

## 儿童急淋化疗中门冬酰胺酶相关不良反应的研究进展

范林, 于洁

重庆医科大学附属儿童医院 重庆

**【摘要】** 门冬酰胺酶 (Asp) 是急性淋巴细胞性白血病 (ALL) 联合化疗中的关键药物, 自临床应用以来, 儿童急淋的总体生存率 (OS) 及长期无事件生存率 (EFS) 都有了很大程度的提高。然而其在发挥治疗作用的同时还会产生多种不良反应, 如超敏反应、胰腺炎、血栓等, 导致部分患儿 Asp 的截断, 甚至死亡。

**【关键词】** 门冬酰胺酶; 超敏反应; 门冬酰胺相关性胰腺炎; 肝脏毒性; 血栓

### Research progress of Asparaginase Toxicity in the Treatment of Children with Acute Lymphoblastic Leukemia

Lin Fan, Jie Yu

Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, China

**【Abstract】** Asparaginase (Asp) is a key drug in the combined chemotherapy of acute lymphoblastic leukemia (ALL). Since its clinical application, the overall survival rate (OS) and long-term event free survival rate (EFS) of children with acute lymphoblastic leukemia have been greatly improved. However, while it plays a therapeutic role, it will also produce a variety of toxicity, such as hypersensitivity, pancreatitis, thrombosis, etc., leading to the truncation of Asp in some children and even death.

**【Keywords】** Asparaginase; Hypersensitivity; Asparagine-associated-pancreatitis; Hepatotoxic; Thrombosis

急性淋巴细胞白血病 (Acute Lymphocytic Leukemia, ALL) 是儿童时期最常见的血液系统恶性肿瘤, 大半个世纪以来, 随着医学的发展, 按危险程度分层治疗方案的不断改进, 分子靶向治疗及细胞免疫治疗不断发展, 国内外 5 年的无事件生存率 (Event-free survival, EFS) 和总生存率 (overall survival, OS) 分别达到了 80% 和 90% 左右<sup>[1]</sup>。门冬酰胺酶 (Asparaginase, Asp) 通过催化分解而耗竭血液、脑脊液中的门冬酰胺 (Asparagine, Asn), 使 ALL 细胞内的蛋白质因合成受限, 导致肿瘤细胞死亡。已经有较多的大样本研究提示 Asp 的使用强度和生存率关系密切, 其中有研究显示累计使用 Asp 大于 26 周者较不到 26 周者生存率提高将近 20%<sup>[3]</sup>; 且其用量的增加可能同时对髓外白血病复发的控制也有积极作用<sup>[4]</sup>。然而由于其作用机制, 在发挥其治疗作用的同时还会产生多种不良反应如过敏、胰

腺炎、血栓、肝脏毒性、高甘油三脂血症等, 部分患儿因此造成 Asp 的截断, 最终预后不良。本文就近年来儿童急淋化疗中 Asp 相关不良反应及其研究进展进行综述。

#### 1 Asp 抗肿瘤机制、临床应用

##### 1.1 Asp 的抗肿瘤机制

1953 年, Kidd<sup>[5]</sup> 发现反复向淋巴瘤鼠腹腔注射豚鼠血清, 可抑制淋巴瘤细胞的生长。1963 年 Broome<sup>[6]</sup> 报道了豚鼠血清中 L-Asp 的活性并认为这种物质可能具有抑制淋巴瘤细胞增殖的作用。1964 年 Mashburn 和 Wriston 报道了 L-asp 在抑制小鼠的 6C3HED 淋巴肉瘤中的作用<sup>[7]</sup>。门冬酰胺酶将 Asn 分解成门冬氨酸和氨, Asn 是蛋白质合成的关键氨基酸之一, ALL 细胞的门冬酰胺合成酶 (Asparagine synthetase, ASNS) 活性较低, 必须从细胞外、血液循环中摄取 Asn, 故 Asp 能催化分解而耗竭血液、

脑脊液中的 Asn, 使得肿瘤细胞内蛋白质合成受影响, 抑制 DNA 和 RNA 合成, 进而导致肿瘤细胞凋亡。人体正常细胞可以通过上调 ASNS 活性来抵消 Asn 耗竭并存活。临床上使用的 Asp 同样具有谷氨酰胺酶 (glutaminase, Glu) 活性, 该酶可水解谷氨酰胺, 由于谷氨酰胺是 ASNS 催化反应的氮供体, 该氨基酸的消耗也可能在 Asp 作用中发挥作用, 现越来越多的研究证明了 Glu 活性在 Asp 中的抗肿瘤机制的重要性<sup>[8]</sup>。

