

培门冬酶治疗淋巴系统肿瘤的不良反 应及处理:来自单中心443例次的经验

丛佳 杨磊 叶进 魏立强 李鑫 王景文

【摘要】 目的 总结培门冬酶治疗淋巴系统肿瘤的不良反以及处理经验。**方法** 通过回顾性分析北京同仁医院血液科2011年8月至2015年12月使用培门冬酶患者的临床资料,总结培门冬酶相关的不良反以及处理经验。**结果** 129例患者使用培门冬酶,累计共使用443例次,不良反发生情况:2例(1.6%)患者出现过敏反应;19例(14.7%)患者发生胰腺炎(其中包括6例急性症状性胰腺炎、13例单纯胰酶升高的化学性胰腺炎),15例(11.6%)患者出现高甘油三酯血症,85例(65.9%)患者出现高血糖,7例(5.4%)患者出现低血糖;25例(19.4%)患者出现2级以上的转氨酶增高,21例(15.5%)患者发生高胆红素血症,62例(48.1%)患者发生低白蛋白血症;61例(47.3%)患者出现APTT延长,22例(17.1%)患者出现PT延长,15例(11.6%)患者出现TT延长,75例(58.1%)患者出现低纤维蛋白原血症,有11例患者(8.5%)出现血栓事件,有3例(2.3%)患者出现活动性出血。以上不良反,分别经过抗过敏、抑制胰液分泌、降脂、降糖、保肝、补充血浆、止血等对症治疗后症状均好转。部分严重不良反影响培门冬酶的按计划应用甚至导致停用。**结论** 培门冬酶的不良反非常广泛,有些非常严重,需要治疗时密切监测。

【关键词】 培门冬酶; 不良反; 淋巴瘤; 白血病,淋巴样

Management of toxicities associated with pegaspargase in treatment of patients with lymphoid malignancy: experience from 443 cases in a single center Cong Jia, Yang Lei, Ye Jin, Wei Liqiang, Li Xin, Wang Jingwen. Department of Hematology, Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University, Beijing 100730, China

Corresponding author: Wang Jingwen, Email: trwangjw@163.com

【Abstract】 Objective To summarize the adverse effects of pegaspargase in the treatment of lymphoid malignancies and management experience. **Methods** Clinical data of patients who received chemotherapy including pegaspargase in the Department of Hematology of Beijing Tongren hospital during August 2011 to December 2015 were retrospective analyzed, and the adverse effects of pegaspargase and the management experience was summarized. **Results** A total of 129 patients with 443 times of pegaspargase used during this period. The common adverse reactions included allergic reactions in 2 cases (1.6%), acute pancreatitis in 19 (14.7%) including 6 acute symptomatic pancreatitis and 13 chemical pancreatitis with elevated pancreatin, hypertriglyceridemia in 15 cases(11.6%), hyperglycemia in 85 (65.9%), hypoglycemia in 7 (5.4%), elevated aminotransferase in 25 (19.4%), hyperbilirubinemia in 21 (15.5%), hypoalbuminemia in 62 (48.1%), prolonged APTT in 61 (47.3%), prolonged PT in 22 (17.1%), prolonged TT in 15 (11.6%), hypofibrinogen in 75 (58.1%), thrombus in 11 (8.5%) and bleeding in 3 (2.3%). The above adverse reactions were improved by symptomatic treatment of anti allergy, inhibition of secretion of pancreatic juice, lipid lowering, hypoglycemic, liver preservation, supplementation of plasma and hemostasis, respectively. Some serious adverse reactions affected the application of pegaspargase, even lead to discontinuation of the aspartate. **Conclusion** Though adverse effects associated with pegaspargase are extensive, most patients can successfully complete the chemotherapy containing the pegaspargase with close monitoring and timely treatment.

