



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2024.03.14

文章编号: 2095-1264(2024)03-0360-08

基于文献计量学的贝林妥欧单抗治疗急性淋巴细胞白血病的研究现状分析^{*}

李昭文¹, 何莉梅¹, 燕梦瑶^{2*}

(¹中南大学湘雅医学院附属儿童医院/湖南省儿童医院 药学部, 湖南长沙, 410007; ²中南大学湘雅护理学院, 湖南长沙, 410013)

摘要: **目的** 探讨近 10 年贝林妥欧单抗治疗急性淋巴细胞白血病的研究现状、趋势及热点。**方法** 检索 CNKI 数据库、Web of Science 核心合集数据库 2014—2023 年收录的贝林妥欧单抗治疗急性淋巴细胞白血病相关文献, 运用 CiteSpace 6.1.R6 软件进行可视化分析。**结果** CNKI 数据库共纳入中文文献 8 篇, 发文量呈逐年上升趋势, 但因纳入文献数量不足, 未能进行可视化分析。Web of Science 核心合集数据库共纳入英文文献 784 篇, 涉及 62 个国家、331 个机构。发文量最多的作者为 Elias Jabbour, 共 37 篇; 发文量最多的国家是美国, 共 454 篇; 发文量最多的机构是美国 MD 安德森癌症中心, 共 97 篇。排名第 1 的高频关键词为微小残留病灶, 关键词实现显示目前儿童仍具有突现性。共被引频次排名前 10 的文献中, 有 4 篇报道了贝林妥欧单抗治疗急性淋巴细胞白血病的疗效。共被引文献以关键词聚类形成 8 大主题, 目前比较活跃的聚类是儿童和酪氨酸酶抑制剂。**结论** 近 10 年贝林妥欧单抗治疗急性淋巴细胞白血病的研究主要集中于其在儿童群体中的有效性和安全性, 目前的研究热点仍是儿童群体, 未来的研究趋势为贝林妥欧单抗与奥加伊妥珠单抗、酪氨酸酶抑制剂等联合用药。

关键词: 贝林妥欧单抗; 急性淋巴细胞白血病; 研究现状

中图分类号: R733.7 **文献标识码:** A

Bibliometrics-based analysis of the current state of research on blinatumomab for acute lymphoblastic leukemia^{*}

LI Zhaowen¹, HE Limei¹, YAN Mengyao^{2*}

(¹Department of Pharmacy, the Affiliated Children's Hospital of Xiangya School of Medicine, Central South University/Hunan Children's Hospital, Changsha, 410007, Hunan, China; ²Xiangya School of Nursing, Central South University, Changsha, 410013, Hunan, China)

Abstract: Objective To explore the current research status, trends and hotspots of blinatumomab in the treatment of acute lymphoblastic leukemia in the past 10 years. **Methods** The related literature on blinatumomab in the treatment of acute lymphoblastic leukemia was retrieved from the CNKI database and Web of Science Core Collection database from 2014 to 2023. The literature was visualized and analyzed using CiteSpace 6.1.R6 software. **Results** The CNKI database included a total of 8 Chinese articles, showing an increasing trend in publication volume year by year. However, due to insufficient literature inclusion, visual analysis could not be performed. The Web of Science Core Collection database included a total of 784 English articles from 62 countries and 331 institutions. Jabbour Elias was the author who has published the most articles in this field, with a total of 37, and the Anderson Cancer Center in the United States was the institution that published the most, with a total of 97. The United States contributed the most articles (454) among the countries. The top

^{*}基金项目: 湖南省卫生健康委科研课题项目(202213054037)。

作者简介: 李昭文, 男, 药师, 研究方向: 肿瘤药物作用机制。

^{*}通信作者: 燕梦瑶, 女, 硕士研究生, 研究方向: 肿瘤护理。

frequent keyword was minimal residual disease, and the keyword surge indicates that children still have a sudden emergence. Among the top ten most cited articles, four reported on the efficacy of blinatumomab in the treatment of acute lymphoblastic leukemia. The cited literature formed eight major themes through keyword clustering, and currently the most active clustering is children and tyrosine kinase inhibitors. **Conclusion** In the past 10 years, the research on blinatumomab in the treatment of acute lymphoblastic leukemia has mainly focused on its effectiveness and safety in pediatric populations. Current research hotspots continue to center around pediatric populations, with future trends pointing towards combination therapies involving blinatumomab alongside inotuzumab ozogamicin or tyrosine kinase inhibitors.

