



儿童急性淋巴细胞白血病的治理研究进展

李晓文,周越菡

(桂林医学院药学院,广西 桂林 541100)

摘要: 儿童急性淋巴细胞白血病(ALL)是一种儿童血液和骨髓的癌症,是指骨髓产生过多的未成熟淋巴细胞(一种不正常的白细胞)。如果不治疗,这种类型的癌症通常会迅速恶化。异常增生的原始和幼稚的淋巴细胞可在骨髓聚集并抑制正常造血功能,同时也可侵及骨髓外的组织,如脑膜、淋巴结、性腺、肝等,甚至可以危害神经系统。在 ALL 的儿童患者中,大量的干细胞会突变成了淋巴母细胞、B 淋巴细胞或 T 淋巴细胞。这些细胞既不能像正常的淋巴细胞那样发挥作用,也不能抵抗感染。随着科学研究以及医学技术的提高,目前依据 ALL 不同的生物学特性制定相应的治疗方案已取得较好疗效,大约 80% 的儿童和 30% 的成人能够获得长期无病生存,并且有治愈的可能。

关键词: 急性淋巴细胞性白血病;治理进展;儿童

中图分类号: R733.71

文献标识码: A

文章编号: 1001-5817(2020)01-0109-04

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2020.01.026

儿童急性淋巴细胞白血病是一种骨髓大量原始和幼稚的淋巴细胞异常增生的血液癌症。这些异常增生的白细胞不仅不能像正常淋巴细胞一样工作,而且会抑制正常造血。此外,随着血液和骨髓中白血病细胞数量的增加,健康的白细胞、红细胞和血小板的空间也会减少。这可能是导致感染、贫血和易出血的原因^[1]。儿童和成人均可见急性淋巴细胞白血病(acute lymphocytic leukemia, ALL),但其发病高峰在 2~5 岁之间^[2]。急性淋巴细胞白血病是儿童期最常见的恶性肿瘤,占有儿童癌症的 25%。85% 的儿童 ALL 病例属于 B 系淋巴细胞白血病, T 系淋巴细胞白血病占儿童 ALL 病例的 10%~15%^[3-4]。过去, ALL 难以治理,但现在的存活率高达 80%~90%^[5]。本文对目前关于儿童急性淋巴细胞白血病治理进展综述如下。

1 儿童 ALL 的治理分阶段进行^[6]

缓解诱导:这是治理的第一阶段,目的是杀死在血液和骨髓中的白血病细胞。**巩固/强化:**这是治理的第二阶段,一旦白血病得以缓解,就开始第二阶段的治理,其目标是杀死体内残留的、可能导致复发的白血病细胞。**维护:**这是治理的第三阶段,目的是杀死可能再生并引起复发的任何剩余白血病细胞。通常,癌症治理的剂量要比诱导缓解和巩固/强化阶段所用的剂量低。在维持治理期间不按医生的指示服药会增加癌

症复发的机会,这也称为继续治理阶段。

2 目前治理手段

2.1 化学疗法 化学疗法主要是用于第一阶段的缓解诱导治理手段。这个阶段主要是用化疗药物杀死或者阻止癌细胞的生长。在白血病细胞还没产生耐药性前用化疗的方法迅速且最大限度杀伤白血病细胞,恢复骨髓正常造血功能。主要采用 VDLP(D)^[7-8]:长春新碱(VCR)、柔红霉素(DNR)、门冬酰胺酶(LAA)、Prednisone 泼尼松(用于 VDLP 方案)或地塞米松(DMX 用于 VDLD 方案)。研究表明,地塞米松在年轻患者中比泼尼松具有更好的抗白血病作用,但在 10 岁及以上的患者中没有发现差异^[9]。随着化疗方案的不断完善, ALL 患儿的总体生存率已可达 90%,长期无病生存率达 80%^[9]。美国食品药品监督管理局(FDA)于 2018 年 12 月批准了 Asparlas(calaspargase pegol-mknl, Servier Pharmaceuticals, Boston, USA)用于 21 岁以下儿童和年轻人的 ALL,天冬酰胺酶是 ALL 治理的重要组成部分^[10]。超过 95% 的新诊断为 ALL 的儿童在诱导化疗后达到完全缓解,并且大约 80% 的接受包括天冬酰胺酶药物在内的多药物化疗,有望成为长期幸存者^[11]。

