·综 述·

抗体类药物在儿童神经母细胞瘤靶向治疗中的研究与应用进展

王柱军，金润铭*
（华中科技大学同济医学院附属协和医院儿科，湖北武汉 430022）

摘要：抗神经节苷脂（ganglioside，GD）2 单克隆抗体在临床中应用广泛，可显著改善高危神经母细胞瘤（high risk neuroblastoma，HR-NB）和难治 / 复发性 NB（refractory/relapse neuroblastoma，R/R NB）患儿的预后。尽管如此，仍有部分患儿出现复发，且其中少数发生治疗相关严重不良反应，故亟需改进 GD2 相关抗体或开发新靶点，以提升 NB 治愈率。现拟从 GD2 相关抗体应用进展、GD2 抗体药物偶联物及 NB 新抗体药物研究进展这 3 个方面进行综述，旨在为临床提供参考。

关键词：抗体类药物；神经母细胞瘤；神经节苷脂 2 单克隆抗体；靶向治疗
中图分类号：R739.4　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9188（2026）01-0007-007
引用：王柱军，金润铭. 抗体类药物在儿童神经母细胞瘤靶向治疗中的研究与应用进展[J]. 世界临床药物，2026，47（1）：7-13. DOI：10.13683/j.wph.2026.01.002

Research and application progress of antibody drugs in targeted therapy for pediatric neuroblastoma

WANG Zhujun, JIN Runming*
（*Department of Pediatrics, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, Hubei Province, China*）

Abstract: Anti-ganglioside（GD）2 monoclonal antibodies have been widely used in clinical practice and can significantly improve the prognosis of children with high-risk neuroblastoma（HR-NB）and refractory/relapsed neuroblastoma（R/R NB）. However, some patients still experience relapse, and a few develop severe treatment-related adverse reactions. Therefore, there is an urgent need to optimize GD2-targeted antibodies or explore new therapeutic targets to increase the cure rate of NB. This paper reviewed three aspects: the clinical application progress of GD2-related antibodies, the development of GD2 antibody-drug conjugates, and the research advances in novel antibody drugs for NB, aiming to provide references for clinical practice.

Key words: antibody drug; neuroblastoma; anti-ganglioside 2 monoclonal antibody; targeted therapy

神经母细胞瘤（neuroblastoma，NB）由发育中的肾上腺髓质或交感神经链细胞形成，是儿童颅外恶性实体瘤中最常见的类型，在婴儿期（1 岁以下）占肿瘤总数的 50%，其致死率约占儿童肿瘤死亡的 15%[1-3]。基于年龄、影像学定义的危险因素、组织病理类型和分子生物学特征，NB 可划分为不同危险度。低、中危 NB 患者总体生存率为 95% 以上；高危 NB（high risk neuroblastoma，HR-NB）患者常规治疗分为 3 个阶段（诱导缓解、巩固和维持治疗），研究[4]显示 5 年无事件生存（event-free survival，EFS）率仅约为 35%。

收稿日期：2025-11-28
作者简介：王柱军，副主任医师，研究方向：儿科疾病。
通信作者：金润铭，主任医师，研究方向：儿科疾病。
基金项目：湖北省自然科学基金资助项目（2024AFB644）

近年来，抗神经节苷脂（ganglioside，GD）2 单克隆抗体（以下简称“GD2 单抗”）免疫治疗被引入，HR-NB 患者 5 年 EFS 率可提升至 50% 以上，若再予依氟鸟氨酸维持治疗 2 年，则其 4 年 EFS 率可高达 84%[4]。然而，GD2 单抗存在一定治疗相关不良反应，包括发热、疼痛、过敏反应及毛细血管渗漏综合征（capillary leakage syndrome）等[5]，且部分患儿仍面临复发风险。因此，亟需在现有 GD2 单抗基础上开发新型治疗方法或治疗靶点，以进一步提升疗效。现系统综述抗体类药物在儿童 NB 中的研究进展与应用现状，旨在为用药提供参考。

1 GD2 相关抗体药物应用进展

GD2 在 NB 细胞表面呈近乎 100% 高表达，而在正常组织中几乎不表达或仅存在极低水平表达，且其表达范围高度局限于神经元、皮肤黑色素细胞以及外周痛觉纤维等特定细胞类型，这使 GD2 成为 NB 免疫治疗极具潜力的靶点之一[6]。目前，上市的 GD2 单抗包括达妥昔单抗（dinutuximab）、达妥昔单抗 β 及那昔妥单抗（naxitamab）。

