

培门冬酶治疗急性淋巴细胞白血病和恶性淋巴瘤 中国专家共识

中国临床肿瘤学会(CSCO) 中华医学会血液学分会(CHS)白血病·淋巴瘤学组
中华医学会儿科血液学分会(CCHS) 中国抗淋巴瘤联盟(UCLL)

关键词 培门冬酶 急性淋巴细胞白血病 恶性淋巴瘤

专家共识

doi:10.3969/j.issn.1000-8179.2015.24.289

淋巴造血组织恶性肿瘤中急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL)、淋巴母细胞淋巴瘤(lymphoblastic lymphoma, LBL)和NK/T细胞淋巴瘤是常见类型之一。ALL和LBL是同一疾病在不同阶段的表现。ALL在青少年和儿童中发病率较高^[1],占15岁以下儿童白血病的76%及所有儿童恶性肿瘤的35%。近年来恶性淋巴瘤的发病率也逐年上升,全国肿瘤登记中心报道2012年恶性淋巴瘤发病率为5.1/10万人,是恶性肿瘤发病率的第8位,其中的NK/T细胞淋巴瘤以及前体T淋巴细胞淋巴瘤发病人数也明显增加。

左旋门冬酰胺酶(L-asparaginase, L-Asp)作为儿童和成人ALL治疗方案中的重要药物之一,研究者对其探索由来已久:1953年Kidd发现豚鼠血清可抑制小鼠淋巴瘤的增长^[2]。1958~1962年间Broome证实了豚鼠血清中抑制肿瘤增长的活性物质是L-Asp^[3]。随后Mashburn等^[4]发现可从大肠杆菌中提取L-Asp,这也是现今最常用的L-Asp制剂。L-Asp是一种降解血清中门冬酰胺(ASN)的细菌酶,因ALL细胞不能生成ASN,只能依赖于血浆中的ASN进行蛋白质合成,此时L-Asp便可通过耗竭血浆ASN抑制蛋白质合成,最终导致白血病细胞的凋亡。儿童和成人ALL诱导方案中添加L-Asp能够提高完全缓解率(CR)和治愈率。所以,L-Asp已成为ALL的最主要治疗药物之一。随后一系列临床研究证实了L-Asp对ALL和淋巴瘤的重要治疗作用,而成为治疗该类疾病的基石。

然而,L-Asp是来源于大肠杆菌的一种异源性蛋白,可刺激机体产生抗体,发生过敏反应,严重时危及生命,并降低L-Asp疗效和患者无病长期生存^[5]。

其抗药性产生的机制可能是患者染色体改变导致门冬酰胺合成活性提高,L-Asp活性降低。此外,L-Asp的半衰期短,在临床上需要多次反复用药,住院时间长,给患者及医师带来不便。上述问题严重限制了L-Asp的应用。

为提高L-Asp的有效性和安全性^[6],人们把大肠杆菌来源的L-Asp与聚乙二醇及磷脂双分子层连接成为了脂质体门冬酰胺酶(pegaspargase, PEG-Asp)。该药是一种新型门冬酰胺酶制剂^[7],与L-Asp相比,PEG-Asp不但维持了门冬酰胺酶的生物活性,而且药物在到达肿瘤组织前保持脂质体形态,避免被蛋白质酶分解,使PEG-Asp的半衰期较L-Asp明显延长到(7±2)天,成为长效门冬酰胺酶制剂。一次用药可替代L-Asp的多次用药,缩短了住院时间,给患者及医师带来方便。PEG-Asp的另外一个特点是免疫原性降低,过敏反应明显减少,尤其是速发性过敏反应更少。其他不良反应与L-ASP相似^[8-9]。

PEG-Asp(Enzon公司,商品名:Oncaspar)分别于1994年和1996年在美国和欧洲获得批准上市,目前该药在美国及其他国家已成为治疗ALL的一线药物,在欧洲作为二线药物。自2010年起,NCCN指南也推荐以L-Asp为基础的联合化疗为治疗NK/T细胞淋巴瘤的一线方案,2013年开始推荐以PEG-Asp替代L-Asp。2002年我国江苏恒瑞医药公司自主仿制的PEG-Asp注射液进行的多中心Ⅱ期临床试验中,完全缓解率与L-Asp相同,但不良反应比L-Asp小。2009年该药经国家食品和药品监督管理局(CFDA)批准上市。上市以来,其在儿童和成人ALL以及恶性淋巴瘤中已广泛使用,并积累了一定的临床经验^[10]。为更好地掌握和使用PEG-Asp,我们组织了多位国内血液内科、儿科、肿瘤内科医师及药理学专家,对2013年《培门冬酶治疗急性淋巴细胞白血病和恶性淋巴瘤专家共识》进行更新,形成本共识,供临床医师参考。

通信作者:马军 majun0322@126.com

1 药理学、药代动力学及毒理学研究

1.1 药理学

PEG-Asp 与 L-Asp 治疗 ALL 和恶性淋巴瘤作用机制相似。人体内正常组织细胞能自身合成门冬酰胺(ASN)以保证其生长需要,但某些癌细胞,尤其是 ALL 细胞由于基因突变导致无法合成 ASN,从而强烈依赖于宿主血浆中的 ASN 供给;而 L-Asp 能够将门冬酰胺分解成门冬氨酸和氨,耗尽血浆中的 ASN,从而抑制肿瘤细胞的蛋白质合成、细胞分裂以及细胞生长,最终导致细胞程序性死亡,其他正常细胞则不受影响^[11]。

PEG-Asp 为惰性的、水溶性人工合成的化学聚集体 polyethylene glycol(PEG)和门冬酰胺酶蛋白共价连接的产物,不但维持了 L-Asp 的生物活性,而且药物在到达肿瘤组织前保持脂质体形态,从而减少蛋白质酶解及肾脏排泄。PEG-Asp 中的聚乙二醇允许 L-Asp 与酶的活性位点自由结合,且限制了 L-Asp (从大肠杆菌分离的 L-Asp, Asp from *Escherichia coli*) 被网状内皮系统吸收,从而能够有效减低人体免疫系统的识别。因此,Asp 的聚乙二醇化大幅降低了抗体产生的可能性^[12],同时降低或避免过敏等不良反应。此外,研究表明 PEG-Asp 在人体抗蛋白酶水解的能力比 L-Asp 提高 10 倍以上,从而使 PEG-Asp 的用药剂量和频率大幅减低。临床应用已证实,PEG-Asp 保持了 L-Asp 的抗肿瘤作用,而过敏反应明显降低。

1.2 药代动力学

Armstrong 等^[13]研究表明,大部分 PEG-Asp 的药代动力学与 L-Asp 相似,表现为单相半衰期和单相消除期。在用 L-Asp 治疗急性淋巴细胞白血病和淋巴瘤的成年患者研究中,静脉注射 L-Asp 后测定初期血浆水平,其血浆半衰期不受剂量水平的影响,且与年龄、性别、体表面积、肝肾功能、疾病的诊断或程度无关。L-Asp 注射后在血管空间内大量残留,并已在胸水和腹水中检测到该药物,但在脑脊液中未检测到。对于 PEG-Asp,其最重要的特征是半衰期延长,约为 7 天左右^[12],较 L-Asp 的半衰期延长 6~7 倍,从而可增强药物疗效,降低用药频率,减少患者治疗的经济成本及不良反应。

