

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2014.02.012

血液肿瘤专题·综述

培门冬酶治疗儿童白血病研究进展

刘丽 综述 谢晓恬 审核

(同济大学附属同济医院儿科, 上海 200065)

[摘要] 左旋门冬酰胺酶(L-asparaginase, L-asp)作为治疗急性淋巴细胞白血病(ALL)化疗药物重要组成已超过30年,可明显改善儿童ALL的远期疗效。然而,L-asp的高不良反应发生率促使了培门冬酶(pegaspargase, PEG-asp)的发展,已有大量研究证明,PEG-asp在保留了L-asp的抗肿瘤活性的基础上,半衰期较L-asp明显延长,且存在降低不良反应发生率的潜在优势。该文概述L-asp的研究与临床应用历史、PEG-asp的发展进程,归纳文献资料评估不同种类L-asp的药理学潜力与临床疗效,以及PEG-asp临床应用情况与不良反应实际发生率。该文收集了所有网上已发表的、可供分析的PEG-asp临床资料,希望能为临床提供参考。

[中国当代儿科杂志, 2014, 16(2): 155-160]

[关键词] 培门冬酶; 急性淋巴细胞白血病; 儿童

Advances on the role of pegaspargase in the treatment of childhood leukemia

LIU Li, XIE Xiao-Tian. Department of Pediatrics, Tongji Hospital, Tongji University, Shanghai 200065, China (Email: txie@163.com)

Abstract: The chemotherapy agent L-asparaginase (L-asp) has been an important part of acute lymphoblastic leukemia therapy for over 30 years. It is evident that L-asp has a long-term curative effect. However, L-asp is associated with high incidence of adverse reactions. This has prompted the development of pegylated asparaginase (PEG-asp), which has undergone extensive testing. Apparently, PEG-asp has a prolonged half-life with a better tolerance profile while retaining the antileukemic effect. In this review, we attempt to outline the history of clinical application of L-asp, the pharmacological and clinical potential of various preparations of L-asp, the development of PEG-asp, and the clinical application and adverse events of PEG-asp. The literatures reviewed in this article is collected through online search of the major databases both in English and Chinese.

[Chin J Contemp Pediatr, 2014, 16(2): 155-160]

Key words: Pegaspargase; Acute lymphoblastic leukemia; Child

左旋门冬酰胺酶(L-asparaginase, L-asp)自1978年问世,获得FDA批准应用于治疗急性淋巴细胞白血病(ALL)之后,已成为治疗儿童ALL联合化疗的重要组成,并明显改善了儿童ALL的远期疗效。早在1999年与未加入L-asp的化疗方案比较,含有L-asp的化疗方案治疗可明显提高儿童ALL的5年以上长期无事件生存率(LTEFS)^[1]。此后该数据统计结果也显示,L-asp可使儿童ALL治疗的完全缓解率(CR)和LTEFS分别达到95%和75%以上^[2]。然而,L-asp作为一种异种蛋白,临床不良反应率较高,如过敏反应、凝

血功能异常、肝功能损害、低蛋白血症、急性胰腺炎等^[3-4]。近年来,新一代门冬酰胺酶制剂—培门冬酶(pegaspargase, PEG-asp)已研制成功,并应用于临床。PEG-asp是聚乙二醇(PEG)与L-asp的共价结合物,其抗肿瘤机制与L-asp相同,理论上不但保留L-asp的活性、降低L-asp的免疫原性,而且半衰期较L-asp的延长5倍^[5],然而目前PEG-asp治疗儿童ALL相关研究与报道尚为有限。为提高对PEG-asp的认识,本文通过复习与归纳PEG-asp治疗儿童ALL的研究进展,以及与L-asp的初步对比结果等内容进行综述。

[收稿日期] 2013-06-08; [接受日期] 2013-11-10

[作者简介] 刘丽,女,硕士研究生,住院医师。

1 L-asp 性质与研究历史

1.1 前期研究

早在1961年有人发现门冬酰胺(或称天门冬酰胺 asparagine, Asn)是瘤细胞延续细胞周期的必需物质,并证明了L-asp的抗肿瘤活性^[6]。于1964年,有人从大肠杆菌培养体系中成功提取L-asp(E.coli L-asp),为L-asp批量生产建立基础。并于1967年首次证实,L-asp具有治疗人类白血病的功效。