【Key words】 Pegaspargase; Adverse effect; Lymphoma; Leukemia, lymphoid

左旋门冬酰胺酶(L-asparaginase, L-Asp)是淋巴系统肿瘤治疗方案中的重要药物之一,然而,L-Asp 是来源于大肠杆菌的一种异源性蛋白,能刺激机体产生抗体,发生过敏反应,严重时危及生命,并影响 L-Asp 疗效和患者无病生存期^[1]。此外,L-Asp 的半衰期短,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,这些不利因素严重限制了 L-Asp 的应用。

培门冬酶(脂质体门冬酰胺酶,pegaspargase, PEG-Asp)是一种把大肠杆菌来源的 L-Asp 与聚乙二醇及磷脂双分子层连接在一起的新型门冬酰胺酶制剂^[2]。与 L-Asp 相比,培门冬酶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,使培门冬酶的半衰期延长到(7±2)d,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。培门冬酶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^[3]。

培门冬酶上市时间较短,缺乏大规模用药经验,尤其缺乏在淋巴瘤中的应用经验。2009 年我国江苏恒瑞医药股份有限公司自主仿制的培门冬酶注射液经国家食品和药品监督管理局(CFDA)批准上市。我院血液科应用培门冬酶时间较长,病例数较多。我们总结了应用培门冬酶后的不良反应及其处理经验,试图寻找各种不良反应的危险因素,为我国患者应用培门冬酶总结经验。

病例与方法

1. 病例:回顾性分析我院 2011 年 8 月至 2015 年 12 月使用培门冬酶患者的临床资料,共有 129 例患者使用了 443 例次培门冬酶,其中男 91 例,女 38 例,中位年龄 47(16~75)岁,大部分患者为结外 NK/T 细胞淋巴瘤,接受含有培门冬酶的化疗方案化疗中位疗程为 3(1~10)个。

2. 培门冬酶的应用方法:培门冬酶在各种化疗方案中,均按照 2 000~2 500 U/m²分 3 个部位肌肉注射,所有方案中,注射时均已经应用过激素且正在应用激素治疗中,注射前 20 min 应用异丙嗪 25 mg 预防过敏反应,不常规皮试。应用培门冬酶期间,常规教育患者低脂饮食。

3. 不良反应评估方法:收集上述患者应用培门冬酶后肝功能、肾功能、血糖、血脂、淀粉酶、凝血指

标等实验室检查资料,查找病历中记载的与培门冬酶相关的重要临床并发症以及处理办法。采用美国国立癌症研究所颁布的 CTCAE 4.03 标准评价不良反应的程度。

4. 统计学处理:应用 SPSS17.0 软件进行统计学分析,计算不良反应的发生率,通过卡方检验分析急性胰腺炎发生的影响因素。

结 果

一、患者的临床资料

共有 129 例患者使用了 443 例次培门冬酶,大部分患者为结外 NK/T 细胞淋巴瘤,患者主要临床资料见表 1。

表 1 129 例使用培门冬酶患者的临床资料

患者特征	数值
年龄[岁, M(范围)]	47(16~75)
≥60[例(%)]	23(17.8)
<60[例(%)]	106(82.2)
性别[例(%)]	
男	91(70.5)
女	38(29.5)
诊断[例(%)]	
结外 NK/T 细胞淋巴瘤, 鼻型	111(86.0)
急性淋巴细胞白血病/淋巴瘤母细胞淋巴瘤	10(7.8)
外周 T 细胞淋巴瘤	5(3.9)
血管免疫母细胞淋巴瘤	3(2.3)
淋巴瘤患者 Ann Arbor 分期*[例(%)]	
I 期	37(28.7)
II 期	56(43.4)
III 期	2(1.6)
IV 期	34(26.4)
是否有 B 症状 ^b [例(%)]	
是	75(58.1)
否	54(41.9)
应用培门冬酶的次数[M(范围)]	3(1~10)
含有培门冬酶化疗方案[例次(%)]	
VDLP 或 VDCLP	31(7.0)
LOP	55(12.4)
EPOCH-L	44(9.9)
SMILE	35(7.9)
GELOX+DEX	150(33.9)
SVILE	128(28.9)

注:*急性淋巴细胞白血病归入 IV 期;^b发热、盗汗、体重减轻。VDLP:长春地辛、柔红霉素、培门冬酶、地塞米松/泼尼松;VDCLP:长春地辛、柔红霉素、环磷酰胺、培门冬酶、地塞米松/泼尼松;LOP:培门冬酶、长春地辛、泼尼松;EPOCH-L:依托泊苷、泼尼松/地塞米松、长春地辛、吡柔比星、环磷酰胺、培门冬酶;SMILE:地塞米松、甲氨蝶呤、异环磷酰胺、培门冬酶、依托泊苷;GELOX+DEX:吉西他滨、奥沙利铂、培门冬酶、地塞米松;SVILE:地塞米松、长春地辛、异环磷酰胺、培门冬酶、依托泊苷

