临床研究 DOI：10.13406/j.cnki.cyxb.003939

贝林妥欧单抗桥接异基因造血干细胞移植治疗微小残留病阳性急性B淋巴细胞白血病疗效分析

刘　嘉[1]，朱丽丹[1]，高世春[1]，刘焕凤[1]，王　路[1]，张　诚[1]，高　力[1]，张　曦[2]，孔佩艳[1]，高　蕾[2]
（1.陆军军医大学第二附属医院血液病医学中心，重庆　400037；2.陆军军医大学第二附属医院金凤实验室，重庆　401329）

【摘　要】目的：探索有效治疗策略，以降低异基因造血干细胞移植（allogeneic hematopoietic stem cell transplantation，allo-HSCT）前微小残留病（minimal residual disease，MRD）阳性急性B淋巴细胞白血病（acute B-cell lymphocyte leukemia，B-ALL）患者移植后高复发风险。**方法：**回顾性分析陆军军医大学第二附属医院血液病医学中心2022年11月至2024年11月10例移植前MRD阳性B-ALL患者，中位年龄30（7~56）岁，男4例，女6例，4例无关供者移植，6例亲缘间单倍体移植。10例患者均给予贝林妥欧单抗（≥45 kg，28 μg/d，14 d；<45 kg，5 μg/m^2/d，14 d），7 d之内桥接异基因造血干细胞移植预处理。**结果：**10例患者经贝林妥欧单抗治疗后MRD均转阴，造血干细胞移植后100%供者造血重建，中性粒细胞重建中位时间12（9~22）d，血小板重建中位时间13.5（9~22）d。至2025年1月，中位观察时间14（2~26）个月，2例复发，1例MRD转阳，复发率20%；9例存活，1例死于疾病复发，1例复发后经Car T细胞治疗再次达到完全缓解，MRD转阳患者经白细胞介素-2（interleukin-2，IL-2）治疗MRD再次转阴，目前均存活。治疗期间，有1例患者并发细胞因子释放综合征，1例患者并发新冠病毒感染，1例患者并发带状疱疹及病毒性脑炎，3例患者出现Ⅰ~Ⅱ度急性移植物抗宿主病，4例出现慢性移植物抗宿主病，无移植相关微血栓病变发生。**结论：**贝林妥欧单抗桥接异基因造血干细胞移植治疗MRD阳性B-ALL可明显降低移植后复发、并发症较少且易控制，后续可通过多中心、随机对照临床研究进一步验证其有效性和安全性。

【关键词】贝林妥欧单抗；异基因造血干细胞移植；MRD阳性；急性B淋巴细胞白血病
【中图分类号】R457.7　　**【文献标志码】**A

Efficacy of blinatumomab as a bridge therapy for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in treatment of minimal residual disease-positive B-lineage acute lymphoblastic leukemia

Liu Jia[1]，*Zhu Lidan*[1]，*Gao Shichun*[1]，*Liu Huanfeng*[1]，*Wang Lu*[1]，*Zhang Cheng*[1]，*Gao Li*[1]，*Zhang Xi*[2]，*Kong Peiyan*[1]，*Gao Lei*[2]
（*1.Medical Center of Hematology，The Second Affiliated Hospital of Army Medical University；2.Jinfeng Laboratory，The Second Affiliated Hospital of Army Medical University*）