因其无明显骨髓抑制,与其他化疗药物无交叉耐药性,于1978年获FDA批准应用于治疗ALL,至今已有30余年历史^[7]。

1.2 化学结构

E.coli L-asp结构为一个四聚体,总分子量为138 000~141 000 Da,每个单体分子量为32 kDa左右。各国学者先后研究并绘制出其二、三级分子结构和空间结构图,并发现了影响E.coli L-asp特性的基团—组氨酸残基。欧文氏菌L-asp的分子结构与E.coli L-asp类似,每个单体分子量约为40 kDa,总分子量为138 kDa。

1.3 作用机制

1.3.1 耗竭 Asn Asn是蛋白质与核酸(DNA、RNA)生物合成所必需的氨基酸,而白血病细胞内无Asn合成酶,缺乏内源性Asn,需要依赖摄取血浆中的Asn进行生物合成。L-asp即通过催化Asn水解为门冬氨酸(aspartate, ASP)和氨,耗竭血浆中的Asn,阻断肿瘤细胞蛋白质合成,发挥抗肿瘤效应。由于人体正常细胞含有Asn合成酶,自身蛋白质合成基本不受血浆中Asn水平的影响,故L-asp对正常细胞的影响有限^[8]。

1.3.2 诱导细胞凋亡 临床研究发现,在血浆Asn已被耗竭时,不同类型疾病以及相同疾病的不同患者对L-asp的敏感性和疗效存在显著差异,因此不能将血浆中Asn耗竭程度作为L-asp药效强度的唯一标准。同时无论血浆中Asn是否已被耗竭,L-asp均可致肿瘤细胞快速死亡。有文献即通过证明L-asp可以将细胞分裂阻滞在G1期、上调Bax/Bcl2比值激活线粒体凋亡途径,以及抑制抗凋亡基因ASNS表达等途径,提出L-asp可诱导肿瘤细胞凋亡机制^[9]。

1.4 其他作用

L-asp同样具有谷氨酰胺酶(glutaminase, Glu)的活性,该酶可水解谷氨酰胺(glutamine, Gln),其活性仅占整个L-asp活性的3%~9%。但L-asp具有高底物特异性,米氏常数为6~15 μM, Glu的米氏常数值是L-asp的100倍,故高浓度的ASP及氨不会限制L-asp水解Gln^[10]。但当血浆中Asn在L-asp作用下被迅速清除后,Gln就成为L-asp充裕的底物,被大量水解。研究证实,L-asp水解Gln作用与L-asp引起肝功能损伤、白蛋白、凝血因子合成降低、高血糖和血栓形成等不良反应密切相关^[11]。

1.5 种类

L-asp存在于各种生物体内,不同来源的L-asp的性质差异较大(表1)^[12]。E.coli L-asp及欧文氏菌L-asp被证明毒性最低^[13],被选择应用于临床。

表1 不同生物体来源的L-asp的性质比较

| 来源 | 最适 pH | 最适温度 (°C) | 米氏常数 (mol/L) | 酶比活性 (纯酶 IU/mg) |
|---------|-------|-----------|----------------------|-----------------|
| 欧文氏菌 | 8.0 | 50 | 1.8×10^{-5} | 167 |
| 假单胞菌 7A | 7.2 | 37 | 4.4×10^{-6} | 162 |
| 谷氨酸棒状杆菌 | 7.0 | 40 | 2.5×10^{-3} | 2020 |
| 产琥珀酸弧菌 | 8.5 | 37 | 1.7×10^{-5} | 5.6 |
| 芽孢杆菌 | 8.0 | 37 | 2.4×10^{-4} | - |
| 曲霉菌特雷斯 | 5~7 | 40~45 | 5.8×10^{-4} | - |
| 施氏假单胞菌 | 9.0 | 37 | 1.4×10^{-4} | 732 |

