

儿童急性淋巴细胞白血病的运动康复研究进展

何 爽， 刘振玲， 陈 芳

基金项目：广西卫健委科研课题(编号:Z2012286)

作者单位：530021 南宁,广西壮族自治区人民医院儿童康复治疗部
作者简介：何 爽(1976－),男,医学硕士,副主任医师,研究方向:儿童康复及行为发育儿科。E-mail:63539183@qq.com
通讯作者：陈 芳(1969－),女,医学硕士,主任医师,研究方向:儿童康复及行为发育儿科。E-mail:839457664@qq.com



何 爽,重庆医科大学儿科系毕业,比利时根特大学医学分子生物学硕士,副主任医师,广西壮族自治区人民医院康复医学科副主任(主管儿童康复治疗部)。中国优生科学学会遗传委员会委员、广西康复医学会理事、广西康复医学会儿童康复专委会副主任委员、广西物理治疗委员会常委。长期从事儿童康复工作,在儿童脑性瘫痪、孤独症谱系障碍、语言系统疾病、注意力缺陷多动综合征、重症康复、心肺康复及儿童神经调控技术等方面积累了丰富的临床诊疗经验。主持卫健委课题 1 项,参与卫健委、科技厅课题多项。为《中国临床新医学》杂志审稿专家。在《中华实用儿科学》、《实用神经疾病杂志》、《中国妇幼保健杂志》等杂志发表论著多篇。

[摘要] 急性淋巴细胞白血病(ALL)患儿受疾病和肿瘤治疗的影响导致身体素质下降。过去多建议卧床休息,尽可能地放松。最近研究表明过于少动反而会导致身体功能的进一步下降。运动康复已在治疗期和治疗后的 ALL 患儿中应用并发现对患儿骨骼、骨骼肌、神经肌肉、心肺和心血系统损伤,以及对疲劳、身体平衡障碍和代谢改变的治疗效果显著。该文就当前 ALL 的运动康复训练研究进展进行综述。

[关键词] 运动康复; 白血病; 肿瘤; 治疗
[中图分类号] R 733.7 [文献标识码] A [文章编号] 1674-3806(2021)02-0143-06
doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2021.02.06

Research progress of exercise rehabilitation in children with acute lymphoblastic leukemia HE Shuang, LIU Zhen-ling, CHEN Fang. Department of Children's Rehabilitation, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, China

[Abstract] Children with acute lymphoblastic leukemia(ALL) are physically impaired by the disease and tumor therapy. In the past, these patients were advised to stay in bed and relax as much as possible. Recent studies have shown that too little activity can actually lead to a further decline in body function. Exercise rehabilitation has been applied in ALL children during and after treatment, and has been found to have significant effects on several impairments in ALL children, such as bone, skeletal muscle, nerves and muscles, cardiopulmonary and cardiovascular system impairments, and fatigue, body balance disorders and metabolic changes. In this paper, we review the current research progress of exercise rehabilitation training for ALL.

[Key words] Exercise rehabilitation; Leukemia; Tumor; Therapy

急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL)是最常见的儿童肿瘤,约占儿童肿瘤的 25%^[1]。在过去 10 年,随着医疗技术提高,ALL 的 5 年生存率提升至 90.4%^[2]。但肿瘤本身及化疗所带来的不良反应,如骨质疏松、肌肉萎缩、心血管和

心肺问题以及代谢改变,影响了儿童的整体健康和生活质量^[3]。物理治疗和运动训练已成为当前儿科肿瘤治疗越来越受关注的领域^[4]。国内这方面的相关研究较少,目前仍无具体推荐方案,但相应工作已开始展开。而国外研究更多集中在运动干预的