【Abstract】*Objective*：To investigate effective strategies to reduce the high risk of recurrence after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation（allo-HSCT）in patients with minimal residual disease（MRD）-positive B-lineage acute lymphoblastic leukemia（B-ALL）. ***Methods*：**A retrospective analysis was performed for ten B-ALL patients with positive MRD before transplantation at our center from November 2022 to November 2024. There were four male patients and six female patients，with a median age of 30（7-56）years. Of all patients，four received transplantation from unrelated donors，and six received haploidentical transplantation from relatives. All ten patients received blinatumomab（28 μg/day for 14 days for patients ≥45 kg；5 μg/m^2/day for 14 days for patients <45 kg）and were bridged to the conditioning regimen for allo-HSCT within 7 days. ***Results*：**After treatment with blinatumomab，all ten patients achieved the clearance of MRD. After allo-HSCT，100% of the patients achieved donor hematopoietic reconstitution. The median time to neutrophil reconstitution was 12（9-22）days，and the median time to platelet reconstitution was 13.5（9-22）days. As of January 2025，the median observation time was 14（2-26）months；of all patients，two experienced recurrence，and one had positive MRD again，with a recurrence rate of 20%. Among the ten patients，nine survived and one died of disease recurrence. One patient achieved complete re-

作者介绍：刘　嘉，Email：liujia0917@tmmu.edu.cn，研究方向：造血干细胞移植、恶性血液病的诊治。
通信作者：高　蕾，Email：gaolei7765@tmmu.edu.cn。
基金项目：重庆市科卫联合医学科研项目面上资助项目（编号：2023MSXM131），重庆市自然科学基金面上资助项目（编号：cstc2020jcyj-msxmX0741）。
优先出版：https://link.cnki.net/urlid/50.1046.r.20250918.1612.002（2025-09-19）

mission again after chimeric antigen receptor T-cell (CAR-T) therapy following recurrence, and the patient with positive MRD achieved the clearance of MRD again after interleukin-2 treatment; both patients were currently alive. During treatment, one patient developed cytokine release syndrome, one patient was comorbid with SARS-CoV-2 infection, one patient had herpes zoster and viral encephalitis, three patients developed grade Ⅰ-Ⅱ acute graft-versus-host disease, and four patients developed chronic graft-versus-host disease; no transplantation-associated thrombotic microangiopathy was observed. ***Conclusion***: For patients with MRD-positive B-ALL, blinatumomab as a bridge therapy for allo-HSCT can significantly reduce recurrence after transplantation, with fewer complications that are easy to control. Multicenter randomized controlled clinical studies can be performed to further verify its efficacy and safety.

【Key words】blinatumomab; allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; minimal residual disease-positive; B-lineage acute lymphoblastic leukemia

急性淋巴细胞白血病（acute lymphoblastic leukemia，ALL）是最常见的急性白血病之一，约占成人急性白血病的20%~30%，约占儿童急性白血病的75%[1-3]。其中，急性B淋巴细胞白血病（acute B-cell lymphocyte leukemia，B-ALL）占成人ALL的66%，儿童ALL的80%[4-5]。异基因造血干细胞移植（allogeneic hematopoietic stem cell transplantation，allo-HSCT）是治疗B-ALL的有效手段，移植前微小残留病（minimal residual disease，MRD）阳性B-ALL患者allo-HSCT术后复发率仍较高，采用常规化疗很难对MRD进行清除，从而影响B-ALL患者移植后的长期生存。近年，嵌合抗原受体T细胞免疫疗法（chimeric antigen receptor T-cell immunotherapy，Car T）、贝林妥欧单抗、奥加伊妥珠单抗等新型治疗方案的出现，使更多的B-ALL患者有望在allo-HSCT前MRD达到阴性状态，从而降低B-ALL患者移植后复发率，提升其总体生存率[6]。本研究回顾性分析陆军军医大学第二附属医院血液病医学中心2022年11月至2024年11月10例移植前MRD阳性、采用贝林妥欧单抗桥接allo-HSCT治疗患者，评估患者移植前MRD转阴率、移植后复发率、总生存、无复发生存和治疗相关并发症，为提升移植前MRD阳性B-ALL患者移植后疗效提供可供借鉴的经验，也为后续前瞻性研究提供依据。现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