2.2 靶向基因治理 虽然化学疗法已使大部分儿童 ALL 患者获得完全缓解,但是仍然有 20%~30% 的患

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81660031;81360090);广西自然科学基金资助项目(2014GXNSFBA118151);广西壮族自冶区级大学生创新创业项目(201810601084)

第一作者简介:李晓文(1992-),女,在读硕士研究生,研究方向:肿瘤药理学, E-mail: xiaowenli2019@163.com

通讯作者简介:周越菡(1985-),女,博士,副教授,硕士研究生导师,研究方向:肿瘤药理学, E-mail: yuehanzhou2012@163.com

者会复发,5年OS(总生存期)率仅为40%~50%^[12]。因此,仍然需要新颖的治疗方法来改善高危或复发性ALL的预后。基因治疗就是将某种遗传物质导入靶细胞,以干扰、重新获得和开启某种基因的功能,从而达到治疗疾病的目的^[13]。关于基因靶向治疗的研究,如霉素靶蛋白(mTOR)抑制剂、组蛋白去乙酰化酶(HDAC)抑制剂、去甲基化药物、酪氨酸激酶(BTK)抑制剂、FMS样的酪氨酸激酶3(FLT3)抑制剂、JAK-STAT抑制剂等,已取得一定的研究进展^[12]。并且有研究表明,60例靶向基因治疗的ALL患者,总有效率为91.67%,这表明靶向基因治疗对于ALL患者具有积极的治疗作用^[14]。随着基因靶向治疗的不断发展,血液肿瘤的治疗不再局限于放化疗,基因靶向治疗将呈现出可观的治疗前景。

2.3 中枢神经系统治疗 白血病以化疗为主要治疗手段,但是在中枢神经系统,如脑实质或周围神经的白血病浸润、髓外占位性白血病浸润等,由于存在血脑屏障,使得常规剂量的化疗药物在中枢神经系统内达不到有效的血药浓度,导致隐藏在这些地方的白血病细胞得以逃逸,而成为复发的根源。这种情况下,局部放疗常有较好的疗效。放射治疗的方式取决于所治疗癌症的类型。外部放射疗法可用于治疗已扩散或可能扩散至脑、脊髓或睾丸的儿童ALL^[6]。在急性淋巴细胞白血病中,中枢神经系统(CNS)受累是主要的临床问题。尽管在许多情况下未检测到CNS白血病,但仍需要预防性CNS导向的常规鞘内化疗才能实现无复发生存,这表明大多数患者都表现出亚临床CNS表现。然而,中枢神经系统指导的治疗与长期后遗症有关,包括神经认知缺陷和继发性肿瘤。因此,需要了解介导白血病细胞进入中枢神经系统的分子机制和途径,以识别预防和治疗干预措施的靶标,并开发替代中枢神经系统的治疗策略^[15]。在所有癌症中,血液系统恶性肿瘤的颅内出血发生率最高,颅内出血常见于急性白血病患者,而且通常致命^[16]。脑出血仍然是血液系统恶性肿瘤死亡的原因,天冬酰胺酶是治疗急性淋巴细胞白血病的关键药物。天冬酰胺酶的毒性包括凝血病,例如血栓形成或出血倾向^[17-18]。因此需要进一步的研究来确定由天冬酰胺酶诱导的凝血功能障碍的共识指南,并确定儿童血液系统恶性肿瘤的脑出血病例中的具体治疗。

2.4 干细胞移植 干细胞移植包括骨髓移植、外周血造血干细胞移植、脐带血移植。造血干细胞移植(Hematopoietic Stem Cell Transplantation, HSCT)对于复发和高危ALL的儿童是一种有效的治疗选择^[19]。虽然儿童ALL的生存率已经有了很大的提高,但是,20%~25%的复发患者的总体预后较差,同