PEG-Asp 中的 PEG 或 Asp 部分抗体的形成,也可改变药物的药代动力学。对 L-Asp 有过敏反应者,其 PEG-Asp 半衰期比对 Asp 不过敏者短。更短的 PEG-Asp 半衰期则可能是 Asp 抗体产生所致^[5]。有 PEG 抗体者,其体内药物的清除率比正常人快^[13]。值得注意的是,随着 PEG 在各种常见产品如化妆品和食品等的应用,可能会使一般人群中的 PEG 抗体增加^[11]。

2 临床应用

医源性大肠杆菌和欧文氏杆菌的 L-Asp 在临床上应用于 ALL 治疗已将近 40 年的历史。自 PEG-Asp 制剂在美国上市至 2009 年国产 PEG-Asp 上市,其应用于淋巴系统恶性肿瘤治疗已取得一定的临床研究成果。研究证实,PEG-Asp 不仅可降低抗体发生率及免疫原性,同时也降低过敏反应发生率^[14-15]。且因其半衰期长,有效血药活性时间较长,可减少用药频率。其给药途径也更灵活、方便,经静脉滴注和肌肉注射均可^[16]。因此,大部分国家已将 PEG-Asp 替代 L-Asp 作为一线治疗方案^[14]。2006 年 7 月 24 日美国食品和药物管理局(FDA)批准 PEG-Asp(Oncaspar, ENZON 制药公司)作为 ALL 一线治疗组成药物之一。

2.1 PEG-Asp 在 ALL 中的临床应用

2.1.1 儿童 ALL Dinndorf 等^[17]在 2007 年进行的一项随机、开放、多中心临床试验中,对 FDA 将 PEG-Asp 作为一线治疗组成药物的决策提供了进一步的数据支持。研究纳入 118 例未经治疗的标危 ALL 儿童(年龄 1~9 岁),在诱导缓解期和延迟强化期治疗时采用联合 L-Asp 或 PEG-Asp 的多药物化疗,其中 PEG-Asp 为单次剂量 2 500 IU/m²肌肉注射。试验结果显示,无论是 PEG-Asp 或 L-Asp 化疗,其治疗的患者 3 年无事件生存率均接近 80%。诱导期 PEG-Asp 联合化疗或 L-Asp 联合化疗下的脑脊液中 ASN 的消耗水平亦相似。研究再次证实,PEG-Asp 可作为治疗儿童 ALL 的一线药物。此外,Pieters 等^[14]在一项随机对照试验中对天然 L-Asp 和 PEG-Asp 给药后血液中的抗体情况进行了比较。纳入 377 例儿童给予不同剂量的 L-Asp:诱导缓解期及再诱导期肌肉注射 10 000 IU/m²,诱导缓解期及延迟强化期肌肉注射 6 000 IU/m²,诱导缓解期及延迟强化期皮下注射 6 000 IU/m²;PEG-Asp:诱导缓解期及强化期肌肉注射 2 500 IU/m²,诱导缓解期及延迟强化期肌肉注射 2 500 IU/m²。结果显示,患儿抗体阳性发生率 L-Asp 分别为 35.5%、26%~42%和 20%,PEG-Asp 分别为 11%和 2%~11%。研究证实 PEG-Asp 可降低抗体发生率及免疫原性。

我国培门冬酶 II 期临床试验协作组于 2008 年将 135 例患者(可评价疗效 131 例)随机分为试验组(65 例)与对照组(66 例)。诱导治疗用 VDLD 方案,试验组采用国产 PEG-Asp 注射液,对照组采用 L-Asp。结果显示,在疗效和不良事件发生率方面两组间差异无统计学意义。过敏反应发生率方面,试验组为 4.4%(3/68 例),对照组为 5.9%(4/67 例)。研究证实,采用含 PEG-Asp 的 VDPAP 方案与含 L-Asp 的 VDLP

方案治疗儿童 ALL,其疗效、不良反应相似,但 PEG-Asp 具有作用时间长和使用方便的优点,尤其对于使用其他门冬酰胺酶制剂过敏或复发难治病例已显示出优势^[15]。

Silverman 等^[18]对 PEG-Asp 的血药浓度进行了检测,将 197 例 1~18 岁初次诊断为 ALL 的患者纳入 PEG-Asp 方案治疗。受试者分为标危组和高危组。所有患者均使用 3 天甲泼尼龙(methylprednisolone, MPS)作为诱导缓解的开始,随后多种药物联合治疗 28 天。其中药物包括每周使用 1 次长春新碱(vincristine, VCR),每天使用泼尼松(prednisone, PDN)或 MPS,2 剂多柔比星(doxorubicin, DOX),低剂量甲氨蝶呤(methotrexate, MTX)。且在治疗的第 7 天,所有受试者均接受 PEG-Asp 单剂 2 500 IU/m²静脉滴注 1 h。结果表明,在 PEG-Asp 单剂量 2 500 IU/m²静脉滴注治疗下,受试者的门冬酰胺酶有效血药浓度活性时间可维持 2 周甚至更久。临床试验证据提示,PEG-Asp 有效的安全剂量为 2 000~2 500 IU/m²,可 2 周给药 1 次,从而减少用药频率,节省患者治疗的成本。

另有研究探索 PEG-Asp 的给药途径。对 16 例受试者(平均年龄 7 岁)事先不给予肌肉注射,仅静脉滴注 PEG-Asp 平均 2 个剂量,对照组 27 例患者仅肌肉注射 PEG-Asp 平均 3 个剂量。试验发现,仅使用 PEG-Asp 肌肉注射和仅使用静脉滴注的受试者其过敏反应发生率相似,且 PEG-Asp 的静脉滴注剂量与肌肉注射剂量相近(但在发生急性胰腺炎和血栓时,不建议继续静脉滴注 PEG-Asp)。因此,临床上采用 PEG-Asp 治疗的患者,给予静脉滴注或肌肉注射均可^[16]。

近年来国内也有其他研究机构及学者对 PEG-Asp 进行探索并得出类似结论。中国医学科学院血液病医院儿童血液病诊疗中心于 2013 年选取 268 例初治 ALL 患儿作为研究对象,其中 159 例患儿接受 L-Asp 方案诱导治疗,109 例接受含 PEG-Asp(国产艾阳)的化疗。随后给予 VCR、柔红霉素(daunorubicin, DNR)及地塞米松(dexamethasone, DXM)进行诱导化疗。结果显示两者的骨髓状态差异无统计学意义。由此也证实了 PEG-Asp 治疗初治 ALL 患儿的疗效与 L-Asp 相当^[19-20]。此外,国内另一家医院在 2009 年 7 月至 2014 年 7 月收治了 60 例 ALL 儿童患者进入临床研究,诱导治疗采用 VDLD(VCR+DNR+PEG-Asp/L-Asp+PDN),随机分为 2 组。观察组给予 PEG-Asp 2 500 IU/m²,对照组给予 L-Asp 6 000 IU/m²。VCR、DNR、PDN 剂量同观察组。研究发现观察组与对照组在完全缓解率、3 年无进展生存率及总生存率

