

# 1 例高危神经母细胞瘤患儿使用那西妥单抗的药学监护



陈寅<sup>1</sup>, 柳新<sup>2</sup>, 于丽婷<sup>1,3</sup>, 张敏<sup>4</sup>

1. 上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心药剂科 (上海 200127)
2. 山东祥隆医药研究院有限公司研发部 (山东烟台 264003)
3. 上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心海南医院药剂科 (海南三亚 572000)
4. 青岛大学附属山东省妇幼保健院药剂科 (济南 250014)

**【摘要】** 本文报道临床药师参与 1 例高危神经母细胞瘤患儿使用那西妥单抗治疗并实施个体化用药监护的过程。入院后临床药师与医师共同制定那西妥单抗用法用量及预防过敏给药方案。用药当天患儿出现输液相关反应, 经医师与临床药师讨论并评估, 给予患儿白蛋白扩容、补充电解质、升压、呼吸机通气治疗并暂停输注那西妥单抗, 同时予抗炎、预防感染治疗, 患儿病情好转, 继续完成那西妥单抗的 3 次输注, 临床药师对输注过程出现的疼痛、皮疹、低血压等提出药学建议并被医师采纳。本病例为国内最早使用那西妥单抗的病例之一, 展示了临床药师在复杂病情患者药学监护中的作用, 尤其在治疗方案优化和药物安全性监护方面的贡献, 为儿童患者合理使用那西妥单抗提供了实践经验和借鉴。

**【关键词】** 神经母细胞瘤; 那西妥单抗; 药品不良反应; 药学监护; 疼痛

**【中图分类号】** R 97      **【文献标识码】** A

## Pharmaceutical care of a child with high-risk neuroblastoma using naxitamab

CHEN Yin<sup>1</sup>, LIU Xin<sup>2</sup>, YU Liting<sup>1,3</sup>, ZHANG Min<sup>4</sup>

1. Department of Pharmacy, Shanghai Children's Medical Center, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200127, China
2. Research and Development Department, Shandong Xianglong Pharmaceutical Research Institute Co., Ltd., Yantai 264003, Shandong Province, China
3. Department of Pharmacy, Hainan Branch, Shanghai Children's Medical Center, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Sanya 572000, Hainan Province, China
4. Department of Pharmacy, Shandong Provincial Maternal and Child Health Care Hospital Affiliated to Qingdao University, Jinan 250014, China

Corresponding author: ZHANG Min, Email: 719773811@qq.com

**【Abstract】** This article reported the clinical pharmacist's involvement in the treatment of a high-risk neuroblastoma pediatric patient with naxitamab and the implementation of individualized medication monitoring. Upon admission, the clinical pharmacist collaborated with the physician to develop a dosing regimen and an allergy-prevention plan for naxitamab. On the

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202502044

基金项目: 国家卫生健康委医院管理研究所医院药学高质量发展研究项目 (NIHAZX202434); 海南省卫生健康科技创新联合项目 (WSJK2024QN119); 上海儿童医学中心海南医院金椰种子项目 (JYZZ-YJ-05)

通信作者: 张敏, 硕士, 主管药师, Email: 719773811@qq.com

day of administration, the pediatric patient experienced an infusion-related reaction. After evaluating by the physician and clinical pharmacist, the pediatric patient was administered albumin for volume expansion, electrolyte supplementation, vasopressor support, and mechanical ventilation, while temporarily suspending naxitamab infusion. Concurrent anti-inflammatory and infection-prevention therapies led to the pediatric patient's improvement, allowing the completion of the remaining three naxitamab infusions. The clinical pharmacist provided pharmaceutical recommendations for infusion-related pain, rash, and hypotension, which were adopted by the physician. As one of the earliest cases of naxitamab use in China, this case highlighted the role of clinical pharmacists in pharmaceutical care for patient with complex conditions, particularly in optimizing treatment plans and ensuring medication safety, offering practical experience and reference for the rational use of naxitamab in pediatric patients.