1.6 药代动力学

1.6.1 药代动力学参数 L-asp可采用肌肉注射或静脉输注两种给药途径,但两者的药代动力学参数存在显著差异。文献报道不同方式用药的药物动力学参数为:肌肉注射L-asp 14~24 h后血药浓度达到平衡,其峰浓度为1.12 U/mL,仅为同样剂量静脉用药时的1/4。肌肉注射的血药浓度曲线下面积仅为静脉用药的1/24。但肌肉及静脉用药的半衰期分别为46 h和7~28 h^[14]。

1.6.2 药物体内分布与清除 在血浆、胸水及腹水均可检测到L-asp,而脑脊液中难以检测到,证明L-asp难以通过血脑屏障,但血浆中的Asn被清除后,脑脊液继发性低Asn可起到防治中枢神经系统白血病的作用。机体组织对L-asp的吸收受

血液再分布的影响^[15],并通过网状内皮细胞系统代谢清除^[16],而过敏反应可能会加速L-asparaginase的消除。但有文献报道过敏反应或产生抗L-asparaginase抗体,并不影响L-asparaginase对于儿童ALL的疗效^[17]。

1.7 临床疗效与对比

L-asparaginase的抗ALL作用可根据血浆L-asparaginase活性和Asn水平来评估,但Asn较难准确检测,且抗ALL的Asn的有效临界值尚未确立,因此目前常以L-asparaginase活性来评估。一般认为血浆L-asparaginase活性>100 IU/L能有效清除血液中的Asn而达到治疗作用。L-asparaginase治疗儿童ALL和非霍奇金淋巴瘤(NHL)的疗效已得到充分肯定,并被纳入国内外标准化疗方案的重要组成部分,无需赘述。有关目前两种比较常用的广泛应用L-asparaginase的疗效对比相关研究显示,E.coli L-asparaginase似优于欧文氏菌L-asparaginase,如Otten等^[18]观察300例ALL,E.coli L-asparaginase和欧文氏菌L-asparaginase治疗的4年无事件生存率(EFS)分别为75%和62%,差异无统计学意义。但Pacquement等^[19]发现E.coli L-asparaginase组的5年EFS明显高于欧文氏菌L-asparaginase组(100% vs 74%)。

1.8 不良反应及其防治

L-asparaginase酶作为一种来自于细菌的异体蛋白,其高免疫原性导致下列不利后果:(1)迅速被内生蛋白酶灭活,或被网状内皮系统清除;(2)外源性蛋白对宿主产生过敏反应及毒副作用;(3)非初次用药的患儿体内抗L-asparaginase抗体产生率达58%。

1.8.1 过敏反应 L-asparaginase治疗儿童ALL的过敏反应发生率达25%~30%^[3],初次用药者急性过敏反应的发生率约为24%^[4],为机体免疫系统对外源性异种动物蛋白的超敏反应,其主要表现为皮试阳性、皮疹和瘙痒、面部水肿、关节肿痛,甚至过敏性休克等。有文章总结导致过敏的主要高危因素可能为:剂量>6000 IU/m²;静脉输注;多次应用;因联合化疗可抑制免疫功能,故单独用药比联合化疗更易发生过敏反应^[20]。应立即停止用药和应用抗组胺药、糖皮质激素和肾上腺素等抗过敏治疗。

1.8.2 凝血功能异常 由于L-asparaginase抑制蛋白合成,导致纤维蛋白原、纤维蛋白溶酶、各类凝血因子(V、VIII、IX、AT-III)及蛋白C和蛋白S等水平降低,进而出现凝血功能不全或血栓形成^[21]。检查常以抗凝血酶、纤维蛋白原下降较为明显,其次为凝

血酶原时间(PT)和部分凝血活酶时间(APTT)延长,临床表现多在L-asparaginase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%^[22]。在脑血栓形成时蛋白S水平多明显降低,恢复期回升,故蛋白S水平可作为脑血栓形成监测指标之一^[23]。临床上当PT延长3s以上、APTT延长10s以上,纤维蛋白原减少至1.0 g/L以下时,需停用L-asparaginase,并给予维生素K、凝血物质治疗。