二、培门冬酶的不良反应及处理

累计共使用培门冬酶443例次,常见的不良反应包括:过敏反应、胰腺毒性、肝脏毒性、血栓及出血等,详见表2。

表2 129例应用培门冬酶患者的不良反应发生情况

不良反应	例数(%)
过敏反应	2(1.6)
胰腺毒性	
急性胰腺炎	19(14.7)
急性症状性胰腺炎	6(4.7)
急性化学性胰腺炎	13(10.1)
高甘油三酯血症(2级以上)	15(11.6)
4级高甘油三酯血症	4(3.1)
高血糖	84(65.9)
3~4级	31(24.0)
低血糖	7(5.4)
肝脏毒性	
ALT或者AST增高(2级以上)	25(19.4)
3~4级	5(3.9)
高胆红素血症	21(15.5)
γ-谷氨酰转氨酶增高	38(29.5)
低白蛋白血症	62(48.1)
白蛋白 < 20 g/L	30(23.3)
凝血指标异常	
APTT延长	61(47.3)
APTT > 60 s	21(16.3)
PT延长	22(17.1)
TT延长	15(11.6)
低纤维蛋白原血症	75(58.1)
纤维蛋白原 < 1 g/L	17(13.2)
血栓	11(8.5)
出血	3(2.3)

1. 过敏:仅有2例(1.6%)患者发生3次过敏反应,症状较轻微,表现为皮肤散在风团样皮疹,伴瘙痒,未经特殊处理,患者均自行好转。

2. 胰腺毒性:共有19例(14.7%)患者发生胰腺炎,其中6例为急性症状性胰腺炎,13例为单纯胰酶升高的化学性胰腺炎。胰腺炎发生的中位时间为应用培门冬酶后6(3~12)d,胰腺炎发生时应用培门冬酶中位疗程为3(1~6)个。15例(11.6%)患者出现高甘油三酯血症,85例(65.9%)患者出现高血糖,7例(5.4%)患者出现低血糖。

(1) 急性症状性胰腺炎:129例患者中共6例(4.7%)患者发生急性症状性胰腺炎,患者多表现为腹痛、恶心、呕吐,血淀粉酶增高,经腹部CT分级,3

例为重症胰腺炎,3例为轻症胰腺炎。其中5例患者经禁食、补液、抑制胰液分泌、抑酸等治疗后好转,有1例患者发生重症胰腺炎时,原发病合并噬血细胞综合征尚未有效控制,患者自动出院,随访得知出院1周后患者于当地医院死于多脏器功能衰竭。这6例患者中,有1例轻型胰腺炎患者缓解后,在密切监测下又应用了2个疗程的培门冬酶,未再发生急性胰腺炎,其余患者发生胰腺炎后未再应用培门冬酶。

(2) 急性化学性胰腺炎:有13例(10.1%)患者无明显症状,但常规筛查发现血淀粉酶增高(均未超过正常高限两倍)且影像学未发现胰腺炎表现,加强饮食教育,密切监测后,血淀粉酶逐渐降至正常。这些患者没有因为血淀粉酶增高而影响培门冬酶的按计划进一步应用。

(3) 急性胰腺炎患者的特征以及危险因素分析:在上述共19例患者中,13例胰腺炎发生于应用培门冬酶的前3个疗程,6例发生于第4~6个疗程,患者出现症状或者发现血淀粉酶增高中位发生在应用培门冬酶后的第6(3~12)天。

我们比较了发生胰腺炎与未发生胰腺炎患者的基线以及发病时特征(表3),发现两组患者性别、年龄、分期、发病时血脂、血糖水平等特征差异无统计学意义(P 值均 >0.05),胆石症与急性胰腺炎发病密切相关($P=0.001$)。19例患者中5例(26.3%)发病前有未遵嘱而进食油腻食物的病史。

(4) 高甘油三酯血症:有15例(11.6%)患者应用培门冬酶后共23次出现甘油三酯明显增高(>3.42 mmol/L),范围3.43~17.9 mmol/L, >11.4 mmol/L(4级高甘油三酯血症)者4例(3.1%)共7例次。 >11.4 mmol/L者给予非诺贝特治疗。患者甘油三酯均能缓慢降至正常,所有患者在甘油三酯降至3.42 mmol/L之前暂缓下一疗程用药。

