

1例复发/难治性伯基特淋巴瘤患儿使用格菲妥单抗的药学监护



李惠玲^{1,2}, 王卓炜², 于丽婷¹

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. 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)

【摘要】 本文报道临床药师参与 1 例复发 / 难治性伯基特淋巴瘤 (R/R BL) 患儿接受格菲妥单抗治疗的临床实践与药学监护过程。该患儿首次输注格菲妥单抗后出现细胞因子释放综合征, 医师与临床药师讨论后, 给予托珠单抗减轻细胞因子风暴、白蛋白扩容, 同时予补充电解质、退热、抗感染治疗; 第 2 次输注后发生免疫效应细胞相关神经毒性综合征, 给予地西洋抗惊厥和糖皮质激素治疗, 同时降血压和吸氧等对症治疗。临床药师对治疗过程中出现的发热、感染、抽搐等提出药学建议并被医师采纳。目前国内尚无儿童使用格菲妥单抗治疗 R/R BL 的相关病例报道, 本文为儿童患者合理应用该药及临床药师在免疫治疗中实施药学监护提供了参考。

【关键词】 复发 / 难治性伯基特淋巴瘤; 儿童; 格菲妥单抗; 药品不良反应; 药学监护

【中图分类号】 R 97 **【文献标识码】** A

Pharmaceutical care for a pediatric patient with relapsed/refractory Burkitt lymphoma treated with glofitamab

LI Huiling^{1,2}, WANG Zhuowei², YU Liting¹

1. Department of Pharmacy, Shanghai Children's Medical Center, Shanghai JiaoTong University School of Medicine, Shanghai 200127, China

2. Department of Pharmacy, Hainan Branch, Shanghai Children's Medical Center, Shanghai JiaoTong University School of Medicine, Sanya 572000, Hainan Province, China

Corresponding author: YU Liting, Email: yuliting20091396@163.com

【Abstract】 This article reports the clinical pharmacist's involvement in managing a case of recurrent/refractory Burkitt lymphoma (R/R BL) treated with glofitamab. After the initial infusion, the patient developed cytokine release syndrome (CRS). Following physician-pharmacist consultation and evaluation, tocilizumab was administered to mitigate cytokine storm and albumin expansion, along with electrolyte replacement, antipyretics, and anti-infective therapy. Subsequent administration of immunological cell-related neurotoxicity syndrome triggered diazepam for seizure control and glucocorticoids, supplemented by blood pressure reduction and oxygen therapy. The pharmacist provided pharmacological recommendations regarding fever,

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202506038

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); 北京医学奖励基金会 (YXJL-2024-1646-0409)

通信作者: 于丽婷, 硕士, 主管药师, Email: yuliting20091396@163.com

infections, and seizures during treatment, which the physician subsequently adopted. As there are currently no domestic reports on pediatric cases using glofitamab for R/R BL, this case study offers valuable insights for rational drug use in pediatric patients and demonstrates effective pharmacological monitoring during immunotherapy.

【Keywords】 Relapsed/refractory Burkitt lymphoma; Children; Glofitamab; Adverse drug reaction; Pharmaceutical care

伯基特淋巴瘤 (Burkitt lymphoma, BL) 是一种高度侵袭性的 B 细胞非霍奇金淋巴瘤 (B-cell non-Hodgkin lymphoma, B-NHL), 好发于儿童及青少年, 约占儿童非霍奇金淋巴瘤病例的 30%^[1]。采用利妥昔单抗与高剂量高密度多药化疗方案相结合的治疗策略, 超过 90% 的儿童和青少年患者能够达到临床治愈^[2], 但仍有部分患者发展为复发/难治性伯基特淋巴瘤 (relapsed/refractory Burkitt lymphoma, R/R BL), 这类患者的预后极差, 采用挽救性化疗及自体或异体干细胞移植后生存率仍低于 20%^[3-4]。近年来, 靶向 CD19 的嵌合抗原受体 T 细胞治疗 (chimeric antigen receptor T cell therapy, CAR-T) 疗法在治疗复发/难治性血液肿瘤患者上取得了显著进展^[5], 但其治疗 R/R BL 的效果亦不理想^[6], 亟需更有效地挽救治疗方案。格菲妥单抗是一种 CD20 和 CD3 双特异性单克隆抗体, 目前已获批用于治疗成人复发/难治性弥漫大 B 细胞淋巴瘤 (relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma, R/R DLBCL)。近期一项临床研究^[7]显示, 格菲妥单抗在包括 5 例 R/R BL 患儿在内的儿童 B-NHL 患者中表现出良好疗效和可控的安全性^[8]。然而, 该药在儿童 R/R BL 中的临床应用经验尚浅, 需密切监护。本文报道 1 例使用格菲妥单抗治疗的儿童 R/R BL 病例, 分析其用药过程与药学监护, 旨在为临床提供参考, 并探讨临床药师在新型靶向药治疗中的作用。本研究已取得患儿监护人知情同意。