1.8.3 急性胰腺炎 L-asparaginase致急性胰腺炎的发生率约为3%。其确切的发病机制目前尚未明确,可能因别嘌呤醇可通过抑制黄嘌呤氧化酶而抑制L-asparaginase,或可能因L-asparaginase导致血清中氨基酸水平不平衡从而诱发胰腺损伤^[24]。临床表现与白血病的程度、药物剂量和累积负荷量、疗程等均无明显相关,而与个体体质差异、治疗相关因素及饮食有关,如年龄>10岁、同时应用糖皮质激素和(或)蒽环类抗生素等。其中饮食因素引起胰腺分泌增加是诱发胰腺炎的主要因素。虽然血尿淀粉酶、脂肪酶等酶学检查有助于早期诊断L-asparaginase所致胰腺炎,但胰淀粉酶水平与胰腺损伤程度的相关性极差,部分胰腺炎患儿淀粉酶自始至终均在正常范围。及时应用胰酶分泌抑制剂(奥曲肽)、蛋白酶抑制剂和抗生素等,为治疗L-asparaginase致胰腺炎重要有效措施。一旦发生L-asparaginase相关胰腺炎,后续治疗将需要改用其他菌种源性L-asparaginase,如应用E.coli L-asparaginase发生胰腺炎后,可改用欧文氏菌L-asparaginase^[25]。

1.8.4 高血糖 L-asparaginase联合化疗期间药物性高血糖发生率约为10%~20%^[26],多见于年长儿,停药后可恢复正常。其可能机制为L-asparaginase影响胰岛素的合成与释放;激发特异免疫反应;致胰岛素受体水平下降;与糖皮质激素、长春新碱和柔红霉素等联用加剧血糖升高。临床表现轻者仅一过性高血糖,重者可发生酮症酸中毒并危及生命。糖尿病患者或有糖尿病家族史及体型肥胖者高血糖发生率较高。

1.8.5 低蛋白血症 L-asparaginase可清除Asn和Gln,而抑制蛋白质的合成,导致低蛋白血症,白蛋白和球蛋白均可降低,常发生于化疗结束之后^[27]。轻症者多能自行恢复,不影响化疗的进行;重者可明显水肿,感染倾向加重,必要时需输注白蛋白予以纠正。

1.8.6 高甘油三酯血症 L-asp 抑制蛋白质的合成而导致脂蛋白、脂肪代谢酶合成受抑,可继发高甘油三酯血症。通常症状并不明显,且停药后恢复正常。但控制饮食有助于避免高脂血症,更有助于预防急性胰腺炎。文献推荐儿童 L-asp 化疗期间的饮食控制原则如下(表 2)^[28]。

表 2 儿童 L-asp 化疗期间的饮食控制原则

| 饮食要求 | 时间 | 食物选择 | 备注 |
|------|---------------|---------------------------|----------------|
| 控制期 | 用药初至停药后 5 d | 米、面、薯类、水果、蔬菜等 | 清淡饮食 |
| 过渡期 | 停药后第 6 天至 2 周 | 增加一类蛋白质:豆类、乳类、蛋清、鱼虾类、瘦牛肉等 | 增加量控制在 50 g 以内 |
| 稳定期 | 停药后 2 周至 1 年 | 可食用适当的豆类、乳类、瘦肉等 | 禁食油腻 |

1.8.7 其他罕见并发症 如 L-asp 分解 Asn 后产氨导致氮质血症、中毒性脑病、肠穿孔、溶血型贫血、低血糖、剧烈骨痛、急性腮腺炎、甲状腺功能亢进等不良反应^[29-30]。

