doi：10.7499/j.issn.1008-8830.2508146

论著·临床研究

贝林妥欧单抗联合达沙替尼治疗儿童费城染色体阳性急性淋巴细胞白血病的安全性分析

郑方圆　丁明明　陆爱东　贾月萍　曾慧敏　张乐萍

（北京大学人民医院儿科，北京　100044）

［摘要］**目的**　探讨贝林妥欧单抗联合达沙替尼在儿童费城染色体阳性急性淋巴细胞白血病（Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia, Ph^+ ALL）中的安全性。**方法**　回顾性分析2023年8月—2025年6月期间北京大学人民医院儿科使用贝林妥欧单抗联合达沙替尼治疗的Ph^+ ALL患儿临床资料，观察治疗过程中药物不良反应，评估联合治疗的安全性。**结果**　共纳入10例患儿（男7例，女3例），共13例次联合用药，治疗后*BCR::ABL1*基因水平较治疗前有所下降或者持续保持阴性。中位随访13个月，10例患儿全部存活且无疾病复发。治疗期间，达沙替尼血药谷浓度及峰浓度均未受影响（$P>0.05$）。主要不良反应包括：血液学不良反应（Ⅰ~Ⅱ级发生率77%，Ⅲ~Ⅳ级发生率23%，所有级别开始出现中位时间4 d，持续中位时间7 d）、细胞因子释放综合征（均为Ⅰ级，发生率61%，开始中位时间3 d，持续中位时间2 d）、神经毒性（Ⅰ~Ⅱ级发生率30%，Ⅲ~Ⅳ级发生率7%，所有级别开始出现中位时间3 d，持续中位时间1 d）及低丙种球蛋白血症（发生率90%，中位出现时间13 d，6例需长期静脉注射免疫球蛋白治疗）。所有不良反应经对症处理后缓解，无治疗相关死亡。**结论**　贝林妥欧单抗联合达沙替尼用于儿童Ph^+ ALL具有良好的安全性，不良反应可控。

［中国当代儿科杂志，2026，28（4）：417-422］

［关键词］贝林妥欧单抗；达沙替尼；急性淋巴细胞白血病；费城染色体阳性；儿童

Safety of blinatumomab combined with dasatinib in the treatment of pediatric Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia

ZHENG Fang-Yuan, DING Ming-Ming, LU Ai-Dong, JIA Yue-Ping, ZENG Hui-Min, ZHANG Le-Ping. Department of Pediatrics, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China (Zhang L-P, Email: zhangleping@pkuph.edu.cn)

Abstract: Objective　To evaluate the safety of blinatumomab combined with dasatinib in children with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph^+ ALL). **Methods**　A retrospective review was conducted of clinical data for children with Ph^+ ALL treated with blinatumomab plus dasatinib in the Department of Pediatrics, Peking University People's Hospital, from August 2023 to June 2025. Adverse events during therapy were recorded to assess safety. **Results**　Ten children were included (7 boys, 3 girls), with a total of 13 instances of combination therapy. After treatment, *BCR::ABL1* transcript levels decreased from baseline or remained persistently negative. At a median follow-up of 13 months, all patients were alive without disease relapse. During treatment, dasatinib trough and peak plasma concentrations were not significantly affected ($P>0.05$). Major adverse events were as follows: hematologic toxicity (grade I-II: 77%; grade III-IV: 23%; median time to onset: 4 days; median duration: 7 days), cytokine release syndrome (all grade I; incidence: 61%; median time to onset: 3 days; duration: 2 days), neurotoxicity (grade I-II: 30%; grade III-IV: 7%; median time to onset: 3 days; duration: 1 day), and hypogammaglobulinemia (incidence: 90%; median time to onset: 13 days), with six patients requiring long-term intravenous immunoglobulin therapy. All adverse events resolved with supportive care, and no treatment-related deaths occurred. **Conclusions**　Blinatumomab combined with dasatinib is well tolerated in pediatric Ph^+ ALL, and the adverse events are manageable. **[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2026, 28(4): 417-422]**

Key words: Blinatumomab; Dasatinib; Acute lymphoblastic leukemia; Philadelphia chromosome-positive; Child

