

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2020.03.008

文章编号: 1005-8982(2020)03-0038-06

利妥昔与 DC-CIK 治疗 ALL 患儿的 疗效及预后影响分析

苗巧, 李艳秋

(四川省遂宁市中心医院 血液科, 四川 遂宁 629000)

摘要: 目的 研究利妥昔配合 DC-CIK 治疗儿童前体 B 型急性淋巴细胞白血病 (ALL) 的疗效及不良反应, 重点分析利妥昔对 DC-CIK 治疗后的影响。**方法** 回顾分析 2006 年 6 月—2012 年 6 月四川省遂宁市中心医院 50 例 CD20 阳性的 ALL 患儿, 分为对照组和观察组, 每组 25 例。对照组采用化疗配合 DC-CIK 治疗; 观察组采用利妥昔、化疗和 DC-CIK 联合治疗的方法。比较两组患儿治疗后的临床疗效及不良反应, 并统计随访中两组患儿的 3 年无事件生存率。**结果** 治疗后两组患儿 Per2、Bmal1 及 EVI1 mRNA 比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 表达下降, 且观察组低于对照组。观察组与对照组比较, 治疗后临床疗效略好, 但其不良反应较多。观察组患儿 3 年无事件生存率高于对照组。**结论** 利妥昔配合 DC-CIK 治疗疗效更佳, 利妥昔对 DC-CIK 预后促进作用, 但其治疗后副作用较多且费用较高。

关键词: 急性淋巴细胞白血病 / 白血病, 淋巴样; 利妥昔; DC-CIK; 儿童; 前体 B 型; CD20

中图分类号: R733.71

文献标识码: A

Clinical effect analysis of Rituximab combined with DC-CIK in treating childhood acute lymphoblastic leukaemia

Qiao Miao, Yan-qiu Li

(Department of Hematology, Suining Central Hospital, Suining, Sichuan 629000, China)

Abstract: Objective To investigate efficacy and adverse effects of rituximab combined with DC-CIK in treating childhood pre B acute lymphocytic leukemia (ALL), and to analyze the effect of rituximab on the prognosis of DC-CIK. **Methods** Retrospective analysis was used to select 50 ALL patients with CD20 positive in our hospital during June 2006 to June 2012. The patients were divided into the control group and the observation group. In the control group, 25 cases were treated with chemotherapy combined with DC-CIK, and other 25 cases of observation group were treated with rituximab based on control group. The clinical curative effect and adverse reaction of the two groups were compared, and three-year survival rate of the two groups were followed up and recorded. **Results** After treatment, the expression of Per2, BMAL1 and EVI1 mRNA in the two groups was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$). Compared with the control group, the clinical effect of the observation group was slightly better, but its adverse reactions were more. The 3-year event-free survival rate in the observation group was higher than that in the control group. **Conclusions** The efficacy of rituximab combined with DC-CIK is better, and rituximab can make the prognosis of DC-CIK better, but its side effects are more and the cost is higher.

Keywords: precursor cell lymphoblastic leukemia-lymphoma; Rituximab; DC-CIK; child; precursor B type; CD20