Keywords: Blinatumomab; Acute lymphoblastic leukemia; Research status

0 前言

急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL)的发病率逐年上升,每10万人中约有1.38例ALL患者^[1],占成人急性白血病的20%~30%^[2]、儿童白血病的70%~85%^[3]。尽管联合化疗和造血干细胞移植等技术显著提高了ALL的治愈率,但对部分复发性、难治性ALL的效果甚微^[4]。免疫治疗以其特异高效、使机体免于伤害性治疗等优点,成为成人和儿童复发或难治性ALL的新型治疗手段^[5-6]。贝林妥欧单抗是全球首个且唯一获批上市的CD3/CD19双特异性抗体,能够精准识别并结合不同靶细胞特征性表面抗原,高效持续杀伤肿瘤细胞^[7],填补了Ph染色体阴性(Ph-)ALL患者免疫治疗的空白^[8]。2022年,美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)、中华医学会及中国临床肿瘤学会(Chinese Society of Clinical Oncology, CSCO)等权威机构一致推荐贝林妥欧单抗用于复发或难治性ALL的治疗^[2,9-11],这是ALL免疫治疗的一个里程碑。本研究基于文献计量学方法,对近10年贝林妥欧单抗治疗ALL相关文献的发文量、作者、国家、机构、关键词、突现关键词及文献共被引情况进行可视化分析,探索该领域的国内外研究热点和发展趋势,为我国ALL免疫治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 文献数据来源与检索

本研究的文献数据来源于CNKI数据库及Web of Science核心合集数据库,以“急性淋巴细胞白血病”和“贝林妥欧单抗”为中文主题词,以“precursor cell lymphoblastic leukemia-lymphoma” or “acute lymphoblastic leukemia” or “ALL” and “blinatumomab”为英文主题词进行检索,时间跨度为2014年1月1日—2023年12月31日,文献类型为研究型论文或

综述(article or review),语言为简体中文或英文。

1.2 文献数据筛选

使用电脑检索文献数据后,通过人工阅读分析文献的标题、摘要、正文,排除与主题无关的论文。

1.3 数据转换

建立WOS数据文件夹,并创建4个子文件夹,分别命名为“data”“input”“output”“project”。将来源于Web of Science核心合集数据库的文献导出,导出格式为“plain text file”,导出内容为“all records and references”,以Cite Space 6.1.R6可识别格式download_01命名,并存放于“input”文件夹中。运行Cite Space 6.1.R6,完成数据转换,转换后的数据自动存放于“output”文件夹,最终将转换后的数据复制到“data”文件夹。

1.4 统计学分析

使用Excel 2021软件对中英文相关文献发文量进行统计分析,并绘制年度发文量随时间变化趋势图。运用Cite Space 6.1.R6软件对纳入英文文献的作者、国家和机构进行可视化分析,统计高频关键词与突现关键词。软件设置:(1)剪切方式设置: path-finder、pruning sliced networks、pruning the merged networks。(2)时间切片设置:时间跨度为2014—2023年,每1年为1个时间切片,设定阈值为“top 50”,即提取每个时间切片相关性最高的50篇文章。(3)其他:算法分析、节点类型、阈值调谐等参数设置依据分析的项目进行相应选择,生成对应的可视化知识图谱,包括共现视图、聚类视图与时间线图。

2 结果

2.1 年度发文量分布趋势分析

经过筛选、去重,Web of Science核心数据库共纳入784篇英文文献,其中研究型论文518篇、综述266篇。CNKI数据库纳入8篇中文文献,除1篇综述外,其余均为研究型论文。2014—2022年,发文量呈逐年上升趋势,2023年则小幅下降(图1)。因



图 1 发文量趋势图

Fig. 1 Trend chart of publication volume

纳入中文文献数量不足,后续仅对 784 篇英文文献进行可视化分析。

2.2 科研力量分布

2.2.1 作者贡献 以作者为节点,生成共现网络图,节点大小表示作者的发文量,节点越大,发文量越多;节点之间的连线代表作者间的合作关系,连线越粗说明合作度越高。本研究作者共现网络包括 352 个节点,1 477 条线,网络密度(density)为 0.023 9。发文量排名前 3 的作者分别为 Elias Jabbour (37)、Hagop Kantarjian (36)、Gerhard Zugmaier (33)。作者间形成合作网络,且发文量越多的作者与周围作者合作也更为紧密。根据普莱斯定律计算,发文量 ≥ 17 篇的作者为核心作者^[12]。在 352 位作者中,核心作者共 11 位,发表论文 296 篇,占全部英文文献的 37.8%(296/784)(图 2)。

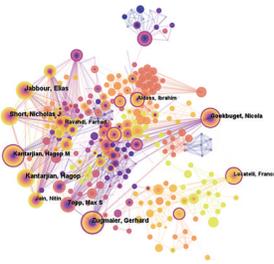


图 2 作者共现网络图谱

Fig. 2 Authors co-occurrence network map

2.2.2 国家或地区贡献 以国家或地区为节点,生成共现网络图,节点越大,表明该国家或地区发文量越多;节点最外层若出现紫色外圈,表明该节点代表的国家或地区具有高中介中心性,与其他国家或地区之间合作越多。本研究国家或地区共现网络图包括 62 个节点,364 条连线,网络密度(density)为 0.192 5。784 篇英文文献涉及 62 个国家或地区,发文量排名前 5 的分别为美国(454)、德国(147)、意大利(96)、法国(74)、中国(61),其中,美国、德国、意大利及法国具有高中介中心性,与其他国家合作紧密,处于该研究领域的枢纽位置(图 3)。