方面差异无统计学意义。证实 PEG-Asp 代替 L-Asp 作为治疗方案是可行的^[21]。

2.1.2 成人 ALL 相对于儿童的药效学、药动学 and 安全性研究,左旋门冬酰胺酶在成人的研究方面则非常有限。Faderl 等^[22]应用 hyper-CVAD 为基础改良方案,加大了 VCR、DXM 和 L-Asp(开始的 62 例患者应用 L-Asp,其余患者应用 PEG-Asp 2 500 IU/m²,i.v., d1)的剂量,作为挽救性方案治疗 90 例复发或难治性的成人 ALL。试验发现 4 例患者(47%)获得完全缓解(CR),达到 CR 的中位时间是 29(18~80)天,中位 CR 持续时间、PFS 和 OS 分别为 5、6.2 和 6 个月。CR 患者中位 OS 为 10.2(1.4~69.5)个月,因此证实 PEG-Asp 治疗成人 ALL 与 L-Asp 具有同等疗效。

此外,Douer 等^[23]对 25 例受试对象进行 PEG-Asp 的临床 USC II 试验,受试对象年龄为 17~55 岁,PEG-Asp 剂量为 2 000 IU/m²,静脉滴注后 16% 的受试对象出现肝毒性(3、4 度),完全缓解率为 96%,4 年总生存率为 31%,无复发生存率为 40%。初诊的成人 ALL 患者采用 PEG-Asp 治疗可产生持久的门冬氨酸耗竭,且安全性、耐受性良好。

Wetzler 等^[24]针对 85 例 ALL 成人患者(年龄 17~70 岁)进行了 CALGB 9511 临床试验。PEG-Asp 诱导期间 2 000 IU/m²,d5、d22,早期强化 2 000 IU/m²,54% 患者发生高胆红素血症(3 度),完全缓解率为 84%,25% 患者达到 7.8 年总生存期。无复发生存率为 22%,且未出现过过敏反应,无骨髓移植者。

2.2 PEG-Asp 在恶性淋巴瘤中的临床应用

恶性淋巴瘤是近年来发病率增长最快的肿瘤之一,随着 WHO 淋巴造血组织肿瘤分类的细化以及人们认识的提高,NK/T 细胞淋巴瘤以及前体 T 淋巴母细胞淋巴瘤的患者明显增加。这两种类型的 T 细胞淋巴瘤发病有明显的区域分布特点,在欧美国家发病率较低,而在我国及亚洲国家发病率较高。NK/T 细胞淋巴瘤约占非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma, NHL)的 6.5%~9%,而前体 T 淋巴母细胞淋巴瘤约占成人 NHL 的 2%~8%,占儿童 NHL 的 40%左右,大多数为侵袭性,在初诊时半数以上患者为 IV 期,如无有效治疗,患者常在短期内死亡。

2.2.1 儿童恶性淋巴瘤 Winter 等^[25]在以抗代谢药物为基础治疗儿童急性 T 淋巴细胞白血病研究中发现,在初诊为急性 T 淋巴细胞白血病(29 例)和非霍奇金淋巴瘤(16 例)的儿童中,采用 MTX、巯嘌呤(mercaptopurine, MP)替代替尼泊苷(teniposide, VM-26)、阿糖胞苷(cytarabine, Ara-C),PEG-Asp 取代天然 L-Asp 的方案是可行的。另有研究人员分别于 CCLG-

2008 及 NHL-BFM90 方案中使用 PEG-Asp 治疗 ALL 与 LBL 患儿 211 例,结果提示以 PEG-Asp 替代 L-Asp 作为一线治疗安全有效^[26]。

2.2.2 成人恶性淋巴瘤 Muss 等^[27]每 2 周 1 次肌肉注射 2 000 IU/m²的 PEG-Asp 治疗 21 例难治性非霍奇金淋巴瘤患者的研究显示,在此剂量下治疗有效。

Wen 等^[28]对 2009 年 1 月至 2013 年 8 月期间纳入的 20 例结外 NK/T 细胞淋巴瘤患者进行研究,所有患者均在第 1 天肌肉注射 PEG-Asp 2 500 IU/m²,每 21 天为 1 个周期。同时接受联合化疗:CHOP(5 例),EP-OCH(7 例),GEMOX(7 例),CHOP 联合博来霉素(bleomycin, BLM)(1 例)。结果显示,在 2~5 个周期之后(中位 4 个周期),CR 为 25%,ORR 为 60%,无过敏反应发生,无治疗相关死亡报道。

国内一项研究在 2009 年 6 月至 2012 年 3 月采用改良 SMLIE 方案治疗 7 例Ⅲ~Ⅳ期的结外 NK/T 细胞淋巴瘤,CR 5 例,PR 1 例,PD 1 例,近期总有效率为 85.7%,CR 率为 71.4%。该结果提示改良的 SMILE 方案治疗初治或难治性 NK/T 细胞淋巴瘤疗效较好,毒性可耐受,值得临床进一步探讨。

平凌燕等^[29]回顾性分析 2008 年 1 月至 2012 年 3 月接受 PEG-Asp 联合化疗的 32 例淋巴瘤患者的临床资料,其中 NK/T 细胞淋巴瘤患者 22 例,淋巴瘤母细胞淋巴瘤患者 10 例。NK/T 细胞淋巴瘤患者使用 CHOP-L[环磷酰胺(cyclophosphamide, CP)、VCR、DOX、醋酸泼尼松、PEG-Asp]方案或 L-OP(PEG-Asp、VCR、DXM)方案;淋巴瘤母细胞淋巴瘤患者使用 BFM-90 方案,包括 VDLP(VCR、DNR、PEG-Asp、PDN)、CAT(CP、Ara-C、6-MP)、大剂量 MTX,其中 VDLP 部分的 PEG-Asp 剂量均为 2 500 IU/m²,分 3 个部位肌肉注射,给药前 30 min 静脉输注 DXM 5 10 mg,同时给予盐酸异丙嗪 12.5 mg,每 2~3 周重复 1 次,预防超敏反应。试验发现,总有效率为 71.9%(23/32),完全缓解率为 40.6%(13/32),部分缓解

率为 31.3%(10/32)。该临床结果提示 PEG-Asp 的过敏反应率较 L-Asp 明显降低,虽然存在较多其他不良反应,但均在可耐受和可控范围内。因此,该药安全性较好,给药简单,临床使用方便。对于复发难治 NK/T 细胞淋巴瘤及淋巴瘤母细胞淋巴瘤患者均属于可选择药物。