收稿日期: 2019-07-26

[通信作者] 李艳秋, E-mail: 846492614@qq.com

急性淋巴细胞白血病(acute lymphocytic leukaemia, ALL)多发于 2~5 岁儿童^[1],临床常用化疗及造血干细胞移植进行治疗,但不良反应多^[2]。随着医学技术发展,过继免疫治疗中树突状细胞-细胞因子诱导的杀伤细胞免疫疗法(dendritic cells cytokine-induced-killer cell immunotherapy, DC-CIK)技术通过体外培养自身单个核细胞并回输,消灭体内微小残留病,阻止复发^[3]。利妥昔通过结合淋巴细胞表面 CD20 抗原消灭肿瘤,与化疗联合使用可显著提高疗效而不增加毒副作用^[4]。本研究比较不同方案治疗儿童 ALL 的临床疗效,以及利妥昔对 DC-CIK 治疗预后的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2006 年 6 月—2012 年 6 月四川省遂宁市中心医院经细胞形态学、免疫学、遗传学及分子生物学确诊分型并完成整个治疗过程的 ALL 患儿,并从中随机选取 50 例做回溯性调查研究。纳入条件:①首次发病且为初次治疗;②经免疫分型判定为前体 B 型 ALL (Pre B-ALL);③ CD20 表达量 >20%;④无乙型肝炎、慢性粒细胞白血病、肿瘤等其他疾病。对照组为化疗联合 DC-CIK 治疗,入组患儿 25 例,年龄 10 个月至 13 岁,中位年龄 6.7 岁;观察组为利妥昔、化疗及 DC-CIK 联合治疗,入组患儿 25 例,年龄 8 个月至 13 岁,中位年龄 6.2 岁。患儿主要临床表征为:发热、疲倦、苍白、出血等,并伴有骨关节痛;部分有肝、脾、淋巴结肿大等浸润表现。血象表征为:血红蛋白、红细胞及血小板减少,淋巴细胞比例增高,血液中出现数量不等的原始、幼稚淋巴细胞,多数患儿白细胞数目增高。骨髓涂片显示原始淋巴细胞及幼稚淋巴细胞总数 >25%。

1.2 试剂与仪器

淋巴细胞分离液购自北京鼎国生物工程有限公司,Trizol 购自上海宝赛生物工程有限公司,Go Script™ Reverse Transcription System 逆转录试剂盒和 Go Tag qPCR Master Mix 实时荧光定量聚合酶链反应(qRT-PCR)试剂盒购自美国 Omega 公司。超净工作台购自珠海造鑫仪器有限公司,日本三洋 -80℃超低温冰箱、芬兰 Biohit 移液枪、Eppendorf 台式 4℃离心机、美国 ABI real-time PCR 仪、电热恒温水浴箱均购自上海精宏实验设备有限公司。

1.3 方法

1.3.1 对照组治疗方案 在儿童 ALL 诊疗建议基础上,根据本研究实际情况按危险程度不同将所有患

儿分为低危组(low risk, LR)、中危组(middle risk, MR)及高危组(high risk, HR)^[5]。化疗过程主要包括诱导缓解治疗、早期强化治疗、巩固治疗、延迟强化治疗及维持治疗。诱导治疗采用长春新碱-柔红霉素-左旋门冬酰胺酶-地塞米松(VDLD)进行治疗,并根据患儿个体情况配合使用柔红霉素(DNR)。早期强化治疗采用环磷酰胺-阿糖胞苷-6-巯基嘌呤(CAM),中度及高度危险患儿需进行 2 轮 CAM 治疗。巩固治疗根据患儿危险度不同使用不同剂量的甲氨蝶呤(HD-MTX)。延迟强化治疗阶段使用长春新碱-阿霉素-左旋门冬酰胺酶-VLDL 联合 CAM 方案。维持治疗采用 6-巯基嘌呤(6-MP)并 HD-MTX 及长春新碱-VLDL 鞘注。中度危险患儿增加 1 轮延迟强化治疗及维持治疗。

1.3.2 观察组治疗方案 观察组患儿于诱导缓解治疗及巩固治疗开始前 1 天给予利妥昔静脉注射,1 次/周,每次治疗 2 周,共 4 次。0~10 岁患儿利妥昔使用浓度为 125 mg/m²,10 岁以上儿童 188 mg/m²。利妥昔使用时用生理盐水稀释至 0.5 mg/ml。首次滴注初速度控制在 0.5 mg/min 以下,若无不良反应发生可增加至 1 mg/min。每次用药前 30 min 需静脉注射 VDLD 并肌内注射非那根以降低毒副作用发生。