种异体造血干细胞移植为其提供了最佳的治愈机会^[20]。干细胞移植很少被用作儿童和青少年ALL的初始治疗。它更经常用于治疗复发ALL^[6,21]。

2.5 嵌合抗原受体(CAR)T细胞治疗 CAR-T(chimeric antigen receptor T-Cell immunotherapy),即嵌合抗原受体T细胞免疫疗法。该疗法是一种出现了很多年但近几年才被改良使用到临床中的新型细胞疗法。在急性白血病和非霍奇金淋巴瘤的治疗上有着显著的疗效,被认为是非常有前景的肿瘤治疗方式之一^[22]。正如所有的技术一样,CAR-T技术也经历了一个漫长的演化过程,正是在这一系列的演化过程中,CAR-T技术逐渐走向成熟。CAR-T细胞疗法是一种针对血液癌症的癌症疗法,它可能以其在治疗B细胞血液恶性肿瘤中的作用而闻名。CD19是一种表面蛋白,在大多数B谱系淋巴细胞上高表达,而不在B谱系外的正常组织上^[23],迄今为止,研究最多的靶标是CD19,这是一种基于CAR的有吸引力的靶标,因为它存在于大多数B细胞白血病和淋巴瘤中,但在B细胞谱系以外的任何正常组织中均不存在^[24]。肿瘤免疫疗法一直是癌症治疗中最有趣的研究领域。CAR-T细胞疗法的应用最近在患者中取得了优异的临床结果,尤其是那些具有CD19阳性血液恶性肿瘤的患者。这一现象引发了人们对CAR-T细胞治疗癌症的兴趣,特别是对于实体瘤。然而,CAR-T细胞治疗在实体瘤中的表现不如血液病中那样令人满意^[25]。患者特异性的CAR-T治疗已成为一种有力且可能治愈癌症的疗法,尤其是对于CD19阳性血液学恶性肿瘤。实际上,CD19导向的CART(CART-19)细胞疗法 tisagenlecleucel(Kymriah)已于2017年8月30日获得美国食品药品监督管理局(FDA)批准用于ALL^[26]。用于患有复发或难治性(R/R)B细胞ALL的小儿患者和年轻人(年龄不超过25岁)^[27]。据文献资料报道,Maude SL等^[28]的研究发现30例接受CTL019复发或难治性ALL的儿童和成人的完全缓解率达到90%。靶向CD19的嵌合抗原受体(CAR)修饰的T细胞在复发/难治性ALL有显著的疗效,但毒性[(包括细胞因子释放综合征(CRS)和神经毒性)]限制了其广泛应用^[29]。最近研究表明,Sara Ghorashian等^[30]开发出一种亲和力低于FMC63、更快靶向癌细胞并减少副作用的新型CAR-T细胞疗法。在这种方法中,患者自身的T细胞经过基因改造后含有一种称为CAT-19的新型CAR分子。该研究发现在接受这种CAR-T细胞治疗后,不仅没有削弱实际的治疗效果,还可能提高它的疗效,而且副作用更小。这使得CAT-19 CAR-T细胞疗法具有能够改善这些患者的预后的潜力。从CAR-T细胞疗法的研究中,可以看出CAR-T细胞疗

法在治疗白血病方面展现出广阔的应用前景。CAR-T 细胞免疫疗法对血液系统恶性肿瘤的成功预示着恶性疾病治疗的新纪元^[31]。

3 总结及展望

白血病是一种癌症,但白血病并非是绝症。随着科学研究以及医药卫生事业的发展以及 CAR-T 细胞疗法的临床应用,白血病的患者治疗效果越来越好。CD19 CAR-T 细胞疗法是一种有前途的治疗策略,可显著改善复发患者或难治性 B 细胞血液系统恶性肿瘤的临床前和临床研究中患者的病情。尽管仍有大量的生物学问题亟待解决,比如寻找更好的靶标,制定最佳的治疗方案,降低 CAR-T 细胞疗法的副作用。但是随着 ALL 的治疗科学研究、临床研究进展以及 CAR-T 细胞疗法研究的快速发展,有望研究出治愈 ALL 的药物。我们期待这项科学研究的进步,能够早日转化为更安全、更有效的临床疗法,造福人类!

参考文献:

[1] 张晓南,孟君霞,栾春来,等. 儿童急性淋巴细胞白血病的复发状况研究[J]. 现代诊断与治疗,2018,29(21):3502-3504.

[2] Inaba H,Greaves M,Mullighan CG. Acute lymphoblastic leukaemia[J]. Lancet,2013,381(9881):1943-1955.