回顾性分析本中心2022年11月至2024年11月10例移植前MRD阳性B-ALL患者，采用贝林妥欧单抗桥接异基因造血干细胞移植治疗，本研究经本院伦理委员会批准（伦理编号：2025-研第170-01）。患者中位年龄30（7~56）岁，其中男4例，女6例。上述10例B-ALL患者予以贝林妥欧单抗治疗（≥45 kg，28 μg/d，14 d；<45 kg，15 μg/m^2/d，14 d），7 d之内桥接异基因造血干细胞移植。所有患者移植前1周至移植后1年予复方磺胺甲噁唑（1.92 g，口服，1次/3 d）预防卡氏肺孢子虫肺炎。

1.2 移植类型及预处理方案

4例无关供者移植，6例亲缘间单倍体移植。无关供者移植预处理采用白舒非（busulfan，Bu，0.8 mg/kg，1次/6 h，4 d）+环磷酰胺（cyclophosphamide，Cy，60 mg/kg，2 d）+抗胸腺细胞球蛋白（antithymocyte globulin，ATG，2.5 mg/kg，4 d）方案；亲缘间HLA单倍体相合移植预处理采用环己亚硝脲（cyclohexylnitrosourea，CCNU，0.2 g/m^2，1 d）+阿糖胞苷（cytosine arabinoside，Ara-C，2 g/m^2，2 d）+Bu（0.8 mg/kg，1次/6 h，3 d）+Cy（1.8 g/m^2，2 d）+ATG（2.5 mg/kg，4 d）方案。

1.3 移植物抗宿主病（graft versus-host disease，GVHD）预防

无关供者移植采用环孢素（cyclosporin，CsA）+霉酚酸酯（mycophenolate mofetil，MMF）+短程甲氨蝶呤（methotrexate，MTX）方案预防；亲缘间HLA单倍体移植采用他克莫司+MMF+短程MTX方案预防。

1.4 造血干细胞来源

4例无关供者移植患者造血干细胞来源于供者外周血造血干细胞，6例亲缘间单倍体移植患者造血干细胞来源于供者外周血及骨髓造血干细胞。造血干细胞中单个核细胞>2×10^8/kg，CD34$^+$细胞>2×10^6/kg。

2 结 果

2.1 造血重建情况

10例患者造血均顺利重建，中性粒细胞重建中位时间12（9~22）d，血小板重建中位时间13.5（9~22）d。

2.2 移植后复发及并发症情况

10例患者经贝林妥欧单抗治疗，移植预处理前MRD均转阴（末次贝林妥欧单抗使用2周后评估MRD）。移植后中位观察时间14（2~26）个月，2例血液学复发，复发时间分别是移植后4个月和14个月。其中，1例接受CD19 Car T细胞治疗，再次达到MRD阴性完全缓解，持续至2025年1月31

日；1 例接受化疗治疗，疾病未再缓解，因颅内出血死亡。另外 8 例患者，1 例 *E2A-PBX1/ABL* 基因于移植后 18 个月转阳，0.29%，予以白细胞介素-2，100 万 U，1 次/3 d 皮下注射治疗后，基因转阴。其余 7 例患者持续 MRD 阴性完全缓解。

1 例患者贝林妥欧单抗治疗期间并发细胞因子释放综合征，予以地塞米松治疗后好转；1 例患者移植后 3 个月并发新冠病毒感染，抗病毒、对症治疗后好转；1 例患者并发带状疱疹及病毒性脑炎，予以丙种球蛋白、阿昔洛韦治疗后好转；5 例患者出现发热，其中 1 例血培养为肺炎克雷伯菌血症，1 例血液病原微生物二代测序检出表皮葡萄球菌，其他为查到明确病原菌，予以目标/经验性抗感染治疗后好转。10 例患者中 3 例发生急性 GVHD，均为Ⅰ～Ⅱ度，予以 1 mg/kg 甲泼尼龙治疗后好转；4 例患者发生慢性 GVHD，其中 1 例表现为口腔，2 例为皮肤、眼部，1 例表现为皮肤、肝脏，分别予以泼尼松、CsA、卢可替尼治疗后好转。