1.3.3 DC-CIK 治疗 达到细胞学完全缓解后进行 DC-CIK 治疗,治疗前需经本院医学伦理委员会批准并告知患儿及监护人。在确定患儿血象及凝血功能正常后,无菌抽取患儿骨髓液 30~50 ml。将抽取的骨髓液用无血清 RPMI 1640 于 37℃,5% 二氧化碳 CO₂ 条件下培养得到贴壁细胞,后加入粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)1 000 u/ml、白细胞介素-4(IL-4)500 u/ml 培养 10 d。培养过程中每 3 天换液 1 次,收获前 3 天加入肿瘤坏死因子-α(TNF-α)10 μg/L 诱导 DC 成熟,检测 DC 免疫表型确定其成熟。在 DC 即将成熟的同时,用血细胞分离机采集患儿外周血单核细胞 50 ml,调整细胞密度至 1×10⁶ 个/ml 后与成熟 DC 共培养。培养基中加抗 CD3 单抗 50 μg/ml、γ 干扰素(IFN-γ)1 000 u/ml、白细胞介素-1(IL-1)100 u/ml、IL-2 300 u/ml,37℃、5% CO₂,培养 10 d,每 3 天换液 1 次于换液时补充 IL-2。收获扩增后的 DC-CIK 细胞并质检,检验合格(无病原体,细胞活性达 95% 以上且细胞表型符合要求)后回输。回输分 2 次进行,每次回输间隔 1 d,回输时给予皮下注射 IL-2,持续 10 d。根据治疗情况进行 1~3 个疗程不等,每个疗程间隔 3 个月。统计两组患儿治疗前后外周血样

及骨髓样本中 CD3⁺、CD3⁺CD4⁺、CD3⁺CD8⁺、CD3⁺CD56⁺、CD3⁺CD19⁺ 比例, 比较其组内和组间差异。

1.3.4 Per2、Bmal1 及 EVI1 mRNA 表达水平的检测
先进行骨髓红细胞裂解, 而后提取总 RNA, 并合成 cDNA, 应用 qRT-PCR 检测 EVI1 mRNA 表达, 其中 EVI1 正向引物为 5'-GAGAGCAGCCTTACAGAT-3', 反向引物为 5'-GACATGTTCCATTCTCATGT-3', 产物长度为 116 bp。β-actin 正向引物为 5'-AGCTACGAGC TGCCTGAC-3', 反向引物为 5'-AAGGTAGTTTCGTGGA TGC-3', 产物长度为 150 bp。应用实时聚合酶链反应 (real-time PCR) 检测 Per2、Bmal1 mRNA 的表达, 从 NCBI 数据中查找 Per2、Bmal1 的基因序列, 其中 Per2 正向引物为 5'-AACTGCCCTGGACTAAGAAAT-3', 反向引物为 5'-GTTTGACCCGCTTGGACTT-3', 产物长度为 114 bp。Bmal1 正向引物为 5'-ACTGTGCTAAG GATGGCTGTTTC-3', 反向引物为 5'-TGGTTTGTAGTTT GCTTCTGTG-3', 产物长度为 122 bp。β-actin 正向引物为 5'-TGACGTGGACATCCGCAAAG-3', 反向引物

为 5'-CTGGAAGGTGGACAGCGAGG-3', 产物长度为 150 bp。反应条件: 首先 95℃ 预变性 2 min, 循环 1 次; 95℃ 变性 3 s, 循环 40 次; 60℃ 退火 / 延伸 30 s, 循环 40 次; 然后依次再 95℃ 预变性 15 s、60℃ 变性 1 min、95℃ 退火 15 s 和 60℃ 延伸 15 s 进行熔解程序。

1.4 统计学方法

数据分析采用 SPSS 19.0 统计软件, 计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用独立样本 *t* 检验, 治疗前后比较采用配对 *t* 检验; 计数资料以例表示, 比较采用 χ^2 检验; 生存分析方法采用 Kaplan-Meier 生存曲线; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患儿一般资料比较

两组患儿性别、年龄、危险程度、体重增加例数、血红蛋白及血小板达标例数、原幼稚淋巴细胞及完全缓解 (complete response, CR) 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 两组患儿一般资料比较 ($n = 25$)