［收稿日期］2025-11-14；［接受日期］2026-03-12

［作者简介］郑方圆，女，博士研究生，副主任医师。

［通信作者］张乐萍，女，主任医师，副教授。Email：zhangleping@pkuph.edu.cn。

费城染色体阳性急性淋巴细胞白血病（Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia, Ph⁺ ALL）既往被认为是儿童B系急性淋巴细胞白血病（acute lymphoblastic leukemia, ALL）中的高危亚型。随着酪氨酸激酶抑制剂（tyrosine kinase inhibitor, TKI）在临床上的广泛应用，尤其二代TKI达沙替尼穿透血脑屏障能力及靶向活性强，使Ph⁺ALL的治疗预后显著改善[1-3]。尽管如此，部分患儿在治疗过程中因TKI耐药、骨髓抑制严重或对常规化疗不耐受等情况而导致疗程中断，从而导致复发风险增加。

贝林妥欧单抗（blinatumomab, Blina）是一种CD3/CD19双特异性T细胞衔接抗体[4]，在儿童难治/复发B系ALL中具有良好疗效[5-6]，其临床应用正在不断拓展。在国内，Blina的使用起步较晚，与TKI联合使用的安全性数据仍相对匮乏，尤其是对其可能引发的不良反应类型、发生程度及持续时间的系统总结尚不充分。

本研究回顾性收集北京大学人民医院儿科真实世界中的10例Ph⁺ ALL患儿接受Blina联合达沙替尼治疗过程中的临床数据，系统评估其不良反应发生情况，以期为今后临床合理、安全用药提供借鉴。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性分析2023年8月—2025年6月在北京大学人民医院儿科住院治疗的Ph⁺ ALL患儿的临床资料。纳入标准如下：（1）使用Blina治疗；（2）同时使用达沙替尼治疗；（3）处于巩固期化疗阶段。本研究方案已获得医院伦理委员会批准（NO. 2024PHB257-001），所有患儿的监护人均在治疗前被充分告知治疗方案，并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 治疗方案　所有患儿均使用Blina联合达沙替尼治疗。Blina采用持续静脉泵入方式给药，剂量根据体重［体重<45 kg：5 μg/（m^2·d）；体重≥45 kg：9 μg/d］逐步爬坡方式加至维持剂量15 μg/（m^2·d）。在首次使用时或中断超过4 h重新开始输注时给予地塞米松预处理。剂量爬坡速度依据患儿耐受情况调整，疗程长短亦参考疗效评估及家庭经济情况酌情决定。达沙替尼于确诊Ph⁺ ALL时开始使用，剂量为60~80 mg/（m^2·d），治疗过程中结合化疗耐受情况与血药浓度监测结果动态调整。

1.2.2 资料收集及随访　收集患儿治疗前的一般临床基线信息，包括年龄、性别、体表面积、诊断类型、骨髓状态及髓外浸润状态等。记录治疗期间达沙替尼和Blina的具体用药情况，治疗中患儿临床表现、生命体征、实验室检查［血常规、肝功能、肾功能、血脂、电解质、白细胞介素-6（interleukin 6, IL-6）、C反应蛋白（C reactive protein, CRP）、免疫球蛋白G（immunoglobulin G, IgG）水平］，并于疗程后至少每月检测一次IgG水平。骨髓状态于Blina疗程结束后进行评估。随访时间为首次使用Blina开始至末次随访时间，本研究随访截至2025年7月1日。

1.2.3 安全性评估及处理原则　不良反应评估按照美国国家癌症研究所发布的不良事件通用术语标准5.0标准[7]进行分级，细胞因子释放综合征（cytokine release syndrome, CRS）分级依据Lee分级标准[8]。低丙种球蛋白血症的定义为：血清IgG水平低于同年龄健康对照者平均值2个标准差[9]。