2.3 生存情况

截至 2025 年 1 月 31 日，1 例死于疾病复发，9 例存活患者中，1 例复发后治疗再缓解，目前仍存活，总生存（overall survival，OS）为 90%（图 1），无复发生存率（relapse-free survival，RFS）80%（图 2）。

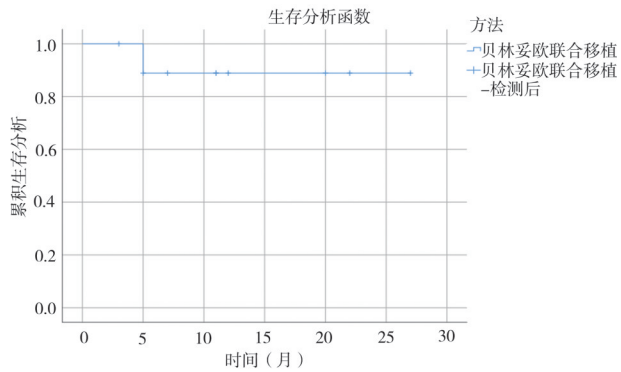


图 1 患者 OS

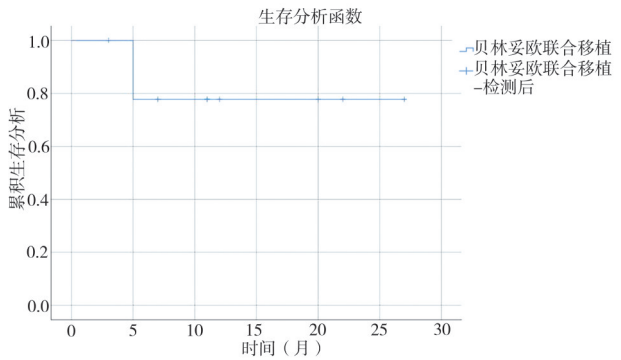


图 2 患者 RFS

3 讨 论

ALL 是血液系统常见恶性肿瘤，占急性白血病的 30%~40%。尽管随着治疗方案的改进，ALL 的预后得到了一定改善，但 ALL 患者的 5 年总生存率仍然较低，尤其是移植前 MRD 阳性 B-ALL 患者，移植后复发率高，总生存率更低。因此，亟需新的治疗方法以改善 MRD 阳性 B-ALL 患者的预后，延长其生存期。本回顾性研究探讨了贝林妥欧单抗桥接 allo-HSCT 治疗 MRD 阳性 B-ALL 的疗效，对优化此类患者的治疗策略具有重要意义。

MRD 阳性是 B-ALL 患者预后不良的独立危险因素，意味着体内仍存在一定比例白血病细胞，极易导致复发，严重影响患者长期生存。传统治疗手段在清除 MRD 方面存在局限性，而贝林妥欧单抗作为一种双特异性抗体，能够精准靶向 CD19 阳性的白血病细胞，通过激活 T 细胞介导的免疫反应，有效杀伤肿瘤细胞，为 MRD 阳性 B-ALL 患者带来了新的治疗希望。在国外多项前瞻性临床研究中，贝林妥欧单抗已被证明对复发难治和化疗耐药的 B-ALL 具有较好的疗效以及安全性[7-10]。

国内外多项研究显示，ALL 移植前 MRD 具有预后意义，移植前 MRD 阳性与移植不良预后相关[11-14]。国外也有研究报道，移植前 MRD 阳性的儿童 B-ALL 患者在接受 allo-HSCT 后疾病复发的风险明显增高，生存率也更低[15-16]。Bassan R 等[14]指出，MRD 的定量水平与 ALL 患者移植后的预后相关，MRD≥10^{-3} 的 ALL 患者移植后 6 年复发率为 64%，MRD<10^{-3} 的 ALL 患者移植后 6 年复发率仅为 23%。在本研究中，贝林妥欧单抗桥接 allo-HSCT 展现出了明显的治疗效果。接受该联合治疗方案的患者，在移植前 MRD 全部转阴。高 MRD 转阴率不仅降低了移植时的肿瘤负荷，更重要的是为后续 allo-HSCT 创造了极为有利的条件。移植后，患者的复发率仅为 20%，这充分表明贝林妥欧单抗在清除 MRD、降低复发风险方面发挥了关键作用，有力地改善了患者的生存结局。