组别	男 / 女 / 例	年龄 / (岁, $\bar{x} \pm s$)	危险程度 / 例			体重增加例数	血红蛋白 > 90 g/L / 例	血小板 > 100 × 10 ⁹ / L / 例	原幼稚淋巴细胞 < 5% / 例	5% < 原幼稚淋巴细胞 ≤ 15% / 例	CR / 例
			低	中	高						
对照组	14/11	6.7 ± 5.8	16	6	3	10	21	22	12	6	12
观察组	16/9	6.2 ± 5.1	17	4	4	12	23	21	13	7	13
χ^2 / t 值	0.333	-0.324		0.573		0.325	0.758	0.166	0.080	0.104	0.080
<i>P</i> 值	0.564	0.748		0.751		0.569	0.384	0.684	0.777	0.747	0.777

2.2 淋巴细胞亚群比较

观察组与对照组组内治疗前后 CD3⁺CD4⁺、CD3⁺CD8⁺、CD3⁺CD56⁺ 比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 其他指标组内治疗前后比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。观察组与对照组组间治疗前后各项指标比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2。

2.3 MRD 阴性例数比较

在 MRD 检测中, 判断为阳性的标准条件为 MRD ≥ 0.01% 或检出 IgH/TCR 重排。比较两组患儿化疗及 DC-CIK 治疗结束后半年 MRD 水平。化疗结束后, 对照组患儿 MRD 阴性 16 例 (64%), 观察组患儿 MRD 阴性 23 例 (80%), 两组患儿 MRD 阴性差异有统计学意义 ($\chi^2 = 8.000$, $P = 0.005$)。DC-CIK 治疗结束后半年对照组患儿 MRD 阴性 17 例 (68%), 观察组患儿 MRD 阴性 24 例 (96%), 观察组患儿 MRD

阴性率高于对照组 ($\chi^2 = 4.500$, $P = 0.034$)。

2.4 不良反应

对照组患儿化疗过程中出现 6 例 (24%) 轻、中度贫血, 1 例 (4%) 血小板下降, 2 例 (8%) 肝功能异常, 5 例 (20%) 轻度感染, 6 例 (24%) 发热; DC-CIK 治疗过程中均出现不同程度发热症状, 4 例 (16%) 皮疹。观察组患儿利妥昔联合化疗治疗过程中出现轻、中度贫血患儿 7 例 (28%), 2 例 (8%) 血小板下降, 2 例 (8%) 心悸, 1 例 (4%) 寒战, 6 例 (24%) 发热, 3 例 (12%) 感染, 2 例 (8%) 恶心; DC-CIK 治疗过程中也均有发热症状, 2 例 (8%) 皮疹。两组患儿不良反应在药物治疗后改善, 心、肾功能均无明显变化, 肝功能影响较小, 未出现严重感染及代谢疾病。

2.5 远期疗效

对照组患儿 3 年无事件生存率 (event free

表 2 两组患儿治疗前后 CD3⁺、CD3⁺CD4⁺、CD3⁺CD8⁺、CD3⁺CD56⁺、CD3⁺CD19⁺ 比较 (n=25)

组别	CD3 ⁺	CD3 ⁺ CD4 ⁺	CD3 ⁺ CD8 ⁺	CD3 ⁺ CD56 ⁺	CD3 ⁺ CD19 ⁺
观察组					
治疗前	60.22 ± 15.24	34.01 ± 6.78	27.46 ± 7.53	23.21 ± 13.99	7.68 ± 4.31
治疗后	68.54 ± 17.25	26.61 ± 5.81	34.41 ± 8.31	16.29 ± 7.04	6.61 ± 5.27
t 值	1.807	-4.144	3.099	-2.209	-0.786
P 值	0.077	0.000	0.003	0.032	0.436
对照组					
治疗前	61.02 ± 14.98	33.05 ± 6.81	27.26 ± 7.27	25.32 ± 10.77	7.11 ± 4.09
治疗后	68.95 ± 13.22	26.75 ± 5.11	35.82 ± 9.16	17.39 ± 8.64	6.83 ± 4.37
t 值	1.985	-3.700	3.660	-2.872	-0.234
P 值	0.053	0.001	0.001	0.006	0.816