**【Keywords】** Neuroblastoma; Naxitamab; Adverse drug reaction; Pharmaceutical care; Pain

高危神经母细胞瘤 (high risk neuroblastoma, HR-NB) 在神经母细胞瘤 (neuroblastoma, NB) 患者中占比近半<sup>[1]</sup>。过去 20 年, 针对 NB 特异性表面抗原即双唾液酸神经节苷脂 2 (double sialic acid ganglioside 2, GD2) 的单克隆抗体<sup>[2-3]</sup>及其后续应用显著改善了 HR-NB 的预后<sup>[4-6]</sup>, 但即便采用现行标准治疗方案, 涵盖高剂量化疗与手术诱导、造血自体干细胞移植 (hematopoietic autologous stem cell transplantation, ASCT) 及放疗巩固、GD2 免疫治疗与维甲酸维持等阶段, HR-NB 的 5 年无事件生存率 (event-free survival, EFS) 仍低于 60%<sup>[7]</sup>。目前国内上市的抗 GD2 类药物有达妥昔单抗  $\beta$  和那西妥单抗, 那西妥单抗作为达妥昔单抗  $\beta$  之后的新型抗 GD2 类药物, 可与 GD2 特异性结合, 并借助抗体依赖细胞介导的细胞毒作用、补体依赖的细胞毒作用及抗体依赖的细胞吞噬作用机制, 促使肿瘤细胞裂解死亡<sup>[8]</sup>。迄今为止, 大多数研究认为, 在常规治疗方案中加入抗 GD2 药物可提高短期至中期无事件生存 (event-free survival, EFS) 率和总体生存 (overall survival, OS) 率。研究<sup>[6]</sup>表明以达妥昔单抗  $\beta$  为基础的免疫治疗和传统仅接受异维甲酸的标准治疗相比, 5 年 EFS 率从 42% 提升到了 57%, 5 年 OS 率从 50% 提升到了 64%, NB 复发或进展发生率由 57% 下降到了 41%。说明 HR-NB 患者接受达妥昔单抗  $\beta$  免疫治疗后具有明显的生存优势, 但长期疗效仍有待验证, 如何提高其疗效是另一个挑战<sup>[9]</sup>。达妥昔单抗  $\beta$  已在多家医院临床应用, 而那西妥单抗 2023 年 7 月在我国获批上市, 临床应用经验尚浅, 需要密切监护确保患者用药的安全性和有效性。本文报

道 1 例 HR-NB 患儿使用那西妥单抗的过程, 分析病例的用药过程与药学监护, 回顾相关文献进行用药分析, 以期提高临床对 HR-NB 及其治疗药物的认识, 探讨临床药师在新的靶向药物治疗中发挥的作用。本研究已取得了患儿家长的知情同意。

## 1 病例资料

患儿, 女, 2 岁 8 个月, 体重 12 kg, 体表面积 0.55 m<sup>2</sup>; 2023 年 10 月因“腹部肿块”就诊于上海某三甲医院, 腹部磁共振检查示: 肝脏右叶巨大占位, 遂就诊于上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心普外科, 行“腹膜后病损切除术”, 术后病理确诊为 NB 未分化型, 因患儿月龄 > 18 个月, *N-myc* 基因荧光原位杂交检测阳性, *N-myc* 基因扩增 > 5 倍, 诊断为 NB (M 期高危组)<sup>[10]</sup>。2023 年 11 月—2024 年 4 月分别给予环磷酰胺 + 托泊替康、依托泊苷 + 顺铂、环磷酰胺 + 柔红霉素 + 长春新碱等方案化疗, 2024 年 4 月行自体造血干细胞移植。2024 年 8 月 18 日为接受那西妥单抗治疗收入肿瘤科。入院体检: T 37.1 °C, P 119 次/分, R 23 次/分, BP 84/55 mmHg; 辅助检查: 白细胞计数  $5.54 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ , 中性粒细胞计数  $3.10 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ , 血红蛋白  $104.0 g \cdot L^{-1}$ , 血小板计数  $130 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 。