1 病例资料

患儿, 男, 9 岁 3 个月, 体重 57.35 kg, 体表面积 1.56 m²; 2024 年 9 月因“下腹痛 1 天”就诊于江苏某三甲医院, 腹部影像学检查提示左侧盆壁巨大软组织肿块包绕髂骨生长, 9 月 12 日行腹腔内肿物活检术, 术后病理确诊

为 BL, 因多于 2 个肿块、乳酸脱氢酶 (lactate dehydrogenase, LDH) > 4 倍基线值, 诊断为 BL (III 期, R4 组)^[9]。患儿接受 4 个疗程的利妥昔单抗、环磷酰胺、长春地辛、多柔比星、阿糖胞苷、泼尼松、异环磷酰胺、长春新碱、甲氨蝶呤等药物治疗后, 疗效评估为部分缓解, 2025 年 3 月治疗结束。2025 年 4 月 3 日收入上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心肿瘤科。入院体检: T 36.6 °C, P 92 次/分, R 20 次/分, BP 121/74 mmHg; 辅助检查: 白细胞计数 (white blood cell count, WBC) $6.18 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, 中性粒细胞计数 (neutrophil count, N) $3.96 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, 血红蛋白 (hemoglobin, Hb) $79 g \cdot L^{-1}$, 血小板计数 (platelet count, Plt) $119 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, 白蛋白 $38.9 g \cdot L^{-1}$, 电解质、肝肾功能均正常。磁共振检查提示疾病进展, 新生肿物, 累及左髂骨及左髂周围肌肉。4 月 9 日行盆腔病损切除术 (左髂部肿瘤穿刺活检术), 病理结果提示 BL 复发, 免疫组化结果示 CD20 (+)。因骨髓一侧阳性, 计划待缓解后行自体干细胞移植。4 月 14 日开始行 ICE 方案 (异环磷酰胺+卡铂+依托泊苷) 化疗联合格菲妥单抗靶向治疗。鉴于格菲妥单抗用于儿童属于超说明书用药, 给药前已告知患儿及监护人该药可能引发的不良反应, 取得了监护人的知情同意, 并在本院医务科进行了超说明书用药备案。

4 月 16 日排除禁忌后给予奥妥珠单抗注射液 1 000 mg, 溶于 0.9% 氯化钠注射液 1 000 mL, iv, qd, 预防格菲妥单抗所致细胞因子释放综合征 (cytokine release syndrome, CRS)。4 月 18 日, 给予异环磷酰胺 4.26 g、卡铂 900 mg 和依托泊苷 142 mg 化疗。4 月 21 日起, 给予粒细胞巨噬细胞刺激因子 (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF) 300 μg, ih, qd, 对粒细胞减少进行一级预防。4 月 23 日排除禁忌后, 给予格菲妥单抗注射液 (罗氏制药有限公司, 批