1.1 达妥昔单抗

达妥昔单抗是一款靶向 GD2 的人鼠嵌合型单克隆抗体，主要通过中性粒细胞和自然杀伤（natural killer，NK）细胞介导的依赖抗体的细胞毒性（antibody-dependent cellular cytotoxicity，ADCC）发挥抗肿瘤作用[7]。达妥昔单抗于 2015 年获美国食品药品监督管理局（Food and Drug Administration，FDA）批准，主要用于 HR-NB 的一线治疗[8]。

研究[9]显示，在 226 例 HR-NB 患儿中，免疫治疗组 5 年 EFS 率［(56.6±4.7)% vs. (46.1±5.1)%，$P < 0.05$］、5 年总生存（overall survival，OS）率［(73.2±4.2)% vs. (56.6±5.1)%，$P < 0.05$］均高于仅接受异维 A 酸治疗组，提示达妥昔单抗可显著提高 HR-NB 疗效。进一步研究[10]揭示，在包含粒细胞 - 巨噬细胞集落刺激因子（granulocyte-macrophage colony-stimulating factor，GM-CSF）的治疗阶段，可溶性白介素（interleukin，IL）-2 受体水平较治疗前基线值显著上升，提示达妥昔单抗联合 GM-CSF 方案能激活内源性 IL-2 免疫应答。然而，若在此联合治疗方案中额外补充外源性 IL-2 治疗，则会显著加剧治疗相关不良反应。基于达妥昔单抗 β 的临床结果，提示添加 IL-2 并不能显著提升疗效[11]。因此，推测在后续临床研究和治疗中，若采用达妥昔单抗联合 GM-CSF 方案，则无需再添加 IL-2 治疗。

1.2 达妥昔单抗 β

达妥昔单抗 β 于 2017 年获欧洲药品管理局批准[12]，由中国仓鼠卵巢（Chinese hamster ovary，CHO）细胞作为表达生产宿主，2021 年获我国批准用于初治 HR-NB 和难治 / 复发性 NB（refractory/relapse neuroblastoma，R/R NB）患者的维持治疗，达妥昔单抗 β 与达妥昔单抗具有相同的质粒载体，但表达宿主为 CHO 细胞，其抗肿瘤效应主要通过中性粒细胞和 NK 细胞介导的 ADCC 作用和补体介导的细胞毒作用（complement-dependent cytotoxicity，CDC）实现[13]。

研究[14]显示，在 HR-NB 患儿中，达妥昔单抗 β 维持治疗组 5 年 EFS 率从 42% 提升至 57%，5 年 OS 率从 50% 升至 64%，凸显出达妥昔单抗 β 在初诊 HR-NB 患儿中的效用，后续亦有多项研究[12,15]证实了该结论。在一项纳入 9 篇文献、442 例 NB 患儿的回顾性研究[16]中，接受达妥昔单抗 β 治疗的患儿 3 年 OS 可达 54% ～ 86%，且难治性患儿生存率优于复发性患儿，不良事件发生率较高但总体可控。对于在诱导治疗中疾病进展的 HR-NB 患儿，达妥昔单抗 β 联合化疗药物亦可改善预后。对于在巩固治疗前出现肿瘤进展的 NB 患儿，接受拓扑替康（topotecan）- 环磷酰胺（cyclophosphamide）或替莫唑胺（temozolomide）- 伊立替康（irinotecan）联合达妥昔单抗 β 治疗后，38% 出现客观反应（部分缓解、完全缓解）[17]。这提示 GD-2 抗体免疫治疗联合化疗可显著提高 R/R NB 患儿应答率和 EFS 率，

该方案是诱导缓解治疗的重要方法[16]，故可考虑在初始诱导治疗阶段加入GD2抗体以提高疗效。目前，这一设想已在达妥昔单抗β的人源化抗体hu14-18-K322A中得到印证[18]。

1.3 那昔妥单抗

那昔妥单抗（Hu3F8）于2020年通过美国FDA批准上市，是一种人源化抗体[19]，2022年获我国批准主要用于治疗R/R NB伴骨或骨髓残留[20]。那昔妥单抗的作用机制与达妥昔单抗β相似，但具有更高的抗体亲和力。然而，靶点介导的药物清除现象[13]导致那昔妥单抗的ADCC作用反而较弱，使得其在临床中只能通过短时间的高剂量输注获得良好疗效。