为预防那西妥单抗严重不良反应, 给予加巴喷丁预防疼痛: 8 月 14 日 100 mg, po, qd, 8 月 15 日, 100 mg, po, bid, 8 月 16 日起直至那西妥治疗结束后 2 d, 100 mg, po, tid; 给予粒细胞巨噬细胞刺激因子 (granulocyte-macrophage colony-stimulating

factor, GM-CSF) 预防粒细胞减少: 8 月 14—18 日 138  $\mu\text{g}$ , ih, qd, 8 月 19 日直至那西妥单抗治疗结束当天 275  $\mu\text{g}$ , ih, qd; 8 月 19 日给予 2% 布洛芬混悬液 4 mL, po, q6h 预防发热、疼痛, 0.1% 氯雷他定糖浆 5 mL, po, qd 预防过敏, 给予芬太尼 0.14 mg 微泵维持预防疼痛 (仅在那西妥单抗输注当日使用)。8 月 19 日 18:00 时, 排除禁忌后给予那西妥单抗注射液 (Patheon Manufacturing Serices LLC, 批号: 54Z2B) 36 mg, iv, qd, 溶媒为 0.9% 氯化钠注射液 38.5 mL + 20% 白蛋白注射液 2.5 mL, 输注速度 25 mL $\cdot$ h<sup>-1</sup>, 输注时间 2 h, 计划隔天输注 1 次, 共 3 次。18:40 时患儿心率下降至 55 次/分, 神志虽清但精神反应差, R 33 次/分, BP 73/48 mmHg, 氧饱和度 100%, 肢端发凉, 考虑为输液相关反应。依据通用不良事件术语标准 (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) [11] 评估为心动过缓 2 级, 低血压 2 级, 呼吸频率异常 2 级, 意识状态改变 2 级, 外周灌注不足 2 级。立即肌注肾上腺素 (1:10 000) 0.1 mg, 予 0.9% 氯化钠注射液 150 mL + 白蛋白注射液 50 mL, ivd 扩容治疗, 随后患儿血压、心率逐渐恢复正常。同时发现患儿存在低钾、低钠血症并予以补充, 复查血气后逐渐好转。予以暂停输注那西妥单抗。8 月 20 日 06:00 左右, 患儿氧分压下降, 呼吸急促, 行呼吸机辅助通气, 期间血压不稳定, 给予去甲肾上腺素 2.6 mg 及肾上腺素 2.6 mg 微泵维持, 同时给予甲泼尼龙 24 mg 抗炎, 头孢哌酮舒巴坦 0.6 g, q8h 预防感染及其他对症支持治疗, 患儿病情逐渐好转。

8 月 21 日, 患儿无发热, 呼吸机支持下呼吸氧合良好, 血管活性药物维持下血压稳定, 无咳嗽、呕吐、腹痛及腹泻症状, 采用配方奶喂养, 二便正常, 撤呼吸机, 无气促, 空氧下氧合正常, 无发热, 继续 19 日未完成的本周那西妥单抗第 1 次给药治疗 (重新配置), 8 月 23 日及 25 日分别完成第 2、第 3 次给药, 本周那西妥单抗的总使用剂量为 108 mg。第 2 次输注期间患儿出现腹部疼痛, 给予芬太尼镇痛, 第 3 次输注期间出现皮疹, 给予炉甘石洗剂外涂处理, 低血压给予补充 0.9% 氯化钠注射液。8 月 28 日患儿无不适, 体征平稳, 按计划出院, 出院带药: 加巴喷丁胶囊 100 mg, po, tid, 复方磺胺甲噁唑片 160 mg, po, bid。

