

· 专题 · 儿童靶向治疗 ·

儿童输注 GD2 单克隆抗体 Naxitamab 期间的镇痛方案初探



全文二维码

李艳¹ 张从志¹ 尹顺花¹ 冯宇萌¹ 董琦² 顾硕³ 庄培均⁴

¹ 海南省妇女儿童医学中心麻醉科,海口 570206; ² 海南省妇女儿童医学中心普通外科,海口 570206; ³ 海南医学院第一附属医院神经外科,海口 570102; ⁴ 复旦大学附属儿科医院麻醉科,上海,201102

通信作者:李艳,Email:xh52ly@126.com

【摘要】 目的 初步探讨儿童输注 GD2 单克隆抗体 Naxitamab 期间的镇痛方案。 **方法** 本研究为回顾性研究,选择海南省妇女儿童医学中心博鳌分院 2021 年 8 月至 2023 年 2 月期间 32 例难治性神经母细胞瘤患儿进行的 167 次 Naxitamab 输注疗程为研究对象,总结输注 Naxitamab 引起的疼痛发生特点、部位、持续时间及不良反应。为了缓解输注期间出现的疼痛,采用以口服加巴喷丁作为基础镇痛、复合静脉应用强效镇痛药来控制爆发性疼痛的方案。根据所应用强效镇痛药种类的不同,分为芬太尼组、艾斯氯胺酮组、氢吗啡酮联合艾斯氯胺酮组共 3 组,整个输注过程将患儿的疼痛控制在 FLACC 评分 ≤ 4 分。 **结果** 芬太尼组、艾斯氯胺酮组、氢吗啡酮联合艾斯氯胺酮组三组患儿在每次输注期间发生疼痛 (FLACC 评分 > 4 分) 的次数分别是 (3.17 ± 1.23) 次、 (2.98 ± 2.18) 次、 (3.07 ± 2.02) 次,差异无统计学意义 ($F = 0.413, P > 0.05$); 三组输注完成所用时长分别是 (63.4 ± 32.6) min、 (59.7 ± 45.6) min、 (64.6 ± 48.9) min,差异无统计学意义 ($F = 0.811, P > 0.05$); 氢吗啡酮联合艾斯氯胺酮组所需艾斯氯胺酮剂量为 (1.22 ± 2.68) mg/kg,显著低于艾斯氯胺酮组所需艾斯氯胺酮剂量 (2.64 ± 2.36) mg/kg ($P < 0.05$); 三组主要不良反应:低血氧饱和度发生例次分别为 28、33、26 次,差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.462, P > 0.05$); 低平均动脉压发生例次分别为 36、39、23 次,差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.689, P > 0.05$)。 **结论** 以口服加巴喷丁为基础镇痛,静脉应用起效迅速的芬太尼或艾斯氯胺酮来抑制 Naxitamab 输注引起的爆发性疼痛安全、有效;选择镇痛时效较长的氢吗啡酮联合艾斯氯胺酮同样能达到抑制疼痛的效果。

【关键词】 抗体, 单克隆; 镇痛; 分子靶向治疗; 外科手术; 儿童**基金项目:** 海南省临床医学中心建设项目资助 (琼卫医函 [2021] 75 号)

DOI:10.3760/cma.j.cn101785-202303043-006

Preliminary study of analgesic during infusion of GD2 monoclonal antibody naxitamab in children

Li Yan¹, Zhang Congzhi¹, Yin Shunhua¹, Feng Yumeng¹, Dong Qi², Gu Shuo³, Zhuang Peijun⁴

¹ Department of Anesthesiology, Hainan Women & Children's Medical Center, Haikou 570206, China; ² Department of General Surgery, Hainan Women & Children's Medical Center, Haikou 570206, China; ³ Department of Neurosurgery, First Affiliated Hospital, Hainan Medical College, Haikou 570102, China; ⁴ Department of Anesthesiology, Affiliated Children's Hospital of Fudan University, Shanghai 201102, China

Corresponding author: Li Yan, Email: xh52ly@126.