3 不良反应及处理

PEG-Asp 与 L-Asp 所引起的不良反应相似,主要包括过敏反应、肝功能损害、出血凝血或纤溶障碍、血栓形成、急性胰腺炎、电解质紊乱及糖代谢紊乱等。

3.1 PEG-Asp 抗体产生

L-Asp 治疗的一个严重问题在于产生抗门冬酰胺酶抗体(Ab),该抗体可以中和酶活性,并常导致对 L-Asp 耐药,是否影响预后还有待进一步临床研究^[30]。PEG-Asp 中聚乙二醇的聚合,降低了抗体产生的可能性^[18](表 1)。

3.2 过敏反应

PEG-Asp 过敏反应发生率为天然 L-Asp 的 30%^[34]。接受 PEG-Asp 治疗患者出现过敏反应者极少,较 L-Asp 安全,但仍有极少数患者发生急性过敏反应,尤其有 L-Asp 过敏史者发生率较高,给药时须备常见的抢救药物及设备。

鉴于 PEG-Asp 较少发生过敏反应,使用前不需做药物过敏源皮试,但在使用前应酌情给予地塞米松、开瑞坦及盐酸异丙嗪等,以预防过敏反应的发生。

过敏反应一般表现为荨麻疹、急性喉头水肿、支气管痉挛、血清病和过敏性休克。用药前后应密切监测呼吸、血压、心率及出入量。一般给药后严密观察 3 小时,防止过敏反应的发生。抢救措施与处理青霉素过敏相同,应采用肾上腺素、糖皮质激素(琥珀酸氢化可的松等)、抗组胺药物及吸氧等进行治疗。

此外,在避免过敏反应方面联合治疗被认为比单一疗法更加有效,因其治疗过程可抑制天冬酰胺酶的免疫反应。

表 1 门冬酰胺酶诱导的特异性抗体发生率
Table 1 Antibody positivity rate induced by L-asparaginase

门冬酰胺酶类型	剂量	联合使用	抗体阳性发生率	引用
L-ASP	10 000 IU/m ² , 肌肉注射, 每周 3 次, 诱导缓解期 9 个剂量、再诱导期 9 个剂量	泼尼松龙	35.50%	Woo et al. 2000 ^[31]
	6000 IU/m ² 肌肉注射, 每周 3 次, 诱导缓解期 9 个剂量、强化期 6 个剂量	泼尼松龙/地塞米松	26%~42%	Armstrong et al. 2002 ^[13]
	6 000 IU/m ² 皮下注射, 每周 2 次, 诱导缓解期/强化期 14 个剂量	泼尼松龙	20%	Larson et al. 1998 ^[32]
PEG-ASP	2 500 IU/m ² 肌肉注射, 诱导缓解期 4 个剂量、强化期 1 个剂量	地塞米松	11%	Lee et al. 2000 ^[33]
	2 500 IU/m ² 肌肉注射, 诱导缓解期 1 个剂量、延迟强化期 1 个剂量	泼尼松龙/地塞米松	2%~11%	Armstrong et al. 2002 ^[13]

3.3 肝功能损害

PEG-Asp 安全耐受性较好,肝功能异常一般为 I 和 II 级不良反应。最常见的是肝脏转氨酶升高,胆红素升高。III 和 IV 级不良反应仅 0.1%~1%。一般在应用 PEG-Asp 时应严密注意肝功能及胆红素。发生肝功能异常者,可给予一般的保肝对症治疗。对于应用 PEG-Asp 前肝功异常患者应进行降酶、保肝治疗,待肝功能恢复正常时再应用。

3.4 止血、凝血或纤溶障碍

应用 PEG-Asp 的患者可发生凝血酶原时间延长、部分凝血活酶生成时间延长、低纤维蛋白原血症等凝血纤溶异常。有报道 L-Asp 凝血纤溶异常的发生率约为 50%~96%,而 PEG-Asp 约为 25%~60%。一般凝血纤溶异常但致命的出血较少见,但一定要与血栓相鉴别。当纤维蛋白原下降引起出血症状时可给予新鲜血浆及纤维蛋白制剂治疗,定期监测凝血指标及纤维蛋白原定量。

3.5 血栓的形成

PEG-Asp 在治疗 ALL 或恶性淋巴瘤时易发生血栓,主要为脑血栓及深部静脉血栓,偶可发生极少见的肺栓塞。临床表现多在 L-Asp 化疗期间或停药后 1 周内出现,可有不同程度出血倾向或血栓形成等,其中颅内出血及血栓发生率为 1%~2%^[32]。蛋白 S 水平可作为脑血栓形成监测指标之一^[33]。

一般对血栓高危患者,尤其是同时联合化疗的成年患者,可以给予小剂量低分子肝素 2 000~4 000 IU/d 预防治疗,但尚无循证医学证据证明在给予抗凝预防后血栓形成发生率降低。一般发生脑血栓及深部静脉血栓时应给予抗血栓治疗。

临床上停用 L-Asp 时,需及时给予维生素 K、凝血物质治疗。治疗出血症状可给予新鲜血浆及纤维蛋白原制剂,并定期监测凝血指标及纤维蛋白原定量。据欧美学者报道,对于高危血栓形成的成人患者,应用 PEG-Asp 的同时可用阿司匹林预防血栓形成。

3.6 急性胰腺炎

PEG-Asp 应用中也可发生胰腺炎。门冬酰胺酶治疗后发生的急性胰腺称为 AAP,尤其见于成年患者,是 PEG-Asp 主要不良反应之一。AAP 可发生于 PEG-Asp 化疗的各个阶段,发生率 0.4%~2%,联合化疗可达 10%左右^[35-36]。

预防性低脂肪饮食,严密观察患者的临床症状,以及血、尿淀粉酶浓度、胰腺超声及 CT 影像学检查,是预防和发现胰腺炎的重要措施。国外学者对成人

应用 PEG-Asp 常给予多肽类,如奥曲肽预防治疗。由于血、尿淀粉酶指标无特异性,应进行血浆胰岛素、胰肽酶监测,一般可作为早期诊断指标。

使用 PEG-Asp 过程中,患者一旦出现腹痛、血压下降、血淀粉酶>125 U/L,彩色 B 超及 CT 提示胰腺增大及水肿,应立即按胰腺炎急症处理。确诊 AAP 后禁食、补液、维持水电解质酸碱平衡,给予奥美拉唑抑制胃酸,奥曲肽、乌司他丁抑制胰酶分泌,小剂量甲强龙(MPS)减轻炎症反应,并给予中药芒硝腹部外敷消肿止痛、早期使用碳青霉烯类广谱抗生素,纠正低蛋白血症,维持主要脏器功能。

3.7 电解质紊乱

在应用 PEG-Asp 时要注意电解质平衡。PEG-Asp 直接引起离子紊乱较罕见,因此这与联合化疗及感染相关。注意低钠血症、低钾血症及低蛋白血症,应早期发现及时对症治疗。

3.8 糖代谢紊乱

抑制胰岛素功能可能导致 2%~3% 使用 PEG-Asp 的患者出现高血糖症^[37]。且在诱导治疗阶段糖皮质激素的应用,将会加重并延长高血糖症^[38]。因此,治疗前应询问是否有糖尿病史,并告知患者高血糖的症状,在治疗中应监测患者血糖情况。若在治疗中出现血糖增高,可采用胰岛素进行治疗,此类患者通常对胰岛素较为敏感,可从小剂量开始。此外,少数患者还可出现低血糖。