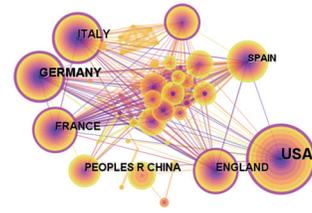


图 3 国家或地区共现网络图谱

Fig. 3 National or regional co-occurrence networks map

2.2.3 机构贡献 以机构为节点,生成共现网络图,节点越大,表明该机构发文量越多;节点最外层若出现紫色外圈,表明该节点代表的机构具有高中介中心性,与其他机构之间合作越多。本研究的研究机构共现网络包括 331 个节点,1 535 条连线,网络密度(density)为 0.028 1。784 篇英文文献来源于 331 个机构,发文量排名前 5 的分别为美国安进公司(105)、美国 MD 安德森癌症中心(98)、美国希望之城国家医疗中心(42)、美国梅奥诊所(32)、美国纪念斯隆-凯特琳癌症中心(32),其中美国安进公司、美国希望之城国家医疗中心具有高中介中心性(图 4)。

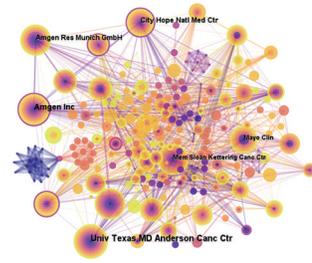


图 4 研究机构共现网络图谱

Fig. 4 Institutional co-occurrence network map

2.3 研究热点及发展趋势分析

2.3.1 高频关键词 高频关键词是文献主题的高度凝练,对某研究领域的高频关键词进行统计分析,可以了解该领域学术研究的方向及热点。使用 CiteSpace 软件分析 784 篇英文文献的关键词出现频次,去除初始检索词(急性淋巴细胞白血病、贝林妥欧单抗),发现贝林妥欧单抗治疗 ALL 的研究人群(如成人、儿童、青年)和预后(如微小残留病灶、生存、复发、缓解)是该领域的研究热点,其他还包括贝林妥欧单抗的相关临床研究(如 II 期研究、随访)等(表 1)。

2.3.2 关键词突现 突现关键词表示研究领域内有新的发现或转折点,是短期内被广泛关注的课题,代表研究领域某时间段的前沿。蓝色线条起点代表关键词突现起始时间,末端代表关键词突现结束时间。红色线条越长,则关键词突现持续时间越

表 1 排名前 20 的高频关键词

Tab. 1 Top 20 high-frequency keywords

排名	频次	发表年份	关键词
1	237	2014	minimal residual disease(微小残留病灶)
2	205	2014	therapy(疗法)
3	202	2014	chemotherapy(化疗)
4	159	2014	adult patient(成年患者)
5	145	2014	inotuzumab ozogamicin(奥加伊妥珠单抗)
6	126	2014	survival(生存)
7	121	2014	children(儿童)
8	108	2014	follow up(随访)
9	88	2014	T cell(T细胞)
10	82	2015	phase II(II期研究)
11	73	2014	cytokine release syndrome(细胞因子释放综合征)
12	72	2017	young adult(青年)
13	72	2015	relapse(复发)
14	67	2014	Hyper-CVAD(Hyper-CVAD方案)
15	64	2014	bispecific antibody(双特异性抗体)
16	64	2015	remission(缓解)
17	61	2014	stem cell transplantation(干细胞移植)
18	54	2014	monoclonal antibody(单克隆抗体)
19	53	2014	B cell(B细胞)
20	43	2014	tyrosine kinase inhibitor(酪氨酸激酶抑制剂)

长。使用CiteSpace软件对784篇英文文献进行关键词突现分析,前期关注的热点为“急性淋巴细胞白

血病”“抗体激活”等,但近期相关研究逐渐减少,目前研究热点转向儿童群体,“儿童”出现频次仍处于快速增长阶段(图5)。

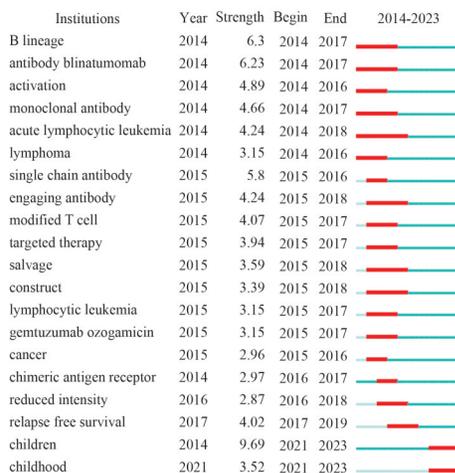


图 5 排名前 20 的关键词突现图谱

Fig. 5 Top 20 keywords emergent map

2.3.3 文献共被引分析 两篇或多篇论文同时被一篇或多篇论文引证,即构成共被引关系。文献的共被引关系会随时间而变化,分析其变化可以探究某一学科的发展和演进动态。以文献为节点,对纳入文献进行共被引分析,共被引频次排名前 10 的文献中,4 篇报告了贝林妥欧单抗治疗 ALL 的疗效^[13-16],4 篇比较了其他免疫治疗药物与贝林妥欧单抗的疗效^[17-20],1 篇比较了贝林妥欧单抗与其他药物的疗效^[8],1 篇观察了贝林妥欧单抗治疗 ALL 的安全性和有效性^[21](表 2)。