【Abstract】 Objective To explore the analgesic regimen of children during an infusion of GD2 monoclonal antibody naxitamab. **Methods** For this retrospective study, 167 naxitamab infusions were administered in 32 children with refractory neuroblastoma from August 2021 to February 2023 at Bo'ao Branch of Hainan Women & Children's Medical Center. summarized the characteristics, location, duration and adverse reactions of pain caused by infusion. For relieving pain during infusion, a protocol with oral gabapentin as base analgesic was formulated with an intravenous infusion of potent compound analgesics. According to the uses of different analgesics, they were divided into three groups of fentanyl, esketamine and hydromorphone plus esketamine. The overall target was pain relief as judged by FLACC (Face, Legs, Activity, Cry, Consolability) ≤ 4 points.

Results The number of occurrence of pain (FLACC score ≥ 4) during a single infusion in three groups was (3.17 ± 1.23), (2.98 ± 2.18) and (3.07 ± 2.02) respectively. No statistically significant differences existed among three groups ($F=0.413, P>0.05$). The average time of a single infusion in three groups was (63.4 ± 32.6), (59.7 ± 45.6) and (64.6 ± 48.9) min. No statistically significant differences existed among three groups ($F=0.811, P>0.05$). However, in the hydromorphone combined esketamine group, the dose of esketamine of mg/kg was significantly less than the dose in A group [(1.22 ± 2.68) vs. $(2.64 \pm 2.36), P<0.05$]. No significant difference existed in the incidence of major adverse reactions among three groups, such as low oxygen saturation [$(28/51), (33/62)$ & $(26/45), \chi^2=0.462, P>0.05$]. The number of cases of low mean arterial pressure was [$(36/51), (39/62)$ & $(23/45)$ ($\chi^2=0.689, P>0.05$)]. **Conclusion** Oral gabapentin as a basic analgesic plus an intravenous infusion of fentanyl or esketamine are both safe and effective for pain bouts due to an infusion of naxitamab. And a combination of hydromorphone and esketamine can also achieve excellent analgesia.

【Key words】 Antibodies, Monoclonal; Analgesia; Molecular Targeted Therapy; Surgical Procedures, Operative; Child

Fund program: Construction Project of Hainan Provincial Clinical Medical Center (QWYH-2021-75)

DOI:10.3760/cma.j.cn101785-202303043-006

Naxitamab 是一种靶向神经节苷脂 (ganglioside D2, GD2) 的人源化单克隆抗体, 通过与肿瘤细胞表面的 GD2 抗原结合, 引发抗体介导的细胞毒性反应并激活免疫系统中的补体系统, 从而达到杀死肿瘤细胞的目的。神经母细胞瘤、小细胞肺癌和黑色素瘤等肿瘤细胞表面富含 GD2 抗原, 因此 Naxitamab 可作为上述肿瘤的靶向治疗药物^[1]。第一代抗 GD2 抗体 3F8 是鼠源性的, 有可能诱导产生人抗小鼠抗体, 为了减少抗体反应, 改进版的人鼠嵌合抗体 ch14.18 被批准用于临床^[2]。经生物工程、工艺进一步改进后, 研究人员将小鼠免疫球蛋白的互补段并入人免疫球蛋白结构, 获得了人源化的 GD2 抗体 Naxitamab 并投入临床应用^[3]。海南省妇女儿童医学中心博鳌分院联合应用 Naxitamab 与粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子 (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF) 对既往治疗表现出部分缓解、轻微缓解或病情稳定的复发或难治性高危神经母细胞瘤患儿进行静脉输注治疗, 疗效较为肯定, 但其治疗期间的不良反应 (如疼痛、低血压、气道痉挛、皮疹、水肿、瘙痒等, 尤其是输注引起的特殊爆发性疼痛) 已成为决定治疗能否顺利完成的关键因素。此外, 由于不同患儿的合作程度不同, 常需要保持适宜的镇静程度才能保证治疗顺利完成。本研究通过对比神经母细胞瘤患儿 Naxitamab 输注期间应用不同镇痛方案所产生的效果和不良反应, 旨在为 Naxitamab 输注期间产生的爆发性疼痛提供可靠、安全的镇痛策略。