号: N4013B01) 2.5 mg, 溶于 0.9% 氯化钠注射液 8 mL, 微泵输注, 初始速度 $2 \text{ mL} \cdot \text{h}^{-1}$, 半小时后上调速度至 $4 \text{ mL} \cdot \text{h}^{-1}$, 最大速度 $6 \text{ mL} \cdot \text{h}^{-1}$ 。为预防格非妥单抗所致 CRS, 输注前 1 h 给予地塞米松磷酸钠注射液 5 mg + 0.9% 氯化钠注射液 50 mL, iv, qd; 输注前 30 min, 给予 2% 布洛芬混悬液 200 mg, po, qd, 氯雷他定片 5 mg, po, qd。4 月 24 日患儿反复高热, $T_{\text{max}} 40 \text{ }^{\circ}\text{C}$, BP 90/42 mmHg, C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) $136.8 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$, 降钙素原 (procalcitonin, PCT) $12.37 \text{ ng} \cdot \text{L}^{-1}$, 白细胞介素 -6 (interleukin-6, IL-6) $2159.01 \text{ pg} \cdot \text{mL}^{-1}$, $\text{N} 0.49 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$ 。立即予 2% 布洛芬混悬液 200 mg, po, 双氯芬酸钾栓 25 mg 纳肛, 必要时物理退热处理; 同时予 10% 氯化钠注射液 25 mL + 5% 葡萄糖注射液 500 mL 补液, 人血白蛋白注射液 50 mL 扩容; 托珠单抗 400 mg 抗 IL-6, 美罗培南 1 000 mg, ivd, q8h 抗感染。治疗后患儿血压恢复正常, 4 月 25 日患儿未再发热, IL-6 降至 $877.83 \text{ pg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。4 月 27 日患儿 $\text{Plt} 20 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$, 予输注血小板对症治疗。4 月 29 日患儿 $\text{N} 0.03 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$, 体温平稳无发热 5 d, 停用美罗培南, 改用左氧氟沙星片 480 mg, po, qd 预防感染。

4 月 30 日排除禁忌后进行第二次格非妥单抗输注, 给予格非妥单抗注射液 10 mg 溶于 0.9% 氯化钠注射液 40 mL, 微泵输注。5 月 4 日 16: 00 患儿出现抽搐, 血压 155/102 mmHg, 血氧饱和度 98%, 心率 133 次/分, 体温正常。立即予地西洋 10 mg 缓慢推注, 地塞米松磷酸钠注射液 5 mg, iv, 硝苯地平片 10 mg, po, 同时予鼻导管吸氧, 随后患儿症状缓解, 意识清楚, 血压、心率逐渐恢复正常。5 月 6 日患儿无不适, 体征平稳, 按计划出院, 出院带药: 复方磺胺甲恶唑片 720 mg, po, bid。

2 讨论

本病例 R/R BL 儿童患者接受格非妥单抗治疗过程中, 出现了 CRS、免疫效应细胞相关神经毒性综合征 (immune effector cell associated neurotoxicity syndrome, ICANS)、感染和中性粒细胞减少等多种不良反应。依据药品说明书及相关文献资料, 临床药师的药学监护重点在于格非妥单抗使用过程中相关不良反应的预防、

早期识别与综合管理。

2.1 免疫治疗药物监护及剂量换算

患儿确诊为 BL, 经多疗程治疗达部分缓解, 结束治疗后又复发, 属于复发/难治类型, 免疫组化结果提示 CD20 阳性, 可尝试用 CD20 和 CD3 双特异性单克隆抗体格非妥单抗治疗。该患儿年龄 9 岁 3 个月, 体重 57.35 kg, 属于超重儿童^[10], 矫正后体重为 47.66 kg。美国儿科药理学倡导组建议, 对体重 $\geq 40 \text{ kg}$ 的超重/肥胖儿童, 使用基于体重的剂量, 最大不超过成人推荐剂量^[11], 同时美国临床肿瘤学会指南^[12]建议无论肥胖与否, 美国食品药品监督管理局批准的靶向治疗药物适用于所有癌症患者采用合适剂量全身治疗。因此, 奥妥珠单抗和格非妥单抗可按说明书推荐的给药剂量进行治疗。参照说明书奥妥珠单抗推荐剂量为 1 000 mg, 格非妥单抗在第一周期第 1 次和第 2 次使用时需递增输注, 推荐剂量分别为 2.5 mg 和 10 mg。该例患儿奥妥珠单抗与格非妥单抗第 1 次和第 2 次的用量合理。