(5) 高血糖:高血糖(定义为空腹血糖 >6.7 mmol/L、随机血糖 >11.1 mmol/L)的发生率较高,129例患者中85例(65.9%)出现至少一次的高血糖,其中出现3~4级高血糖(空腹血糖 >13.9 mmol/L)的患者有31例,占24.0%;无一例患者出现糖尿病酮症酸中毒。经胰岛素以及药物降糖治疗后,患者血糖均下降至安全水平。

(6) 低血糖:有7例(5.4%)患者出现低血糖(空腹血糖 <3.0 mmol/L,糖尿病患者 <3.9 mmol/L),7例患者均已排除应用胰岛素导致的医源性低血糖,其中1例患者出现低血糖症状,表现为心悸、出

表 3 发生急性胰腺炎与未发生急性胰腺炎患者临床特征比较[例(%)]

临床特征	发生组(19例)	未发生组(110例)	χ^2 值	P值
年龄			0.686	0.408
≥ 60 岁	5(26.3)	20(18.2)		
< 60 岁	14(73.7)	90(81.8)		
性别			0.585	0.444
男	12(63.2)	79(71.8)		
女	7(36.8)	31(28.2)		
诊断			4.378	0.305
结外NK/T细胞淋巴瘤,鼻型	17(89.5)	94(85.4)		
急性淋巴细胞白血病/淋巴瘤细胞淋巴瘤	1(5.3)	9(8.2)		
外周T细胞淋巴瘤	1(5.3)	4(3.6)		
血管免疫母细胞淋巴瘤	0(0)	3(2.7)		
Ann Arbor分期			3.861	0.241
I期	6(31.6)	31(28.2)		
II期	5(26.3)	51(46.4)		
III期	0(0)	2(1.8)		
IV期	8(42.1)	26(23.6)		
是否合并胆石症			12.036	0.001
是	8(42.1)	12(10.9)		
否	11(57.9)	98(89.1)		
化疗后是否出现高脂血症			0.051	0.822
是	3(15.8)	12(10.9)		
否	16(84.2)	98(89.1)		
化疗后是否出现3~4级高血糖			0.064	0.801
是	5(26.3)	26(23.6)		
否	14(73.7)	84(76.4)		

汗、饥饿等,静脉注射高渗糖后缓解。

3. 肝脏毒性:129例患者中25例(19.4%)患者出现了2级以上的转氨酶增高(ALT或AST超过正常上限3倍),其中5例(3.9%)患者出现3~4级转氨酶增高(超过正常上限5倍)。有21例(15.5%)患者发生高胆红素血症,20例患者为2级高胆红素血症(超过正常上限1.5倍而小于3倍),有1例患者病程中,胆红素最高为120 $\mu\text{mol/L}$,转氨酶同时 $> 300 \text{ U/L}$ 。而出现 γ -谷氨酰转氨酶(γ -GT)增高的患者有38例(29.5%),均为1~2级(小于正常上限5倍)。而有62例(48.1%)患者发生低白蛋白血症($< 30 \text{ g/L}$),其中有30例(23.3%)患者白蛋白 $< 20 \text{ g/L}$ 。

所有患者出现上述肝功能异常后,均予保肝药物治疗,低白蛋白血症患者根据情况给予补充白蛋白,3~4级转氨酶增高的患者直到转氨酶低于正常高限3倍后方进行下一疗程治疗,有5例(3.9%)患者因为肝功能恢复较慢,延迟了下一疗程的化疗。不同化疗方案组的肝功能异常的发生率类似。

4. 凝血指标异常:61例(47.3%)患者出现APTT

延长,21例(16.3%)患者APTT $> 60 \text{ s}$ (正常参考范围21~35 s);22例患者(17.1%)出现PT延长,国际标准化比值 > 1.5 者8例(6.2%);15例(11.6%)患者出现TT延长;75例(58.1%)患者出现低纤维蛋白原血症,其中17例患者(13.2%)出现3~4级低纤维蛋白原血症($< 1.0 \text{ g/L}$)。