资料与方法

一、研究对象

本研究为回顾性研究 (但部分借助了前瞻性研究的设计方案), 研究对象为海南省妇女儿童医学中心博鳌分院在 2021 年 8 月至 2023 年 2 月期间对 32 例难治性神经母细胞瘤患儿所进行的 167 次 Naxitamab 输注疗程。纳入标准: ①对既往治疗表现出部分缓解、轻微缓解或疾病稳定的复发性神经母细胞瘤; ②难治性骨或骨髓高危神经母细胞瘤; ③年龄 ≥ 1 岁; ④完成至少 5 个连续疗程。排除标准: ①存在可评估的骨和骨髓外的肿瘤病灶; ②疾病处于进展期; ③存在威胁生命的活动性感染; ④已知对 Naxitamab 过敏或既往 GD2 抗体治疗过程中出现不良事件 (common terminology criteria for adverse events, CTCAE) 4 级过敏反应; ⑤存在 CTCAE >2 级的主要器官功能障碍 (除听力受损以及血常规、肝功能、肾功能异常外); ⑥若输注过程中出现 CTCAE 4 级需要进行气管插管的病例则立即转为全身麻醉抢救, 不纳入本研究; ⑦个别病例在后期输注疗程中未出现 FLACC 评分 ≥ 4 分的疼痛, 故未给予镇痛剂, 也予以剔除。按上述纳排标准, 9 次 Naxitamab 输注疗程被剔除, 最终纳入 158 次 Naxitamab 输注疗程。根据输注期间静脉应用镇痛药物种类的不同分为 3 组: 芬太尼组 51 次、艾斯氯胺酮组 62 次、氢吗啡酮联合艾斯氯胺酮组 45 次。本研究已经经过海南省妇女儿童医学中心伦理委员会审

查(HNWCMC 伦审 2021 年第[84]号),所有患儿在接受治疗前均由其监护人签署知情同意书。

二、研究方法

(一)镇静方案

纳入研究的患儿均应用咪达唑仑镇静,先于诊室门口给予负荷剂量 0.15 mg/kg 静注,然后以 0.1 ~ 0.2 mg · kg⁻¹ · h⁻¹持续静脉泵注维持。输注全程中维持 Ramsay 评分在 2 ~ 3 分。

(二)镇痛方案

1 个疗程为期 12 天,每个月完成 1 个疗程,连续治疗 5 个月以上。每个疗程从第 3 天开始,每天使用 GM-CSF 直到疗程第 12 天;疗程第 4 天开始每天口服加巴喷丁 10 mg/kg,每日两次,持续至疗程第 12 天作为基础镇痛;每个疗程的第 8、10、12 天分别输注 Naxitamab 1 次,在每次输注期间根据分组采用三种不同的镇痛药物治疗突然出现的爆发性疼痛。

(三)分组设计

采用研究对象不知情的单盲设计原则,根据所用镇痛药物的不同分成 3 组:①芬太尼组(F 组):当 FLACC 评分 ≥ 4 分则单次静脉滴注芬太尼 1 ~ 1.5 μg/kg,观察 5 min,如疼痛不缓解再追加 1 μg/kg,直到 FLACC 评分 ≤ 4 分,全程按需使用。②艾斯氯胺酮组(A 组):当 FLACC 评分 ≥ 4 分则单次静脉滴注艾斯氯胺酮 0.5 mg/kg,观察 5 min,疼痛不缓解则再追加 0.25 mg/kg,直到 FLACC 评分 ≤ 4 分,全程按需使用。③氢吗啡酮联合艾斯氯胺酮组(H 组):输注开始前 15 min 单次静脉滴注氢吗啡酮 10 μg/kg,当输注期间出现 FLACC 评分 ≥ 4 分,静脉滴注 0.25 mg/kg 的艾斯氯胺酮控制疼痛,观察 5 min,疼痛不缓解则再追加 0.25 mg/kg,直到 FLACC 评分 ≤ 4 分。