与单纯化疗桥接 allo-HSCT 相比，贝林妥欧单抗桥接治疗具有独特优势。化疗虽能在一定程度上降低肿瘤细胞数量，但对 MRD 的清除效果不佳，且化疗的非特异性杀伤会对患者的造血和免疫系统造成严重损害，增加移植相关并发症的发生风险。而贝林妥欧单抗的靶向治疗特性使其能够精准打击白血病细胞，对正常组织的损伤较小，患者在桥接治疗期间的耐受性良好，能更好地维持身体机能，保障 allo-HSCT 的顺利实施。

从长期生存分析来看，贝林妥欧单抗桥接 allo-HSCT 明显提高了患者的 RFS 和 OS。Gökbuget N 等[8]研究结果显示，在 MRD 阳性的 B-ALL 患者接受 1 个周期的贝林妥欧单抗治疗后，78% 的患者实现了 MRD 阴性，使无复发生存期（23.6 vs. 5.7 个月）和 OS（38.9 vs.12.5 个月）明显延长。值得注意的是，该研究中近一半的患者接受了 allo-HSCT，即使在移植前仅接受了 1 个周期的贝林妥欧单抗治疗后，也实现了长期完全缓解，中位随访时间为 24 个月。本中心的回顾性研究结果同样验证了该联合治疗方案的有效性和优越性。在临床应用贝林妥欧单抗桥接 allo-HSCT 中，同时应该注意细胞因子释放综合征和感染的问题。本研究发现：1 例患者并发细胞因子释放综合征，1 例患者并发新冠病毒感染，1 例患者并发带状疱疹及病毒性脑炎，5 例出现发热，总体来讲不增加感染的发生率，这与贝林妥欧单抗短程应用有关。急/慢性 GVHD 发生率及严重程度可控。此外，贝林妥欧单抗的高昂费用限制了其在临床的广泛应用，这是亟待解决的现实问题。如何降低治疗成本，提高药物可及性，让更多患者受益，是未来研究和政策制定需要重点关注的方向。

本研究样本量相对有限，且随访时间较短，存在一定局限性。未来需要开展多中心、大样本、长期随访的临床研究，进一步验证贝林妥欧单抗桥接 allo-HSCT 治疗 MRD 阳性 B-ALL 的安全性和有效性，深入探索最佳治疗时机、剂量和疗程，优化治疗方案，为患者提供更加精准、有效的治疗策略。

参 考 文 献

[1] 中国抗癌协会血液肿瘤专委会，中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组. 中国成人急性淋巴细胞白血病诊断与治疗指南（2024）[J]. 中华血液学杂志，2024，45（5）：417-429.

Hematology Oncology Committee, Chinese Anti-Cancer Association, Leukemia & Lymphoma Group, Chinese Society of Hematology, Chinese Medical Association. Chinese guideline for diagnosis and treatment of adult acute lymphoblastic leukemia（2024）[J]. Chin J Hematol, 2024, 45（5）：417-429.

[2] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 儿童及青少年白血病诊疗指南 2022[M]. 北京：人民卫生出版社，2022.

Chinese Society of Clinical Oncology. Clinical guideline for diagnosis and treatment of leukemias in children and adolescent（2022）[M]. Beijing: People's Health Publishing House, 2022.