出现上述凝血指标异常者,如果没有发生出血或者血栓事件,当纤维蛋白原 $< 1.0 \text{ g/L}$ 或APTT $> 60 \text{ s}$,给予输注纤维蛋白原或者补充新鲜冰冻血浆,患者上述实验室指标均能恢复。

5. 血栓或出血:11例患者(8.5%)发生血栓事件,其中下肢深静脉血栓8例,外周中心静脉导管(PICC)内血栓2例,还有1例患者出现肠系膜动脉栓塞,发生血栓的患者中位年龄为65(35~72)岁,高龄患者较多。有3例(2.3%)患者出现活动性出血,1例患者出现下消化道出血,该患者合并痔疮,2例患者出现鼻腔出血。

出现血栓事件的患者均予抗凝治疗,PICC内血栓患者予以拔除PICC置管,患者症状均缓解,按照

疗程给予抗凝治疗;出血的3例患者经过对症治疗以及补充凝血因子、输注血小板后,出血很快停止。

讨 论

培门冬酶通过耗竭降解血浆中门冬酰胺(ASN),从而发挥抗肿瘤作用,但因为正常组织也ASN不足,因此产生了诸多不良反应。

将门冬酰胺酶聚乙二醇化后形成的培门冬酶,过敏反应较L-Asp明显减少。C10403^[4]为一项培门冬酶治疗年轻成人急性淋巴细胞白血病(ALL)患者的临床研究,结果显示15%(9/61)的患者发生过敏反应,但该试验起初未采用任何预防过敏反应的措施,也没有同时应用激素。在应用氢化可的松、苯海拉明和对乙酰氨基酚预防后,过敏反应发生率明显下降。在儿童ALL患者中,使用L-Asp者有26%而使用培门冬酶者则有2%能够检测到中和抗体,中和抗体除了导致过敏反应外,还会导致疗效下降^[5]。出现中和抗体的患者可以换为Erwinia 门冬酰胺酶继续治疗,或者应用更大剂量的培门冬酶来饱和中和抗体的活性。本研究中应用含培门冬酶的各种方案化疗,过敏反应的发生率仅为1.6%,而且过敏反应轻微,与同时应用激素以及抗组胺药物预防过敏有关。我国的专家共识^[6]也建议应用激素以及抗组胺药物提前预防过敏反应,可以不做皮试,但应用培门冬酶仍需密切观察,做好防治超敏反应的准备。

胰腺炎是培门冬酶引起的严重不良反应之一,发生机制尚不清楚^[7]。急性胰腺炎经常发生在前几个疗程,说明胰腺炎发生和体质有关,而不是与累积剂量相关^[8]。而且有研究证实胰腺炎发生与是否同步激素治疗没有关联^[9]。而一旦发生急性胰腺炎,胰腺炎缓解后再应用很可能会再次发生。培门冬酶诱导的成人胰腺炎发生率较儿童低^[10],酗酒与胆石症会增加胰腺炎的发生率。我国一项应用培门冬酶治疗淋巴瘤的研究显示,急性胰腺炎的发生率为7.5%^[11]。本研究中急性症状性胰腺炎的发生率为4.7%,而急性化学性胰腺炎的发生率为10.1%,胰腺炎发生多在前3个疗程,时间则在应用培门冬酶1周左右。这与上述研究结果一致。我们发现同未发生胰腺炎的患者相比,胰腺炎组合并胆石症的比例较高,而其他特征两组没有显著差异。而急性胰腺炎组有高达26.3%的患者发生胰腺炎之前曾进食油腻食物,说明饮食控制对于减少急性胰腺炎的发生非常重要。尽管本研究中有1例患者在发生急

性症状性胰腺炎后,又在密切监视下继续应用了2个疗程培门冬酶,但目前认为对于应用培门冬酶后发生急性症状性胰腺炎患者,不应当再次应用培门冬酶,以防止急性胰腺炎的再次发生^[12]。而对于没有症状的急性化学性胰腺炎患者,则可以在密切监测下继续应用培门冬酶。发生急性化学性胰腺炎后需要密切监测,而急性症状性胰腺炎则需要积极治疗,治疗措施同普通胰腺炎的治疗基本类似。