对于发生Ⅲ~Ⅳ级的中性粒细胞减少者，予以重组人粒细胞刺激因子皮下注射，对于发生Ⅲ~Ⅳ级的贫血或血小板减少者，积极预约血制品进行输注。对于发生Ⅲ级CRS，暂停Blina用药，给予地塞米松治疗，待CRS消退后重新启用剂量爬坡方案治疗。对于发生Ⅳ级CRS，考虑永久停用Blina。对于停药和激素治疗无效的Ⅲ~Ⅳ级CRS，可考虑使用IL-6受体抑制剂托珠单抗。对于发生其他脏器Ⅲ~Ⅳ级不良反应，积极对症治疗，若未好转，考虑停用Blina。对于出现低免疫球蛋白血症的患儿，参照《静脉注射用免疫球蛋白在儿童血液/肿瘤性疾病中应用的儿科专家共识》[10]中的替代治疗方案，对IgG≤4 g/L的患儿启动预防性静脉注射免疫球蛋白（intravenous immunoglobulin, IVIG）替代治疗，即注射IVIG 0.4~0.5 g/kg，并每月定期复查；对IgG 4~6 g/L但治疗后仍存在严重或反复感染者，同样给予IVIG治疗。

1.3 统计学分析

采用SPSS 19.0软件进行统计分析。计量资料若符合正态分布，以均数±标准差表示；若不符合正态分布，则以中位数（范围）表示。计数资料以例数和百分比（%）表示。联合治疗前后达沙替尼浓度的差异比较采用配对样本t检验，P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况及用药情况

共纳入 10 例 Ph⁺ ALL 患儿，共 13 例次使用 Blina 联合达沙替尼治疗，其中男 7 例、女 3 例。初诊断时表达 P190 蛋白 8 例，P210 蛋白 2 例；所有患儿行点突变检测结果均为阴性。患儿开始接受 Blina 治疗的中位年龄为 6 岁（范围：3~13 岁）。

Blina 应用原因中，*BCR::ABL1* 基因水平上涨 1 例、基因下降不理想 1 例（诱导方案后基因定量 33.8%）、持续阳性 2 例（分别为治疗 4 个月和 6 个月仍为阳性）、转阴慢 2 例（分别为治疗 5 个月和 9 个月转阴），化疗不耐受 4 例（合并胰腺炎 2 例、肠梗阻 1 例、严重肝功能损害 1 例）。患儿 Blina 联合达沙替尼治疗的爬坡用药中位时间 2 d（范围：2~3 d），维持剂量用药时间中位时间 28 d（范围：14~28 d），其中 2 例因经济原因仅接受约半个周期（分别为 14 d、18 d），5 例接受 1 个周期（28 d），3 例完成 2 个周期。治疗期间，所有患儿均予以鞘内注射辅助治疗，中位注射次数 2 次（范围：1~2 次）。

2.2 治疗反应

在 Blina 联合达沙替尼治疗前，13 例次均为巩固化疗期，均无髓外浸润，骨髓形态学均为完全缓解状态，流式细胞术监测微小残留病阴性。该联合方案后进行骨髓评估，形态学均为完全缓解状态，流式细胞术监测微小残留病阴性；*BCR::ABL1* 融合基因水平均较前下降（4/4）或持续保持阴性（9/9）。10 例患儿中位随访时间 13 个月（范围：4~28 个月），均为存活状态，未出现疾病复发。患儿治疗情况及疗效评估见表 1。