### 1.2 Asp 的临床应用

目前临床应用的 Asp 制剂主要有 3 种, 来源于大肠杆菌的 L-Asp、Peg-asp, 和来源于欧文菌的 Erw-asp。1978 年 L-Asp 正式获得 FDA 批准应用于治疗 ALL 至今已有 40 余年历史, 是临床使用最早的、使用最广泛的制剂, 明显改善了预后。由于它是来源于细菌的异种蛋白, 有高的免疫原性, 易引起超敏反应, 且其半衰期较短, 需反复用药。1970 年聚乙二醇 (Peg) 化的 L-Asp 被开发, Peg-asp 维持了门冬酰胺酶的生物活性, 且药物在到达肿瘤组织前保持脂质体形态, 避免被蛋白酶分解, 使得半衰期从 L-asp 的 20h 延长至 5.5d; Peg-asp 中的 Peg 与 L-Asp 与酶的活性位点自由结合, 限制了 L-Asp 被网状内皮系统吸收, 有效减低人体免疫系统的识别, 明显降低了免疫原性。1994 年 Peg-asp 获 FDA 应用于 ALL 化疗, 因为它的各项优势, 逐渐成为应用最广泛的 Asp 制剂, 但 Peg 广泛的存在于生活中的各种物品, 人体内抗 Peg 抗体比例较高, Smith 等的研究发现 Peg 是引起 Peg-asp 过敏反应的主要抗原, 如证实为对 Peg 部分或连接子的抗体可以切换到 L-asp<sup>[9]</sup>。来源于同一细菌的 Asp 制剂往往具有交叉免疫原性, 来源于欧文菌的 Asp 被开发, 2011 年, Erw-asp 获得了 FDA 的批准, 用于对 L-asp 或 Peg-asp 过敏的 ALL 患者<sup>[10]</sup>, 但他的半衰期更短可造成临床使用不便, 现正研发聚乙二醇修饰的 Erw-asp, 其药代动力学和药效学可以大大改善, 现已进入临床试验阶段<sup>[11]</sup>。

## 2 不良反应及其管理

(1) 超敏反应: Asp 是来源于细菌的异源性蛋白, 可刺激机体产生抗体, 引起超敏反应, 严重时危及生命, 是造成 Asp 截断的最常见原因。国际 ALL Ponte di Legno 毒性工作组 (PTWG) 将 Asp

的超敏反应分类为: ①临床过敏反应: 表现为局部或全身不良反应且伴有 Asp 失活, 其特征为潮红、皮疹、荨麻疹、药物热、呼吸困难、支气管痉挛、水肿/血管水肿、休克等; ②静默失活 (SI): 没有临床过敏反应但有 Asp 活性水平降低的患者; ③过敏样反应: 出现类似过敏的反应, 但没有 Asp 活性降低。各种类型的制剂均会发生超敏反应, L-asp 的发生率高达 30%, Peg-asp 为 2-10%, 发生超敏反应后改用 Erw-asp 后发生率为 3-33%<sup>[12, 13]</sup>。过敏样反应发生率为 1.6-2.0%, 由于没有常规的监测 Asp 的活性, 常被误认为过敏反应并造成 Asp 的截断。然而危害更大的是静默失活, 其发生率高达 4-10%。由于没有任何临床表现, 此部分患儿更容易被临床忽略, 影响预后。一项来自 PTWG 的 Meta 分析显示<sup>[14]</sup>, 给药途径、剂量等不会显著影响过敏风险, 儿童、使用 L-asp、更长的 Asp 无酶间隔时间增加了过敏反应的风险。超敏反应发生风险与遗传易感性相关, 目前已经报道的 HLA-DRB1\*07:01、HLA-DQB1\*02:02、HLA-DQB1\*16:02、HLA-DQA1\*02:01、ARHGAP28、NFATC2、CNOT3 等 SNP 位点与 Peg-asp 的超敏反应有关<sup>[15, 16]</sup>。预先使用抗组胺药、糖皮质激素、降低输注速率可预防严重的超敏反应<sup>[17]</sup>, 但也容易掩盖 SI, 在用药后严格监测生命体征, 及早发现过敏性休克等致命的不良反应并及时对症处理。常规药物监测 (TDM) 对于区分这 3 种形式的超敏反应及后续个体化用药很有帮助, TDM 及 Asp、Peg 等抗体监测相结合可更好的指导临床个体化用药减少 Asp 的截断, 改善患儿预后。