研究[21]显示，接受那昔妥单抗及GM-CSF治疗的R/R NB患儿反馈较佳。对于HR-NB患儿，接受那昔妥单抗治疗首次缓解后进行维持治疗，结果亦显示出较好的疗效，体现那昔妥单抗在维持阶段的巨大潜力[22-24]。此外，有学者提出，在取消HR-NB患儿自体干细胞移植巩固治疗的情况下，引入那昔妥单抗与GM-CSF单独维持或联合化疗，亦可取得较理想疗效[25]。然而，该研究样本量较小，后续需开展大样本量随机对照研究以进一步证实该结论。

2 GD2相关抗体偶联物研究进展

鉴于GD-2相关抗体在NB治疗中的关键作用，对其进行改良以提升疗效、减少药物相关不良反应，已成为当前热点。常见改良策略包括构建抗体免疫毒素（immunotoxin，IT）、放射免疫药物（radioimmunotherapy，RIT）、抗体-病毒偶联物及双特异性抗体等[26]，其可帮助实现精准治疗，达成提高疗效、减少不良反应的目标。

2.1 GD2抗体相关免疫毒素

目前，GD2抗体相关的免疫毒素主要采用聚乙二醇或白蛋白进行修饰，随后与GD2抗体连接进行靶向治疗[27-28]。GD2抗体相关免疫毒素药物包含多柔比星（doxorubicin）、依托泊苷（etoposide）、伊立替康，以及与组蛋白去乙酰化酶抑制剂、芬雷替尼（fenretinide）、C-myb反义寡核苷酸、survivin抑制剂、酪氨酸激酶抑制剂、IL-15和氧胺酸的联用。

小鼠模型试验[29]证实了GD2抗体相关免疫毒素药物的疗效、GD2特异性肿瘤富集、降低毒性及改善药代动力学-药效学特性；同时，学者发现约100 nm的免疫毒素能较好地穿透血管，承载足够剂量的氧胺酸，实现对乳酸脱氢酶-A的深度/选择性抑制，故载有氧胺酸的GD2抗体相关免疫毒素在探索抑制瓦伯格效应方面，对NB治疗具有较大转化潜力。除聚乙二醇外，最新研究[28]探索了白蛋白修饰的应用。研究者通过采用B细胞特异性Moloney鼠白血病病毒整合位点（B-cell-specific Moloney murine leukemia virus integration site，Bmi）1特异性抑制剂PRT4165，成功构建靶向GD2的免疫毒素，发现该免疫毒素不仅能显著促进NB细胞凋亡，还可有效下调Bmi1表达水平；基于动物模型进一步验证，证实该疗法能明显缩小肿瘤体积，为NB靶向治疗开辟新途径。

2.2 GD2抗体相关放射免疫药物

目前，GD2抗体相关放射免疫药物研究相对有限。最新研究中，学者通过将Hu3F8抗体与偶联物对异硫氰酸苄酯-四氮杂环十二烷四乙酸（1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetraacetic acid，DOTA）及核素^{177}Lu相结合，成功构建[^{177}Lu]-Lu-DOTA-hu3F8放射免疫药物[30]；进一步动物试验结果显示，高剂量[^{177}Lu]-Lu-DOTA-hu3F8组（11.1 MBq）展现出最强肿瘤抑制效果，显著缩小肿瘤体积。

2.3 GD2抗体相关光敏溶瘤病毒

研究人员通过M13噬菌体表达GD2抗体的单链可变区（scFv），使其特异性靶向GD2阳性NB细胞。随后，该噬菌体经不同光敏剂修饰，形成生物偶联物。在光照条件下，此偶联物能实现NB细胞的特异性溶瘤，而对GD2阴性细胞无影响。体外研究[31]证实，这种光敏噬菌体载体能深层渗透

GD2 阳性肿瘤球体，并在斑马鱼异种移植模型中成功穿越生物屏障，在光照下依然保持特异性消融能力。此外，基于噬菌体展示平台结合 CRISPRa 策略，研究者成功在 GD2 阴性细胞中重新激活 GD2 表达，解决因 GD2 缺失引发的耐药性难题。该研究为 NB 治疗提供了一种微创、高效的方案，有望满足当前临床未达成的治疗需求。