表 1 10 例 Ph⁺ ALL 患儿的基本信息、治疗情况及疗效评估

病例	年龄/岁	性别	诊断类型	Blina 的应用原因*	Blina 开始时间(月)&	骨髓基因#(%)	Blina 爬坡剂量时间(d)	Blina 维持剂量时间(d)	Blina 期间 TIT 次数	首次复查骨髓基因*(%)	后续主要治疗方案	随访时状态/骨髓基因*(%)
1	4	男	Ph⁺ ALL(P190)	基因水平上涨	4	0.41	3	14	1	0.052	HSCT	存活/0.006 6
2	7	男	Ph⁺ ALL(P190)	合并胰腺炎	11	0	2	28	2	0	达沙替尼+化疗	存活/0
3	6	女	Ph⁺ ALL(P190)	基因下降不理想,家长为追求更好疗效	1	33.8	3	28	2	1.9	奥雷巴替尼+阿思尼布+化疗	存活/0.063
4	12	男	Ph⁺ ALL(P210)	基因转阴慢 (9 月转阴)	14	0	2	28	1	0	达沙替尼+化疗	存活/0
					18	0	2	28	1	0	达沙替尼+化疗	
5	4	男	Ph⁺ ALL(P210)	基因持续阳性	4	0.017	2	28	1	0	达沙替尼+化疗	存活/0
6	4	女	Ph⁺ ALL(P190)	基因持续阳性	6	0.019	2	28	1	0	达沙替尼+化疗	存活/0
7	6	男	Ph⁺ ALL(P190)	合并胰腺炎	12	0	2	28	1	0	达沙替尼+化疗	存活/0
8	3	男	Ph⁺ ALL(P190)	合并肠梗阻	5	0	2	28	2	0	达沙替尼+化疗	存活/0
					11	0	2	28	2	0	达沙替尼+化疗	
9	10	女	Ph⁺ ALL(P190)	基因转阴慢 (5 个月转阴)	5	0	2	18	2	0	达沙替尼+化疗	存活/0
10	13	男	Ph⁺ ALL(P190)	合并严重肝功能损害	3	0	2	28	2	0	达沙替尼+化疗	存活/0
					6	0	2	28	2	0	达沙替尼+化疗	

注：[Ph⁺ ALL] 费城染色体阳性急性淋巴细胞白血病；[TIT] 地塞米松、阿糖胞苷、氨甲蝶呤三联鞘内注射；[HSCT] 异基因造血干细胞移植。*此列中基因指 *BCR::ABL1* 基因；&指从确诊到 Blina 开始应用的时间；#指 Blina 使用前 *BCR::ABL1* 基因水平。

2.3 Blina 对达沙替尼血药浓度的影响

10 例患儿在 Blina 治疗前后达沙替尼的剂量保持不变，在 Blina 治疗期间进行达沙替尼浓度监测的 4 例患儿中（图 1），达沙替尼谷浓度治疗前后分别为（1.48 ± 0.43）ng/mL vs（1.42 ± 0.29）ng/mL，差异无统计学意义（t=0.35，P=0.750）；达沙替尼峰浓度治疗前后分别为（96 ± 37）ng/mL vs（87 ± 28）ng/mL，差异无统计学意义（t=1.11，P=0.348），提示 Blina 对达沙替尼血药浓度无显著干扰。

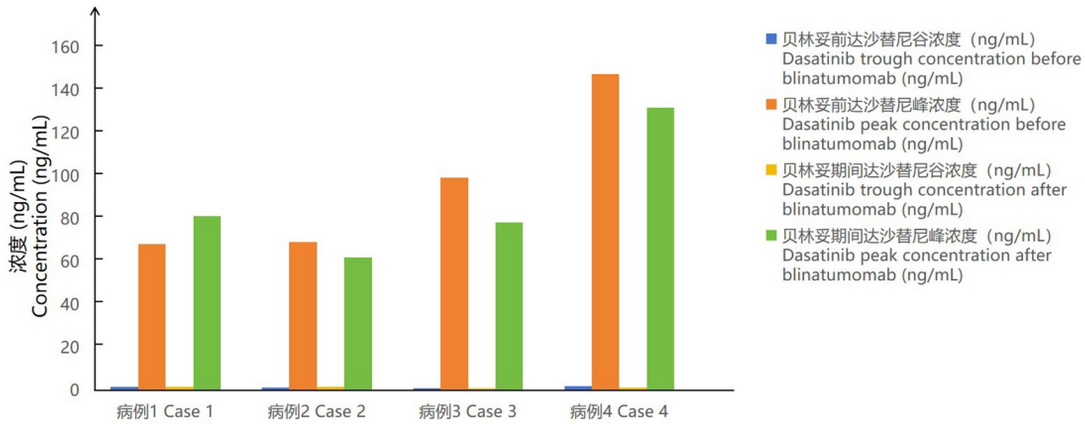


图1　4例 Ph^+ALL患儿在Blina治疗前后达沙替尼浓度情况

2.4　不良反应发生率情况

Blina联合达沙替尼治疗的不良反应见表2。血液学不良反应中，有3例次出现Ⅲ级：分别为Ⅲ级中性粒细胞减少2例次、Ⅲ级血红蛋白减少1例次，未出现Ⅲ级及以上血小板减少，Ⅲ~Ⅳ级血液学不良反应持续中位时间3 d（范围：2~6 d）。