强度以及物理治疗项目方面,其可以在 ALL 病程中、治疗期间以及治疗后减少疲劳和其他严重的损伤。干预强度和持续时间相关的理想方式需要个性化,并应用精准医疗才能获得最佳效果^[5]。本文主要就 ALL 的骨质丢失、神经肌肉损害、心血管和心肺疾病、癌因性疲劳、平衡障碍、肥胖和代谢障碍方面的运动康复研究进展进行综述。

1 骨质丢失的运动康复

ALL 患儿在诊断和治疗过程中均有骨质丢失^[6]。首先肿瘤细胞产生淋巴毒素、白细胞介素-1 (interleukin-1, IL-1)、白细胞介素-8 (interleukin-8, IL-8)、肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF) 和破骨细胞活化因子 (osteoclast activating factor, OAF) 等细胞因子可导致骨质丢失^[7]。其次,皮质类固醇和甲氨蝶呤治疗会导致成骨减少和骨吸收增加,导致骨矿物质丢失^[8];且糖皮质激素可诱导骨细胞内脂质逐渐积聚和骨细胞凋亡,从而抑制成骨细胞分化^[9]。ALL 患儿还可出现内分泌紊乱,如甲状腺功能亢进、甲状旁腺功能亢进、皮质醇及相关类固醇、雌激素和睾酮缺乏症均可加速骨质流失。运动锻炼预防新诊断的 ALL 儿童的骨骼损害的方法已有研究。评估所有儿童功能活动度主要使用定时上下楼梯 (timed up and down stairs, TUDS) 以及定时起身和走动 (timed up and go, TUG) 进行测试^[10]。TUDS 测量上台阶和下台阶所需的时间 (以秒为单位),它需要移动受损膝盖、臀部和踝关节。这种方法通常用于 4~18 岁的儿童和青少年。TUG 是一种类似的方法,用于评估健康儿童和残疾儿童的功能活动。但还需手持式测力器测量患儿的肌力^[11]。评估 4~18 岁患者的骨骼和身体,包括骨密度 (bone mineral density, BMD) 和体重指数 (Body Mass Index, BMI)^[12]。BMD 主要检测 1~4 腰椎,因其最易受 ALL 影响发生骨折^[13]。Hartman 等^[12]监测 ALL 患儿诊断时、化疗期间和治疗结束 1 年后腰椎和全身其他部位 BMD,干预持续时间为 24 个月,涉及 51 例儿童,其中 30 例男孩和 21 例女孩,在 2 年的干预期间,引入了一个锻炼计划,包括保持手和腿的锻炼,保持踝关节背屈灵活性的伸展运动,以及防止 BMD 低时的短时爆发运动 (如跳跃)。此外,还有一个以家庭为基础的锻炼计划,包括侧重于踝关节背屈活动、跳跃和伸展,2 次/d,结果显示干预组全身 BMD 情况显著优于对照组。Ness 等^[3]对 109 例 ALL 儿童进行了一项关于骨骼健康、身体、神经肌肉功能、总体健康状况以及自我和父母报告的健康相关生活质量 (Health-related Quality

of Life, HRQL) 的评估研究,评价指标包括 BMD、踝关节活动范围、下肢力量、运动发育、总体健康状况和 BMI,研究结果表明,早期预防骨质丢失和防止肌肉萎缩的干预措施对于新诊断的 ALL 儿童非常重要。对于 ALL 患者的运动干预较为复杂,因为对于骨质丢失的患者,必须在促进骨矿物质沉积和减少负重活动的干预之间取得平衡。训练的方案还需要前瞻性研究来进一步确定。