## 2 药学监护

NB 复发或进展的中位时间仅为 14 个月, 其中 88.8% 的患者为 HR-NB [12], 那西妥单抗用于治疗 1 岁以上儿童和成人骨或骨髓中复发难治性 HR-NB。目前那西妥单抗的临床研究还比较少, 一项国外单中心研究 [13] 报道了使用那西妥单抗治疗 HR-NB 患者首次或第 2 次达到完全缓解的情况, 58 例患者 (79.5%) 完成治疗, 整个队列的 3 年 EFS 率和 OS 率分别为 (58.4 $\pm$ 14.9)% 和 (82.4 $\pm$ 15.8)%。4 例患者 (5.4%) 出现了 4 级毒性反应, 10 例患者 (13.7%) 出现了早期复发。本病例为 HR-NB 儿童患者, 既往接受多药联合化疗以及 ASCT 等全身抗肿瘤治疗后, 仍有活动性转移性病灶 (包括软组织、骨、骨髓病灶), 符合那西妥单抗的适应证 [8]。在那西妥单抗治疗过程中出现了低血压、发热、过敏性休克、疼痛、呕吐等多种不良反应。依据说明书及专家共识等文献资料, 那西妥单抗使用前及用药期间需预防性应用镇痛、抗过敏、退热等药物。临床药师的药学监护重点在于结合患儿的复杂病情和联合用药情况, 提供合理用药建议, 并对药物的用法用量、疗程及使用注意事项等进行严格监护。

### 2.1 免疫治疗药物监护及剂量换算

患儿确诊为 HR-NB, 属于复发难治患者经适当治疗可完全缓解类型, 符合那西妥单抗适应证。每个治疗周期的第 1、3、5 天给药, 推荐剂量为 3 mg $\cdot$ kg<sup>-1</sup> $\cdot$ d<sup>-1</sup> (最高 150 mg $\cdot$ d<sup>-1</sup>), 稀释后静脉输注。按照患儿体重和体表面积计算, 本次使用剂量 36 mg 准确无误。若稀释后的药液不立即使用, 在室温 (15~25  $^{\circ}\text{C}$ ) 下可储存 8 h, 冷藏 (2~8  $^{\circ}\text{C}$ ) 条件下可储存 24 h, 且从冰箱取出后应在 8 h 内开始输注, 需严格遵循推荐的静脉输注方法, 严禁静脉推注或弹丸注射。根据《抗 GD2 单抗那西妥单抗治疗神经母细胞瘤临床应用专家共识 (2024 年版)》 [8], 如因故遗漏 1 剂那西妥单抗, 可在第 10 天前补充输注, 并在输注当天和前 1 d 提前使用 GM-CSF, 该例患儿因过敏性休克暂停那西妥单抗后又在 10 d 内补充输注, 用药合理。

### 2.2 止疼药物的治疗监护

那西妥单抗药品说明书建议从用药前 5 d 至用药结束后 2 d 给予加巴喷丁, 输注开始前

45~60 min 给予阿片类药物预防疼痛。结合我院实际情况,临床药师推荐使用布洛芬混悬液(4 mL, po, q6h) + 加巴喷丁( $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ) + 芬太尼( $0.5\sim 1.0 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ) 预防疼痛,医师采纳该建议。

### 2.3 GM-CSF 治疗监护

GM-CSF 可增加中性粒细胞的产生,加快单核细胞向巨噬细胞成熟,并可通过对这些免疫细胞的作用而放大那西妥单抗的抗肿瘤活性。与其他细胞因子(如白细胞介素-2)相比,GM-CSF 具有良好的耐受性<sup>[6,14]</sup>。每日给予GM-CSF 皮下注射,方案为给药前4 d 予  $250 \mu\text{g} \cdot \text{m}^{-2}$ , qd, 给药后第1~5 天予  $500 \mu\text{g} \cdot \text{m}^{-2}$ , qd (那西妥单抗输注前至少1 h 注射)<sup>[8]</sup>。使用期间每日监测血常规,当中性粒细胞计数  $\geq 20 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$  时停用GM-CSF。