非血液学不良反应中，CRS主要表现为发热、IL-6水平及CRP水平升高，未出现血压及经皮氧饱和度的下降，给予非甾体类药物后体温可恢复正常。神经毒性以头晕为主，其中1例于Blina治疗第5天出现一过性抽搐，口服左乙拉西坦并暂停Blina后未再发作，后未出现意识改变、运动异常、头颅影像学异常等，再次重启Blina后未再发作。感染方面，上呼吸道感染2例次、口腔感染1例次，无脓毒血症或导管相关感染。消化道不良反应表现为恶心、便秘，未出现便血。

10例患儿中，低免疫球蛋白血症共出现9例（发生率90%）。首次出现中位时间13 d（范围：6~24 d），末次随访时6例患儿仍未恢复正常水平，仍需每月输注IVIG；已恢复正常水平的3例中，低免疫球蛋白血症持续中位时间12个月（范围：8~16个月）。所有不良反应经对症处理后均缓解，无治疗相关死亡。

表2　Blina联合达沙替尼治疗的不良反应

项目	Ⅰ~Ⅱ级 [例(%)]	Ⅲ~Ⅳ级 [例(%)]	所有级别开始出现时间 [中位数(范围), d]	所有级别持续时间 [中位数(范围), d]
血液学不良反应	10(77)	3(23)	4(2~5)	7(2~20)
非血液学不良反应				
细胞因子释放综合征	8(61)	0(0)	3(2~4)	2(1~3)
神经毒性	4(30)	1(7)	3(3~5)	1(1~2)
感染	3(23)	0(0)	3(2~4)	7(4~12)
肝功能损害	3(23)	1(7)	7(5~13)	5(3~8)
消化道不适	2(15)	0(0)	2(1~3)	1(1~1)
胆红素异常	1(8)	0(0)	3(3~3)	4(4~4)
皮疹	2(15)	0(0)	9(6~12)	2(2~2)

2.5　多次联合用药的不良反应

在3例接受2个周期联合治疗的患儿中，在第1周期中，血液学不良反应发生率为100%，均为Ⅰ~Ⅱ级；CRS发生率100%，均为Ⅰ级；神经毒性发生率33%（1/3），均为Ⅰ级；低免疫球蛋白血症发生率100%。第2周期中，血液学不良反应发生率100%，均为Ⅰ~Ⅱ级；CRS发生率67%（2/3），均为Ⅰ级；未再出现神经毒性；低免疫球蛋白血症发生率为100%，3例患儿在分别随访6、10及12个月时免疫球蛋白水平仍未恢复正常。

3 讨论

Blina作为靶向CD3/CD19的双特异性T细胞衔接抗体，近年来在高危、难治/复发B系ALL中的应用日益广泛，显著提高了疾病缓解率与患儿的长期生存率[5, 11-13]。本文回顾性分析10例患儿的真实世界数据，Blina联合达沙替尼可使Ph⁺ ALL患儿获得更深层次分子学缓解，该联合方案不良反应均为低级别、可控的，未影响后续治疗进程。

本研究共监测4例患儿在Blina联合使用期间的达沙替尼血药浓度，结果显示其谷浓度与峰浓度均未出现显著波动，提示两药间可能无显著药代动力学相互作用。然而，由于未同步监测T/B淋巴细胞亚群变化，亦缺乏Blina单药对照，尚无法评估达沙替尼对Blina药效学的影响。后续需扩大样本量，完善达沙替尼药物浓度-时间曲线下面积及Blina清除率等关键参数，以系统阐明二者联合应用的相容性。