表 2 共被引频次排前 10 的文献

Tab. 2 Top 10 literature in terms of total citation frequency

第一作者	文献标题	杂志名称	发表年份	共被引频次
Kantarjian H ^[8]	Blinatumomab versus chemotherapy for advanced acute lymphoblastic leukemia	<i>New England Journal of Medicine</i>	2017	341
Topp M S ^[21]	Safety and activity of blinatumomab for adult patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukaemia; a multicentre, single-arm, phase 2 study	<i>Lancet Oncology</i>	2015	229
Gökbuğet N ^[13]	Blinatumomab for minimal residual disease in adults with B-precursor acute lymphoblastic leukemia	<i>American Society of Hematology</i>	2018	216
Maude S L ^[17]	Tisagenlecleucel in children and young adults with B-cell lymphoblastic leukemia	<i>New England Journal of Medicine</i>	2018	207
Kantarjian H M ^[18]	Inotuzumab ozogamicin versus standard therapy for acute lymphoblastic leukemia	<i>New England Journal of Medicine</i>	2016	163

续表 2

第一作者	文献标题	杂志名称	发表年份	共被引频次
Martinelli G ^[14]	Complete hematologic and molecular response in adult patients with relapsed/refractory philadelphia chromosome - positive B-precursor acute lymphoblastic leukemia following treatment with blinatumomab: results from a phase II, single-arm, multicenter study	<i>Journal of Clinical Oncology</i>	2017	135
Park J H ^[19]	Long-term follow-up of CD19 CAR therapy in acute lymphoblastic leukemia	<i>New England Journal of Medicine</i>	2018	131
Topp M S ^[15]	Phase II trial of the anti-CD19 bispecific T cell-engagerblinatumomab shows hematologic and molecular remissions in patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukemia	<i>Journal of Clinical Oncology</i>	2014	128
Von Stackelberg A ^[16]	Phase I /phase II study of blinatumomab in pediatric patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia	<i>Journal of Clinical Oncology</i>	2016	114
Maude S L ^[20]	Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia	<i>New England Journal of Medicine</i>	2014	98

2.3.4 文献共被引聚类分析和时间线图 对文献共被引进行聚类分析,可以挖掘相似文献的共同主题,了解某一学科的研究热点。以文献为节点,生成文献共被引网络图,从施引文献的关键词提取名词术语进行聚类分析,共得到 8 个聚类,分别为#0 细胞因子释放综合征、#1 儿童、#2 挽救、#3 奥加伊妥珠单抗、#4 预后、#5 酪氨酸激酶抑制剂、#6 胞内分泌、#7 急性淋巴细胞白血病(图 6)。

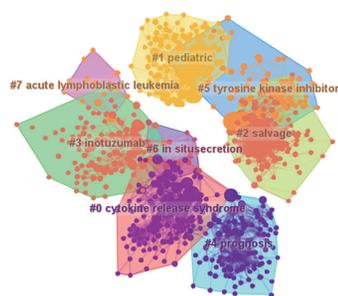


图 6 关键词聚类图谱

Fig. 6 Keyword clustering map

聚类后进一步绘制时间线图,反映每个主题下文献的被引脉络,可根据被引文献时间跨度判断研究主题的发展动态。模块值(Q)=0.652 8(>0.3),平均轮廓值(S)=0.868 3(>0.7),说明该聚类结果合理,可信度高^[22]。聚类#0 细胞因子释放综合征相关被引文献时间跨度最广,但 2020 年后显著减少;聚类#1 儿童、聚类#3 奥加伊妥珠单抗和聚类#5 酪氨酸激酶抑制剂相关被引文献均集中在 2020 年左右,目前

仍比较活跃;而聚类#4 预后从 2015 年开始逐渐衰弱;此外,聚类#6 胞内分泌和聚类#7 急性淋巴细胞白血病时间跨度最小。由此可见,贝林妥欧单抗治疗 ALL 领域的前期研究热点主要集中在药物不良反应(如细胞因子释放综合征),目前的研究热点和前沿为研究人群(如儿童)和联合用药方案(如奥加伊妥珠单抗、酪氨酸激酶抑制剂)(图 7)。