3.9 儿童不良反应

L-Asp 治疗过程中过多消耗血液中门冬酰胺的同时,机体内某些代谢旺盛的器官,如肝、胰等正常细胞代谢也受到影响,可产生多种不良反应,甚至包括坏死性胰腺炎、药物性糖尿病、凝血功能障碍、肝功能损害等。此外,L-Asp 作为异种蛋白制剂,由于其高免疫原性,可引起机体较高的过敏反应发生率。曾有报道显示,儿童初次接受 L-Asp 治疗的急性过敏反应发生率可达 24%,甚至出现过敏性休克等危重情况。虽然 L-Asp 可明显改善儿童 ALL 疗效,但因其严重的过敏反应及众多的毒副作用,在一定程度上限制了其临床应用和疗效。PEG-Asp 通过对 Asp 的聚乙二醇化,在很大程度上克服了 L-Asp 过敏反应致使用受限的弱点^[39]。

李颖等^[39]对 PEG-Asp 在儿童 ALL 临床应用中的安全性进行了评估。2009 年 10 月至 2011 年 8 月先后共有 32 例患儿由于对大肠杆菌 L-Asp 过敏而使用 PEG-Asp 替代化疗共 46 次,所有患儿均使用 CCLG-ALL 2008 方案规范诊治。研究结果显示,46 例次

PEG-Asp 治疗中,仅 1 例(2%)发生典型的过敏反应,以明显的风团样皮疹伴瘙痒为主要表现,有一过性喉头异物感,经吸氧、镇静等处理后很快缓解。其他不良反应发生率均未超过报道中的 L-Asp 不良反应发生率,且程度轻。研究表明,PEG-Asp 应用于儿童 ALL 治疗中,具有较高的安全性和较轻的不良反应,患儿依从性好,推荐作为对 L-Asp 过敏患儿的替代治疗。

4 儿童/成人 ALL 及恶性淋巴瘤治疗方案

4.1 儿童 ALL 治疗方案

表 2 VDLD 方案

Table 2 VDLD chemotherapy regimens

药物	剂量及给药途径	用药时间
泼尼松	60 mg/m ² /d, po.	d1-7
长春新碱	1.5 mg/m ² /d,最大剂量 2 mg iv.	d8,15,22,29
柔红霉素	25 mg/m ² /d, iv. 1 h	d8,15
L-Asp	5 000 IU/m ² /d, iv./im	d8,11,14,17,20,23,26,29
地塞米松	6 mg/m ² /d, po.	d8-28

中高危组用药基本相同,仅柔红霉素加用 2 次,d22,29

表 3 CAM 方案

Table 3 CAM chemotherapy regimens

药物	剂量及给药途径	用药时间
环磷酰胺	1 000 mg/m ² /次, iv.	d1
阿糖胞苷	75 mg/m ² /次, iv.	d3-6,d10-13
6-巯基嘌呤	60 mg/m ² /d, po.	d1-14

中危组治疗方案:1)诱导缓解治疗:VDLD4。2)早期强化治疗:CAM 2 次。3)巩固治疗:HD-MTX+6-MP。4)延迟强化治疗 I:VDLD3 至 CAM。5)中间维持治疗:6-MP/MTX。6)延迟强化治疗 II:VDLD3→CAM。7)维持治疗:6-MP+MTX/VD+TIT。总疗程女性 2 年,男性 2.5 年。

高危组治疗方案:1)诱导缓解治疗:VDLD4。2)早期强化治疗:CAM 2 次。3)巩固治疗:(HR-1,HR-2,HR-3)2 次循环。4)延迟强化治疗:VDLD4→CAM。5)维持治疗:6-MP+MTX/CA/VD+TIT。总疗程女性 2 年,男性 2.5 年。

疗效:研究发现 197 例平均生存时间(19.2±0.6)个月。病死率 5.1%,标危组 2 例,中危组 1 例,高危组 7 例。化疗相关病死率占 0.5%。复发率 10.2%,其中 185 例在 33 天内完全缓解。CR 率为 94.4%,平均缓解时间(23.4±9.7)天。可见 CCLG-ALL 2008 方案治疗

4.1.1 CCLG-ALL 2008 多中心协作治疗方案 我国目前大多数采用中国儿童白血病协作组 CCLG-ALL 2008 多中心协作方案治疗儿童 ALL。有研究 2008 年 4 月至 2011 年 3 月收治 198 例 ALL 患儿采用 CCLG-ALL 2008 治疗研究,受试对象的中位年龄为 4 岁。

标危组治疗方案:1)诱导缓解治疗:VDLD2(表 2)。2)早期强化治疗:CAM(表 3)。3)巩固治疗:HD-MTX+6-MP。4)延迟强化治疗:VDLD3→CAM。5)维持治疗:6-MP+MTX/VD+IT。总疗程均 2 年。

儿童 ALL 的完全缓解率较高,早期复发率低,化疗相关病死率低。若在治疗早期进行评估再调整化疗强度可提高完全缓解率,降低复发率,提高长期生存率,减少化疗相关病死率和不良反应^[40]。

4.1.2 PEG-Asp 联合化疗治疗儿童 ALL 的其他治疗方案 地西他滨(decitabine)、PEG-Asp 和伏立诺他(vorinostat)联合化疗治疗复发型 ALL。伏立诺他 230 mg/m²口服、地西他滨 15 mg/m²静脉注射,PDN 40 mg/m²、VCR 1.5 mg/m²、DOX 60 mg/m²、PEG-Asp 2 500 IU/m²、鞘内阿糖胞苷 70 mg^[41]。

PEG-Asp 和氯法拉滨(clofarabine)联合用药:泼尼松 60 mg/m²口服,d1~28;每周 4 个剂量的长春新碱 1.5 mg/m²和 4 个剂量的柔红霉素 36 mg/m²,均静脉注射。中枢神经系统无白血病细胞的患儿前 7 天接受单剂量鞘内甲氨蝶呤(MTX);已发生白血病细胞侵袭中枢神经系统的患儿则接受额外 2 个剂量的

鞘内 MTX; 巩固方案包括环磷酰胺 (cyclophosphamide) 900 mg/m², MTX 1 g/m², PEG-Asp 2 500 IU/m², 氯法拉滨 40 mg/m²^[42]。

4.2 成人 ALL 治疗方案

MOAP 方案是难治性或复发性成人急性淋巴细胞白血病的治疗方案, 有良好的耐受性和有效性。

MOAP 方案: 在 d1, d14, MTX 100 mg/m² 静脉注射至少 15 min; 之后 PEG-Asp 2 500 IU/m² 静脉滴注 (最大剂量 3 750 IU) 持续 4~6 h。d1、7、14, VCR 1.4 mg/m² (最大剂量 2 mg) 持续滴注至少 15 min。在 d1~5, d14~19, 泼尼松龙 200 mg 口服/d^[43]。