在不良反应方面，Blina联合TKI治疗最常见的不良反应为血液学不良反应。既往研究显示，Blina在单药治疗中血液学不良反应发生率为60%，Ⅲ级及以上发生率为33%，其中中性粒细胞减少发生率较高[14]。本研究中，所有患儿在治疗期间均出现血液学不良反应，开始出现的中位时间为4 d，较既往研究[13-14]发生率高且时间早，考虑与联合达沙替尼的应用有关。但本研究中，多数患儿在治疗过程中可自行恢复，或经过对症处理后迅速恢复，提示血液学不良反应为可逆且可控的。

Blina所致CRS的机制尚未明确，可能与该药激活T细胞后大量释放细胞因子有关。CRS发生风险与疾病负荷呈正相关，研究发现治疗初期肿瘤负荷较高阶段应用Blina的CRS发生率更高[15]。本研究中CRS发生较晚（中位时间为3 d），均为低级别，结果晚于且轻于文献报道[16]，这可能与本研究中患儿均处于巩固期，肿瘤负荷较低，以及常规给予地塞米松预处理及低剂量递增方案有关。

Blina所致神经毒性总发生率约为65%，其中Ⅲ级及以上在成人中发生率为8%，在儿童中为5.5%，症状主要为头痛、癫痫、意识障碍等[16-18]，多在治疗早期（前2周内）发生，尤以前2 d为高峰[16]。本研究中神经毒性总体发生率低于文献报道[16-18]，可能与样本量小、头痛等症状主观性强有关，也不排除与地塞米松预处理带来的神经保护效应有关。

低免疫球蛋白血症为Blina治疗后的重要不良反应，成人研究中该不良反应可能持续1年[19-20]。本研究中，低免疫球蛋白血症的发生率高达90%，而在随访过程中，仅有3例患儿恢复至正常水平，恢复时间分别为8、12和16个月。其余6例在中位随访11个月（范围：6~22个月）后仍未恢复正常水平。这提示部分患儿可能存在持续的B细胞抑制。然而，这种恢复时间的延长是否与达沙替尼协同抑制免疫B细胞功能有关，尚需进一步的机制研究来证实。

综上所述，Blina联合达沙替尼治疗儿童Ph⁺ALL患儿安全性良好。主要不良反应为血液学不良反应、CRS、神经毒性及低免疫球蛋白血症，多为低级别反应，具有可控性与可逆性。此外，Blina对达沙替尼血药浓度无明显影响。鉴于本研究样本量有限，结论仍需多中心、大样本、前瞻性研究进一步验证。

作者贡献声明：郑方圆、丁明明负责数据分析、论文撰写；陆爱东、贾月萍、曾慧敏负责数据收集、整理和分析；张乐萍负责文章的构思、设计与修改。

利益冲突声明：所有作者均声明无利益冲突。

［参 考 文 献］

[1] 郭晔, 刘天峰, 杨文钰, 等. 达沙替尼联合化疗治疗儿童Ph阳性急性淋巴细胞白血病的疗效及安全性[J]. 中国当代儿科杂志, 2015, 17(6): 634-637. PMID: 26108329. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2015.06.021.

[2] Luskin MR. Ph+ ALL: new approaches for upfront therapy[J]. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2024, 2024(1): 78-85. PMID: 39644078. PMCID: PMC11665558. DOI: 10.1182/hematology.2024000532.

[3] Abou Dalle I, Moukalled N, El Cheikh J, et al. Philadelphia-chromosome positive acute lymphoblastic leukemia: ten frequently asked questions[J]. Leukemia, 2024, 38(9): 1876-1884. PMID: 38902471. DOI: 10.1038/s41375-024-02319-2.

[4] 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. PMID: 35906791. PMCID: PMC9796714. DOI: 10.1111/jcpt.13741.

[5] Shukla N, Sulis ML. Blinatumomab for treatment of children with high-risk relapsed B-cell acute lymphoblastic leukemia[J]. JAMA, 2021, 325(9): 830-832. PMID: 33651075.

DOI: 10.1001/jama.2021.1395.

[6] 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. PMID: 37073842. PMCID: PMC10120344. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2210114.

[7] Freites-Martinez A, Santana N, Arias-Santiago S, et al. Using the common terminology criteria for adverse events (CTCAE - version 5.0) to evaluate the severity of adverse events of anticancer therapies[J]. Actas Dermosifiliogr (Engl Ed), 2021, 112(1): 90-92. PMID: 32891586. DOI: 10.1016/j.ad.2019.05.009.