2.2 预防 CRS 治疗监护

根据格非妥单抗说明书要求, 为了降低 CRS 风险, 必须在首次输注格非妥单抗前 7 d 接受奥妥珠单抗单剂给药预处理, 以消耗外周血和淋巴组织中的 B 细胞, 减少外周血 T 细胞激活和细胞因子释放, 增加格非妥单抗给药的安全性^[13]。并要求格非妥单抗给药为第 1 周期阶梯剂量递增给药方案, 第 2~12 周期给予全量, 如果停药间隔超过 6 周, 则重新以奥妥珠单抗进行预处理, 重新进行阶梯剂量递增给药。同时要求所有患者在第 1 周期输注格非妥单抗前 1 h 输注糖皮质激素, 前 30 min 口服解热镇痛药和抗组胺药。临床药师结合医院实际情况建议使用地塞米松注射液、布洛芬混悬液、氯雷他定片、预防 CRS, 医师采纳该建议。

2.3 药品不良反应监护

在患儿用药过程中, 临床药师全程密切关注从开具医嘱到执行完毕期间可能出现的所有不良反应, 并监测用药后各项指标变化。

4 月 24 日, 第 1 次输注格非妥单抗后第 1 天, 患儿出现高热、低血压和细胞因子升高, 怀疑为格非妥单抗所致不良反应, 依据美国移植与细胞治疗学会共识分级标准^[14]评估为 CRS

2级不良反应。根据相关共识^[15]，在给予退热、补液、维持血压等对症治疗同时，应选择使用1种细胞因子抗体，推荐使用IL-6受体拮抗剂托珠单抗。根据说明书，发生CRS 2级反应后，应在下次输注前确保症状缓解超过72 h，并考虑减慢输注速度、加强监测；若出现CRS 3级反应复发或4级反应，则需永久停药。本例患儿经对症处理及托珠单抗治疗后症状缓解，继续完成格非妥单抗治疗。其CRS发生时与NP30179研究^[16]中64.3%的患者出现CRS且多发生于首次给药的特征相符。相关研究^[17]表明IL-6在CRS级联反应的早期启动中起关键作用，抗托珠单抗通过靶向IL-6受体已成为CRS主要治疗药物，该药已在临床试验和真实世界中证明具有较好的临床疗效，可使大多数患者的CRS症状得到有效缓解^[18-19]。鉴于CRS为格非妥单抗常见不良反应，对CRS的管理是安全有效使用该药的关键所在。因此在第1周期和第2周期格非妥单抗输注前，医疗机构必须保证至少储备1剂托珠单抗，并确保8 h内可获取后续剂量。针对该例患儿反复高热，为规避布洛芬过量导致肝损伤风险，结合医院实际情况，临床药师建议必要时可予双氯芬酸钾栓25 mg纳肛退热，医师采纳。此外该患儿CRP、PCT等炎症指标升高，且处于中性粒细胞缺乏状态，不排除粒缺伴发热引发感染。根据相关指南^[20-22]，该患儿正在接受靶向药物格非妥单抗治疗，且血流动力学不稳定，同时存在既往反复住院，危险分层和耐药风险评估均属于高危，可采用降阶梯策略，经验性选择碳青霉烯类抗菌药物单药治疗^[23]，结合医院实际情况，临床药师建议予美罗培南抗感染，医师采纳。4月29日停用美罗培南，患儿未发热但仍处于严重粒缺状态。根据《儿童癌症与造血干细胞移植抗菌药物预防使用指南》^[24]建议，首选左氧氟沙星预防感染。虽然该药用于18岁以下儿童为超说明书用药，但研究^[25-27]显示其可显著降低菌血症风险且安全性良好。左氧氟沙星说明书中无儿童的用法用量，根据《氟喹诺酮类抗菌药物在儿童应用中的专家共识》^[28]，5岁以上儿童使用左氧氟沙星的剂量推荐 $10\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ，qd，该患儿用药合理。