血脂、血糖等代谢异常也是应用培门冬酶后的常见不良反应,通常认为与胰腺以及肝脏功能受损有关^[12]。本研究中2级以上高甘油三酯血症的发生率为11.6%,其中4例患者甘油三酯>11.4 mmol/L(10 000 mg/L),对于>11.4 mmol/L的患者,均给予非诺贝特降脂治疗,血脂均能缓慢下降。本研究未发现高甘油三酯血症与急性胰腺炎的发生相关。本研究高血糖的发生率达65.9%,其中24.0%的患者空腹血糖>13.9 mmol/L,应用胰岛素后,患者血糖均能平稳下降至安全范围。高血糖的发生率如此之高,与化疗同时应用激素有关,这与国内外的研究结果类似^[13]。而在本研究中,7例(5.4%)患者出现过低血糖,机制尚不清楚,可能与患者体内胰岛素的敏感性和分泌失调有关。

因为培门冬酶多与其他药物联合应用,肝功能损伤在应用培门冬酶后的确切发生率并不清楚。最常见的表现为转氨酶、碱性磷酸酶、胆红素的增高与低白蛋白血症。发病机制可能与降低蛋白合成、改变极低密度脂蛋白的代谢和分泌、严重脂肪变性和浸润有关^[12]。最近国外一项应用儿童方案治疗成人ALL的研究显示,严重高胆红素血症与严重转氨酶增高的发生率分别为31.4%、64.7%,但并不影响再次应用该方案继续治疗^[14]。我国一项应用VDLP方案治疗成人ALL的研究显示,应用培门冬酶后肝功能损伤的发生率为20.4%^[15]。同其他一些常见化疗药物相比,肝功能损伤尤其是低白蛋白血症的发生率较高。本研究的发生率与上述结果类似,应用保肝药物以及补充白蛋白治疗后,所有患者肝功能指标均恢复到安全范围。

培门冬酶对于出凝血系统也有影响,因其干扰纤维蛋白原、纤溶酶原、抗凝血酶(AT)、蛋白C、蛋白S等凝血因子以及抗凝因子的合成,因此患者既有出血的风险,又有血栓的风险^[12]。我国的一项儿童应用VDLP方案治疗ALL的研究显示,应用培门冬酶后,30.6%的患者出现APTT延长,而80.6%的患者出现纤维蛋白原下降,PT延长与TT延长的比

例分别为 8.0%、6.4%^[16]。另一项治疗成人淋巴瘤的研究显示,高达 90% 的患者出现纤维蛋白原降低,而 3~4 级低纤维蛋白原血症则达 13%^[17]。本研究结果与上述结果类似,也呈现出纤维蛋白原下降、APTT 延长为主的表现,这应该与肝脏合成凝血因子不足有关,凝血因子检测指标呈现出容易出血的倾向,但因我院不能常规监测 AT、蛋白 C、蛋白 S 的水平及活性,实际上患者抗凝系统以及纤溶系统都是受影响的,因此患者也容易形成血栓。从本研究的监测看,未常规采取抗凝措施下,血栓事件的发生率为 8.5%,高龄人群更高;而出血事件的发生率为 2.3%,未发生致命性的血栓和出血事件,血栓事件较出血事件更常见。在一项治疗成人 ALL 研究中,预防血栓抗凝治疗组和非预防组血栓的发生率分别为 4.8% 和 12.2%^[18]。Mitchell 等^[19]的研究中,补充 AT 与不补充 AT 组患儿的血栓发生率分别为 28% 和 37%。对于出血的预防,目前对于上述凝血指标异常没有一个明确的界值,有研究推荐在纤维蛋白原低于 500 mg/L 时,再给予冷沉淀补充,而 Mayo 诊所推荐的界值为 1 000 mg/L,有一些临床试验则只给出血的患者补充冷沉淀。值得注意的是,新鲜冰冻血浆因为含有较多的 ASN,会拮抗培门冬酶的抗肿瘤效应,所以除非紧急事件,否则既不应用于补充 AT 也不应用于补充凝血因子;而冷沉淀因为除了纤维蛋白原之外,还含有丰富的凝血因子 VIII,会增加血栓风险,因此用于补充纤维蛋白原时,推荐的阈值比较保守,低于 500 mg/L 时才应用,并且应用后建议同时予抗凝治疗。国内现在有商品化的纤维蛋白原,补充纤维蛋白原比冷沉淀和新鲜冰冻血浆更好。我国的专家共识没有给出明确的预防出血的纤维蛋白原阈值,鉴于国外的经验,笔者认为补充纤维蛋白原的阈值不宜太过宽松,如果纤维蛋白原 < 1 000 mg/L,再根据具体情况判断是否需要补充凝血因子;鉴于多数医院不常规检测 AT,国内共识也没有推荐常规预防血栓。