[3] Bhojwani D,Yang JJ,Pui CH. Biology of childhood acute lymphoblastic leukemia[J]. Pediatr Clin North Am,2015,62(1):47-60.

[4] Tasian SK,Hunger SP. Genomic characterization of paediatric acute lymphoblastic leukaemia: an opportunity for precision medicine therapeutics[J]. Br J Haematol,2017,176(6):867-882.

[5] Kato M,Manabe A. Treatment and biology of pediatric acute lymphoblastic leukemia[J]. Pediatr Int,2018,60(1):4-12.

[6] PDQ Pediatric Treatment Editorial Board. Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment (PDQ[®]): Patient Version,2019:23.

[7] Guo XM,Fang YJ,Lv CL,et al. Changes of Peripheral Blood Marrow-Derived Suppressor Cell Level after Chemotherapy Induction Remission by VDLP Regimen and Their Relationship with Immune System in B-ALL Children[J]. Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi,2017,25(6):1611-1614.

[8] Han Y,Zhang F,Wang J,et al. Application of Glutamine-enriched nutrition therapy in childhood acute lymphoblastic leukemia[J]. Nutr J,2016,15(1):65.

[9] 金伶,蓝丹. 左旋门冬酰胺酶治疗儿童急性淋巴细胞白血病的研究进展[J]. 右江民族医学院学报,2013,35(6):826-828.

[10] Lew G. Space for Calaspargase? A New Asparaginase for Acute Lymphoblastic Leukemia [J]. Clin Cancer Res,2019;22.

[11] Li RJ,Jin R,Liu C,et al. FDA Approval Summary: Calaspargase Pegol-mknl For Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia in Children and Young Adults Clinical Cancer Research,2019;23.

[12] Man LM,Morris AL,Keng M. New Therapeutic Strategies in Acute Lymphocytic Leukemia[J]. Curr Hematol Malig Rep,2017,12(3):197-206.

[13] 黄富英. 卵巢恶性肿瘤的基因治疗[J]. 右江民族医学院学报,2012,34(2):213-216.

[14] 韩俊玲. 急性淋巴细胞白血病靶向基因治疗的研究进展[J]. 中国现代药物应用,2015,9(23):52-53.

[15] Münch V,Trentin L,Herzig J,et al. Central nervous system involvement in acute lymphoblastic leukemia is mediated by vascular endothelial growth factor [J]. Blood,2017,130(5):643-654.

[16] Intusoma U,Nakorn CN,Chotsampancharoen T. Intracranial Hemorrhage in Childhood Acute Leukemia: Incidence,Characteristics,and Contributing Factors[J]. Pediatr Neurol,2019,99:23-30.

[17] Pardes-Chavanes P,Afanetti M,Boyer C,et al. Fatal central nervous system hemorrhage during acute lymphoblastic leukemia induction[J]. Arch Pediatr,2016,23(12):1260-1263.

[18] Hijiya N,van der Sluis IM. Asparaginase-associated toxicity in children with acute lymphoblastic leukemia[J]. Leuk Lymphoma,2016,57(4):748-757.

[19] Subburaj D,Vaidyanathan L,Uppuluri R,et al. Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia and the Role of MRD: A Single Centre Experience from India [J]. Indian J Hematol Blood Transfus,2018,34(1):43-47.

[20] Lee EJ,Han JY,Lee JW,et al. Outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for childhood acute lymphoblastic leukemia in second complete remission: a single institution study[J]. Korean J Pediatr,2012,55(3):100-106.

[21] PDQ Pediatric Treatment Editorial Board. Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment (PDQ[®]): Patient Version,2018:18.

[22] Johnson LA,June CH. Driving gene-engineered T cell immunotherapy of cancer[J]. Cell Res,2017,27(1):38-58.

[23] Scheuermann RH,Racila E. CD19 antigen in leukemia and lymphoma diagnosis and immunotherapy[J]. Leuk Lymphoma,1995,18(5-6):385-397.