2.4 GD2 相关双特异性抗体

由于 GD2 抗体不能激活 T 细胞杀伤，构建 CD3/GD2 双特异性抗体或成为临床治疗的新策略[32]。研究团队已成功构建靶向 CD3 与 GD2 的双特异性 T 细胞结合抗体 CD3/GD2 双特异性 T 细胞衔接器（bispecific T-cell engager，BiTE）模型，该抗体由人源 CD3 单链抗体克隆 18 和小鼠 GD2 单链抗体通过柔性肽链连接。进一步体外研究显示，CD3/GD2 BiTE 联合人 Vγ9Vδ2 T 细胞对 NB 细胞具有显著杀伤作用，且对三维肿瘤球体模型亦有效，值得后续深入开发。

由于神经纤维同样高表达 GD2 抗原，靶向 GD2 单抗治疗常引发疼痛反应，具备“与门”逻辑的双特异性抗体或可缓解该不良反应[33]。该抗体通过同时识别肿瘤细胞表面共表达的双重靶标抗原，激活特异性免疫反应，避免对正常神经细胞的误伤。鉴于 NB 细胞同时高表达 B7 同源物 3（B7 Homologue 3，B7-H3）（CD276）抗原，研究人员已成功构建 GD2×B7-H3 双特异性抗体[34]。B7-H3 NB 表面 B7-H3 高表达，能显著促进肿瘤细胞增殖、迁移和侵袭，而其沉默则能有效抑制这些效应[35]。研究证实，该抗体对 NB 细胞具有高度特异性杀伤作用，且未观察到显著不良影响，展现出良好的临床开发潜力。

这一靶点的抗体药物还包括两款抗体药物偶联物 m276-SL-PBD[36] 和沃布妥单抗杜卡霉素（vobramitamab duocarmazine）（MGC018）[37]，其均展现出强大的抗肿瘤活性。有学者将［^{131}I］与靶向 B7-H3 的鼠源抗体奥布替尼单抗（omburtamab）联合构建而成的放射免疫药物 ^{131}I-omburtamab，通过脑室内给药治疗中枢转移性 NB。结果表明，该疗法能显著延长 NB 患者生存期，其中位无进展生存期达到 7.5 年[38]。由此可见，B7-H3 有望成为 NB 治疗的强效靶点之一，但其具体作用机制仍需进一步探究。

3 磷脂酰肌醇蛋白聚糖（glypican，GPC）**2**

GPC2 主要定位于细胞膜，具有促进生长因子信号传导和肿瘤细胞生长的功能。研究[39]表明，GPC2 在多数 NB 中呈高表达状态，而在正常儿童组织中则无明显表达。针对 GPC2 的靶向抗体药物偶联物 D3-GPC2- 吡咯苯二氮䓬二聚体已被开发，该药物对表达 GPC2 的 NB 细胞表现出显著的细胞毒性。目前，针对 GPC2 靶点的研究热点为构建嵌合抗原受体 T 细胞[40]，即便在 GPC2 抗原密度较低时，仍能实现有效靶向杀伤 NB 细胞效果[41]。

4 半乳糖凝集素 3 结合蛋白（lectin galactoside-binding soluble 3 binding protein，LGALS3BP）

LGALS3BP 是一种高度糖基化分泌型蛋白，在肿瘤来源的细胞外囊泡及 NB 表面高表达，通常与疾病进展和肿瘤进展密切相关[42]。靶向 LGALS3BP 鼠源性抗体 1959-sss 与 ravtansine 构建的抗体偶联药物糖基化 LGALS3BP 靶向抗体药物偶联物（glycosylated LGALS3BP-targeting antibody-drug conjugate with DM4 payload，1959-sss/DM4 ADC）在体外仅能短暂抑制 NB 细胞增殖[43]。动物试验进一步显示，经 ADC 治疗治愈的小鼠保留了免疫记忆，表明该疗法能诱导持久且保护性的抗肿瘤免疫应答。DM4 可诱导体外程序性死亡配体（programmed death-ligand，PD-L）1 表达增加，增强体内浸润淋巴细胞杀伤效力，而靶向 1959-sss/DM4 ADC 联合抗 PD-1 治疗能更有效地抑制肿瘤生长并延长生存期。