2 PEG-asp 的性质与研究历史

2.1 前期研究

国外学者将 L-asp 导致临床应用失败的原因归纳为:高过敏反应发生率(3%~78%)和易产生抗体,并寻找可代替 L-asp 或减轻其不良反应的复合物,但均未达到预期要求。而理论上聚乙二醇复合物具有以下优点:降低肾脏清除率而提高半衰期;提高药物代谢位阻作用,以保护酶不被网状内皮系统所清除;增加水溶性,特别是抗癌药物的溶解度;阻止异种蛋白免疫反应的发生;选择性在肿瘤高积累^[31]。事实证明 PEG-asp 较 L-asp 在稳定性、溶解度、生物活性及免疫原性等方面均得到改善,于 1994 年获得 FDA 批准应用于对 L-asp 过敏的患者,并于 2006 年作为 ALL 患者联合化疗方案的重要药物组成。

2.2 结构

PEG-asp 是 E.coli L-asp 共价连接单甲基基团后的产物,该基团仅 5000 Da,分子量较 L-asp 少量增加,但明显改变其免疫学及药代动力学。

2.3 作用机制

聚乙二醇化在不影响化合物活性的情况下使其自身抵抗蛋白水解能力增强,免疫原性和抗原性减少,从而增加耐受性;故 PEG-asp 的作用机制同 L-asp,即前述消耗白血病细胞赖以生存的 Asn 及诱导细胞凋亡。

2.4 化学特性

酶的化学性质由其来源决定,故 PEG-asp 的化学性质与 E.coli L-asp 相同^[32]。但 PEG-asp 的抗 L-asp 高滴度抗体发生率明显低于 E.coli L-asp (2% vs 26%, $P=0.001$),提示 E.coli L-asp 较 PEG-asp 易产生抗体并可能影响预后。

2.5 药代动力学

2.5.1 参数 有文献通过比较 3 种不同来源 L-asp 的药代动力学水平发现,药物半衰期受酶的来源影响,而与剂量或是否重复使用无关(表 3)^[10],但由于 PEG-asp 使用数据未做更新,未进一步验证。而且 PEG-asp 较 E.coli L-asp 的半衰期增加 18 倍,曲线下面积增加 26 倍,药物清除率下降 17 倍^[32]。但对 E.coli L-asp 过敏的患者,再次使用 E.coli L-asp 或者 PEG-asp 时的半衰期均明显降低。

2.5.2 药物体内分布与清除 聚乙二醇分子具有良好的药物动力学及生物利用度,在动物实验中显示在血液中持续较久,在网状内皮系统、肝脏及脾脏很少积累,能很快从网状内皮系统清除^[33],从而使药物药代动力学反应得到改善,增加药物的稳定性、延长药物在血液中的持续时间、减少蛋白质水解及肾脏清除作用,减少药物的使用频率。

2.6 临床疗效与对比

曾有 PEG-asp 与 L-asp 治疗儿童 ALL 的国际多中心随机对照研究显示,PEG-asp 与 L-asp 疗效相似^[34-36](表 4),但近年未见类似报道。

2.7 不良反应及其防治

文献报道 PEG-asp 的优势在于过敏反应少,使用 L-asp 发生超敏反应的病例,采用 PEG-asp 替代过敏反应的发生率仅为 10%,而换用其他 Asn 酶制剂超敏反应的发生率高达 32%。PEG-asp 除过敏反应少之外,其他不良反应可能仍与 Asn 酶相似^[35],也可导致胰腺损伤、高血糖、高胆固醇血症、血栓形成及出血等。有学者通过一个开放、多中心的研究试验对 PEG-asp 与 L-asp 治疗 ALL 的不良反应发生率进行对比(表 5)^[37],发现 PEG-asp

的不良反应发生率与 L-asp 类似。但由于 PEG-asp 在体内作用持续时间长，抑制蛋白质合成作用更强，可能使化疗后骨髓抑制和血凝功能低下的恢复时间延长，故应更加注意临床用药的时机，并加强护理，防范其严重并发症的发生^[38]。最近一

篇文献报道，在使用 E.coli L-asp 过敏以及不能继续 PEG-asp 治疗者可以选用欧文氏菌 L-asp 治疗，且可以维持新诊断的儿童白血病的长期无事件生存率，并通过随机多中心实验证明欧文氏菌 L-asp 可以很好耐受以上常见不良反应^[39]。