2 骨骼肌和神经肌肉系统损伤的运动康复

ALL 患儿除骨和关节功能障碍外,还存在骨骼肌和神经肌肉损害的高风险^[14]。神经肌肉和骨骼肌的损害可导致握力减弱、关节活动度下降和踝关节肌肉无力。据报道^[15],长春新碱、地塞米松和鞘注甲氨蝶呤等神经毒性药物对整个骨骼肌和神经肌肉系统的损害显著,因此需要开发新的分子靶向药物。在所有治疗过程中,记录这些损伤的发生和发展是重要的,这样才能确定适当干预的时间。与 BMD 缺陷一样,预防策略可能对远端关节活动度和力量损害有效^[16]。踝关节、腿部和背部的力量变化可以用手持式测力器测量^[17]。肌肉耐力也可通过 TUDS 测试和 9 min 跑-走测试进行评估^[14]。信号灯计划 (Stoplight Program, SLP) 是一个最近发展起来的项目,作为一种积极主动的物理治疗干预,旨在促进在化疗期间所有儿童和青少年的正常运动技能的维持,是一种管理物理治疗的可行的方法。在这个项目中,每个患者都接受基线评估和基于评估结果的标准化干预方案。该项目旨在评估踝关节背屈活动度、从躺在地板上到独立站起来的能力、患者步态类型和单腿站立时间。如果患者年龄在 1~22 岁之间,且患有高危 ALL,则可纳入该计划。纳入计划的每个患者家庭都会收到一份按年龄划分的讲义,其中包含了与受损程度或活动水平相关的家庭锻炼。信号灯的颜色解释了推荐的物理治疗干预水平。红灯水平的儿童每周接受基于伸展、平衡、强化和步态的物理治疗干预,黄灯水平的儿童通常每月或每 2 个月接受物理治疗服务,而绿灯水平的儿童则只接受评估访问。研究^[4]表明,SLP 项目改善了参与者的运动技能,使 SLP 方案成为一种积极、有前途的物理治疗干预。由 Marchese 等^[18]进行的运动干预也显示出对骨骼肌系统的影响,通过伸展和抗阻运动提高了踝关节的活动范围和伸膝力。而另一项运动干预中,背部和腿部力量通过手持式测力器进行评估,全身情况通过 TUDS 测试和 9 min 跑-走测试进行评估^[17]。评估后,向受试者描述了未来 3 个月内将要进

行的运动。锻炼计划包括 5 d/周,3 次/d 的关节活动度训练;3 d/周,3 次/d 增强腿部肌力锻炼;3 次/周,1 次/d,30 min/次有氧运动。该干预措施成功改善了背部和腿部的力量。而另一项维持治疗期间运动干预的研究^[10],采用包括主要肌群循环测力和伸展锻炼,且每次训练前和训练后都要进行 15 min 热身和逐步减停,训练过程被分为力量训练和有氧运动,包括拉伸、跑步、散步和小组游戏。研究也实施了主要肌群的抗阻运动,通过 8 周训练,肌肉力量明显提高。

3 心血管和心肺功能损伤的运动康复

在治疗期间和治疗后,ALL 患儿的心肺功能常受损^[11]。心肺健康通常在功率自行车或跑步机上进行测量,包括 9 min 跑-走、TUDS 和 TUG 测试^[17]。心肺能力可以通过 20 m 往返跑体育训练测试来测量,也称为进行性有氧心血管耐力跑测试(progressive aerobic cardiovascular endurance run test,PACER)^[19]。PACER 是一种衡量有氧能力的运动测试,其目的是衡量有氧能力的持续时间。此外,还有一项基于电动功率自行车的心肺运动测试(cardio-pulmonary exercise test,CPET)。Sharkey 等^[20]进行了一项关于 12 周有氧训练项目对所有接受过蒽环类药物治疗的儿童的影响研究。在 10 例完成了 2 次/周的训练的患者中,CPET 运动时间平均增加了 13%。他们还报道峰值摄氧量和无氧阈值方面的改善趋势。Marchese 等^[18]和 Tanir 等^[17]的锻炼干预措施也显示了对心血管系统的影响,干预组较常规护理组效果显著。Moyer-Mileur 等^[21]提出了一项干预措施,其中包括 12 个月的家庭锻炼与营养计划相结合,规定儿童每周至少进行 3 次 15~20 min 的中强度到高强度的活动,此外他们每月还收到根据美国农业部《食物指南金字塔》和与营养有关活动的营养教育材料;对照组给予常规治疗。受试者的日常活动水平用计步器、日记和特定的问卷来测量。12 个月后,分别用计步器和 PACER 评估活动能力和心肺功能。研究结果显示在维持治疗期间的家庭运动干预可以改善标危 ALL 儿童的心血管系统,从而鼓励更多的体育活动。