5月4日，第2次输注格非妥单抗后第4天，

患儿出现抽搐、心率加快和血压升高，经相应检查并请神经内科会诊排除其他神经系统疾病，考虑为格非妥单抗引起的ICANS。依据通用不良事件术语标准（Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE）^[29]评估为ICANS 3级。相关共识^[30]推荐的处理方法包括吸氧、补液、防止误吸等支持治疗，抗IL-6和糖皮质激素治疗，镇静、抗癫痫和降颅内压等对症治疗，若未合并CRS不推荐使用托珠单抗治疗。药品说明书建议，如发生ICANS 3级要暂停治疗直至神经毒性症状改善至1级或基线水平至少7 d，对于持续时间超过7 d的3级神经系统事件，考虑永久终止治疗。该例患儿经糖皮质激素、抗癫痫、降压、吸氧等对症治疗后症状缓解，意识清楚，之后未再出现抽搐，后续可继续格非妥单抗治疗。患儿出现惊厥性癫痫持续状态，共识推荐初始治疗首选静脉给予地西泮10 mg，10~20 min内可酌情重复1次，或肌注10 mg咪达唑仑。结合医院实际情况，临床药师建议使用地西泮进行治疗，医师采纳。该患儿发生ICANS时未合并CRS，不推荐使用托珠单抗，因有研究^[31-32]表明，托珠单抗可能导致脑脊液中IL-6浓度升高，可能加重ICANS。

综上所述，儿童患者使用格非妥单抗时，临床医疗团队应充分了解使用过程中的潜在风险，重点防范CRS与ICANS等特有不良反应。临床药师应全程监测药物疗效及不良反应，根据不良反应严重程度，协助医师制定和调整药物治疗方案，包括预防过敏、中性粒细胞下降、发热和感染，治疗发热、抽搐以及血流动力学的改变等，实现治疗安全性与有效性的双重优化。本案例以专家共识、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，也为将来类似病例的药物治疗提供参考。

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 Sommelet D, Lacour B, Clavel J. Epidémiologie des cancers de l'enfant[J]. Bull Acad Natl Med, 2003, 187(4): 711-741. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14556478/>.