培门冬酶的不良反应中,除了过敏反应外,其他的不良反应如肝脏毒性、胰腺毒性和出血系统的毒性等均和应用的剂量相关。因为 ASN 的去除依赖于用药间隔而不是剂量多少,所以为了保证治疗效果,在出现不良反应的时候,应先考虑减量而不是增加用药间隔^[12]。如果能监测门冬酰胺酶或者 ASN 的水平,对于疗效与不良反应监测就更为理想了。本研究中大部分患者都能耐受每 2~3 周 2 000~2 500 U/m² 的剂量,少部分患者出现不良反

应后减量,而出现急性症状性胰腺炎的患者除了 1 例患者外,都未再应用培门冬酶。

关于培门冬酶不良反应的研究多数集中在 ALL,而应用于淋巴瘤的研究较少。本研究是单中心大规模应用培门冬酶治疗淋巴瘤后的常见不良反应的研究,总结了培门冬酶相关常见不良反应的处理经验,为进一步在淋巴瘤患者应用培门冬酶提供借鉴。但因为本研究是一个回顾性研究,且不能监测培门冬酶的血药浓度。将来,需要前瞻性的临床试验以及机制方面的研究,能使我们更好地认识培门冬酶相关不良反应的发生机制,在保证疗效的同时,尽可能地降低其不良反应。

参考文献

- [1] 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.
- [2] 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. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2009.07923.x.
- [3] 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. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5323.2010.06.005.
- [4] Breitenbach K, Stock W. Intergroup trial C10403: a pediatric treatment approach to improve outcomes in adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia [J]. *J Adolesc Young Adult Oncol*, 2011, 1 (2):107-108. DOI: 10.1089/jayao.2011.1511.
- [5] Avramis V, 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.
- [6] 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), 等. 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 [J]. *中国肿瘤临床*, 2015, 42(24):1149-1158. DOI: 10.3969/j.issn.1000-8179.2015.24.289.
- [7] Knoderer HM, Robarge J, Flockhart DA. Predicting asparaginase-associated pancreatitis [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2007, 49 (5):634-639. DOI: 10.1002/pbc.21037.
- [8] Kearney SL, Dahlberg SE, Levy DE, et al. Clinical course and outcome in children with acute lymphoblastic leukemia and asparaginase-associated pancreatitis [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2009, 53(2):162-167. DOI: 10.1002/pbc.22076.
- [9] Land VJ, Sutow WW, Fernbach DJ, et al. Toxicity of L-asparaginase in children with advanced leukemia [J]. *Cancer*, 1972, 30 (2):339-347.

[10] Rytting M. Peg-asparaginase for acute lymphoblastic leukemia [J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2010, 10 (5):833- 839. DOI: 10.1517/14712591003769808.

[11] Xu PP, Xiong J, Cheng S, et al. A phase II study of methotrexate, etoposide, dexamethasone and pegaspargase sandwiched with radiotherapy in the treatment of newly diagnosed, stage IE to IIE extranodal natural-killer/T-cell lymphoma, nasal-type [J]. *EBioMedicine*, 2017, 25:41- 49. DOI: 10.1016/j.ebiom.2017.10.011.

[12] Stock W, Douer D, DeAngelo DJ, et al. Prevention and management of asparaginase/pegasparaginase- associated toxicities in adults and older adolescents: recommendations of an expert panel [J]. *Leuk Lymphoma*, 2011, 52 (12):2237- 2253. DOI: 10.3109/10428194.2011.596963.

[13] Gailani S, Nussbaum A, Onuma T, et al. Diabetes in patients treated with asparaginase [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 1971, 12(3): 487-490.

[14] Burke PW, Aldoss I, Lunning MA, et al. Pegaspargase-related high- grade hepatotoxicity in a pediatric- inspired adult acute lymphoblastic leukemia regimen does not predict recurrent hepatotoxicity with subsequent doses [J]. *Leuk Res*, 2018, 66: 49-56. DOI: 10.1016/j.leukres.2017.12.013.