4 癌因性疲劳的运动康复

癌因性疲劳是 ALL 患儿在化疗周期及治疗结束后观察到的最严重和最常见的症状之一^[22]。它通常在化疗后的头几天达到高峰,后逐渐降低,直到下一个疗程的药物治疗^[22]。疲劳涉及整个身体、社会和心理方面,也影响未来计划和儿童自我表现^[23]。非药物管理(如咨询和教育)或药物干预(疼痛、睡眠药物或贫血治疗)是管理疲劳的一般策略^[24]。研究^[25]

显示运动锻炼在减轻疲劳方面比睡眠、放松或分散注意力等其他方式发挥更有效的作用。大多训练项目包括每周 3~5 次训练,时长从 3 周到 4~6 个月,每次训练的时间逐渐增加,直到达到约 30 min 的持续锻炼^[26]。在运动干预项目结束时,可以通过填写个人力量检核表(Checklist Individual Strength,CIS-20)来判断疲劳程度^[27]。Yeh 等^[24]提出了一项为期 6 周的家庭有氧运动干预,以减少患儿在维持化疗期间的疲劳。家庭干预的内容由 3 个不同的部分组成:5 min 的热身阶段、25 min 的有氧运动阶段和 5 min 的减停阶段。疲劳的测量依据是青少年儿童生活质量 PedsQL 多维疲劳量表^[28]。这项研究对 22 例患儿进行,其中大多数患儿被纳入干预组。在 1 个月的随访测量中,接受运动干预的患儿比对照组的患儿更少出现疲劳表现,这表明以家庭为基础的运动计划可以显著减少维持治疗期间的疲劳。值得注意的是,家庭参与有组织的活动是增加 ALL 患儿锻炼活动的有效方法^[22]。Hooke 等^[29]研究在使用类固醇激素之前,每天接受健身追踪器(FitBit)训练 2 周的儿童是否每天的步数增加,并确定口服类固醇前后每天步数的关系。17 例年龄在 6~15 岁的 ALL 维持治疗儿童,从类固醇治疗前第 17 天开始佩戴 FitBit,直到口服第 5 天。结果显示每个时间段(第 1 周、第 2 周和类固醇治疗期间)的平均步数都非常高,说明患儿在治疗期间都可以活动。此外,更高的步数与较低的疲劳感相关,也提示锻炼活动可减轻皮质激素引起的疲劳。

5 平衡障碍的运动康复

平衡,也被称为姿势稳定,被定义为在支撑的基础内控制身体重心的能力。为了保持平衡,任何人都需要从三个不同的感觉系统获取信息:视觉、体感和前庭。姿势控制,即控制身体在空间中的位置和方向的能力,是在不同的活动中保持平衡的必要条件^[30]。关于平衡的能力是评估儿童运动技能的重要组成部分,主要是因为它直接关系儿童参与和活动,如玩耍、娱乐和日常生活。使用标准化的粗大运动量表对 ALL 治疗后进行评估,发现平衡、跑步速度和力量问题。长春新碱等化疗药物可通过不同机制损害平衡,如感觉和周围神经病变、认知障碍、肌肉力量及灵活性下降等。患有 ALL 的 4 岁以下儿童,由于 4 岁是发展姿势控制的关键期,其潜在的躯体感觉、运动、肌肉和认知障碍,则可能导致更为严重的平衡问题^[30]。姿势控制障碍可使儿童无法在日常生活中进行多项活动,包括锻炼活动。因此,尽早