(四)观察指标

1. 镇静评估 采用 Ramsay 镇静评分量表,患儿在药物镇静过程中 Ramsay 评分波动控制在 2 ~ 3 分,记录三组单次输注所需镇静药物咪达唑仑的总剂量和苏醒时间。

2. 镇痛评估 采用 FLACC 疼痛评分法评估疼痛程度,得分区间 0 ~ 10 分,得分越高代表不适和疼痛越明显。记录输注过程中各组单次输注期间出现爆发性疼痛(FLACC 评分 ≥ 4)的次数、单次输注所用时长(min)、单次输注镇痛药总量;以及发生血氧饱和度(pulse oxygen saturation, SpO₂) < 94%,平均动脉压(mean arterial pressure, MAP)下降 > 基础值 30%,出现喉鸣音和(或)三凹征、皮疹、水肿、呕吐、发热等不良反应的次数。

三、统计学处理

采用 SPSS 26.0 进行统计学分析。服从正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,三组间比较采用单因素方差分析,整体差异有统计学意义的基础上组间两两比较采用 LSD-*t* 检验;不服从正态分布的计量资料以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示,三组间比较采用秩和检验;计数资料以频数、构成比表示,三组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确概率法,整体差异有统计学意义的基础上组间两两比较采用 χ^2 分割法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

芬太尼组、艾斯氯胺酮组、氢吗啡酮联合艾斯氯胺酮组三组患儿的年龄分别为 4.57(2.37, 5.64)岁、4.84(2.72, 5.86)岁、4.84(2.59, 5.58)岁,差异无统计学意义($H = 1.453, P > 0.05$);三组患儿的体重分别为(16.1 ± 6.2)kg、(16.7 ± 5.5)kg、(16.2 ± 7.6)kg,差异无统计学意义($F = 0.845, P > 0.05$)。2 例在第 4 次输注疗程中因严重低氧血症合并低血压,行气管插管有创呼吸支持,最长呼吸机支持时间达 315 min;2 例在输注结束后 8 h 内转出监护室。输注期间疼痛的发生率为 94.6%(158/167),仅 1 例在第 3 ~ 5 个疗程的 5 次 Naxitamab 输注过程中未出现明显的疼痛,完全不需要静脉注射镇痛药和镇静剂,只需口服加巴喷丁就可达到镇痛效果,且全程保持清醒合作。首次爆发性疼痛多出现在药物输注总量达到 15 ~ 20 mL 时,按 50 mL/h 的泵注速度为输注开始后 15 ~ 35 min,发生率为 93%(147/158)。完成 Naxitamab 输注后,疼痛是否持续以及持续时间长短因每次输注而异。纳入本研究的 Naxitamab 输注疗程中,观察到的疼痛持续时间最长不超过输注结束后 3 h。

一、三组镇静药物总量与苏醒时间比较

将三组患儿镇静控制在 Ramsay 评分 2 ~ 3 分时,完成单次输注 Naxitamab 所需咪达唑仑的总剂量分别为:F 组(0.31 ± 0.05)mg/kg、A 组(0.32 ± 0.07)mg/kg、H 组(0.29 ± 0.09)mg/kg,差异无统计学意义($P > 0.05$);从停止使用镇静药物到意识完全恢复可正确对答的苏醒时间为 F 组(23.4 ± 8.3)min、A 组(25.7 ± 9.2)min、H 组(24.6 ± 8.5)min,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

二、三组不同镇痛方案疗效比较

输注期间疼痛(FLACC 评分 > 4 分)发生次数

表 1 三组难治性神经母细胞瘤患儿在单次输注中镇静药物总用量和苏醒时间的比较($\bar{x} \pm s$)Table 1 Comparing total sedative dose and recovery time in a single infusion among three groups($\bar{x} \pm s$)