表 3 不同种类的 L-asp 治疗儿童 ALL 的药物动力学参数

| L-asp 制剂 | 剂量 (IU/m ²) | 半衰期 ($\bar{x} \pm s, d$) | L-asp 的衰减期 (d) |
|---------------|-------------------------|----------------------------|----------------|
| E.coli L-asp | 25000 | 1.28 ± 0.35 | 7~8 |
| E.coli L-asp | 2500~25000 | 1.41 ± 0.33 | - |
| Erwinia L-asp | 25000 | 0.65 ± 0.13 | 5~7 |
| Erwinia L-asp | 30000 | 0.26 ± 0.20 | - |
| PEG-asp | 2500 | 5.73 ± 3.24 | >28 |
| PEG-asp | 500~8000 | 14.87 ± 10.12 | - |

注：E.coli L-asp 为大肠杆菌源门冬酰胺酶；Erwinia L-asp 为欧文氏菌源门冬酰胺酶；PEG-asp 为培门冬酶。

表 5 PEG-asp 与 L-asp 治疗 ALL 不良反应的比较 (%)

| 项目 | E.coli L-asp (n=87) | PEG-asp (n=21) | χ^2 值 | P 值 |
|----------|---------------------|----------------|------------|-------|
| 肝毒性 | 59 | 71 | 1.168 | 0.280 |
| 胰腺损伤 | 15 | 0 | 3.567 | 0.059 |
| 凝血酶原时间延长 | 18 | 15 | 0.197 | 0.657 |
| 纤维蛋白原减少 | 44 | 29 | 1.599 | 0.206 |
| 高血糖 | 5 | 0 | 1.003 | 0.317 |
| 神经系统损伤 | 18 | 5 | 2.369 | 0.124 |
| Ⅲ~Ⅳ级过敏反应 | 3 | 0 | 0.745 | 0.388 |

注：E.coli L-asp 为大肠杆菌源门冬酰胺酶；PEG-asp 为培门冬酶。

3 小结

综上所述，虽然目前的资料显示 L-asp 及 PEG-asp 的疗效及不良反应相似，但 PEG-asp 注射液具有应用前免作皮试、使用次数少和使用方便等优点。由于 PEG-asp 应用于临床的时间不长，且研究报道的样本数量也比较有限，故有待于今后进一步开展多中心研究，通过扩大临床观察样本量和延长观察时间，以阐明 PEG-asp 在不良反应发生率、严重程度、远期疗效，以及治疗经济学等方面与同 L-asp 的确切差异。

表 4 PEG-asp 与 L-asp 治疗儿童 ALL 的国际多中心的随机对照研究

| 项目 | DFCI91-01 | CCG-1962 |
|-----------------------------|---------------------------|-----------------------|
| 分型 | 标危 177 例， 高危 240 例 | 118 例均为标危 |
| 年龄 | 0~18 岁 | 1~9 岁 |
| ASP 剂量 (IU/m ²) | | |
| PEG-asp | 2500/ 每 2 周， 肌注，共 15 剂 | 2500/ 次，肌注， 共 2 剂 |
| L-asp | 25000/ 周， 肌注，共 30 剂 | 6000/ 次，肌注， 共 15 剂 |
| 远期疗效 | | |
| PEG-asp | 5 年 EFS (78 ± 4)% | 3 年 EFS 80% |
| L-asp | 5 年 EFS (84 ± 4)% | 3 年 EFS 80% |

注：E.coli L-asp 为大肠杆菌源门冬酰胺酶；PEG-asp 为培门冬酶；EFS 为无事件生存率；DFCI91-01、CCG-1962 为两组国际多中心随机对照临床试验代码。

[参 考 文 献]