发现儿童平衡障碍有助于预防额外的运动平衡问题,改善运动训练效果和小组活动,并总体上提高生活质量。为此,平衡试验检测是绝对必要的。平衡的相关测试包括儿童运动评估成套测试(Movement Assessment Battery for Children, ABC)^[31]。Galea 等^[32]提出以睁眼或闭眼运动为基础的 6 种不同情况评估。Leone 等^[33]通过基于睁眼或闭眼下粗大运动技能(gross motor skills, GMS)测试,同时还包含敏捷性、协调性、反应时间和肢体速度测试。GMS 测试是量化所有儿童运动障碍程度的有用工具。BMI 和长春新碱治疗与平衡能力均呈负相关^[34]。在一项研究^[35]中,所有 10 岁以上的 ALL 患儿都参加了神经肌肉性能测试,其中评估了跟腱反射、触摸和振动感觉、踝关节活动度和力量、股四头肌力量、平衡、灵活性和步行效率。通过在计算机动态姿势描记系统上完成感觉组织测试(Sensory Organization Test, SOT)来评估平衡性,参与者被要求站在双力板上,从而激发脚踝活动。结果表明,较高累积剂量的长春新碱和(或)鞘内甲氨蝶呤与神经肌肉和平衡损伤相关,而随着这些幸存者年龄的增长,这些损伤对其未来的功能有影响。最后,认知和平衡之间似乎存在一种关系,这就提出了这些因素对儿童生活质量影响的问题。虽然这种关系的因果性质尚不清楚,但同时涉及认知和平衡的活动可能对幸存者更具挑战性,并可能引发安全问题。例如,对幸存者来说,边走边发短信可能更困难,也更容易摔倒。正确的平衡和姿势对孩子来说很重要,因此,需要更多的研究对治疗期间和治疗结束后的平衡变化提供更详细的解释。

6 肥胖和代谢紊乱的运动康复

儿童白血病的幸存者越来越多,因此,更多的重点是关注该疾病的长期影响以及毒副作用较小的药物治疗^[36]。化疗对所有患儿都有短期和长期的影响和改变。特别是皮质类固醇(如地塞米松和强的松)治疗后,部分幸存者出现肥胖或代谢紊乱^[37]。Warner 等^[38]报道显示 ALL 患者的运动能力与肥胖程度呈显著负相关。其部分原因是 ALL 患儿肌肉线粒体减少,导致亚极量运动期间的摄氧量下降,脂肪氧化能力降低。除了肥胖,高脂血症、血脂异常和糖尿病也是 ALL 患儿常见的后期问题。许多儿童在诊断时就已经肥胖,而且无论诊断时的年龄、性别或肥胖程度如何,超重都在治疗早期发生^[39]。在一般人群中,对肥胖和代谢性疾病的干预主要是饮食和运动。Järvelä 等^[40]研究评估了 16 周家庭运动计