分组	咪达唑仑 (mg/kg)	苏醒时间 (min)
F 组 (n=51)	0.31 ± 0.05	23.4 ± 8.3
A 组 (n=62)	0.32 ± 0.07	25.7 ± 9.2
H 组 (n=45)	0.29 ± 0.09	24.6 ± 8.5
F 值	0.214	0.796
P 值	0.583	0.455

注 F 组:芬太尼组; A 组:艾斯氯胺酮组; H 组:氢吗啡酮联合艾斯氯胺酮组; n 代表输注次数

分别为: F 组 (3.17 ± 1.23) 次、A 组 (2.98 ± 2.18) 次、H 组 (2.98 ± 2.18) 次, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。输注所用平均时长分别为: F 组 (63.4 ± 32.6) min、A 组 (59.7 ± 45.6) min、H 组 (64.6 ± 48.9) min, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2。

F 组完成单次输注所需芬太尼总剂量为 (3.81 ± 2.75) $\mu\text{g/kg}$, A 组完成单次输注所需艾斯氯胺酮总剂量为 (2.64 ± 2.36) mg/kg; H 组在联合应用氢吗啡酮 10 $\mu\text{g/kg}$ 时, 完成单次输注所需艾斯氯胺酮总剂量为 (1.22 ± 2.68) mg/kg, 与 A 组比较剂量显著减少 ($P = 0.033$)。

表 2 三组难治性神经母细胞瘤患儿在接受 Naxitamab 输注治疗中的疼痛程度和输注时长比较($\bar{x} \pm s$)Table 2 Comparing pain degree and single infusion time among three groups($\bar{x} \pm s$)

分组	单次输注期间出现 FLACC 评分 > 4 分的次数 (次)	单次输注时长 (min)
F 组 (n=51)	3.17 ± 1.23	63.4 ± 32.6
A 组 (n=62)	2.98 ± 2.18	59.7 ± 45.6
H 组 (n=45)	2.98 ± 2.18	64.6 ± 48.9
F 值	0.413	0.811
P 值	0.813	0.667

注 F 组:芬太尼组; A 组:艾斯氯胺酮组; H 组:氢吗啡酮联合艾斯氯胺酮组; n 代表输注次数

三、三组输注期间不良反应比较

在 32 例患儿的 167 次输注中, 87 次输注期间 (87/167, 51.7%) 出现 SpO₂ 下降到 94% 以下, 108

次输注期间 (108/167, 64.6%) 发生平均动脉压下降大于 30%, 出现喉鸣音和 (或) 三凹征阳性 58 次 (58/167, 34.7%), 出现皮疹 132 次 (132/167, 79.0%), 出现呕吐 23 次 (23/167, 13.7%), 出现发热 5 次 (5/167, 2.9%), 但三组之间的各不良反应发生率差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 3。

讨 论

尽管在儿童实体瘤领域, 识别出的肿瘤特异性抗原相对成人较少, 但是研究发现几乎所有的神经母细胞瘤细胞都表达 GD2^[2-3]。近年来, 应用 GD2 的单克隆抗体进行治疗显著改善了神经母细胞瘤的预后, 提高了神经母细胞瘤患儿的存活率^[4-5]。但是在输注 GD2 单克隆抗体的过程中, 经常出现各种难以预料的输注反应, 尤其是难以忍受的爆发性疼痛, 常让治疗速度下降或中断。这种骤然出现且难以预测部位和程度的特殊疼痛的发生机制目前并不明确。抗 GD2 单克隆抗体通过 c1q-抗体相互作用触发补体激活, 导致神经母细胞瘤溶解诱发疼痛, 也可能是由于补体溶解了有 GD2 表达的正常传入神经元所致, 因为在人体正常的外周传入神经中也有部分 GD2 表达。所以, Naxitamab 引起的疼痛属于神经病理性疼痛, 以爆发性疼痛和痛觉过敏为主要特点^[1,6]。