survival, EFS) 为 72%, 观察组患儿 3 年 EFS 为 84%, 生存曲线见图 1。其中对照组患儿低危组 EFS 为 81%, 中危组 EFS 为 67%, 高危组 EFS 为 33%; 观察组患儿低危组 EFS 为 94%, 中危组 EFS 为 75%, 高危组 EFS 为 50%。对照组患儿复发 7 例 (28%), 平均复发时间(20.57 ± 7.46)个月;观察组患儿复发 4 例 (16%), 平均复发时间(20.75 ± 6.02)个月。两组患者复发率和复发时间比较, 差异无统计学意义 ($\chi^2=1.049, P=0.306; t=0.094, P=0.926$)。

2.6 两组 Per2 和 Bmal1 mRNA 表达水平的比较

治疗前两组 Per2 和 Bmal1 mRNA 表达水平比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。治疗后两组 Per2 和 Bmal1 mRNA 表达水平比较, 差异有统计学意义 ($P<0.05$), 治疗后表达下降, 且观察组低于对照组。见表 3。

2.7 两组 EVI1 mRNA 表达水平的比较

治疗前两组 EVI1 mRNA 表达水平比较, 差异无

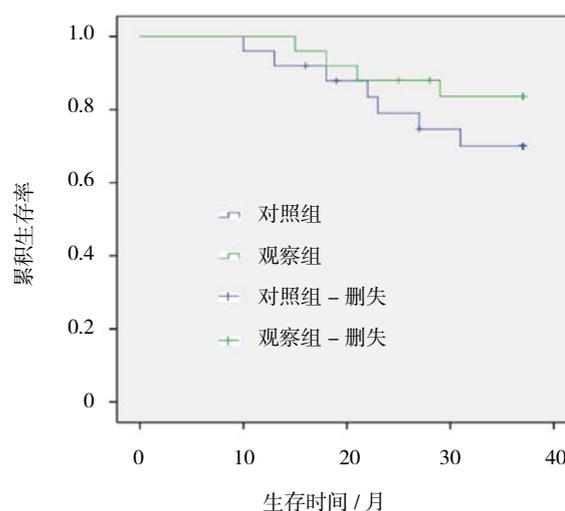


图 1 两组 3 年生存曲线

统计学意义 ($P>0.05$)。治疗后两组 EVI1 mRNA 表达水平比较, 差异有统计学意义 ($P<0.05$), 两组 EVI1 mRNA 的表达水平下降, 且观察组低于对照组。见表 4。

表 3 两组 Per2 和 Bmal1 mRNA 表达水平的比较 (n=25)

组别	Per2 mRNA		t 值	P 值	Bmal1 mRNA		t 值	P 值
	治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
观察组	7.35 ± 1.44	4.33 ± 0.27	-10.307	0.000	12.51 ± 2.33	3.02 ± 0.37	-20.113	0.000
对照组	7.32 ± 1.38	5.96 ± 1.25	-3.652	0.001	12.49 ± 2.41	6.17 ± 1.38	-11.379	0.000
t 值	-0.075	6.373			-0.038	11.024		
P 值	0.940	0.000			0.970	0.000		

表 4 两组 EVI1 mRNA 表达水平的比较 (n=25)

组别	治疗前	治疗后	t 值	P 值
观察组	936.58 ± 43.03	218.49 ± 62.94	-47.092	0.000
对照组	928.94 ± 39.99	435.45 ± 66.53	-31.787	0.000
t 值	-0.650	11.845		
P 值	0.519	0.000		