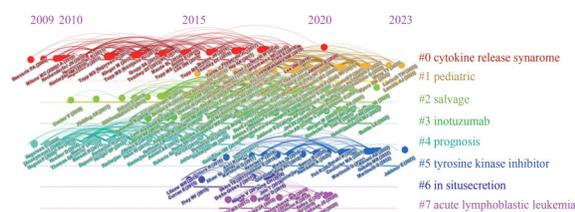


图 7 文献共被引聚类时间线图

Fig. 7 Literature co-citation clustering timeline chart

3 讨论

3.1 我国与国际的交流与合作有待提升

国内外贝林妥欧单抗治疗 ALL 领域发文量总体呈上升趋势,国外发文量在 2022 年达到最高,而我国在该领域起步较晚,首篇中文相关文献发表时间为 2022 年,近两年来发文量逐渐增多。文献可视化分析结果显示,发文量高的核心作者与周围作者合作较为紧密,3.1% 的核心作者发文量占总发文量的 37.8%。在国家或地区的科研力量分布方面,美国在该领域的贡献较为突出,我国发文量虽然处于

前列,但从中介中心性来看并不处于网络核心节点,与其他国家之间合作相对较少。从研究机构分布来看,虽然美国 MD 安德森癌症中心发文量最多,但与其他机构间的联系不够紧密,合作较少。贝林妥欧单抗治疗 ALL 的研究不断热化,科研产出以美国为主,这主要得益于高产研究机构大多分布在美国且机构间合作较为紧密。我国在该领域的发文量及作者、机构之间的合作方面均有待提升,今后应主动加强与国际、国内机构和作者之间的交流,从多方面推动贝林妥欧单抗治疗 ALL 的发展。

3.2 儿童群体及联合用药是贝林妥欧单抗治疗 ALL 领域的主要研究主题

结合高频关键词、文献共被引分析及聚类主题,贝林妥欧单抗治疗 ALL 的研究人群、与其他药物联合用药是目前两大主要研究主题,此外还包括患者用药后的生存期、缓解情况和复发情况等预后研究。时间线图显示,贝林妥欧单抗治疗 ALL 的研究从最初的药物不良反应(如细胞因子释放综合征)和预后逐渐转向儿童等特殊人群的治疗及与其他药物(如奥加伊妥珠单抗、酪氨酸激酶抑制剂等)联合用药。

贝林妥欧单抗治疗儿童 ALL 的早期关注点为疗效、预后及不良反应。Schlegel 等^[23]将贝林妥欧单抗用于移植后复发性 B 前体 ALL 患儿的治疗,发现贝林妥欧单抗可诱导分子缓解,有利于亲缘单倍体相造血干细胞移植,最终实现长期无病生存。Locatelli 等^[24]研究表明,与化疗相比,贝林妥欧单抗可提高复发 B 细胞 ALL(B-ALL)患儿的生存率和微小残留病灶(minimal residual disease, MRD)缓解率。然而,在儿童 ALL 的治疗中,贝林妥欧单抗的用药周期、用药方案暂无统一标准,导致不同临床试验中患儿的预后存在差异。研究^[25]表明,大多数接受过 1 个周期贝林妥欧单抗治疗的患儿仍持续表达 CD19。Topp 等^[26]研究证实,使用贝林妥欧单抗治疗后复发的患者可以再次使用贝林妥欧单抗或嵌合抗原受体 T 细胞(chimeric antigen receptor T cell, CAR-T)免疫疗法(CART-19)来巩固疗效。相反, Pillai 等^[27]对 166 例接受 CART-19 治疗的复发或难治性 B-ALL 患者进行回顾分析,发现既往接受过贝林妥欧单抗治疗的患者更难实现 MRD 阴性缓解。贝林妥欧单抗的主要不良反应包括细胞因子释放综合征、神经毒性和低丙种球蛋白血症^[28],其中,细胞因子释放综合征是该领域的重要研究主题。细

胞因子释放综合征是指在免疫治疗或感染后,淋巴细胞发生活化、溶解并释放大量的细胞因子导致的一组临床综合征,临床表现为发热、凝血功能障碍及多器官功能衰竭等^[29]。尽管贝林妥欧单抗疗效显著,但患儿细胞因子释放综合征发生率高,仍需要更深入的临床研究,实现对细胞因子释放综合征的早期识别,及时采取有效干预措施,降低其对机体的影响。一项系统性综述^[30]表明,约 15% 的复发和难治性 B-ALL 患者在接受贝林妥欧单抗治疗后出现细胞因子释放综合征。在一项贝林妥欧单抗治疗复发和难治性 ALL 患儿的 II 期临床研究中,11% 的患儿出现了细胞因子释放综合征,其中 3 级及以上占 6%^[16]。我国在该领域的研究主要集中在贝林妥欧单抗治疗儿童 ALL 的有效性和安全性方面,与国外仍有一定差距,基于 CiteSpace 的文献计量学研究热点及趋势分析可以为我国儿童 ALL 治疗领域的研究方向提供参考。