### 2.4 预防输注相关反应和恶心/呕吐药物监护

根据那西妥单抗说明书,使用该药前30 min 至2 h 给予静脉注射糖皮质激素,输注前30 min 给予抗组胺、 $\text{H}_2$  受体拮抗药和止吐药,临床药师评估本次治疗药物均属于中低度致吐风险,结合医院实际情况建议使用甲泼尼龙 + 氯雷他定 + 昂丹司琼,医师采纳该建议。

### 2.5 药品不良反应监护

患儿用药期间,临床药师全程密切关注用药期间的所有不良反应,并监测用药后各项指标变化。输注那西妥单抗时,患儿出现腹痛,临床药师建议芬太尼加量镇痛,医师采纳;患儿出现心率加快、血压下降、氧分压下降,呼吸急促,予以呼吸机辅助通气,考虑为那西妥单抗导致的输注相关反应<sup>[15]</sup>。根据《抗GD2 单抗那西妥单抗治疗神经母细胞瘤临床应用专家共识(2024 年版)》<sup>[8]</sup>,处理方法包括降低输注速度至最初的50% 或暂停输注,快速液体输注(静脉滴注0.9% 氯化钠注射液  $10\sim 20 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$ ,  $5\sim 20 \text{ min}$  输入或等量白蛋白注射液),如果液体输注1~2 剂后效果欠佳,可应用血管活性药物(如肾上腺素、去甲肾上腺素或多巴酚丁胺等)及纳洛酮(如考虑为阿片类过量)等<sup>[8]</sup>。文献<sup>[16]</sup>报道临床试验(NCT03363373)期间,如患者出现对医疗干预无反应的3~4 级过敏反应,则停用那西妥单抗治疗退出试验,结果3 例患者共报告4 例次过敏性休克,其中2 例患者因过敏反应永久停用那西妥单抗,3 例患者均从过敏反应中恢复。本例患

儿在呼吸机辅助通气,去甲肾上腺素2.6 mg 及肾上腺素2.6 mg 维持以及甲泼尼龙抗炎治疗后过敏反应好转,因此继续那西妥单抗治疗。对于输注相关反应及疼痛,通常采用降低那西妥单抗输注速度至先前速度的50%,或暂停输注以有效缓解。但对于长期、反复且对医疗干预无应答及危及生命的输注相关反应,如对医疗干预无应答的疼痛,则需永久停用那西妥单抗<sup>[8]</sup>。虽然阿片类药物广泛用于抗GD2 单克隆抗体治疗期间缓解疼痛,但是可能不是所有患者均能耐受或提供足够的疼痛缓解,因此可能需要采用其他方法。与抗GD2 单克隆抗体相关的疼痛部分是通过N-甲基-D-天冬氨酸(N-Methyl-D-aspartic acid, NMDA)受体介导的,因此使用NMDA 受体拮抗剂,如国内可使用艾司氯胺酮缓解<sup>[17-18]</sup>。低血压可在输注期间给予0.9% 氯化钠注射液,在最初的15 min 内给予静脉注射0.9% 氯化钠注射液,随后开始那西妥单抗输注前准备并连接到患者的静脉导管,必要时进行输注<sup>[19]</sup>。那西妥单抗输注速率的降低或中断由不良事件的严重程度决定,支气管痉挛和其他呼吸道不良反应,一般是由输注过程中的疼痛(如屏气导致缺氧)引发<sup>[20]</sup>,首次输注前给予糖皮质激素可预防此类不良反应。输注期间发生高血压,可予降压药物对症治疗<sup>[21]</sup>。由于那西妥单抗及阿片类药物的影响,输注过程可能出现胃肠道反应、呕吐等,一般输注前30 min 使用昂丹司琼等止吐药物预防。

临床医疗团队必须了解那西妥单抗可能发生的不良事件,准备好预案并及时处理。根据不良事件的严重程度,采用减少输注速率或中断输注的方法进行适当管理,尽量减少停药,确保所有患者都能接受完整的治疗,并降低住院或延迟出院的风险。其他不良反应如患儿出现低钠、低钾等电解质紊乱,给予患者电解质补液补充;患儿出现皮疹,给予外用炉甘石洗剂。