(下转第 118 页)

4 建议和对策

4.1 学校利用体育俱乐部制进行体育项目教学,推广终身体育 医学院校可以在一年级进行体育公修课教育,在二年级利用体育俱乐部制进行项目教学。根据学生兴趣开设选修课,在业余时间给予学生更多的机会和丰富学生参加体育锻炼的项目,增强学生参与锻炼的动机;并利用体育俱乐部开展富有学校特色的体育文化艺术节,提升校园体育文化氛围和促进学生运动习惯的养成,争取在毕业时养成一至两项适合自己的运动爱好,并能进行终身体育锻炼。

4.2 培养医学生科学的运动习惯,调节情绪,强身健体 如何维护医学生的心理健康水平,从运动的角度来看,可以通过参与各类体育运动,来达到“身心合一”,增强积极情绪的体验,保持心理健康、克服心理障碍、促进医学生心理健康。同时,坚持长期运动对调节情绪有着积极的作用,建议每位医学生养成合理的、科学的运动习惯,学会科学锻炼的方法,在保持锻炼频率的基础上,适当增加每次锻炼时间,要有一定的锻炼强度,达到更优的锻炼效果。

4.3 积极推广传统养生功,提升身心健康 医学生相比于其他专业学生来说,承担着更多的学业压力、人际关系压力、心理压力和工作压力等。所以采取积极的应对方式,调适自身的身心健康尤为重要。而太极拳、五禽戏、八段锦、易筋经等都是我国古代优秀的健身方法,这些健身方法作为独立而完整的健身功法,既融合

了中医学说中的阴阳五行、经络学说,又具有针对性强、适用面广的特色,适用于医学生对于传统文化精髓的学习,也是身心互动、防治未病、预防保健的健身方法。也能为医学生的医疗事业打下基础,切实落实“体医融合”政策。

参考文献:

- [1] 孙科,杨国庆.生成与指向:中国竞技运动项目文化建设的思考[J].体育学研究,2019,2(1):87-94.
- [2] 尹航.“体医融合”背景下高等医学院校体育特色项目的构建[J].开封教育学院学报,2018,38(11):75-77.
- [3] 邱芬,崔德刚,杨剑.基于运动承诺的大学生体育锻炼行为的影响因素研究[J].天津体育学院学报,2011,26(5):384-389.
- [4] 周金爱,漆光紫,陶丽华.某民族医学院校2016级新生体质与心理健康状况及相关性研究[J].右江民族医学院学报,2017,39(4):294-296.
- [5] 周海燕.临床医学专业学生心理健康状况与情绪研究[J].卫生职业教育,2017,35(5):152-155.
- [6] 戴剑,廖妮.伴颞下颌关节紊乱病青少年正畸患者的心理健康状况调查[J].右江民族医学院学报,2016,38(1):91-92.
- [7] 郭章杰,周非,唐小丽.安庆城区老年人锻炼行为及心理健康状况的研究[J].佛山科学技术学院学报,2016,34(2):92-96.

收稿日期:2019-07-25;修回日期:2019-08-05

(上接第111页)

- [24] Sadelain M, Brentjens R, Rivière I. The basic principles of chimeric antigen receptor design[J]. Cancer Discov, 2013,3(4):388-398.
- [25] Pang Y, Hou X, Yang C, et al. Advances on chimeric antigen receptor-modified T-cell therapy for oncotherapy [J]. Mol Cancer, 2018,17(1):91.
- [26] Ruella M, Kenderian SS. Next-generation chimeric antigen receptor T-cell therapy: going off the shelf[J]. BioDrugs, 2017,31(6):473-481.
- [27] Yip A, Webster RM. The market for chimeric antigen receptor T cell therapies [J]. Nat Rev Drug Discov, 2018,17(3):161-162.
- [28] Maude SL, Frey N, Shaw PA, et al. Chimeric antigen re-

ceptor T cells for sustained remissions in leukemia[J]. N Engl J Med, 2014,371(16):1507-1517.

- [29] Neelapu SS, Tummala S, Kebriaei P, et al. Chimeric antigen receptor T-cell therapy - assessment and management of toxicities[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2018,15(1):47-62.
- [30] Ghorashian S, Kramer AM, Onuoha S, et al. Enhanced CAR T cell expansion and prolonged persistence in pediatric patients with ALL treated with a low-affinity CD19 CAR[J]. Nat Med, 2019,25(9):1408-1414.
- [31] Kosti P, Maher J, Arnold JN. Perspectives on Chimeric Antigen Receptor T-Cell Immunotherapy for Solid Tumors[J]. Front Immunol, 2018,9:1104.

收稿日期:2019-11-04;修回日期:2019-12-12