[15] 沈绿琪, 林聪猛, 林达义. 培门冬酶治疗成人急性淋巴细胞白血病的疗效及安全性 [J]. *中国医药科学*, 2017, 7(17):75-78. DOI: 10.3969/j.issn.2095-0616.2017.17.022.

[16] 王西阁, 郭怡丹, 赵雪莲, 等. 培门冬酶与门冬酰胺酶对儿童急性淋巴细胞白血病诱导缓解治疗中凝血功能的影响 [J]. *实用医药杂志*, 2018, 35(1):18-20, 23. DOI: 10.14172/j.issn1671-4008.2018.01.006.

[17] Liang JH, Wang L, Peter GR, et al. Efficacy of pegaspargase, etoposide, methotrexate and dexamethasone in newly diagnosed advanced-stage extra-nodal natural killer/T-cell lymphoma with the analysis of the prognosis of whole blood EBV- DNA [J]. *Blood Cancer J*, 2017, 7(9):e608. DOI: 10.1038/bcj.2017.88.

[18] Hunault-Berger M, Chevallier P, Delain M, et al. Changes in antithrombin and fibrinogen levels during induction chemotherapy with L-asparaginase in adult patients with acute lymphoblastic leukemia or lymphoblastic lymphoma. Use of supportive coagulation therapy and clinical outcome: the CAPELAL study [J]. *Haematologica*, 2008, 93(10):1488-1494.

[19] Mitchell LG, Andrew M, Hanna K, et al. A prospective cohort study determining the prevalence of thrombotic events in children with acute lymphoblastic leukemia and a central venous line who are treated with L- asparaginase: results of the Prophylactic Antithrombin Replacement in Kids with Acute Lymphoblastic Leukemia Treated with Asparaginase (PARKAA) Study [J]. *Cancer*, 2003, 97 (2):508- 516. DOI: 10.1002/cncr.11042.

(收稿日期:2017-12-16)

(本文编辑:王叶青)

·读者·作者·编者·

2018年本刊可直接用英文缩写的常用词汇

血红蛋白 HGB	辅助性T淋巴细胞 Th细胞	半乳甘露聚糖检测 GM试验
红细胞计数 RBC	调节性T淋巴细胞 Treg细胞	酶联免疫吸附实验 ELISA
白细胞计数 WBC	细胞毒性T淋巴细胞 CTL细胞	噻唑蓝实验 MTT实验
血小板计数 PLT	自然杀伤细胞 NK细胞	磷酸盐缓冲液 PBS
中性粒细胞绝对计数 ANC	白细胞介素 IL	胎牛血清 FBS
丙氨酸转氨酶 ALT	嵌合抗原受体T细胞 CAR-T细胞	乙二胺四乙酸 EDTA
天冬氨酸转氨酶 AST	肿瘤坏死因子 TNF	二甲基亚砷 DMSO
谷氨酰转氨酶 GGT	干细胞生长因子 SCF	十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳 SDS-PAGE
碱性磷酸酶 ALP	粒细胞集落刺激因子 G-CSF	美国国家综合癌症网络 NCCN
乳酸脱氢酶 LDH	粒-巨噬细胞集落刺激因子 GM-CSF	国际预后积分系统 IPSS
凝血酶原时间 PT	巨噬细胞集落刺激因子 M-CSF	国际预后指数 IPI
部分激活的凝血活酶时间 APTT	粒-巨噬细胞集落形成单位 CFU-GM	异基因造血干细胞移植 allo-HSCT
红细胞生成素 EPO	弥散性血管内凝血 DIC	自体造血干细胞移植 auto-HSCT
血小板生成素 TPO	实时荧光定量PCR RQ-PCR	移植抗宿主病 GVHD
乙型肝炎病毒 HBV	磁共振成像 MRI	人类白细胞抗原 HLA
丙型肝炎病毒 HCV	正电子发射断层扫描 PET	受试者工作特征曲线 ROC曲线
人类免疫缺陷病毒 HIV	荧光原位杂交 FISH	常见不良反应事件评价标准 CTCAE
核因子-κB NF-κB	(1,3)-β-D葡聚糖检测 G试验	