神经病理性疼痛的发病机制较为复杂, 目前研究发现, 解剖结构改变和功能受损、外周神经敏化、中枢神经敏化、下行抑制系统的失能、脊髓胶质细胞的活化、离子通道的改变等多种原因可引起疼痛^[7]。钙通道调节剂加巴喷丁是一线抗神经病理性疼痛的药物, 其机制可能与抑制脊髓神经背角神经元的钙离子通道和拮抗 N-甲基-D-天冬氨酸 (N-methyl-D-aspartic acid, NMDA)-甘氨酸部位而发挥外周与中枢性抗致痛和痛觉过敏的作用有关^[8]。所以, 在使用 GD2 单克隆抗体治疗过程中, 我们常把加巴喷丁作为基础镇痛的药物使用。

表 3 三组难治性神经母细胞瘤患儿在 Naxitamab 输注期间发生下列不良反应的输注次数比较 (次)

Table 3 Frequency of adverse reactions during naxitamab infusion among three groups (n)

组别	SpO ₂ < 94%	MAP 下降 > 基础值 30%	出现喉鸣音和 (或) 三凹征	皮疹水肿	呕吐	发热
A 组 (n=51)	28	36	15	44	7	1
B 组 (n=62)	33	39	20	51	10	3
C 组 (n=45)	26	33	13	37	6	1
χ^2 值	0.462	0.689	2.199	3.067	0.689	2.519
P 值	0.631	0.709	0.333	0.276	0.709	0.224

注 F 组:芬太尼组; A 组:艾斯氯胺酮组; H 组:氢吗啡酮联合艾斯氯胺酮组; SpO₂:血氧饱和度; MAP:平均动脉压; n 代表输注次数

为了迅速控制 Naxitamab 输注期间骤起的急性疼痛,达到不影响抗肿瘤治疗的目的,应首选起效快的强阿片类药物。本研究结果显示,单用芬太尼 $1 \sim 1.5 \mu\text{g}/\text{kg}$ 或 NMDA 拮抗剂艾斯氯胺酮 $0.5 \text{ mg}/\text{kg}$ 静脉注射,再按需滴定式追加能有效控制输注期间骤起的急性疼痛,保证 Naxitamab 正常输注完成。在单克隆抗体输注开始前 15 min ,静脉注射氢吗啡酮 $10 \mu\text{g}/\text{kg}$ 作为背景镇痛,一旦出现疼痛爆发时,只需滴定式静脉追加小剂量艾斯氯胺酮 $0.25 \text{ mg}/\text{kg}$ 来抑制急性疼痛,因为氢吗啡酮的镇痛作用时间可持续 $2 \sim 3 \text{ h}$,单次输注期间很少需要再追加,艾斯氯胺酮静脉注射起效迅速,作用时间 $20 \sim 30 \text{ min}$,联合强镇痛药的方案能很好地控制爆发性疼痛。虽然本研究采用的三种镇痛方案在输注期间的疼痛爆发次数、输注总时长及不良反应发生率差异均没有统计学意义,但氢吗啡酮联合艾斯氯胺酮组中所需艾斯氯胺酮的剂量明显下降,与单用艾斯氯胺酮组比较差异具有统计学意义。

三组采取不同镇痛方案患儿的不良反应发生率差异无统计学意义,发生率从高到低依次为皮疹、水肿、低血压、低血氧、喉鸣音/三凹征、呕吐、发热。这提示镇痛方案的选择与不良反应的发生率没有直接关联,上述不良反应可能与 Naxitamab 药物本身引发的输注反应相关性更高。从临床经验来看,爆发性疼痛往往与上述不良反应中的一种或几种同时出现,故当不良反应首次出现或再次加重时,建议立即进行疼痛评估,若 FLACC 评分 ≥ 4 分则立即给予相应的镇痛药物,根据 3 岁以上患儿的描述和护士床旁观察的体征动作提示,每次输注期间急性疼痛的部位是多变且难以预测的,且与肿瘤浸润破坏部位不一致,表现为腹痛、胸痛、背痛、腰痛、屁股痛、大腿痛、足痛、头痛、脖颈痛,甚至全身痛。