结合时间线图,贝林妥欧单抗在儿童 ALL 中的研究从疗效、不良反应逐渐转向与 CAR-T 疗法的疗效对比研究或二者的序贯方案研究^[31-32]。研究人员进一步探索了贝林妥欧单抗联合其他靶向药物的疗效和安全性,其中,与奥加伊妥珠单抗、酪氨酸激酶抑制剂联合用药的研究较为深入。由时间线图可以看出,奥加伊妥珠单抗的研究近期有所衰弱,而酪氨酸激酶抑制剂的研究仍在演进,这可能与已有研究证实二者的序贯疗法有效相关。Jabbour 等^[33]研究显示,在奥加伊妥珠单抗联合改良化疗方案 Mini-Hyper CVD 的基础上序贯贝林妥欧单抗可显著改善复发或难治性 B-ALL 成人患者的生存,中位生存期可达 13.4 个月,同时可降低不良反应发生率。同样,酪氨酸激酶抑制剂也可以显著改善 Ph+ ALL 患者的预后^[34]。美国 MD 安德森癌症中心开展了酪氨酸激酶抑制剂与贝林妥欧单抗序贯用药研究^[35],结果表明初诊 Ph+B-ALL 患者应用酪氨酸激酶抑制剂和贝林妥欧单抗的无化疗联合疗法可实现较高的完全分子缓解,并且毒副作用明显减少。贝林妥欧单抗与其他靶向药物联合方案是该领域的研究趋势,不仅将进一步推动贝林妥欧单抗在 ALL 中的应用,也为 ALL 无化疗方案提供了可能。国内关于贝林妥欧单抗联合用药的研究尚处于起步阶段,仅有 1 篇文献^[36]报道贝林妥欧单抗联合酪氨酸激酶抑制剂治疗 ALL 的病例。今后应重点关注该领域的研究趋势,开展相关研究,为我国 ALL

免疫治疗提供证据支持。

3.3 贝林妥欧单抗治疗 ALL 的研究热点和前沿仍聚焦于儿童群体

高频关键词在一定程度上可以看作某领域的热点话题,而突现关键词可反映某时期内的研究前沿^[37]。从前 20 位突现关键词可以看出,“儿童”从 2021 年开始迅猛增长,并且持续至今,表明儿童群体仍是贝林妥欧单抗治疗 ALL 领域的研究热点。贝林妥欧单抗在儿童及成人 ALL 的治疗中表现出较好的疗效,被多个权威机构推荐为儿童及成人复发/难治性 ALL 的免疫治疗药物^[2,9-11]。相比成人 ALL,儿童 ALL 复发率较高、预后较差,即使采用化疗和造血干细胞移植,5 年生存率也仅 30% 左右,二次复发后生存率仅 10% 左右^[38]。目前,国际上已有比较统一的、针对成人 ALL 的诊断标准和不同研究组报道的系统治疗方案^[39],而儿童 ALL 的治疗方案仍在探索、优化,亟需重点关注儿童群体的治疗。药物从研发到临床应用需要经历临床前试验、临床试验、上市后临床监测及再审核等多个阶段,以保证药物的有效性和安全性^[40]。贝林妥欧单抗为儿童 ALL 提供了治疗新选择,故在儿童群体中的有效性、安全性是研究重点。结合突现关键词和文献共被引分析,2014 年前后,贝林妥欧单抗临床应用中的有效性、安全性是一大研究热点。贝林妥欧单抗于 2020 年通过我国国家药品监督管理局批准用于治疗儿童 ALL,故我国现阶段的研究热点仍是贝林妥欧单抗在中国儿童 ALL 中的有效性和安全性。此外,CAR-T 疗法等免疫治疗的发展,使得从多药联合方面综合开发适用于儿童 ALL 精准诊疗的免疫方案成为可能。

4 小结

本研究基于文献计量学方法,运用 CiteSpace 软件对贝林妥欧单抗治疗 ALL 的研究热点和趋势进行分析,虽然存在数据源局限(仅 Web of Science 核心数据库、CNKI 数据库)、纳入的中文文献数量不足未能进行可视化分析等问题,但不影响对该领域的整体把握和对结果的借鉴。近 10 年,贝林妥欧单抗治疗 ALL 的研究热点集中在研究人群(主要是儿童)和药物疗效(包括有效性和安全性),儿童群体仍是该领域未来的重点研究人群。此外,随着贝林妥欧单抗的临床研究趋于成熟,其研究方向逐渐趋向联合用药方案,以探索无化疗方案的可行性。总

之,贝林妥欧单抗治疗 ALL 领域已进入新阶段,并仍在不断发展演进中,如何更精准、高效地治疗儿童 ALL,减少不良反应,改善患儿预后是临床亟待解决的问题,也是贝林妥欧单抗治疗 ALL 领域未来的研究方向。