划对长期幸存者的肥胖和代谢障碍的效果。参与研究的幸存者年龄在 16 ~ 30 岁之间,均确诊 10 年以上。观察了运动前后的吸氧峰值(VO_2 峰值)、肌肉强度和代谢危险因素。肌肉训练计划包括加强臀肌和下肢肌肉、肩和上肢、腹部和背部肌肉的 8 项练习。研究评估了危险因素[空腹胰岛素、稳态模型评估胰岛素抵抗(homeostasis model assessment of insulin resistance, HOMA-IR)、空腹血糖、血脂和收缩压]发现,以家庭为基础的运动计划可以显著改善空腹胰岛素和收缩压。此外,腰围、腰臀比和脂肪百分比也有显著下降。肥胖通常表现为 BMI 的增加,与儿童心血管危险因素和胰岛素抵抗的不良水平相关。然而,在这一人群中, BMI 提供了较不准确的肥胖表征,只有在双能 X 线骨密度仪(dual-energy X-ray absorptiometry, DXA)筛查后才能确定。因此,在存在胰岛素敏感性降低和心血管危险因素不良水平的情况下,儿童癌症幸存者在进入成年后比对照组更有可能发生早期心血管损害。幸存者体内成分的早期变化和胰岛素敏感性的降低可能会显著增加他们早期心血管疾病发病率和死亡率的风险。由于人们越来越关注饮食和运动对儿童癌症患者心脏代谢风险的影响,一些国立卫生研究院支持的研究正在寻求提供有效干预措施的方案。例如,Let's Play! Healthy Kids After Cancer 是一项针对所有年轻幸存者(4 ~ 10 岁)的营养和体育活动干预。该研究旨在改变家庭环境,改善体育活动和饮食,以减轻化疗后不健康的体重增加。在 6 个月的干预期结束时,研究人员注意到体重相关行为以及炎症和氧化应激、疲劳和身体成分等生物标志物的变化^[38]。当前对儿童肿瘤幸存者进行的运动干预研究显示,运动训练对其代谢问题都有显著疗效。关于代谢紊乱,正在进行的研究必须进一步为高危 ALL 幸存者制定适当的饮食和运动处方。而对 ALL 患儿代谢性疾病机制的研究有助于调整治疗方案。目前尚需进一步研究评估儿童肿瘤幸存者健康生活方式和其他干预措施。

7 小结

随着 ALL 治疗技术的进步,90% 以上的 ALL 患儿都能实现长期生存,而如何提高患儿的生存质量,减低 ALL 及化疗带给患儿的长期不良反应,成为了当前考虑的焦点。已发表的证据^[7,9,10,22]表明运动康复对骨骼、骨骼肌和神经肌肉系统、心肺和心血管、身体平衡和代谢紊乱方面具有一定效果。此外,有科学证据^[22]表明,运动可以减轻癌因性疲劳,提高所有患儿特别是长期缓解患儿的幸福感。在 ALL

过程中,患儿的身体和心理都被强烈地改变,从而导致儿童生活质量的降低和身体进一步虚弱。因此 ALL 患儿往往会表现出抑郁症状,如消极情绪、人际关系问题、低效率、快感缺乏等。而 ALL 儿童参与运动、锻炼和游戏活动可以加强参与主体之间的信任和安全关系,改善儿童心理,加强人际关系,总体上提高 ALL 患儿的生活质量。总之,越来越多的证据支持运动和运动康复对 ALL 患儿的正性作用。但目前关于 ALL 患儿的运动康复研究仍偏少,且样本量也不大,对于训练方法也缺乏相关规范的研究。未来的研究需要关注儿童和青少年坚持锻炼的有效策略,并促进身体活动和锻炼的行为改变,这对于优化整个生命周期的健康是必要的,尚需建立更多研究项目以确定干预类型、频率和持续时间,以及在特定阶段的康复干预对患儿的影响。