本案例中,临床药师根据那西妥单抗输液不良反应的特点及处理措施,协助医师制定和调整药物治疗方案,包括预防疼痛、发热,治疗低血压、电解质异常、氧分压下降、抗炎,预防感染等。同时通过全程监测药物疗效及不良反应,实现治疗安全性与有效性的双重优化。本案例证实,以专家共识、临床研究为导向、以患者为中心的

药学监护在复杂病情管理中不仅保障了患者的治疗疗效和安全性，也为未来类似病例的药物治疗提供实践经验和参考。

**利益冲突声明：**作者声明本研究不存在任何经济或非经济利益冲突。

## 参考文献

- 1 Irwin MS, Naranjo A, Zhang FF, et al. Revised neuroblastoma risk classification system: a report from the children's oncology group[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(29): 3229–3241. DOI: [10.1200/JCO.21.00278](https://doi.org/10.1200/JCO.21.00278).
- 2 Katano M, Irie RF. Human monoclonal antibody to tumor-associated ganglioside GD2: suppressed growth of human melanoma in nude mice[J]. *Immunol Lett*, 1984, 8(4): 169–174. DOI: [10.1016/0165-2478\(84\)90072-5](https://doi.org/10.1016/0165-2478(84)90072-5).
- 3 Yang RK, Sondel PM. Anti-GD2 strategy in the treatment of neuroblastoma[J]. *Drugs Future*, 2010, 35(8): 665. DOI: [10.1358/dof.2010.035.08.1513490](https://doi.org/10.1358/dof.2010.035.08.1513490).
- 4 Cheung NK, Cheung IY, Kushner BH, et al. Murine anti-GD2 monoclonal antibody 3F8 combined with granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and 13-cis-retinoic acid in high-risk patients with stage 4 neuroblastoma in first remission[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(26): 3264–3270. DOI: [10.1200/JCO.2011.41.3807](https://doi.org/10.1200/JCO.2011.41.3807).
- 5 Yu AL, Gilman AL, Ozkaynak MF, et al. Anti-GD2 antibody with GM-CSF, interleukin-2, and isotretinoin for neuroblastoma[J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(14): 1324–1334. DOI: [10.1056/NEJMoa0911123](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0911123).
- 6 Ladenstein R, Pötschger U, Valteau-Couanet D, et al. Investigation of the role of dinutuximab beta-based immunotherapy in the SIOPEN High-Risk Neuroblastoma 1 Trial (HR-NBL1)[J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(2): 309. DOI: [10.3390/cancers12020309](https://doi.org/10.3390/cancers12020309).
- 7 Desai AV, Gilman AL, Ozkaynak MF, et al. Outcomes following GD2-directed postconsolidation therapy for neuroblastoma after cessation of random assignment on ANBL0032: a report from the Children's Oncology Group[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(35): 4107–4118. DOI: [10.1200/JCO.21.02478](https://doi.org/10.1200/JCO.21.02478).
- 8 神经母细胞瘤免疫治疗临床应用协作组. 抗 GD2 单抗那西妥单抗治疗神经母细胞瘤临床应用专家共识 (2024 年版) [J]. *世界临床药物*, 2024, 45(11): 1105–1115. DOI: [10.13683/j.wph.2024.11.001](https://doi.org/10.13683/j.wph.2024.11.001).
- 9 Chan GC, Chan CM. Anti-GD2 directed immunotherapy for high-risk and metastatic neuroblastomas[J]. *Biomolecules*, 2022, 12(3): 358. DOI: [10.3390/biom12030358](https://doi.org/10.3390/biom12030358).
- 10 Bagatell R, DuBois SG, Naranjo A, et al. Children's Oncology Group's 2023 blueprint for research: neuroblastoma[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2023, 70(Suppl 6): e30572. DOI: [10.1002/pbc.30572](https://doi.org/10.1002/pbc.30572).
- 11 US Department of Health and Human Services. Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 (CTCAE) [R/OL]. (2017-07-20) [2025-02-10]. [https://ctep.cancer.gov/protocol/Development/electronic\\_applications/etc](https://ctep.cancer.gov/protocol/Development/electronic_applications/etc).