5 delta 样同源物 1（delta-like 1 homologue，DLK1）

作为 Notch 配体家族的跨膜蛋白之一，DLK1 能根据细胞环境，以 Notch 依赖或非依赖方式传导信号，在 NB 细胞表面高表达 [44]。此外，基于碱基错配对短发夹 RNA 介导的 NB 细胞 DLK1 沉默实验，学者发现 DLK1 可显著促进细胞分化 [45]。靶向 DLK1 抗体药物偶联物 ADCT-701，在 DLK1 阳性的 NB 异种移植模型中展现出特异性细胞杀伤效果，这一发现值得后续深入研究 [44]。

6 间变性淋巴瘤激酶（anaplastic lymphoma kinase，ALK）

ALK 蛋白是一种受体酪氨酸激酶，该表达局限于神经系统发育阶段 [46]。多数 NB 在细胞表面表达天然 ALK 蛋白，而在儿童正常组织中表达极低。研究 [47] 显示，人源化 ALK 靶向抗体与吡咯苯并二氮䓬（CDX0239-PBD）偶联后，可被 ALK 阳性 NB 细胞内化，细胞毒性作用与细胞表面表达相关。该免疫毒素在 ALK 阳性 NB 异种移植模型中展现出强效抗肿瘤活性，并能持续维持肿瘤完全缓解。

7 结语

近年来，HR-NB 相关的基础与临床研究大量涌现，GD2 相关抗体成为治疗核心手段。未来研究重点在于利用 GD2 抗体，开发免疫毒素或联合免疫检查点抑制剂，帮助提高疗效。此外，为应对潜在耐药问题，持续探索新治疗靶点同样关键。相信未来通过抗体、细胞治疗和化疗药物的协同应用，NB 的治愈率将迎来突破性进展。

参考文献：

[1] JANSKY S, SHARMA AK, KORBER V, *et al*. Single-cell transcriptomic analyses provide insights into the developmental origins of neuroblastoma[J]. Nat Genet, 2021, 53(5): 683-693.

[2] NI X, LI Z, LI X, *et al*. Socioeconomic inequalities in cancer incidence and access to health services among children and adolescents in China: a cross-sectional study[J]. Lancet, 2022, 400(10357): 1020-1032.

[3] SHARMA R, YADAV J, BHAT SA, *et al*. Emerging trends in neuroblastoma diagnosis, therapeutics, and research[J]. Mol Neurobiol, 2025, 62(5): 6423-6466.

[4] OESTERHELD J, FERGUSON W, KRAVEKA JM, *et al*. Eflornithine as postimmunotherapy maintenance in high-risk neuroblastoma: externally controlled, propensity score-matched survival outcome comparisons[J]. J Clin Oncol, 2024, 42(1): 90-102.

[5] QIAN X, ZHANG D, LI K, *et al*. Adverse reaction reporting for naxitamab in Chinese expanded access treatment for relapsed/refractory high-risk neuroblastoma at the children's hospital of Fudan university[J]. Drugs Real World Outcomes, 2025, 12(1): 115-123.

[6] GERGES A, CANNING U. Neuroblastoma and its target therapies: a medicinal chemistry review[J]. ChemMedChem, 2024, 19(9): e202300535.

[7] MOHD AB, MOHD OB, ALABDALLAT YJ, *et al*. Safety and efficacy of dinutuximab in the treatment of neuroblastoma: a review[J]. J Res Med Sci, 2023, 28: 71.

[8] FLAADT T, REHM J, SIMON T, *et al*. Long-term outcomes and quality of life of high-risk neuroblastoma patients treated with a multimodal treatment including anti-GD2 immunotherapy: a retrospective cohort study[J]. Cancers (Basel), 2025, 17(1): 149.

[9] YU AL, GILMAN AL, OZKAYNAK MF, *et al*. Long-term follow-up of a phase Ⅲ study of ch14.18(dinutuximab) + cytokine immunotherapy in children with high-risk neuroblastoma: COG study ANBL0032[J]. Clin Cancer Res, 2021, 27(8): 2179-2189.

[10] 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.

[11] LADENSTEIN R, POTSCHGER U, VALTEAU-COUANET D, *et al*. Interleukin 2 with anti-GD2 antibody ch14.18/CHO(dinutuximab beta) in patients with high-risk neuroblastoma(HR-NBL1/SIOPEN): a multicentre, randomised, phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2018, 19(12): 1617-1629.

[12] HERNADFOI M, SZABADOS M, BRUCKNER E, *et al*. Dinutuximab beta for the treatment of high-risk neuroblastoma: data from the hungarian pediatric oncology

network[J]. J Clin Med, 2025, 14(18): 6641.