参考文献

- [1] Katz AJ, Chia VM, Schoonen WM, et al. Acute lymphoblastic leukemia: an assessment of international incidence, survival, and disease burden[J]. *Cancer Causes Control*, 2015, 26(11): 1627 – 1642.
- [2] Hunger SP, Lu X, Devidas M, et al. Improved survival for children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia between 1990 and 2005: a report from the children's oncology group[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(14): 1663 – 1669.
- [3] Ness KK, Kaste SC, Zhu L, et al. Skeletal, neuromuscular and fitness impairments among children with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia[J]. *Leuk Lymphoma*, 2015, 56(4): 1004 – 1011.
- [4] Tanner L, Sencer S, Hooke MC. The Stoplight Program: a proactive physical therapy intervention for children with acute lymphoblastic leukemia[J]. *J Pediatr Oncol Nurs*, 2017, 34(5): 347 – 357.
- [5] Carroll WL, Hunger SP. Therapies on the horizon for childhood acute lymphoblastic leukemia[J]. *Curr Opin Pediatr*, 2016, 28(1): 12 – 18.
- [6] Jarfelt M, Fors H, Lannering B, et al. Bone mineral density and bone turnover in young adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukaemia[J]. *Eur J Endocrinol*, 2006, 154(2): 303 – 309.
- [7] Vitanza NA, Hogan LE, Zhang G, et al. The progression of bone mineral density abnormalities after chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukemia[J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2015, 37(5): 356 – 361.
- [8] Möricke A, Lauten M, Beier R, et al. Prediction of outcome by early response in childhood acute lymphoblastic leukemia[J]. *Klin Padiatr*, 2013, 225 Suppl 1: S50 – S56.
- [9] Kunstreich M, Kummer S, Laws HJ, et al. Osteonecrosis in children with acute lymphoblastic leukemia[J]. *Haematologica*, 2016, 101(11): 1295 – 1305.
- [10] Hooke MC, Garwick AW, Gross CR. Fatigue and physical performance in children and adolescents receiving chemotherapy[J]. *Oncol Nurs Forum*, 2011, 38(6): 649 – 657.
- [11] Akyay A, Olcay L, Sezer N, et al. Muscle strength, motor performance, cardiac and muscle biomarkers in detection of muscle side effects during and after acute lymphoblastic leukemia treatment in children[J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2014, 36(8): 594 – 598.
- [12] Hartman A, te Winkel ML, van Beek RD, et al. A randomized trial investigating an exercise program to prevent reduction of bone mineral density and impairment of motor performance during treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2009, 53(1): 64 – 71.
- [13] Inaba H, Cao X, Han AQ, et al. Bone mineral density in children with acute lymphoblastic leukemia[J]. *Cancer*, 2018, 124(5): 1025 – 1035.
- [14] Haddy TB, Mosher RB, Reaman GH. Late effects in long-term survivors after treatment for childhood acute leukemia[J]. *Clin Pediatr (Phila)*, 2009, 48(6): 601 – 608.
- [15] Millan NC, Pastrana A, Gutter MR, et al. Acute and sub-acute neurological toxicity in children treated for acute lymphoblastic leukemia[J]. *Leuk Res*, 2018, 65: 86 – 93.
- [16] Ness KK, Hudson MM, Pui CH, et al. Neuromuscular impairments in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: associations with physical performance and chemotherapy doses[J]. *Cancer*, 2012, 118(3): 828 – 838.
- [17] Tanir MK, Kuguoglu S. Impact of exercise on lower activity levels in children with acute lymphoblastic leukemia: a randomized controlled trial from Turkey[J]. *Rehabil Nurs*, 2013, 38(1): 48 – 59.
- [18] Marchese VG, Chiarello LA, Lange BJ. Effects of physical therapy intervention for children with acute lymphoblastic leukemia[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2004, 42(2): 127 – 133.
- [19] Hobold E, Pires-Lopes V, Gómez-Campos R, et al. Reference standards to assess physical fitness of children and adolescents of Brazil: an approach to the students of the Lake Itaipú region—Brazil[J]. *PeerJ*, 2017, 5: e4032.
- [20] Sharkey AM, Carey AB, Heise CT, et al. Cardiac rehabilitation after cancer therapy in children and young adults[J]. *Am J Cardiol*, 1993, 71(16): 1488 – 1490.
- [21] Moyer-Mileur LJ, Ransdell L, Bruggers CS. Fitness of children with standard-risk acute lymphoblastic leukemia during maintenance therapy: response to a home-based exercise and nutrition program[J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2009, 31(4): 259 – 266.
- [22] Yeh CH, Man Wai JP, Lin US, et al. A pilot study to examine the feasibility and effects of a home-based aerobic program on reducing fatigue in children with acute lymphoblastic leukemia[J]. *Cancer Nurs*, 2011, 34(1): 3 – 12.
- [23] Chiang YC, Yeh CH, Wang KW, et al. The experience of cancer-related fatigue in Taiwanese children[J]. *Eur J Cancer Care (Engl)*, 2009, 18(1): 43 – 49.
- [24] Yeh CH, Chiang YC, Lin L, et al. Clinical factors associated with fatigue over time in paediatric oncology patients receiving chemotherapy[J]. *Br J Cancer*, 2008, 99(1): 23 – 29.