3 讨论

ALL 由失去成熟及定向分化功能的未成熟白细胞引起, 根据免疫分型可分为 T-ALL 和 B-ALL, 其中 Pre B-ALL 是最常见的一种。利妥昔是全球首个治疗恶性肿瘤的单抗药物, 其通过结合 CD20 抗原、抑制淋巴细胞增殖及增强化疗效果对 Pre B-ALL 起治疗作用。CD20 抗原在前体 B 细胞至成熟 B 细胞的各阶段均于细胞膜上稳定表达, 且不脱落不内化, 利妥昔通过与 CD20 结合激发机体自身免疫, 消灭肿瘤细胞。约 30% ~ 40% 的 Pre B-ALL 表达 CD20 抗原^[6], 因此利妥昔对这类 Pre B-ALL 具有治疗作用。本研究结果表明, 两组先期治疗使用利妥昔的患儿其治疗后 Th (CD3⁺CD4⁺)、NK (CD3⁺CD56⁺) 高于未使用利妥昔的患儿, 而两者相比总 T 细胞 (CD3⁺) 和 B 细胞 (CD3⁻CD19⁺) 无差异。Th 细胞增加可使得机体细胞因子分泌增加, Th1 和 Th2 分别参与细胞免疫及体液免疫; CTL 细胞可特异性杀伤肿瘤细胞; NK 细胞同样具有抗肿瘤作用, 是机体重要免疫细胞, 参与抗体依赖性细胞介导的细胞毒性试验过程。说明利妥昔配合 DC-CIK 治疗后机体特异性肿瘤杀伤能力增强。组间比较差异无统计学意义, 说明利妥昔对后续细胞治疗过程中免疫细胞的变化无明显影响。

MRD 是诱发 ALL 复发的主要因素^[7]。DC-CIK 治疗前观察组 MRD 阴性率高于对照组; DC-CIK 治疗结束后半年观察组 MRD 阴性率高于对照组。表明利妥昔对 DC-CIK 清除 MRD 的能力可能有一定程度促进作用。经过先期治疗的 ALL 患者其自身免疫力极低, 微量残留的肿瘤细胞易逃逸。而利妥昔可使淋巴细胞对化疗药物的细胞毒性更加敏感^[8], 范丽霞等^[9]研究发现, 患者连续使用利妥昔治疗 4 周后其自身 DC 细胞形态结构改变, 对淋巴细胞刺激能力减弱, 从而抑制淋巴细胞增殖。这些都使得 DC-CIK 治疗前的 MRD 水平更低。体外培养的 DC 细胞及杀伤细胞 CIK 回输后免疫系统具有更大优势, 因此清除 MRD 更加

彻底。因此, 利妥昔配合 DC-CIK 治疗的方法清除 MRD 能力更强。

治疗过程中观察组感染率较对照组低, 但恶心、心悸、寒战等不良反应较对照组多。观察组 3 年无事件生存率较对照组高, 这与观察组较高的 MRD 阴性率相关。本研究结果表明, 利妥昔配合 DC-CIK 治疗 CD20 阳性的儿童 Pre B-ALL 疗效更佳, 利妥昔对 DC-CIK 治疗预后具有促进作用。此外, DWORZAK 等^[10]研究显示治疗过程中一些患者会由 CD20 阴性变为 CD20 阳性, 这也使得利妥昔对 CD20 阴性的 Pre B-ALL 也具有潜在的治疗作用。PIEVANI 等^[11]在培养 CIK 时加入利妥昔药物, 发现 CIK 抗肿瘤活性增强。该研究结果表明利妥昔配合 DC-CIK 治疗存在更广泛的应用范围, 其疗效也有进一步提高的可能。此外, 本文发现, 治疗后两组 Per2 和 Bmal1 及 EVI1 mRNA 的表达水平下降, 且观察组低于对照组。提示观察组治疗方案能够明显降低 Per2、Bmal1 及 EVI1 mRNA 的表达。究其原因, Per2 基因的表达产物—PER2 蛋白能够抑制 Cyclin B1 的转录, 并上调 p53 的蛋白量, 从而影响肿瘤细胞周期的变化进程。而化疗药物又会对 Per2 基因的表达产生一定的抑制作用, 因此在治疗后的表达明显下降。Bmal1 基因则是通过在 A3.01 细胞系内 CpG 岛的甲基化而影响肿瘤细胞的表达, 此种甲基化过程能够导致 Bmal1 基因正常转录表达出现沉默。因此, 虽然 Bmal1 基因属于抑癌基因, 但随着化疗药物的干预, 其表达水平仍会发生一定程度的下降。EVI1 过表达能够致使粒细胞分化过程受阻, 并使红细胞的分化发生障碍, 其对造血干细胞自身造血分化进程具有重要的调节作用。观察组经过综合治疗后, EVI1 表达水平下降的程度更低, 这也从侧面证实观察组治疗方案相对更佳。但需指出, 本研究由于样本数量有限, 后续还应加大样本数量以期得到更加可靠的结论。此外, 无论是利妥昔药物还是 DC-CIK 治疗, 其医疗成本较高, 还不能被广泛使用, 这也限制了该方法的应用。