[13] TROSCHKE-MEURER S, ZUMPE M, AHRENBERG PM, *et al*. Affinity affects the functional potency of anti-GD2 antibodies by target-mediated drug disposition[J]. Cancers(Basel), 2025, 17(15): 2510.

[14] LADENSTEIN R, POTSCHGER 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.

[15] YU X, KANG S, GE J, *et al*. A clinical observational study of dinutuximab beta as first-line maintenance treatment for patients with high-risk neuroblastoma in China[J]. Bio Med Central Pediatr, 2025, 25(1): 203.

[16] WIECZOREK A, SLADOWSKA K, LODE HN. Efficacy and safety of anti-GD2 immunotherapy with dinutuximab beta in the treatment of relapsed/refractory high-risk neuroblastoma[J]. Target Oncol, 2025, 20(4): 551-568.

[17] PASQUALINI C, PROUST S, SCHLEIERMACHER G, *et al*. Chemo-immunotherapy rescue for high-risk neuroblastoma patients with progressive disease before high-dose chemotherapy: real-world data from the SACHA-France study[J]. Pediatr Blood Cancer, 2025, 72(12): e32080.

[18] FURMAN WL, MCCARVILLE B, SHULKIN BL, *et al*. Improved outcome in children with newly diagnosed high-risk neuroblastoma treated with chemoimmunotherapy: updated results of a phase Ⅱ study using hu14.18K322A[J]. J Clin Oncol, 2022, 40(4): 335-344.

[19] WEI W, MODAK SI. A pharmacological and clinical profile of naxitamab for the treatment of high-risk neuroblastoma[J]. Expert Rev Clin Pharmacol, 2025, 18(10): 1-13.

[20] LODE HN, HOLKO P, WIECZOREK A, *et al*. Dinutuximab beta versus naxitamab in the treatment of relapsed/refractory neuroblastoma in patients with stable disease, minor response or partial response and disease in bone or bone marrow: systematic review and matching-adjusted indirect comparison[J]. Cancers(Basel), 2025, 17(17): 2723.

[21] 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.

[22] TROVILLION EM, MICHAEL M, BROWN L, *et al*. Naxitamab-combination therapy for the treatment of patients with refractory and/or relapsed high-risk neuroblastoma[J]. J Pediatr Hematol Oncol, 2025, 47(7): e349-e357.

[23] MORA J, CASTANEDA 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.

[24] KUSHNER BH, MODAK S, MAUGUEN A, *et al*. A phase Ⅱ trial of naxitamab plus stepped-up dosing of GM-CSF for patients with high-risk neuroblastoma in first complete remission[J]. Clin Cancer Res, 2025, 31(10): 1877-1884.

[25] KUSHNER BH, BASU EM, CARDENAS FI, *et al*. Rapid COJEC without myeloablative therapy for high-risk neuroblastoma[J]. Int J Cancer, 2025, 157(12): 2544-2549.

[26] BALLA J, SIDDI C, SCHERMA M, *et al*. Antibody conjugates in neuroblastoma: a step forward in precision medicine[J]. Front Oncol, 2025, 15: 1548524.

[27] PANOSYAN WS, PANOSYAN DE. Immunoliposomes for neuroblastoma: review of the past experience and design of a novel nanoparticle[J]. Anticancer Res, 2024, 44(11): 4665-4675.

[28] KUSHWAHA AC, AYOUB M, SARKAR D, *et al*. Antibody functionalized targeted novel epigenetic nanotherapy for paediatric neuroblastoma[J]. Colloids Surf B Biointerfaces, 2025, 257: 115137.

[29] PANOSYAN WS, PANOSYAN DE, KOSTER J, *et al*. Anti-GD2 immunoliposomes loaded with oxamate for neuroblastoma[J]. Pediatr Res, 2023, 94(2): 458-461.

[30] ZHENG L, LI C, YANG X, *et al*. GD2-targeted theranostics of neuroblastoma with [^{64}Cu]Cu/[^{177}Lu]Lu-hu3F8[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2025, 52(5): 1764-1777.

[31] ZADRAN SK, FACCHINELLO N, de ROSA P, *et al*. Systematic targeting of GD2-positive neuroblastoma tumors with a photooncolytic phage nanovector platform[J]. Adv Sci(Weinh), 2025, 12(38): e15356.