- [25] Lai SC, Lin WC, Chen CH, et al. Development of a Taiwan cancer-related fatigue cognition questionnaire: reliability and validity[J]. *Oncotarget*, 2017,8(17):28880–28887.
- [26] Lucía A, Earnest C, Pérez M. Cancer-related fatigue: can exercise physiology assist oncologists? [J]. *Lancet Oncol*, 2003,4(10):616–625.
- [27] Blaauwbroek R, Bouma MJ, Tuinier W, et al. The effect of exercise counselling with feedback from a pedometer on fatigue in adult survivors of childhood cancer: a pilot study[J]. *Support Care Cancer*, 2009, 17(8):1041–1048.
- [28] Chiang YC, Hinds PS, Yeh CH, et al. Development and psychometric testing of a Chinese version of the Fatigue Scale-Children in Taiwan[J]. *J Clin Nurs*, 2008,17(9):1201–1210.
- [29] Hooke MC, Gilchrist L, Tanner L, et al. Use of a fitness tracker to promote physical activity in children with acute lymphoblastic leukemia[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2016,63(4):684–689.
- [30] Pierro J, Hogan LE, Bhatla T, et al. New targeted therapies for relapsed pediatric acute lymphoblastic leukemia[J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2017,17(8):725–736.
- [31] Watter P. Movement Assessment Battery for Children (Movement ABC) [J]. *Aust J Physiother*, 2006,52(1):68.
- [32] Galea V, Wright MJ, Barr RD. Measurement of balance in survivors of acute lymphoblastic leukemia in childhood[J]. *Gait Posture*, 2004,19(1):1–10.
- [33] Leone M, Viret P, Bui HT, et al. Assessment of gross motor skills and phenotype profile in children 9-11 years of age in survivors of acute lymphoblastic leukemia[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2014,61(1):46–52.
- [34] Ness KK, DeLany JP, Kaste SC, et al. Energy balance and fitness in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia[J]. *Blood*, 2015,125(22):3411–3419.
- [35] Wright MJ, Galea V, Barr RD. Proficiency of balance in children and youth who have had acute lymphoblastic leukemia[J]. *Phys Ther*, 2005,85(8):782–790.
- [36] van Brussel M, Takken T, van der Net J, et al. Physical function and fitness in long-term survivors of childhood leukaemia[J]. *Pediatr Rehabil*, 2006,9(3):267–274.
- [37] Chow EJ, Pihoker C, Friedman DL, et al. Glucocorticoids and insulin resistance in children with acute lymphoblastic leukemia[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2013,60(4):621–626.
- [38] Warner JT, Bell W, Webb DK, et al. Relationship between cardiopulmonary response to exercise and adiposity in survivors of childhood malignancy[J]. *Arch Dis Child*, 1997,76(4):298–303.
- [39] Zhang FF, Liu S, Chung M, et al. Growth patterns during and after treatment in patients with pediatric ALL: a meta-analysis[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2015,62(8):1452–1460.
- [40] Järvelä LS, Kempainen J, Niinikoski H, et al. Effects of a home-based exercise program on metabolic risk factors and fitness in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2012, 59(1):155–160.

[收稿日期 2020-12-30][本文编辑 吕文娟 余 军]

本文引用格式

何 爽,刘振玲,陈 芳儿童急性淋巴细胞白血病的运动康复研究进展[J]. 中国临床新医学,2021,14(2):143–148.