例如，通过InO联合/序贯化疗优化复发/难治B-ALL的再诱导与桥接路径，兼顾缓解深度与毒性可控性；通过venetoclax在儿科AML中的剂量、药代与支持治疗规范化，逐步明确其在诱导、桥接及维持中的风险—获益边界[4-5, 16-18]。最后是更可及的治愈：通过通用型/编辑型细胞治疗改善供给模式，并依托平台化多中心研究将新策略嵌入统一骨架、形成标准流程，推动证据向指南与临床路径转化，扩大人群层面的整体获益[11, 19]。

7 结语：未来突破的关键，在于终点重塑与体系升级

如果所谓“更远”只是指在现有基础上进一步提高治愈率，那么通过新药不断叠加或许仍可带来增益，但往往同时伴随更高的毒性负担、资源消耗与可及性压力。真正值得追求的“更远”，应当指向更深层次的疾病控制、更低的全生命周期代价，以及可复制、可推广的人群获益，其实

现路径必然依赖于治疗体系的整体升级。

这种升级首先体现在终点重塑：从单纯追求短期缓解，转向同时关注深度MRD清除、长期生存、远期功能结局与生活质量；其次体现在决策逻辑转变：以MRD与分子分层为锚点，将治疗从按固定方案推进，转向按动态风险进行策略切换；同时，还需以复发生物学为导向，通过联合与序贯优化治疗选择压力，延缓抗原逃逸与克隆演化。归根结底，免疫治疗与靶向治疗带来的真正进步，不仅在于“多了什么新药”，更在于能否推动儿童急性白血病整体治疗体系向更精准、更可持续、也更可推广的方向升级。

作者贡献声明：文飞球负责文章构思、部分资料收集、论文撰写、最终审定；麦惠容负责部分资料收集与整理。

利益冲突声明：所有作者均声明无利益冲突。

［参　考　文　献］

[1] U. S. Food and Drug Administration. FDA approves blinatumomab as consolidation for CD19-positive, Philadelphia chromosome-negative, B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia[EB/OL]. (2024-06-14) [2026-01-15]. https://www.ons.org/publications-research/voice/news-views/06-2024/fda-approves-blinatumomab-consolidation-cd19.

[2] Rabik CA, Wang S, Chadda R, et al. FDA approval summary: blinatumomab for the treatment of B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia in the consolidation phase of multiphase chemotherapy[J]. Clin Cancer Res, 2025, 31(20): 4230-4238. PMID: 40828516. PMCID: PMC12367060. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-25-1034.

[3] Gupta S, Rau RE, Kairalla JA, et al. Blinatumomab in standard-risk B-cell acute lymphoblastic leukemia in children[J]. N Engl J Med, 2025, 392(9): 875-891. PMID: 39651791. PMCID: PMC11864901. DOI: 10.1056/NEJMoa2411680.

[4] O'Brien MM, Ji L, Shah NN, et al. Phase II trial of inotuzumab ozogamicin in children and adolescents with relapsed or refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia: Children's Oncology Group protocol AALL1621[J]. J Clin Oncol, 2022, 40(9): 956-967. PMID: 35007127. PMCID: PMC8937013. DOI: 10.1200/JCO.21.01693.

[5] Pennesi E, Brivio E, Ammerlaan ACJ, et al. Inotuzumab ozogamicin combined with chemotherapy in pediatric B-cell precursor $CD22^{+}$ acute lymphoblastic leukemia: results of the phase IB ITCC-059 trial[J]. Haematologica, 2024, 109(10): 3157-3166. PMID: 38186333. PMCID: PMC11443403. DOI: 10.3324/haematol.2023.284409.

[6] Laetsch TW, Maude SL, Rives S, et al. Three-year update of tisagenlecleucel in pediatric and young adult patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia in the ELIANA trial[J]. J Clin Oncol, 2023, 41(9): 1664-1669. PMID: 36399695. PMCID: PMC10022844. DOI: 10.1200/JCO.22.00642.

[7] John S, Curran KJ, Hall EM, et al. Real-world data for tisagenlecleucel in patients with R/R B-ALL: subgroup analyses from the CIBMTR registry[J]. Blood Adv, 2025, 9(20): 5249-5262. PMID: 40554426. PMCID: PMC12552949. DOI: 10.1182/bloodadvances.2025015881.

[8] Rangarajan HG, Satwani P, Herr MM, et al. Real-world outcomes of infections following tisagenlecleucel in patients with B-cell ALL: a CIBMTR analysis[J]. Blood Adv, 2025, 9(21): 5489-5500. PMID: 40737539. PMCID: PMC12607035. DOI: 10.1182/bloodadvances.2025016149.

[9] Pan J, Tang K, Luo Y, et al. Sequential CD19 and CD22 chimeric antigen receptor T-cell therapy for childhood refractory or relapsed B-cell acute lymphocytic leukaemia: a single-arm, phase 2 study[J]. Lancet Oncol, 2023, 24(11): 1229-1241. PMID: 37863088. DOI: 10.1016/S1470-2045(23)00436-9.