[32] KITIDEE K, AMONYINGCHAROEN S, PREEDAGASAMZIN S, *et al*. Combining CD3/GD2 bispecific T cell engager with human Vγ9Vδ2 T cells facilitates neuroblastoma cell targeting and killing *in vitro*[J]. PLoS One, 2025, 20(6): e0325389.

[33] ZHAO P, SCHARDT J, CHIANG C I, *et al*. Improving dual targeting selectivity in T-cell engagers via synapse-gated and

affinity-tuned trispecific antibody design[J]. MAbs, 2025, 17(1): 2570748.

[34] ROSENKRANS ZT, ERBE AK, CLEMONS NB, *et al*. Targeting both GD2 and B7-H3 using bispecific antibody improves tumor selectivity for GD2-positive tumors[J]. bioRxiv (Preprint), 2024, doi: 10.1101/2024.05.23.595624.

[35] MIELCARSKA S, KOT A, DAWIDOWICZ M, *et al*. B7-H3 in cancer immunotherapy-prospects and challenges: a review of the literature[J]. Cells, 2025, 14(15): 1209.

[36] KENDSERSKY NM, LINDSAY J, KOLB EA, *et al*. The B7-H3-targeting antibody-drug conjugate m276-SL-PBD is potently effective against pediatric cancer preclinical solid tumor models[J]. Clin Cancer Res, 2021, 27(10): 2938-2946.

[37] BRIGNOLE C, CALARCO E, BENSA V, *et al*. Antitumor activity of the investigational B7-H3 antibody-drug conjugate, vobramitamab duocarmazine, in preclinical models of neuroblastoma[J]. J Immunother Cancer, 2023, 11(9): e007174.

[38] KRAMER K, PANDIT-TASKAR N, KUSHNER BH, *et al*. Phase 1 study of intraventricular ^{131}I-omburtamab targeting B7H3 (CD276)-expressing CNS malignancies[J]. J Hematol Oncol, 2022, 15(1): 165.

[39] PASCUAL-PASTO G, MCINTYRE B, SHRAIM R, *et al*. GPC2 antibody-drug conjugate reprograms the neuroblastoma immune milieu to enhance macrophage-driven therapies[J]. J Immunother Cancer, 2022, 10(12): e004704.

[40] OKADA R, REYES-GONZALEZ JM, RODRIGUEZ C, *et al*. GPC2-targeted CAR T cells engineered with NFAT-inducible membrane-tethered IL15/IL21 exhibit enhanced activity against neuroblastoma[J]. Cancer Immunol Res, 2025, 13(9): 1363-1373.

[41] QUAN A, HUO M, LI D, *et al*. Antibody-gamma/delta T cell receptors targeting GPC2 regress neuroblastoma with low antigen density[J]. Cell Rep Med, 2025, 6(10): 102378.

[42] KOH KOK JY, GOH BH, LEE WL. Altered glycosylation of EVs in cancers: galectin-3-binding protein (LGALS3BP)[J]. Discov Oncol, 2025, 16(1): 1336.

[43] CELA I, CAPONE E, PECE A, *et al*. LGALS3BP antibody-drug conjugate enhances tumor-infiltrating lymphocytes and synergizes with immunotherapy to restrain neuroblastoma growth[J]. J Transl Med, 2025, 23(1): 431.

[44] HAMILTON AK, RADAOUI AB, TSANG M, *et al*. A proteogenomic surfaceome study identifies DLK1 as an immunotherapeutic target in neuroblastoma[J]. Cancer Cell, 2024, 42(11): 1970-1982.

[45] CHANDRAN MANIMEGALAI S, KRISHNAMOORTHY SP, KALIMUTHU V, *et al*. An investigative study on the impact of DLK1 and NCoR1 knockdown by siRNA transfection on endometrial cancer proliferation: unveiling notch interactions[J]. Med Oncol, 2025, 42(4): 124.

[46] ZHANG YK, TONG JB, LUO MX, *et al*. Identification, experimental validation, and computational evaluation of potential ALK inhibitors through hierarchical virtual screening[J]. SAR QSAR Environ Res, 2025, 36(4): 271-285.

[47] GUERRA AD, MATKAR S, ACHOLLA C, *et al*. A humanized anaplastic lymphoma kinase (ALK)-directed antibody-drug conjugate with pyrrolobenzodiazepine payload demonstrates efficacy in ALK-expressing cancers[J]. Nat Commun, 2025, 16(1): 7578.

（编辑：虞　瑛）