- 2 Roschewski M, Staudt LM, Wilson WH. Burkitt's lymphoma[J]. *N Engl J Med*, 2022, 387(12): 1111–1122. DOI: [10.1056/NEJMra2025746](https://doi.org/10.1056/NEJMra2025746).
- 3 Cairo M, Auperin A, Perkins SL, et al. Overall survival of children and adolescents with mature B cell non-Hodgkin lymphoma who had refractory or relapsed disease during or after treatment with FAB/LMB 96: a report from the FAB/LMB 96 study group[J]. *Br J Haematol*, 2018, 182(6): 859–869. DOI: [10.1111/bjh.15491](https://doi.org/10.1111/bjh.15491).
- 4 Short NJ, Kantarjian HM, Ko H, et al. Outcomes of adults with relapsed or refractory Burkitt and high-grade B-cell leukemia/lymphoma[J]. *Am J Hematol*, 2017, 92(6): E114–E117. DOI: [10.1002/ajh.24720](https://doi.org/10.1002/ajh.24720).
- 5 Pinto E, Lione L, Compagnone M, et al. From ex vivo to in vivo chimeric antigen T cells manufacturing: new horizons for CAR T-cell based therapy[J]. *J Transl Med*, 2025, 23(1): 10. DOI: [10.1186/s12967-024-06052-3](https://doi.org/10.1186/s12967-024-06052-3).
- 6 Samples L, Sadrzadeh H, Frigault MJ, et al. Outcomes among adult recipients of CAR T-cell therapy for Burkitt lymphoma[J]. *Blood*, 2025, 145(23): 2762–2767. DOI: [10.1182/blood.2024026831](https://doi.org/10.1182/blood.2024026831).
- 7 Burkhardt B, Rossato G, Dixon M, et al. A phase I/II trial to evaluate the safety, pharmacokinetics, and efficacy of glofitamab as monotherapy and in combination with R-ICE chemioimmunotherapy in children and young adults with relapsed/refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma (iMATRIX-GLO)[J]. *Blood*, 2023, 142(S1): 3096–3096. <https://doi.org/10.1182/blood-2023-174929>.
- 8 Colin MV, Vinti L, Simon SRA, et al. Glofitamab plus R-ICE or as monotherapy in children and adolescents with relapsed/refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma: updated analysis from the iMATRIX-GLO study[J]. *Hematologic Oncol*, 2025, 43(S3): e33_70093–e33_70093. https://doi.org/10.1002/hon.70093_33.
- 9 Rosolen A, Perkins SL, Pinkerton CR, et al. Revised international pediatric non-Hodgkin lymphoma staging system[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(18): 2112–2118. DOI: [10.1200/JCO.2014.59.7203](https://doi.org/10.1200/JCO.2014.59.7203).
- 10 国家卫生健康委员会委员会. 学龄儿童青少年超重与肥胖筛查: WS/T 586–2018[S]. 2018.
- 11 Matson KL, Horton ER, Capino AC, et al. Medication dosage in overweight and obese children[J]. *J Pediatr Pharmacol Ther*, 2017, 22(1): 81–83. DOI: [10.5863/1551-6776-22.1.81](https://doi.org/10.5863/1551-6776-22.1.81).
- 12 Griggs JJ, Bohlke K, Balaban EP, et al. Appropriate systemic therapy dosing for obese adult patients with cancer: ASCO guideline update[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(18): 2037–2048. DOI: [10.1200/JCO.21.00471](https://doi.org/10.1200/JCO.21.00471).
- 13 Bacac M, Colombetti S, Herter S, et al. CD20-TCB with obinutuzumab pretreatment as next-generation treatment of hematologic malignancies[J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(19): 4785–4797. DOI: [10.1158/1078-0432.CCR-18-0455](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-0455).
- 14 Lee DW, Santomasso BD, Locke FL, 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](https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2018.12.758).
- 15 中国研究型医院学会生物治疗学专委会. CAR T 细胞治疗 NHL 毒副作用临床管理专家共识 [J]. *转化医学杂志*, 2021, 10(1): 1–11. [Specialty Committee of Biotherapy, the Chinese Research Hospital Association. Experts consensus on clinical management of toxicity associated with CAR T cell therapy in non-Hodgkin's lymphoma(NHL)[J]. *Translational Medicine Journal*, 2021, 10(1): 1–11.] DOI: [10.3969/j.issn.2095-3097.2021.01.001](https://doi.org/10.3969/j.issn.2095-3097.2021.01.001).
- 16 Phillips TJ, Carlo-Stella C, Morschhauser F, et al. Glofitamab in relapsed/refractory mantle cell lymphoma: results from a phase I/II study[J]. *J Clin Oncol*, 2025, 43(3): 318–328. DOI: [10.1200/JCO.23.02470](https://doi.org/10.1200/JCO.23.02470).
- 17 Norelli M, Camisa B, Barbiera G, et al. Monocyte-derived IL-1 and IL-6 are differentially required for cytokine-release syndrome and neurotoxicity due to CAR T cells[J]. *Nat Med*, 2018, 24(6): 739–748. DOI: [10.1038/s41591-018-0036-4](https://doi.org/10.1038/s41591-018-0036-4).
- 18 Grupp SA, Kalos M, Barrett D, et al. Chimeric antigen receptor-modified T cells for acute lymphoid leukemia[J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(16): 1509–1518. DOI: [10.1056/NEJMoa1215134](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1215134).
- 19 Park JH, 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](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1709919).
- 20 Averbuch D, Orasch C, Cordonnier C, et al. European guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in the era of growing resistance: summary of the 2011 4th European Conference on Infections in Leukemia[J]. *Haematologica*, 2013, 98(12): 1826–1835. DOI: [10.3324/haematol.2013.091025](https://doi.org/10.3324/haematol.2013.091025).
- 21 Averbuch D, Cordonnier C, Livermore DM, et al. Targeted therapy against multi-resistant bacteria in leukemic and hematopoietic stem cell transplant recipients: guidelines of the 4th European Conference on Infections in Leukemia (ECIL-4, 2011)[J]. *Haematologica*, 2013, 98(12): 1836–1847. DOI: [10.3324/haematol.2013.091330](https://doi.org/10.3324/haematol.2013.091330).
- 22 Maschmeyer G, De Greef J, Mellinghoff SC, et al. Infections associated with immunotherapeutic and molecular targeted agents in hematology and oncology. A position paper by the European Conference on Infections in Leukemia (ECIL)[J]. *Leukemia*, 2019, 33(4): 844–862. DOI: [10.1038/s41375-019-0388-x](https://doi.org/10.1038/s41375-019-0388-x).
- 23 中华医学会血液学分会, 中国医师协会血液科医师分会. 中国中性粒细胞缺乏伴发热患者抗菌药物临床应用指南(2020年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2020, 41(12): 969–978. [Chinese Society of Hematology, Chinese Medical Association, Chinese Medical Doctor Association, Hematology Branch. Chinese guidelines for the clinical application of antibacterial drugs for agranulocytosis with fever (2020)[J]. *Chinese Journal of Hematology*, 2020, 41(12): 969–978.] DOI: [10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.12.001](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.12.001).
- 24 Lehrnbecher T, Fisher BT, Phillips B, et al. Guideline for antibacterial prophylaxis administration in pediatric cancer and hematopoietic stem cell transplantation[J]. *Clin Infect Dis*, 2020, 71(1): 226–236. DOI: [10.1093/cid/ciz1082](https://doi.org/10.1093/cid/ciz1082).
- 25 John SB, Ralph EK, Dainius AB, et al. Assessment of musculoskeletal toxicity 5 years after therapy with levofloxacin[J].