另外, 成人 ALL 还有以下经典治疗方案 (表 4)。

4.3 恶性淋巴瘤治疗方案

4.3.1 PEG-Asp+Gemox+Thalidomide 方案用于初治 III/IV 期及难治复发 NK/T 细胞淋巴瘤 见表 5。

表 4 VDCLP 或 VICLP 诱导化疗方案

Table 4 VDCLP or VICLP reduction chemotherapy regimens

药物	剂量、给药途径	用药时间
长春新碱	2 mg, iv.	d1, 8, 15, 22
柔红霉素	45 mg/m ² /d, iv.	d1-3 (或 d15, 16 补救)
伊达比星	10 mg/m ² /d, iv.	d1-3
环磷酰胺	750 mg/m ² , iv.	d1, 5
PEG-Asp	2 500 IU/m ² , im.	d8, 22
泼尼松	1 mg/kg/d, po.	d1-14, d15-28

表 5 PEG-Asp+Gemox+Thalidomide 方案

Table 5 PEG-Asp+Gemox+Thalidomide chemotherapy regimens

药物	剂量及给药方式	给药时间
PEG-Asp	2 000 IU/m ² in (每次注射不超过 3 750 IU)	d1
吉西他滨	800 mg/m ² , iv., 30 min	d1, 8
奥沙利铂	100 mg/m ² , iv.	d1
沙利度胺	150~200 mg po. qn	治疗开始后至少维持 1 年 21 天为 1 个疗程

剂量调整: 1) 第 1 次出现 4 级骨髓毒性持续大于 7 天或 3 级骨髓毒性伴发热, 化疗药物 (DXM、PEG-ASP 除外) 剂量减少 25%。2) 第 2 次出现 4 级骨髓毒性持续大于 7 天或 3 级骨髓毒性伴发热, 化疗药物 (DXM、PEG-ASP 除外) 剂量减少 50%。最多允许 2 次剂量调整。3) 第 1 次出现 ≥2 级转氨酶、总胆红素增高、白蛋白下降、APTT 延长、纤维蛋白原下降, 且下

次化疗前未能恢复至 1 级以内, PEG-ASP 剂量减少 25%。4) 第 2 次出现 ≥2 级转氨酶、总胆红素增高、白蛋白下降、APTT 延长、纤维蛋白原下降, 且下次化疗前未能恢复至 1 级以内, PEG-ASP 剂量减少 50%。最多允许 2 次剂量调整。5) 当出现 ≥3 级的非血液学毒性 (如恶心、呕吐、乏力、体重下降等), 且下次化疗前未能恢复至 1 级以内, 化疗推迟, 直至毒性下降至 1 级以内, 最多允许推迟 14 天。如 14 天内毒性恢复至 1 级以内, 下程化疗所有药物剂量减少 25%。

4.3.2 改良 SMILE 方案用于 NK/T 细胞淋巴瘤 见表 6。

4.3.3 AspaMetDex 方案用于 NK/T 细胞淋巴瘤 见表 7, 表 8。

4.3.4 改良 BFM-90 方案治疗 T 淋巴母细胞淋巴瘤 见表 9。

表 6 改良 SMILE 方案

Table 6 Modified SMILE chemotherapy regimens

药物	剂量及给药途径	用药时间
甲基强的松龙	80 mg, iv.	d2-5
异环磷酰胺	1.5 g/m ² , iv.	d2-5
美司钠	300 mg/m ² , iv.	0、4、8 h
依托泊苷	75 mg/m ² , iv.	d2-5
PEG-Asp	2 500 IU/m ² , im.	d1
甲氨蝶呤	2.0 g/m ² , iv.	d1

表 7 AspaMetDex 方案

Table 7 AspaMetDex chemotherapy regimens

药物	剂量及给药途径	用药时间
PEG-Asp	2 500 IU/m ²	d1
MTX	3 g/m ²	d1
DXM	40 mg	d1-4, q3w

表 8 COEP-L 方案

Table 8 COEP-L chemotherapy regimens

药物	剂量	用药时间
CTX	750 mg/m ²	d1
VCR	1.4 mg/m ² , 最大剂量 2mg/次	d1
VP 16	60 mg/m ²	d1-3
PDN	100 mg	d1-3
PEG-Asp	2 500 IU/m ² , im., 最大剂量 3 750 IU/次	d2

PEG-Asp 不做皮试, 但用药前给予抗过敏治疗 (地塞米松、异丙嗪、开瑞坦)

以上方案 2 周重复, 共 6 个周期。

表9 北京肿瘤医院T淋巴细胞淋巴瘤改良BFM-90方案
Table 9 modified BFM-90 chemotherapy regimens for T-lymphoblastic lymphoma in Beijing Cancer Hospital

方案	药物	剂量	用药时间
诱导方案 I			
VDLP	泼尼松	60 mg/m ² po.	d1-28 减停
	长春新碱	1.5 mg/m ² (最大剂量 2 mg) iv.	d1, 8, 15, 22
	柔红霉素	30 mg/m ² iv.持续 1 h	d1, 8, 15, 22
	培门冬酶	2 500 IU/m ² im. 最大 3 750 IU	d2, 16
鞘注	阿糖胞苷	50 mg	d1, 15, 29
	地塞米松	5 mg	
CAT	环磷酰胺	1 000 mg/m ² iv.	d1, 15
	阿糖胞苷	75 mg/m ² iv.	d3-6, 17-20
	6-巯基嘌呤	60 mg/m ² po.	d1-28
鞘注	同上		d1, 15
巩固方案 M			
HD-MTX	6-巯基嘌呤	25 mg/m ² po.	d1-28
	甲氨喋呤	3 g/m ² iv.	d1, 15
鞘注	同上		d1, 15
诱导方案 II			
VDLP	地塞米松	10 mg/m ² po.	d1-28 减停
	长春新碱	1.5 mg/m ² (最大剂量 2 mg) iv.	d1, 8, 15, 22
	柔红霉素	30 mg/m ² iv.	d1, 8, 15, 22
	培门冬酶	2 500 IU/m ² , im., 最大剂量 3 750 IU	d2, 16
鞘注	同上		
CAT	环磷酰胺	1 000 mg/m ² , iv.	d1, 15
	阿糖胞苷	75 mg/m ² , iv.	d3-6, 17-20
	6-巯基嘌呤	60 mg/m ² , po.	d1-28
鞘注	同上		d1, 15
维持治疗(从开始治疗共 2 年)			
	甲氨喋呤	20 mg/m ² , po./iv.	qw
	6-巯基嘌呤	60 mg/m ² , po.	qd