(2) 门冬酰胺相关性胰腺炎 (AAP): AAP 是 Asp 相关的重要致命的不良反应之一, 治疗期间的发生率为 2%-18%<sup>[24]</sup>, 主要症状为腹痛、呕吐、腹胀、高热等, 临床表现复杂多变甚至没有症状, 可导致胰腺出血坏死、假性囊肿形成、高血糖、腹膜炎、脓毒血症、可逆性脑病综合征等<sup>[18]</sup>。胰腺为合成蛋白质的重要脏器, 受 Asp 影响较大, 血液中及细胞外 Asn 降低, 可导致胰腺合成蛋白质障碍。有研究表明 Asp 可能通过作用于蛋白酶激活的受体 2, 动员细胞内储存的 Ca<sup>2+</sup>释放, 导致胞质 Ca<sup>2+</sup>异常超载, 导致细胞内蛋白酶过早激活, 引起腺泡细胞的级联破坏和坏死<sup>[19]</sup>。目前研究表明 AAP 发生风险主要与年龄、Asp 剂量及个体易感性相关,

与 BMI、使用激素、高脂血症等是否相关仍有争议<sup>[20]</sup>。PRSS1-PRSS2、ULK2、RGS6、CPA2、HOGA1、ADAMTS17、MYBBP1A、SPECC1、ASNS、CFTR、ABCC4 等基因相关位点突变与患儿易感性相关<sup>[21]</sup>,但是由于研究的样本量限制及各个研究组没有统一的对 AAP 定义,有些全基因关联研究不能复制常见与 AAP 相关联的 SNP。为了更好的评估 AAP 遗传危险因素,需要国际联合努力纳入更多样本进行研究。治疗过程中定期监测血尿酸/脂肪酶等,如出现疑似 AAP 症状,应当及时完善腹部超声、腹部增强 CT、血尿酸/脂肪酶等。发生 AAP 患儿早期禁食、胃肠减压、使用生长抑素、积极肠内营养支持、合理使用抗生素,必要时予以机械通气、血液净化等治疗,通常预后较好。近期研究提示 Ca<sup>2+</sup>通道抑制剂、蛋白酶激活受体 2 抑制剂和丙酮酸在减少 Asp 诱导的 Ca<sup>2+</sup>过载有很好的疗效<sup>[22]</sup>,是潜在治疗及预防 AAP 的方式。发生 AAP 后再次使用 Asp 发生二次 AAP 的概率大,(NOPHO) ALL2008 中 168 例 AAP 再次使用 Asp 发生二次 AAP 的概率可高达 44%<sup>[23]</sup>,但国内福建医科大学附属协和医院单中心 CCG-ALL-2015 方案中,39 例 AAP 患者中 18 例再次使用 Asp 均未发生二次 AAP<sup>[24]</sup>。重症患儿不建议再次使用 Asp 治疗,轻型患儿评估风险和受益后,患儿谨慎的再次引入 Asp 治疗是很重要且相对安全的。

(3) 血栓: ALL 联合化疗期间,血栓的发生率约为 5.2%-41%,常见深静脉血栓、中枢神经系统静脉血栓形成,偶见肺栓塞,有些研究中中枢神经系统血栓可超过一半<sup>[25]</sup>。Asp 通过消耗 Asn 阻碍蛋白质的合成,使各类凝血、抗凝因子水平降低,特别是抗凝物质 ATIII、蛋白 C、蛋白 S 降低更明显,同时 Asp 具有谷氨酰胺活性,可使血管内皮细胞稳定性降低,启动凝血途径,从而导致血栓形成<sup>[26]</sup>。血栓形成的高危因素有感染、年龄(>10 岁)、中心静脉导管、男性、非 O 型血、并发高脂血症等<sup>[27]</sup>。最近的一项候选基因研究,发现 F11(rs2036914)和 FFG(rs2066865)的 SNP 位点与血栓的发生显著相关<sup>[27]</sup>。对于 Asp 引起的凝血功能障碍的临床处理一直存在争议,认为不应积极的使用冷沉淀、冰冻新鲜血浆预防血栓,因为可能打破凝血平衡并加速血栓形成。建议评估危险因素,可对接受 Asp 治