- [1] Amylon MD, Shuster J, Pullen J, et al. Intensive high-dose l-asparaginase improves survival for pediatric patients with T-cell acute lymphoblastic leukemia and advanced stage lymphoblastic lymphoma: a Pediatric Oncology Group study[J]. Leukemia, 1999, 13(3): 335-342.
- [2] 刘英. 儿童急性淋巴细胞白血病的预后评估[J]. 中国实验血液学杂志, 2007, 15(1): 202-206.
- [3] 崔兰英, 房倩, 张东风. 左旋门冬酰胺酶治疗小儿急性淋巴细胞白血病的护理[J]. 护理实践与研究, 2010, 7(14): 69-70.
- [4] Masetti R, Pession A. First-line treatment of acute lymphoblastic leukemia with pegasparaginase[J]. Biologics, 2009, 3: 359-368.
- [5] Graham ML. Pegasparaginase: a review of clinical studies[J]. Adv Drug Deliv Rev, 2003, 55(10): 1293-1302.
- [6] Broome JD. Evidence that the L-asparaginase of guinea pig serum is responsible for its antilymphoma effects and properties of the L-asparaginase of guinea pig serum in relation to those of the antilymphoma substance[J]. Exp Med, 1963, 118(1): 99-120.
- [7] Hann I, Vora A, Richards S, et al. Benefit of intensified treatment for all children with acute lymphoblastic leukaemia: results from MRC UKALL XI and MRC ALL97 randomised trials. UK Medical Research Council's Working Party on Childhood Leukaemia[J]. Leukemia, 2000, 14(3): 356-363.
- [8] Lee MB, Bridges JM. L-asparaginase activity in human and animal sera[J]. Nature (London), 1968, 217(5130): 758-759.