鞘注:诱导治疗第 1 天开始,每 2 周 1 次

5 药物经济学

聚乙二醇的聚合使 PEG-Asp 不良反应大幅降低,并显著增强药物的疗效。此外,由于其半衰期延长,较长时间内只需一次性注射,减少了用药频率,患者依从性较好。谢淑佩等^[44]在一项单中心、随机、对照试验中共纳入 100 例 2~14 岁的 ALL 患儿,结果显示 PEG-Asp 组(1.9 次)的用药次数明显少于 L-Asp 组(7.5 次)。王岳等^[45]在另一项单中心、随机、对照试验中共纳入 100 例确诊为 ALL 且完全缓解半年以上的患儿,结果显示 PEG-Asp 组的平均住院时间[(11.5±7.1)d]明显短于 L-Asp 组[(18.5±4.9)d]。研究证实,PEG-Asp 可减少住院时间,节省住院开支,从而降低患者治疗的经济成本。因此,在保证疗效和安全性的前提下,PEG-Asp 较 L-Asp 的药物经济学更优。

编写人员

马 军 哈尔滨血液病肿瘤研究所
沈志祥 海瑞金医院
朱 军 北京大学肿瘤医院
吴敏媛 北京儿童医院
赵维莅 上海瑞金医院
黄慧强 中山大学附属肿瘤医院
郭 晔 复旦大学附属肿瘤医院

参考文献

[1] Pui CH, Evans WE. Treatment of acute lymphoblastic leukemia [J].N Engl J Med, 2006, 354(2):166-178.
[2] Kidd JG. Regression of transplanted lymphomas induced in vivo by means of normal guinea pig serum. I. Course of transplanted cancers of various kinds in mice and rats given guinea pig serum, horse serum, or rabbit serum[J].J Exp Med, 1953, 98(6):565-582.
[3] Broome JD. Evidence that the L-asparaginase of guinea pig se-

- rum is responsible for its antilymphoma effects. I. Properties of the L-asparaginase of guinea pig serum in relation to those of the antilymphoma substance[J]. *J Exp Med*, 1963, 118:99-120.
- [4] Mashburn LT, Wriston JC. TUMOR INHIBITORY EFFECT OF L- ASPARAGINASE FROM ESCHERICHIA COLI[J]. *Arch Biochem Biophys*, 1964, 105:450-452.
- [5] Panosyan EH, Seibel NL, Martin-Aragon S, et al. Asparaginase antibody and asparaginase activity in children with higher-risk acute lymphoblastic leukemia: Children's Cancer Group Study CCG-1961[J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2004, 26(4):217-226.
- [6] Hawkins DS, Park JR, Thomson BG, et al. Asparaginase pharmacokinetics after intensive polyethylene glycol-conjugated L-asparaginase therapy for children with relapsed acute lymphoblastic leukemia[J]. *Clin Cancer Res*, 2004, 10(16):5335-5341.
- [7] Hempel G, Müller HJ, Lanvers-Kaminsky C, et al. A population pharmacokinetic model for pegylated-asparaginase in children[J]. *Br J Haematol*, 2010, 148(1):119-125.
- [8] Ho DH, Brown NS, Yen A, et al. Clinical pharmacology of polyethylene glycol-L-asparaginase[J]. *Drug Metab Dispos*, 1986, 14(3):349-352.
- [9] Ettinger LJ, Kurtzberg J, Voûte PA, et al. An open-label, multicenter study of polyethylene glycol-L-asparaginase for the treatment of acute lymphoblastic leukemia[J]. *Cancer*, 1995, 75(5):1176-1181.
- [10] Liu F, Zou Y, Zhang L, et al. Long-term efficacy of polyethylene glycol conjugated asparaginase(PEG-Asp) in newly diagnosed childhood acute lymphoblastic leukemia(ALL)[J]. *Journal of China Pediatric Blood and Cancer*, 2010, 15(6):254-257.[刘芳, 邹尧, 张丽, 等. 培门冬酶治疗儿童初发急性淋巴细胞白血病的远期疗效[J]. *中国小儿血液与肿瘤杂志*, 2010, 15(6):254-257.]
- [11] Rytting M. Peg-asparaginase for acute lymphoblastic leukemia[J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2010, 10(5):833-839.
- [12] Zeidan A, Wang ES, Wetzler M. Pegasparaginase: where do we stand[J]? *Expert Opin Biol Ther*, 2009, 9(1):111-119.
- [13] Armstrong JK, Hempel G, Koling S, et al. Antibody against poly(ethylene glycol) adversely affects PEG-asparaginase therapy in acute lymphoblastic leukemia patients[J]. *Cancer*, 2007, 110(1):103-111.
- [14] Pieters R, Hunger SP, Boos J, et al. L-asparaginase treatment in acute lymphoblastic leukemia: a focus on Erwinia asparaginase[J]. *Cancer*, 2011, 117(2):238-249.
- [15] The Cooperation Group of Phase II Clinical Trial of PEG-Asp. Comparison of polyethylene glycol conjugated asparaginase and L-asparaginase for treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia[J]. *Chinese Journal of Hematology*, 2008, 29(1):29-33. [培门冬酶 II 期临床试验协作组. 培门冬酶与左旋门冬酰胺酶治疗儿童急性淋巴细胞白血病的随机对照研究[J]. *中华血液学杂志*, 2008, 29(1):29-33.]
- [16] August KJ, Miller WP, Dalton A, et al. Comparison of hypersensitivity reactions to PEG-asparaginase in children after intravenous and intramuscular administration[J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2013, 35(7):e283-e286.
- [17] Dinndorf PA, Gootenberg J, Cohen MH, et al. FDA drug approval summary: pegaspargase (oncaspar) for the first-line treatment of children with acute lymphoblastic leukemia (ALL)[J]. *Oncologist*, 2007, 12(8):991-998.
- [18] Silverman LB, Supko JG, Stevenson KE, et al. Intravenous PEG-asparaginase during remission induction in children and adolescents with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia[J]. *Blood*, 2010, 115(7):1351-1353.
- [19] Kurtzberg J, Asselin B, Bernstein M, et al. Polyethylene Glycol-conjugated L-asparaginase versus native L-asparaginase in combination with standardagents for children with acute lymphoblastic leukemia in second bone marrow relapse: a Children's Oncology Group Study (POG 8866)[J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2011, 33(8):610-616.
- [20] Liu F, Wan Y, Chang LX, et al. Efficacy observation of polyethylene glycol conjugated asparaginase for inductiontreatment of children with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia[J]. *Chinese Journal of Pediatrics*, 2014, 52(3):215-217.[刘芳, 万扬, 常丽贤, 等. 培门冬酶诱导治疗儿童初发急性淋巴细胞白血病的疗效观察[J]. *中华儿科杂志*, 2014, 52(3):215-217.]
- [21] Zhang SH. Clinical analysis of Pegaspargase on early onset of acute lymphoblastic leukemia in children[J]. *Chinese Journal of Trauma and Disability Medicine*, 2015, 23(4):32-33.[张世恒. 培门冬酶诱导治疗儿童初发急性淋巴细胞白血病临床分析[J]. *中国伤残医学*, 2015, 23(4):32-33.]
- [22] Faderl S, Thomas DA, O'Brien S, et al. Augmented hyper-CVAD based on dose-intensified vincristine, dexamethasone, and asparaginase in adult acute lymphoblastic leukemia salvage therapy[J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2011, 11(1):54-59.
- [23] Douer D, Yampolsky H, Cohen LJ, et al. Pharmacodynamics and safety of intravenous pegaspargase during remission induction in adults aged 55 years or younger with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia[J]. *Blood*, 2007, 109(7):2744-2750.
- [24] Wetzler M, Sanford BL, Kurtzberg J, et al. Effective asparagine depletion with pegylated asparaginase results in improved outcomes in adult acute lymphoblastic leukemia: Cancer and Leukemia Group B Study 9511[J]. *Blood*, 2007, 109(10):4164-4167.
- [25] Winter SS, Holdsworth MT, Devidas M, et al. Antimetabolite-based therapy in childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia: a report of POG study 9296[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2006, 46(2):179-186.
- [26] Wang HS, Zhai XW, Lu FJ, et al. Pegasparginase as first line treatment of children with leukemia and lymphoma[J]. *Chinese Oncology*, 2014, 24(5):374-380.[王宏胜, 翟晓文, 陆凤娟, 等. 培门冬酶一线治疗儿童淋巴系统肿瘤的临床研究[J]. *中国癌症杂志*, 2014, 24(5):374-380.]
- [27] Muss HB, Spell N, Scudiero D, et al. A phase II trial of peg-L-asparaginase in the treatment of non-hodgkins lymphoma[J]. *Invest New Drugs*, 1990, 8(1):125-130.
- [28] Wen JY, Li M, Li X, et al. Efficacy and tolerance of pegaspargase-based chemotherapy in patients with nasal-type extranodal NK/T-cell lymphoma: a pilot study[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014, 15(15):6275-6281.
- [29] Ping LY, Zheng W, Wang XP, et al. Safety and adverse event profiling of pegylated L-asparaginase combined chemotherapy in the treatment of lymphoma[J]. *National Medical Journal of Chi-*