- 12 Su Y, Qin H, Chen C, et al. Treatment and outcomes of 1041 pediatric patients with neuroblastoma who received multidisciplinary care in China[J]. *Pediatr Investig*, 2020, 4(3): 157–167. DOI: [10.1002/ped4.12214](https://doi.org/10.1002/ped4.12214).
- 13 Mora J, Castañeda A, Gorostegui M, et al. Naxitamab combined with granulocyte-macrophage colony-stimulating factor as consolidation for high-risk neuroblastoma patients in complete remission[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2021, 68(10): e29121. DOI: [10.1002/pbc.29121](https://doi.org/10.1002/pbc.29121).
- 14 Mody R, Yu AL, Naranjo A, et al. Irinotecan, temozolomide, and dinutuximab with GM-CSF in children with refractory or relapsed neuroblastoma: a report from the Children's Oncology Group[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(19): 2160–2169. DOI: [10.1200/JCO.20.00203](https://doi.org/10.1200/JCO.20.00203).
- 15 Cheung IY, Hsu K, Cheung NK. Activation of peripheral-blood granulocytes is strongly correlated with patient outcome after immunotherapy with anti-GD2 monoclonal antibody and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(4): 426–432. DOI: [10.1200/JCO.2011.37.6236](https://doi.org/10.1200/JCO.2011.37.6236).
- 16 Slatnick LR, Jimeno A, Gore L, et al. Naxitamab: a humanized anti-glycolipid disialoganglioside (anti-GD2) monoclonal antibody for treatment of neuroblastoma[J]. *Drugs Today (Barc)*, 2021, 57(11): 677–688. DOI: [10.1358/dot.2021.57.11.3343691](https://doi.org/10.1358/dot.2021.57.11.3343691).
- 17 Mora J, Chan GC, Morgenstern DA, et al. Outpatient administration of naxitamab in combination with granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with refractory and/or relapsed high-risk neuroblastoma: management of adverse events[J]. *Cancer Rep (Hoboken)*, 2023, 6(1): e1627. DOI: [10.1002/emr2.1627](https://doi.org/10.1002/emr2.1627).
- 18 Angelhescu DL, Oakes LL. Ketamine use for reduction of opioid tolerance in a 5-year-old girl with end-stage abdominal neuroblastoma[J]. *J Pain Symptom Manage*, 2005, 30(1): 1–3. DOI: [10.1016/j.jpainsymman.2005.05.007](https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2005.05.007).
- 19 Kushner BH, Cheung IY, Modak S, et al. Humanized 3F8 anti-GD2 monoclonal antibody dosing with granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with resistant neuroblastoma: a phase 1 clinical trial[J]. *JAMA Oncol*, 2018, 4: 1729–1735. DOI: [10.1001/jamaoncol.2018.4005](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.4005).
- 20 Mora J, Chan GCF, Morgenstern DA, et al. The anti-GD2 monoclonal antibody naxitamab plus GM-CSF for relapsed or refractory high-risk neuroblastoma: a phase 2 clinical trial[J]. *Nat Commun*, 2025, 16(1): 1636. DOI: [10.1038/s41467-025-56619-x](https://doi.org/10.1038/s41467-025-56619-x).
- 21 Yan W, Liu F, Li X, et al. Blood pressure percentiles by age and height for non-overweight Chinese children and adolescents: analysis of the China health and nutrition surveys 1991–2009[J]. *BMC Pediatr*, 2013, 13: 195. DOI: [10.1186/1471-2431-13-195](https://doi.org/10.1186/1471-2431-13-195).

收稿日期: 2025 年 02 月 17 日 修回日期: 2025 年 04 月 28 日  
本文编辑: 周璐敏 洗静怡