疗≥10 岁(尤其是≥15 岁)的患者进行血栓预防。目前临床研究认为血栓预防的最佳选择是低分子肝素联合抗 Xa 和 AT 活性监测<sup>[29]</sup>,其次是输注 AT 浓缩液或直接口服抗凝剂等。发生血栓后,除了少数脑血栓形成情况下,大多数研究组建议在预防血栓的情况下再次使用 Asp。

(4) 肝脏毒性: Asp 相关的肝脏毒性主要包括有症状或无症状的胆红素和或转氨酶升高、低白蛋白血症等,通常情况下程度较轻,造成肝衰竭等致死不良反应发生率<1%。其诱导的肝毒性机制可能与 Asp 及其谷氨酰胺活性协同作用引起的蛋白质合成抑制和氨基酸消耗导致代谢应激、活性氧产生、线粒体通透性和肝细胞凋亡的结果<sup>[30]</sup>。Asp 相关肝毒性在成人 ALL 中报道得较多,在成人中发病率为 35-60%,在儿童中发病率约为 2.0-20.0%。目前认为肥胖、高龄、高剂量等是并发肝损害的高危因素,研究表明 SOD2(rs4880)、PNPLA3(I148M)、ABCC1(rs4148350)等位点与 Asp 相关肝毒性有关<sup>[31]</sup>。较高 Asp 暴露与较低的血清白蛋白浓度相关,低白蛋白血症与较低的地塞米松表观清除率相关<sup>[32]</sup>,Asp 引起的低蛋白血症可能影响其他药物的抗白血病作用。目前,肝毒性相关治疗药物主要为左卡尼汀、L-肉碱与维生素 B 复合物等<sup>[33]</sup>。是否再次使用 Asp,需根据肝功能进行判定,发生 1 级或 2 级肝毒性的患者可以继续 Asp 治疗,对于 3 级以上的可暂停 Asp 治疗,直到恢复到低于 2 级。对于 4 级肝毒性的患者,在恢复治疗前应仔细考虑风险和收益,包括预期的复发风险。

(5) 高甘油三酯血症(HTG): 在 ALL 化疗中高甘油三酯血症可能表现出多种症状,如恶心、呕吐、腹痛头痛、嗜睡、癫痫、呼吸困难或心绞痛等。Asp 诱导的 HTG 与骨坏死、血栓等相关。儿童 ALL 联合化疗中发病率估计在 7%-19%<sup>[34]</sup>。高甘油三酯血症的发病机制与 Asp 诱导脂蛋白脂肪酶(LPL)活性降低相关。儿童中这种并发症的危险因素包括较高剂量的 Asp、年龄>10 岁、BMI 高等。HTG 通常无症状,不建议常规行血清甘油三酯监测,但是它可能表现为腹痛,需与 AAP 相鉴别。虽然非 ALL 患者的高甘油三酯血症是胰腺炎的已知危险因素,但高甘油三酯血症与 AAP 的风险增加没有明确的联系<sup>[26]</sup>。轻度的 HTG 不需要特殊处理,

只有重度的才应考虑药物干预, 通常情况下可以继续使用 Asp 治疗, 无需调整剂量。严重 HTG 可首选贝特类、Omega-3 等药物降血脂, 在出现 HTG 引起的血栓、胰腺炎等严重的并发症时, 可采取更积极的策略如血浆置换等处理<sup>[35]</sup>。

(6) 高氨血症: Asp 水解 Asn 可产生氨, 引起血氨升高, 表现为胃肠道症状恶心、呕吐和神经系统不良反应神萎、昏迷等, 及过敏样反应等, 高氨血症引起的危及生命的并发症较罕见。既往对 Asp 相关的神经系统症状关注较多的是脑部血管血栓形成, 目前对高氨血症的关注相对较少, 临床上使用 Asp 的患者没有常规监测血氨。目前还没高氨血症相关的高危因素研究, 现报道的危及生命的个案往往与患者自身合并尿素循环障碍有关<sup>[35]</sup>。未来临床上可加强血氨的监测, 进行血氨与 Asp 活性的关联性研究, 这可能是预测 Asp 活性的临床简单易得的指标<sup>[37]</sup>。及时识别尿素循环障碍的患者, 调整剂量, 避免发生危及生命的并发症。