- na, 2012, 92(46):3257-3260.[平凌燕,郑文,王小沛,等.培门冬酶联合化疗治疗淋巴瘤的安全性分析].中华医学杂志,2012,92(46):3257-3260.]
- [30] Woo MH, Hak LJ, Storm MC, et al. Anti-asparaginase antibodies following *E. coli* asparaginase therapy in pediatric acute lymphoblastic leukemia[J]. *Leukemia*, 1998, 12(10):1527-1533.
- [31] Woo MH, Hak LJ, Storm MC, et al. Hypersensitivity or development of antibodies to asparaginase does not impact treatment outcome of childhood acute lymphoblastic leukemia[J]. *J Clin Oncol*, 2000, 18(7):1525-1532.
- [32] Larson RA, Fretzin MH, Dodge RK, et al. Hypersensitivity reactions to L-asparaginase do not impact on the remission duration of adults with acute lymphoblastic leukemia[J]. *Leukemia*, 1998, 12(5):660-665.
- [33] Lee JH, Kim SW, Sung Kim J. Sagittal sinus thrombosis associated with transient free protein S deficiency after L-asparaginase treatment: case report and review of the literature[J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2000, 102(1):33-36.
- [34] Sun LL, Xue XW, Wang GY, et al. Induction therapy effect of G-CSF in childhood acute lymphoblastic leukemia[J]. *Acta Academiae Medicinae Qingdao Universitatis*, 2007, 43(3):242-243, 246.[孙莉莉,薛学温,王桂云,等.G-CSF对儿童急性淋巴细胞白血病诱导缓解治疗作用].青岛大学医学院学报,2007,43(3):242-243, 246.]
- [35] Samarasinghe S, Dhir S, Slack J, et al. Incidence and outcome of pancreatitis in children and young adults with acute lymphoblastic leukaemia treated on a contemporary protocol, UKALL 2003[J]. *Br J Haematol*, 2013, 162(5):710-713.
- [36] Raja RA, Schmiegelow K, Albertsen BK, et al. Asparaginase-associated pancreatitis in children with acute lymphoblastic leukaemia in the NOPHO ALL2008 protocol[J]. *Br J Haematol*, 2014, 165(1):126-133.
- [37] Capizzi RL. Asparaginase revisited[J]. *Leuk Lymphoma*, 1993, 10(Suppl):147-150.
- [38] Capizzi RL, Bertino JR, Handschumacher RE. L-asparaginase[J]. *Annu Rev Med* 1970, 21:433-444.
- [39] Li Y, Xian Y, Su YC, et al. Safety assessment of pegaspargase in the clinical treatment of acute lymphoblastic leukemia in children[J]. *Journal of Chian Pediatric Blood and cancer*, 2012, 17(4):157-160.[李颖,宪莹,苏庸春,等.培门冬酶在儿童急性淋巴细胞白血病临床应用中的安全性评估].中国小儿血液与肿瘤杂志,2012,17(4):157-160.]
- [40] Sun YN, Cai YH, He HL, et al. The efficacy of CCLG-ALL 2008 protocol in treating childhood acute lymphoblastic leukemia[J]. *Jiangsu Medical Journal*, 2011, 37(24):2922-2925.[孙伊娜,柴忆欢,何海龙,等.CCLG-ALL2008方案治疗儿童急性淋巴细胞性白血病的临床疗效].江苏医药,2011,37(24):2922-2925.]
- [41] Burke MJ, Lamba JK, Pounds S, et al. A therapeutic trial of decitabine and vorinostat in combination with chemotherapy for relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia[J]. *Am J Hematol*, 2014, 89(9):889-895.
- [42] Escherich G, Zur Stadt U, Zimmermann M, et al. Clofarabine in combination with pegylated asparaginase in the frontline treatment of childhood acute lymphoblastic leukaemia: a feasibility report from the CoALL 08-09 trial[J]. *Br J Haematol*, 2013, 163(2):240-247.
- [43] Aguayo A, Cortes J, Thomas D, et al. Combination therapy with methotrexate, vincristine, polyethylene-glycol conjugated-asparaginase, and prednisone in the treatment of patients with refractory or recurrent acute lymphoblastic leukemia[J]. *Cancer*, 1999, 86(7):1203-1209.
- [44] Xie SP, Liang CD, Zhong XH. The sideeffects and clinical efficacy of Pegaspargase and L-asparaginase in the treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia[J]. *National Medical Frontiers of China*, 2013, 8(15):60-61.[谢淑佩,梁昌达,钟小红.培门冬酶与左旋门冬酰胺酶在儿童急性淋巴细胞白血病诱导化疗中的毒副作用和疗效分析].中国医疗前沿,2013,8(15):60-61.]
- [45] Wang Y, Li XR, Zhong R, et al. Efficacy and safety of pegaspargase and L-asparaginase in treatment of children with acute lymphocytic leukemia[J]. *Adverse Drug Reactions Journal*, 2011, 13(5):278-282.[王岳,李学荣,钟任,等.培门冬酶和左旋门冬酰胺酶治疗儿童急性淋巴细胞白血病的疗效和安全性].药物不良反应杂志,2011,13(5):278-282.]

(2015-11-01 收稿)

(2015-12-01 修回)

(编辑:郑莉)