参考文献:

- [1] COX C L, ZHU L, KASTE S C, et al. Modifying bone mineral density, physical function, and quality of life in children with acute lymphoblastic leukemia[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2018, 65(4): 1-18.
- [2] HONG C R, KANG H J, PARK K D, et al. High-dose chemotherapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation with

- BCVAC regimen followed by maintenance chemotherapy for children with very high risk acute lymphoblastic leukemia[J]. *Int J Hematol*, 2018, 107(3): 355-362.
- [3] CAMPANA D. Progress of minimal residual disease studies in childhood acute leukemia[J]. *Curr Hematol Malig Rep*, 2010, 5(3): 169-176.
- [4] 李姮, 熊文婕, 刘慧敏, 等. 利妥昔单抗联合化疗治疗慢性淋巴细胞白血病的疗效分析 [J]. *中国医学科学院学报*, 2017, 39(6): 800-805.
- [5] 中华医学会儿科学分会血液学组, 中华儿科杂志编辑委员会. 儿童急性淋巴细胞白血病诊疗建议 (第 3 次修订草案) [J]. *中华儿科杂志*, 2006, 44(5): 392-395.
- [6] GOEKBUGET N, HOELZER D. Novel antibody-based therapy for acute lymphoblastic leukemia[J]. *Best Pract Res Clin Haematol*, 2006, 19: 701-713.
- [7] CAMPANA D. Progress of minimal residual disease studies in childhood acute leukemia[J]. *Curr Hematol Malig Rep*, 2010, 5(3): 169-176.
- [8] 葛星瑶, 鄢金柱, 张超, 等. 环磷酰胺和氟达拉滨联合利妥昔单抗治疗慢性淋巴细胞白血病疗效与安全性的 Meta 分析 [J]. *肿瘤学杂志*, 2018, 24(2): 129-134.
- [9] 范丽霞, 韩颖, 郭慧梅, 等. 利妥昔单抗对急性白血病患者树突细胞功能的影响 [J]. *西南国防医药*, 2013, 23(4): 363-365.
- [10] DWORZAK M N, SCHUMICH A, PRINTZ D, et al. CD20 up-regulation in pediatric B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia during induction treatment: setting the stage for anti-CD20 directed immunotherapy[J]. *Blood*, 2008, 112(10): 3982-3988.
- [11] PIEVANI A, BELUSSI C, KLEIN C, et al. Enhanced killing of human B-cell lymphoma targets by combined use of cytokine-induced killer cell (CIK) cultures and anti-CD20 antibodies[J]. *Blood*, 2011, 117(2): 510-518.

(张西倩 编辑)

本文引用格式: 苗巧, 李艳秋. 利妥昔与 DC-CIK 治疗 ALL 患儿的疗效及预后影响分析 [J]. *中国现代医学杂志*, 2020, 30(3): 38-43.