(7) 骨坏死 (ON): 儿童急淋联合化疗 ON 的发病率在 3.7%-9.3%<sup>[37]</sup>, Asp 相关的致病机制可能通过影响凝血功能损伤内皮细胞、脂质代谢损害骨细胞、类固醇清除等相关。年龄较大、BMI 值高、更高的 Asp 活性水平与更高的骨坏死风险相关<sup>[38, 39]</sup>。全基因组关联研究确定了参与脂肪生成和谷氨酰胺受体通路的基因、促凋亡 BCL2L1 基因的多态性与 ON 风险相关。Finch 等人<sup>[40]</sup>在小鼠中使用非诺贝特行降脂治疗, 该实验证明可以降低骨坏死的风险, 然而这需要更多的临床研究。在 Yannis<sup>[41]</sup><sup>[39]</sup>等人的研究中约 1/3 的 ON 事件发生在诊断急淋的 2 年后, 发生的时间较晚可能造成失访, 即 ON 事件在临床中可能被低估。

### 3 小结

综上 Asp 作为儿童 ALL 治疗方案的里程碑的药物在改善预后发挥巨大作用, 未来可能有更优新的 Asp 配方, 但其作用机制都是通过消耗 Asn 实现, 用药过程中难以避免会伴随的一系列不良反应。目前对于相关不良反应发生机制、遗传学特征以及优化应对措施仍需更多的研究。进行药物浓度监测, 结合危险因素、遗传学特征实现个体化用药, 使用过程中及时识别相关不良反应, 并规范管理, 谨慎评估风险, 尽量减少 Asp 的截断。

### 参考文献

- [1] W, Y., et al., Pulse therapy with vincristine and dexamethasone for childhood acute lymphoblastic leukaemia (CCCG-ALL-2015): an open-label, multicentre, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *The Lancet. Oncology*, 2021.
- [2] XY, L., et al., Reduced intensity of early intensification does not increase the risk of relapse in children with standard risk acute lymphoblastic leukemia - a multi-centric clinical study of GD-2008-ALL protocol. *BMC cancer*, 2021. 21(1): p. 59.
- [3] Kearney, S.L., et al., Clinical course and outcome in children with acute lymphoblastic leukemia and asparaginase-associated pancreatitis. *Pediatr Blood Cancer*, 2009. 53(2): p. 162-7.
- [4] Gottschalk, H.S., et al., Relapse risk following truncation of pegylated asparaginase in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood*, 2021. 137(17): p. 2373-2382.
- [5] JG, K., Regression of transplanted lymphomas induced in vivo by means of normal guinea pig serum. II. Studies on the nature of the active serum constituent: histological mechanism of the regression: tests for effects of guinea pig serum on lymphoma cells in vitro: discussion. *The Journal of experimental medicine*, 1953. 98(6): p. 583-606.
- [6] JD, B., Evidence that the L-asparaginase of guinea pig serum is responsible for its antilymphoma effects. I. Properties of the L-asparaginase of guinea pig serum in relation to those of the antilymphoma substance. *The Journal of experimental medicine*, 1963. 118: p. 99-120.
- [7] LT, M. and W. JC, TUMOR INHIBITORY EFFECT OF L-ASPARAGINASE FROM ESCHERICHIA COLI. *Archives of biochemistry and biophysics*, 1964. 105: p. 450-2.
- [8] WK, C., et al., Glutaminase Activity of L-Asparaginase Contributes to Durable Preclinical Activity against Acute Lymphoblastic Leukemia. *Molecular cancer therapeutics*, 2019. 18(9): p. 1587-1592.