参考文献

- [1] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2018 [J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(1): 7-30. DOI: 10.3322/caac.21442.
- [2] 李宗儒,江倩.《中国成人急性淋巴细胞白血病诊断与治疗指南(2021年版)》——Ph 阳性急性淋巴细胞白血病的解读与思考[J]. 临床血液学杂志, 2022, 35(3): 159-164. DOI: 10.13201/j.issn.1004-2806.2022.03.002.
- [3] 龚爱红,邱益红,王晓佳,等. 儿童急性淋巴细胞白血病流行病学回顾性分析[J]. 中国病案, 2019, 20(10): 59-62. DOI: 10.3969/j.issn.1672-2566.2019.10.022.
- [4] JABBOUR E, SHORT N J, JAIN N, et al. The evolution of acute lymphoblastic leukemia research and therapy at MD Anderson over four decades [J]. J Hematol Oncol, 2023, 16(1): 22. DOI: 10.1186/s13045-023-01409-5.
- [5] GRAFF Z, BURKE M J, GOSSAI N. Novel therapies for pediatric acute lymphoblastic leukemia [J]. Curr Opin Pediatr, 2024, 36(1): 64-70. DOI: 10.1097/MOP.0000000000001316.
- [6] INABA H, PUI C H. Immunotherapy in pediatric acute lymphoblastic leukemia [J]. Cancer Metastasis Rev, 2019, 38(4): 595-610. DOI: 10.1007/s10555-019-09834-0.
- [7] LOCATELLI F, ZUGMAIER G, RIZZARI C, et al. Effect of blinatumomab vs chemotherapy on event-free survival among children with high-risk first-relapse B-cell acute lymphoblastic leukemia: a randomized clinical trial [J]. JAMA, 2021, 325(9): 843-854. DOI: 10.1001/jama.2021.0987.
- [8] 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. DOI: 10.1056/NEJMoa1609783.
- [9] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会(CSCO)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.
- [10] National Comprehensive Cancer Network. Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia (Version 1.2022)[J/OL]. (2024-01-23). <http://www.nccn.org>.
- [11] ESCHERICH G, SCHRAPPE M. Updated AWMF guideline on the diagnosis and treatment of acute lymphoblastic leukaemia in children [J]. Klin Padiatr, 2022, 234(6): 363-367. DOI: 10.1055/a-1936-3077.
- [12] 钟文娟. 基于普赖斯定律与综合指数法的核心作者测评——以《图书馆建设》为例[J]. 科技管理研究, 2012, 32(2): 57-60. DOI: 10.3969/j.issn.1000-7695.2012.02.015.
- [13] 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. DOI: 10.1182/blood-2017-08-798322.
- [14] MARTINELLI G, BOISSEL N, CHEVALLIER P, et al. Complete hematologic and molecular response in adult patients with relapsed/refractory Philadelphia chromosome-positive B-precursor acute lymphoblastic leukemia following treatment with blinatumomab: results from a phase II, single-arm, multicenter study [J]. J Clin Oncol, 2017, 35(16): 1795-1802. DOI: 10.1200/JCO.2016.69.3531.