[3] 沈雨晴，莫 霖，余 璐，等. 急性白血病患儿行为特征的潜在类别分析及影响因素[J]. 重庆医科大学学报，2024，49（3）：303-310.

Shen YQ, Mo L, Yu L, et al. Latent class analysis of behavioral characteristics of children with acute leukemia and associated influencing factors[J]. J Chongqing Med Univ, 2024, 49（3）：303-310.

[4] Gökbuget N, Boissel N, Chiaretti S, et al. Diagnosis, prognostic factors, and assessment of ALL in adults: 2024 ELN recommendations from a European expert panel[J]. Blood, 2024, 143（19）：1891-1902.

[5] 张瑞东，王天友. 儿童急性淋巴细胞白血病的免疫治疗[J]. 中华儿科杂志，2023，61（10）：865-868.

Zhang RD, Wang TY. Immunotherapy in pediatric acute lymphoblastic leukemia[J]. Chin J Pediatr, 2023, 61（10）：865-868.

[6] Ye XS, Wu YQ, Zhang HQ, et al. Rapid generation of CD19 CAR-T cells by minicircle DNA enables anti-tumor activity and prevents fatal CAR-B leukemia[J]. Cancer Lett, 2023, 568：216278.

[7] von Stackelberg A, Locatelli F, Zugmaier G, et al. Phase Ⅰ/phase Ⅱ study of blinatumomab in pediatric patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia[J]. J Clin Oncol, 2016, 34（36）：4381-4389.

[8] Gökbuget N, Dombret H, Bonifacio M, et al. Blinatumomab for minimal residual disease in adults with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia[J]. Blood, 2018, 131（14）：1522-1531.

[9] Kantarjian H, Stein A, Gökbuget N, et al. Blinatumomab versus chemotherapy for advanced acute lymphoblastic leukemia[J]. N Engl J Med, 2017, 376（9）：836-847.

[10] Wang Y, Chang YJ, Chen J, et al. Consensus on the monitoring, treatment, and prevention of leukaemia relapse after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in China: 2024 update[J]. Cancer Lett, 2024, 605：217264.

[11] Gökbuget N, Kneba M, Raff T, et al. Adult patients with acute lymphoblastic leukemia and molecular failure display a poor prognosis and are candidates for stem cell transplantation and targeted therapies[J]. Blood, 2012, 120（9）：1868-1876.

[12] Bassan R, Spinelli O, Oldani E, et al. Improved risk classification for risk-specific therapy based on the molecular study of minimal residual disease（MRD）in adult acute lymphoblastic leukemia（ALL）[J]. Blood, 2009, 113（18）：4153-4162.

[13] Zhou Y, Slack R, Jorgensen JL, et al. The effect of peritransplant minimal residual disease in adults with acute lymphoblastic leukemia undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2014, 14（4）：319-326.

[14] Bassan R, Spinelli O, Oldani E, et al. Different molecular levels of post-induction minimal residual disease may predict hematopoietic stem cell transplantation outcome in adult Philadelphia-negative acute lymphoblastic leukemia[J]. Blood Cancer J, 2014, 4（7）：e225.

[15] Bader P, Salzmann-Manrique E, Balduzzi A, et al. More precisely defining risk peri-HCT in pediatric ALL: pre- vs post-MRD measures, serial positivity, and risk modeling[J]. Blood Adv, 2019, 3（21）：3393-3405.

[16] Lyons KU, Gore L. Bispecific T-cell engagers in childhood B-acute lymphoblastic leukemia[J]. Haematologica, 2024, 109（6）：1668-1676.

（收稿：2025-02-17；修回：2025-07-01；录用：2025-07-15）

（责任编辑：曾 玲）

本文引用格式：

刘 嘉，朱丽丹，高世春，等. 贝林妥欧单抗桥接异基因造血干细胞移植治疗微小残留病阳性急性B淋巴细胞白血病疗效分析[J]. 重庆医科大学学报，2025，50（10）：1453-1456.