[8] Lee DW, Santomasso BD, Locke FL, et al. ASTCT consensus grading for cytokine release syndrome and neurologic toxicity associated with immune effector cells[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2019, 25(4): 625-638. PMID: 30592986. PMCID: PMC12180426. DOI: 10.1016/j.bbmt.2018.12.758.

[9] Conley ME, Notarangelo LD, Etzioni A. Diagnostic criteria for primary immunodeficiencies. Representing PAGID (Pan-American Group for Immunodeficiency) and ESID (European Society for Immunodeficiencies)[J]. Clin Immunol, 1999, 93(3): 190-197. PMID: 10600329. DOI: 10.1006/clim.1999.4799.

[10] 广东省医师协会儿科医师分会, 《中国当代儿科杂志》编辑部. 静脉注射用免疫球蛋白在儿童血液/肿瘤性疾病中应用的儿科专家共识[J]. 中国当代儿科杂志, 2021, 23(4): 319-327. PMID: 33840401. PMCID: PMC8050546. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2101174.

[11] King AC, Pappacena JJ, Tallman MS, et al. Blinatumomab administered concurrently with oral tyrosine kinase inhibitor therapy is a well-tolerated consolidation strategy and eradicates measurable residual disease in adults with Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia[J]. Leuk Res, 2019, 79: 27-33. PMID: 30831480. PMCID: PMC7536787. DOI: 10.1016/j.leukres.2019.02.009.

[12] Foà R, Bassan R, Vitale A, et al. Dasatinib-blinatumomab for Ph-positive acute lymphoblastic leukemia in adults[J]. N Engl J Med, 2020, 383(17): 1613-1623. PMID: 33085860. DOI: 10.1056/NEJMoa2016272.

[13] Locatelli F, Maschan A, Boissel N, et al. Pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia treated with blinatumomab in a real-world setting: results from the NEUF study[J]. Pediatr Blood Cancer, 2022, 69(4): e29562. PMID: 35044079. DOI: 10.1002/pbc.29562.

[14] 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. PMID: 36703737. PMCID: PMC9871389. DOI: 10.3389/fphar.2022.1032664.

[15] Locatelli F, Zugmaier G, Rizzari C, et al. Improved survival and MRD remission with blinatumomab vs. chemotherapy in children with first high-risk relapse B-ALL[J]. Leukemia, 2023, 37(1): 222-225. PMID: 36482128. PMCID: PMC9883152. DOI: 10.1038/s41375-022-01770-3.

[16] Wu X, Lu S, Zhang X, et al. The combination of a tyrosine kinase inhibitor and blinatumomab in patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia or Philadelphia chromosome-like acute lymphoblastic leukemia[J]. Cancer Med, 2024, 13(17): e70161. PMID: 39240182. PMCID: PMC11378354. DOI: 10.1002/cam4.70161.

[17] Gökbuget N, Dombret H, Giebel S, et al. Blinatumomab vs historic standard-of-care treatment for minimal residual disease in adults with B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia[J]. Eur J Haematol, 2020, 104(4): 299-309. PMID: 31876009. PMCID: PMC7079006. DOI: 10.1111/ejh.13375.

[18] 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. PMID: 34979020. PMCID: PMC8945309. DOI: 10.1182/bloodadvances.2021005579.

[19] Zugmaier G, Topp MS, Alekar S, et al. Long-term follow-up of serum immunoglobulin levels in blinatumomab-treated patients with minimal residual disease-positive B-precursor acute lymphoblastic leukemia[J]. Blood Cancer J, 2014, 4(9): 244. PMID: 25192414. PMCID: PMC4183773. DOI: 10.1038/bcj.2014.64.

[20] Wo S, Levavi H, Mascarenhas J, et al. Immunoglobulin repletion during blinatumomab therapy does not reduce the rate of secondary hypogammaglobulinemia and associated infectious risk[J]. Blood Res, 2022, 57(2): 135-143. PMID: 35551109. PMCID: PMC9242831. DOI: 10.5045/br.2022.2021163.

（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）