因儿童不成熟的心理特点,在输注期间保持安静、合作的状态也是必要的。临床上常用的镇静药物有咪达唑仑、丙泊酚、右美托咪定、瑞马唑仑等。关于镇静药物的选择,原则上应尽量选择对呼吸、循环系统影响小的药物。右美托咪定存在一定的交感抑制作用,且起效时间和作用时间较长,然而一旦输注期间发生严重过敏反应将会加重循环抑制;丙泊酚对呼吸、循环系统的一过性抑制较强,考虑到其会加重过敏反应,故本研究未选用上述两种药物。本研究选择了苯二氮卓类药物咪达唑仑进行镇静,安全可行;新药瑞马唑仑也许是可以替代咪达唑仑的短效镇静药物,但说明书暂时未批准用

于儿童,且在儿童领域使用经验尚不足。

综上所述,以口服加巴喷丁为基础镇痛,静脉应用起效迅速的芬太尼或艾斯氯胺酮来抑制 Naxitamab 输注引起的爆发性疼痛安全、有效;选择镇痛时效较长的氢吗啡酮联合艾斯氯胺酮同样能达到抑制疼痛的效果。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

作者贡献声明 文献检索李艳,数据收集与分析为李艳、张从志、尹顺花、冯宇萌,研究设计为李艳、董琦、顾硕、庄培均,论文撰写与结果讨论分析为李艳

参 考 文 献

- [1] Ahmed M, Cheung NKV. Engineering anti-GD2 monoclonal antibodies for cancer immunotherapy [J]. FEBS Lett, 2014, 588 (2): 288-297. DOI: 10.1016/j.febslet.2013.11.030.
- [2] Navid F, Sondel PM, Barfield R, et al. Phase I trial of a novel anti-GD2 monoclonal antibody, Hu14.18K322A, designed to decrease toxicity in children with refractory or recurrent neuroblastoma [J]. J Clin Oncol, 2014, 32 (14): 1445-1452. DOI: 10.1200/JCO.2013.50.4423.
- [3] Cheung IY, Kushner BH, Modak S, et al. Phase I trial of anti-GD2 monoclonal antibody hu3F8 plus GM-CSF: impact of body weight, immunogenicity and anti-GD2 response on pharmacokinetics and survival [J]. Oncoimmunology, 2017, 6 (11): e1358331. DOI: 10.1080/2162402X.2017.1358331.
- [4] 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.
- [5] 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.
- [6] Ladenstein R, Pötschger U, Valteau-Couanet D, et al. Investigation of the role of dinutuximab beta-based immunotherapy in the SIOPEX high-risk neuroblastoma 1 trial (HR-NBL1) [J]. Cancers (Basel), 2020, 12 (2): 309. DOI: 10.3390/cancers12020309.
- [7] Nickel FT, Seifert F, Lanz S, et al. Mechanisms of neuropathic pain [J]. Eur Neuropsychopharmacol, 2012, 22 (2): 81-91. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2011.05.005.
- [8] Juhl H, Petrella EC, Cheung NK, et al. Additive cytotoxicity of different monoclonal antibody-cobra venom factor conjugates for human neuroblastoma cells [J]. Immunobiology, 1997, 197 (5): 444-459. DOI: 10.1016/s0171-2985(97)80078-2.

(收稿日期: 2023-03-15)

本文引用格式: 李艳, 张从志, 尹顺花, 等. 儿童输注 GD2 单克隆抗体 Naxitamab 期间的镇痛方案初探 [J]. 临床小儿外科杂志, 2023, 22 (7): 630-634. DOI: 10.3760/cma.j.cn101785-202303043-006.

Citing this article as: Li Y, Zhang CZ, Yin SH, et al. Preliminary study of analgesic during infusion of GD2 monoclonal antibody naxitamab in children [J]. J Clin Ped Sur, 2023, 22 (7): 630-634. DOI: 10.3760/cma.j.cn101785-202303043-006.