- [9] 庄倩, 郝良纯, 张继红. L-asp 杀伤 MOLT-4 细胞的机制研究[J]. 中国肿瘤临床, 2012, 39(8): 421-424.
- [10] Narta UK, Kanwar SS, Azmi W. Pharmacological and clinical evaluation of L-asparaginase in the treatment of leukemia[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2007, 61(3): 208-221.
- [11] Mitchell L, Hoogendoorn H, Giles AR, et al. Increased endogenous thrombin generation in children with acute lymphoblastic leukemia: risk of thrombotic complications in L-asparaginase induced antithrombin III deficiency[J]. Blood, 1994, 83(2): 386-391.
- [12] Savitri, Asthana N, Azmi W. Microbial l-asparaginase: a potent antitumor enzyme[J]. Indian Biotechnol, 2003, 2(2): 184-194.
- [13] Duval M, Suci S, Ferster A, et al. Comparison of Escherichia coli-asparaginase with Erwinia-asparaginase in the treatment of childhood lymphoid malignancies: results of a randomized European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Children's Leukemia Group phase 3 trial[J]. Blood, 2002, 99(8): 2734-2739.
- [14] Ho DH, Yap HY, Brown N, et al. Clinical pharmacology of intramuscularly administered l-asparaginase[J]. Clin Pharmacol, 1981, 21(2):72-78.
- [15] Brueck M, Koerholz D, Nuernberger W, et al. Elimination of L-asparaginase in children treated for acute lymphoblastic leukemia[J]. Dev Pharmacol Ther, 1989, 12(4): 200-204.
- [16] Broome JD. Factors which may influence the effectiveness of L-asparaginases as tumor inhibitors[J]. Cancer, 1968, 22(3): 595-602.
- [17] 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]. Clin Oncol, 2000, 18(7): 1525-1532.
- [18] Otten J, Suci S, Lutz P, et al. The importance of L-asparaginase (A'ase) in the treatment of acute lymphoblastic leukemia (ALL) in children: results of the EORTC 58881 randomized phase III trial showing greater efficiency of E. coli (E. coli) as compared to Erwinia (Erw) A'ase[J]. Blood, 1996, 88(10): 2663-2663.
- [19] Pacquement H, Philippe N, Mechinaud F, et al. Importance of L-asparaginase (ASP), detrimental effects of additional cytosine-arabioside (ARA-C) and of iv 6-mercaptopurine (6-MP) in the treatment of lymphoblastic non-Hodgkin lymphoma (LB-NHL): results of the EORTC 58881 randomized trial[J]. SIOP XXIX, 1997, 160: 429.
- [20] Oettgen HF, Stephenson PA, Schwartz MR, et al. Toxicity of E. Coli l-asparaginase in man[J]. Cancer, 1970, 25(2): 253-278.
- [21] Fabry U, Ktirholz D, Jfirgens H, et al. Anaphylaxis to L-asparaginase during treatment for acute lymphoblastic leukaemia in children-evidence of a complement mediated mechanism[J]. Pediatr Res, 1985, 19(4): 400-408.
- [22] Edman P, Nylen U, Sjoholm I. Dialysis membranes containing asparaginase entrapped in microparticles[J]. Methods Enzymol, 1988, 137: 491-496.
- [23] Lee JH, Kim SW, Sung KJ. 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.
- [24] Knoderer HM, Robarge J, Flockhart DA. Predicting asparaginase-associated pancreatitis[J]. Pediatr Blood Cancer, 2007, 49(5): 634-639.
- [25] Vrooman LM, Supko JG, Neuberg DS, et al. Erwinia asparaginase after allergy to E. coli asparaginase in children with acute lymphoblastic leukemia[J]. Pediatr Blood Cancer, 2010, 54(2): 199-205.
- [26] Lowas SR, Marks D, Malempati S. Prevalence of transient hyperglycemia during induction chemotherapy for pediatric acute lymphoblastic leukemia[J]. Pediatr Blood Cancer, 2009, 52(7): 814-818.
- [27] 翁依妹. 左旋门冬酰胺酶不良反应的临床观察与护理[J]. 齐鲁护理杂志, 2008, 14(2): 6-7.
- [28] 霍世英. 应用左旋门冬酰胺酶化疗期间患儿的饮食管理[J]. 护理学杂志, 2003, 18(6): 444-445.
- [29] Aljabri K, Sirrs S, Nantel S. Hypertriglyceridemia and hypercholesterolemia induced by L-asparaginase[J]. Ann Saudi Med, 2003, 23(3-4): 173-174.
- [30] He YF, Wei W, Sun ZM, et al. Fatal lactic acidosis and hypoglycemia in a patient with relapsed natural killer/T-cell lymphoma[J]. Adv Ther, 2007, 24(3): 505-509.
- [31] Pasut G, Sergi M, Veronese FM. Anti-cancer PEG-enzymes: 30 years old, but still a current approach [J]. Adv Drug Deliv Rev, 2008, 60(1): 69-78.
- [32] Holle LM. Pegaspargase: an alternative? [J]. Ann Pharmacother, 1997, 31(5): 616-624.
- [33] Yamaoka T, Tabata Y, Ikada Y. Distribution and tissue uptake of poly(ethylene glycol) with different molecular weights after intravenous administration to mice[J]. J Pharm Sci, 1994, 83(4): 601-606.
- [34] Silverman LB, Gelber RD, Dalton VK, et al. Improved outcome for children with acute lymphoblastic leukemia: results of Dana-Farber Consortium Protocol 91-01[J]. Blood, 2001, 97(5): 1211-1218.
- [35] Avramis VI, Sencer S, Periclou AP, et al. A randomized comparison of native Escherichia coli asparaginase and polyethylene glycol conjugated asparaginase for treatment of children with newly diagnosed standard-risk acute lymphoblastic leukemia: a Children's Cancer Group study[J]. Blood, 2002, 99(6): 1986-1994.
- [36] Kurre HA, Ettinger AG, Veenstra DL, et al. Pharmacoeconomic analysis of pegaspargase versus native Escherichia coli L-asparaginase for the treatment of children with standard-risk, acute lymphoblastic leukemia: the Children's Cancer Group study (CCG-1962) [J]. Pediatr Hematol Oncol, 2002, 24(3):175-181.
- [37] Ettinger LJ, Kurtzberg J, Voute 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.
- [38] 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.
- [39] Keating GM. Asparaginase Erwinia chrysanthemi (Erwinaze®): a guide to its use in acute lymphoblastic leukemia in the USA[J]. BioDrugs, 2013, 27(4): 413-418.

(本文编辑: 邓芳明)