- [15] TOPP M S, GÖKBUGET N, ZUGMAIER G, et al. Phase II trial of the anti-CD19 bispecific T cell-engager blinatumomab shows hematologic and molecular remissions in patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukemia [J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(36): 4134-4140. DOI: 10.1200/JCO.2014.56.3247.
- [16] 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. DOI: 10.1200/JCO.2016.67.3301.
- [17] MAUDE S L, LAETSCH T W, BUECHNER J, et al. Tisagenlecleucel in children and young adults with B-cell lymphoblastic leukemia [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(5): 439-448. DOI: 10.1056/NEJMoa1709866.
- [18] KANTARJIAN H M, DEANGELO D J, STELLJES M, et al. Inotuzumab ozogamicin versus standard therapy for acute lymphoblastic leukemia [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(8): 740-753. DOI: 10.1056/NEJMoa1509277.
- [19] PARK J H, RIVIÈRE I, GONEN M, et al. Long-term follow-up of CD19 CAR therapy in acute lymphoblastic leukemia [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(5): 449-459. DOI: 10.1056/NEJMoa1709919.
- [20] MAUDE S L, FREY N, SHAW P A, et al. Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia [J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(16): 1507-1517. DOI: 10.1056/NEJMoa1407222.
- [21] TOPP M S, GÖKBUGET N, STEIN A S, et al. Safety and activity of blinatumomab for adult patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukaemia: a multicentre, single-arm, phase 2 study [J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(1): 57-66. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)71170-2.
- [22] 陈悦. 引文空间分析原理与应用: CiteSpace 实用指南[M]. 北京: 科学出版社, 2014.
- [23] SCHLEGEL P, LANG P, ZUGMAIER G, et al. Pediatric post-transplant relapsed/refractory B-precursor acute lymphoblastic leukemia shows durable remission by therapy with the T-cell engaging bispecific antibody blinatumomab [J]. *Haematologica*, 2014, 99(7): 1212-1219. DOI: 10.3324/haematol.2013.100073.
- [24] 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. DOI: 10.1038/s41375-022-01770-3.
- [25] MEJSTRIKOVA E, KLINGER M, MARKOVIC A, et al. CD19 expression in pediatric patients with relapsed/refractory B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia pre- and post-treatment with blinatumomab [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2021, 68(12): e29323. DOI: 10.1002/pbc.29323.
- [26] TOPP M S, STELLJES M, ZUGMAIER G, et al. Blinatumomab retreatment after relapse in patients with relapsed/refractory B-precursor acute lymphoblastic leukemia [J]. *Leukemia*, 2018, 32(2): 562-565. DOI: 10.1038/leu.2017.306.
- [27] PILLAI V, MURALIDHARAN K, MENG W Z, et al. CAR T-cell therapy is effective for CD19-dim B-lymphoblastic leukemia but is impacted by prior blinatumomab therapy [J]. *Blood Adv*, 2019, 3(22): 3539-3549. DOI: 10.1182/bloodadvances.2019000692.
- [28] 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. DOI: 10.1111/jcpt.13741.
- [29] LEE D W, SANTOMASSO B D, LOCKE F L, 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. DOI: 10.1016/j.bbmt.2018.12.758.
- [30] HALFORD Z, COALTER C, GRESHAM V, et al. A systematic review of blinatumomab in the treatment of acute lymphoblastic leukemia: engaging an old problem with new solutions [J]. *Ann Pharmacother*, 2021, 55(10): 1236-1253. DOI: 10.1177/1060028020988411.
- [31] MARSCHOLLEK P, LISZKA K, MIELCAREK-SIEDZIUK M, et al. Blinatumomab prior to CAR-T cell therapy—a treatment option worth consideration for high disease burden [J]. *Biomedicines*, 2022, 10(11): 2915. DOI: 10.3390/biomedicines10112915.
- [32] MA Q F, ZHANG J, O'BRIEN E, et al. Tisagenlecleucel versus historical standard therapies for pediatric relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia [J]. *J Comp Eff Res*, 2020, 9(12): 849-860. DOI: 10.2217/cer-2020-0069.
- [33] JABBOUR E, SASAKI K, SHORT N J, et al. Long-term follow-up of salvage therapy using a combination of inotuzumab ozogamicin and mini-hyper-CVD with or without blinatumomab in relapsed/refractory Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia [J]. *Cancer*, 2021, 127(12): 2025-2038. DOI: 10.1002/cncr.33469.
- [34] MAINO E, SANCETTA R, VIERO P, et al. Current and future management of Ph/BCR-ABL positive ALL [J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2014, 14(6): 723-740. DOI: 10.1586/14737140.2014.895669.
- [35] JABBOUR E, SHORT N J, JAIN N, et al. Ponatinib and blinatumomab for Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia: a US, single-centre, single-arm, phase 2 trial [J]. *Lancet Haematol*, 2023, 10(1): e24-e34. DOI: 10.1016/S2352-3026(22)00319-2.
- [36] 米瑞华, 王琳, 陈琳, 等. 贝林妥欧单抗联合达沙替尼逆转 Ph 阳性急性淋巴细胞白血病患者抗 CD19 CAR-T 细胞治疗后融合基因转阳 1 例 [J]. *中华血液学杂志*, 2022, 43(8): 695-696. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2022.08.015.
- [37] 赵蓉英, 许丽敏. 文献计量学发展演进与研究前沿的知识图谱探析 [J]. *中国图书馆学报*, 2010, 36(5): 60-68.
- [38] KOCHENDERFER J N, SOMERVILLE R P T, LU T Y, et al. Long-duration complete remissions of diffuse large B cell lymphoma after anti-CD19 chimeric antigen receptor T cell therapy [J]. *Mol Ther*, 2017, 25(10): 2245-2253. DOI: 10.1016/j.ymthe.2017.07.004.
- [39] 中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会, 中华医学会血液学分会白血淋巴瘤学组. 中国成人急性淋巴细胞白血病诊断与治疗指南(2016年版) [J]. *中华血液学杂志*, 2016, 37(10): 837-845. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.10.002.
- [40] BLASS B E. Basic principles of drug discovery and development [J]. Elsevier Academic Press, 2015: 203-243. DOI: 10.1016/B978-0-12-411508-8.00005-0.

校稿: 李征 刘颖

本文引用格式: 李昭文, 何莉梅, 燕梦瑶. 基于文献计量学的贝林妥欧单抗治疗急性淋巴细胞白血病的研究现状分析 [J]. *肿瘤药学*, 2024, 14(3): 360-367. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2024.03.14.

Cite this article as: LI Zhaowen, HE Limei, YAN Mengyao. Bibliometrics-based analysis of the current state of research on blinatumomab for acute lymphoblastic leukemia [J]. *Anti-tumor Pharmacy*, 2024, 14(3): 360-367. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2024.03.14.