[10] Chiesa R, Georgiadis C, Syed F, et al. Base-edited CAR7 T cells for relapsed T-cell acute lymphoblastic leukemia[J]. N Engl J Med, 2023, 389(10): 899-910. PMID: 37314354. DOI: 10.1056/NEJMoa2300709.

[11] Chiesa R, Georgiadis C, Rashed H, et al. Universal base-edited CAR7 T cells for T-cell acute lymphoblastic leukemia[J]. N Engl J Med, 2026, 394(2): 152-165. PMID: 41363805. DOI: 10.1056/NEJMoa2505478.

[12] Pan J, Zhao L, Zhang Y, et al. Donor-derived CD7 CAR T cells for pediatric and adult relapsed/refractory T-ALL/LBL: a phase 2 trial[J]. Blood, 2025, 146(23): 2745-2757. PMID: 40712157. DOI: 10.1182/blood.2025029299.

[13] Foà R, Bassan R, Elia L, et al. Long-term results of the dasatinib-blinatumomab protocol for adult philadelphia-positive ALL[J]. J Clin Oncol, 2024, 42(8): 881-885. PMID: 38127722. PMCID: PMC10927329. DOI: 10.1200/JCO.23.01075.

[14] U. S. Food and Drug Administration. FDA approves revumenib for relapsed or refractory acute leukemia with a KMT2A translocation[EB/OL]. (2024-11-15) [2026-01-15]. https://www. fda. gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-revumenib-relapsed-or-refractory-acute-leukemia-kmt2a-translocation.

[15] Issa GC, Aldoss I, Thirman MJ, et al. Menin inhibition with revumenib for *KMT2A*-rearranged relapsed or refractory acute leukemia (AUGMENT-101)[J]. J Clin Oncol, 2025, 43(1): 75-84. PMID: 39121437. PMCID: PMC11687943. DOI: 10.1200/JCO.24.00826.

[16] Masetti R, Baccelli F, Leardini D, et al. Venetoclax: a new player in the treatment of children with high-risk myeloid malignancies? [J]. Blood Adv, 2024, 8(13): 3583-3595. PMID: 38701350. PMCID: PMC11319833. DOI: 10.1182/bloodadvances.2023012041.

[17] Badawi M, Gopalakrishnan S, Engelhardt B, et al. Dosing of venetoclax in pediatric patients with relapsed acute myeloid leukemia: analysis of developmental pharmacokinetics and exposure-response relationships[J]. Clin Ther, 2024, 46(10): 759-767. PMID: 39368878. DOI: 10.1016/j.clinthera.2024.09.008.

[18] Wen X, Lu Y, Li Y, et al. Remission rate, toxicity and pharmacokinetics of venetoclax-based induction regimens in untreated pediatric acute myeloid leukemia[J]. NPJ Precis Oncol, 2024, 8(1): 248. PMID: 39488621. PMCID: PMC11531506. DOI: 10.1038/s41698-024-00740-5.

[19] Pollard JA, Alonzo TA, Gerbing RB, et al. A phase 3 Randomized trial for patients with *de novo* AML comparing standard therapy including gemtuzumab ozogamicin (GO)to CPX-351 with GO: a report from the children's oncology group [J]. Blood, 2024, 144(Supplement): 967.

[20] Chen H, Gu M, Liang J, et al. Minimal residual disease detection by next-generation sequencing of different immunoglobulin gene rearrangements in pediatric B-ALL[J]. Nat Commun, 2023, 14 (1): 7468. PMID: 37978187. PMCID: PMC10656538. DOI: 10.1038/s41467-023-43171-9.

[21] Muffly L, Liang EC, Dolan JG, et al. How I use next-generation sequencing-MRD to plan approach and prevent relapse after HCT for children and adults with ALL[J]. Blood, 2024, 144(3): 253-261. PMID: 38728375. PMCID: PMC11302453. DOI: 10.1182/blood.2023023699.

[22] Ștefan AI, Radu LE, Jardan D, et al. The emerging role of next-generation sequencing in minimal residual disease assessment in acute lymphoblastic leukemia: a systematic review of current literature[J]. Front Med (Lausanne), 2025, 12: 1570041. PMID: 40330780. PMCID: PMC12052730. DOI: 10.3389/fmed.2025.1570041.

[23] Maurer-Granofszky M, Kohrer S, Fischer S, et al. Genomic breakpoint-specific monitoring of measurable residual disease in pediatric non-standard-risk acute myeloid leukemia[J]. Haematologica, 2024, 109(3): 740-750. PMID: 37345487. PMCID: PMC10910191. DOI: 10.3324/haematol.2022.282424.

[24] Children's Oncology Group. A study to compare standard chemotherapy to therapy with CPX-351 and/or gilteritinib for patients with newly diagnosed AML with or without *FLT3* mutations[DB/OL]. (2026-02-24) [2026-02-26]. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04293562.

（本文编辑：张辉）

（©《中国当代儿科杂志》编辑部，开放获取CC BY-NC-ND 4.0协议）
（© Editorial Office of *Chinese Journal of Contemporary Pediatrics*. OA under CC BY-NC-ND 4.0 license）