- Pediatrics, 2014, 134(1): e146–e153. DOI: [10.1542/peds.2013-3636](https://doi.org/10.1542/peds.2013-3636).
- 26 Anthony JG, Heather RD, Heather F, et al. Clinical and cardiac safety of long-term levofloxacin in children treated for multidrug-resistant tuberculosis[J]. Clin Infect Dis, 2018, 67(11): 1777–1780. DOI: [10.1093/cid/ciy416](https://doi.org/10.1093/cid/ciy416).
- 27 刘小会, 毕晶, 张亚芳, 等. 左氧氟沙星在儿科临床中的应用[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2023, 38(10): 764–767. [Liu XH, Bi J, Zhang YF, et al. Application status and safety of levofloxacin in pediatric clinical practice[J]. Chinese Journal of Applied Clinical Pediatrics, 2023, 38(10): 764–767.] DOI: [10.3760/cma.j.cn101070-20230627-00527](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn101070-20230627-00527).
- 28 伍俊妍, 孙树梅. 氟喹诺酮类抗菌药物在儿童应用中的专家共识[J]. 今日药学, 2018, 28(1): 1–10. DOI: [10.12048/j.issn.1674-229X.2018.01.001](https://doi.org/10.12048/j.issn.1674-229X.2018.01.001).
- 29 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/ctc.
- 30 中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组, 中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会造血干细胞移植与细胞免疫治疗学组. 嵌合抗原受体T细胞治疗相关神经系统毒副反应管理中国专家共识(2022年版)[J]. 中华血液学杂志, 2022, 43(2): 96–101. [Leukemia & Lymphoma Group, Chinese Society of Hematology, Chinese Medical Association Group of Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapy, Hematological Oncology Committee of China Anti-Cancer Association. Consensus of Chinese experts on the clinical management of chimeric antigen receptor T-cell-associated neurotoxicity (2022)[J]. Chinese Journal of Hematology, 2022, 43(2): 96–101.] DOI: [10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2022.02.002](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2022.02.002).
- 31 Brudno JN, Kochenderfer JN. Recent advances in CAR T-cell toxicity: mechanisms, manifestations and management[J]. Blood Rev, 2019, 34: 45–55. DOI: [10.1016/j.blre.2018.11.002](https://doi.org/10.1016/j.blre.2018.11.002).
- 32 Lee DW, Gardner R, Porter DL, et al. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome[J]. Blood, 2014, 124(2): 188–195. DOI: [10.1182/blood-2014-05-552729](https://doi.org/10.1182/blood-2014-05-552729).

收稿日期: 2025年06月12日 修回日期: 2025年11月07日
本文编辑: 沈静怡 周璐敏