- [9] Y, L., et al., Antibodies Predict Pegaspargase Allergic Reactions and Failure of Rechallenge. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 2019. 37(23): p. 2051-2061.
- [10] W, S., S. N and S. M, Erwinia asparaginase in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Expert opinion on biological therapy*, 2012. 12(10): p. 1407-14.
- [11] T, M. and G. D, Improved pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of a novel PEGylated native Erwinia chrysanthemi L-Asparaginase. *Investigational new drugs*, 2021.
- [12] Vrooman, L.M., et al., Erwinia asparaginase after allergy to E. coli asparaginase in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*, 2010. 54(2): p. 199-205.
- [13] Tong, W.H., et al., A prospective study on drug monitoring of PEGasparaginase and Erwinia asparaginase and asparaginase antibodies in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Blood*, 2014. 123(13): p. 2026-33.
- [14] LJ, B., et al., Hypersensitivity to Pegylated E.colia sparaginase as first-line treatment in contemporary paediatric acute lymphoblastic leukaemia protocols: a meta-analysis of the Ponte di Legno Toxicity working group. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*, 2021. 162: p. 65-75.
- [15] Y, L., et al., Class II Human Leukocyte Antigen Variants Associate With Risk of Pegaspargase Hypersensitivity. *Clinical pharmacology and therapeutics*, 2021.
- [16] Liu, S., et al., HLA-DRB1\*16:02 is associated with PEG-asparaginase hypersensitivity. *Pharmacogenomics*, 2021.
- [17] SL, C., et al., Universal premedication and therapeutic drug monitoring for asparaginase-based therapy prevents infusion-associated acute adverse events and drug substitutions. *Pediatric blood & cancer*, 2019. 66(8): p. e27797.
- [18] A, S., H. P and P. L, Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome in the Setting of Asparaginase-associated Pancreatitis in 2 Pediatric Patients With Acute Leukemia. *Journal of pediatric hematology/oncology*, 2021.
- [19] Peng, S., et al., Calcium and adenosine triphosphate control of cellular pathology: asparaginase-induced pancreatitis elicited via protease-activated receptor 2. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 2016. 371(1700).
- [20] Bartram, T., et al., Genetic Variation in ABCC4 and CFTR and Acute Pancreatitis during Treatment of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Med*, 2021. 10(21).
- [21] Gibson, A., et al., Asparaginase-Associated Pancreatitis in Pediatric Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia: Current Perspectives. *Paediatr Drugs*, 2021. 23(5): p. 457-463.
- [22] Peng, S., et al., Calcium and adenosine triphosphate control of cellular pathology: asparaginase-induced pancreatitis elicited via protease-activated receptor 2. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 2016. 371(1700).
- [23] Rank, C.U., et al., Asparaginase-Associated Pancreatitis in Acute Lymphoblastic Leukemia: Results From the NOPHO ALL2008 Treatment of Patients 1-45 Years of Age. *J Clin Oncol*, 2020. 38(2): p. 145-154.
- [24] 高琴丽等, 儿童急性淋巴细胞白血病化疗合并培门冬酶相关胰腺炎临床分析. *中国小儿血液与肿瘤杂志*, 2021. 26(05): 第 285-288+293 页.
- [25] V, C., et al., Thrombotic complications in childhood acute lymphoblastic leukemia: a meta-analysis of 17 prospective studies comprising 1752 pediatric patients. *Blood*, 2006. 108(7): p. 2216-22.
- [26] K, S., et al., SOHO State of the Art Updates and Next Questions: Management of Asparaginase Toxicity in Adolescents and Young Adults with Acute Lymphoblastic Leukemia. *Clinical lymphoma, myeloma & leukemia*, 2021.
- [27] Athale, U.H., et al., Predictors of thrombosis in children receiving therapy for acute lymphoblastic leukemia: Results from Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium trial 05-001. *Pediatr Blood Cancer*, 2022: p. e29581.

- [28] KB, J., et al., Candidate single nucleotide polymorphisms and thromboembolism in acute lymphoblastic leukemia - A NOPHO ALL2008 study. *Thrombosis research*, 2019. 184: p. 92-98.
- [29] H, S., A. EG and S. JT, Prophylaxis with low-molecular-weight heparin reduces thrombotic events and allows continuation of asparaginase containing regimens during intensification phase. *British journal of haematology*, 2022.
- [30] H, A., et al., Expression and polymorphism (rs4880) of mitochondrial superoxide dismutase (SOD2) and asparaginase induced hepatotoxicity in adult patients with acute lymphoblastic leukemia. *The pharmacogenomics journal*, 2017. 17(3): p. 274-279.
- [31] S, A., et al., Pharmacogenetics of induction therapy-related toxicities in childhood acute lymphoblastic leukemia patients treated with UKALL 2003 protocol. *Scientific reports*, 2021. 11(1): p. 23757.
- [32] L, Y., et al., Asparaginase may influence dexamethasone pharmacokinetics in acute lymphoblastic leukemia. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 2008. 26(12): p. 1932-9.
- [33] S, A., et al., L-carnitine and Vitamin B Complex for PEG-L-asparaginase-Induced Hepatotoxicity. *ACG case reports journal*, 2019. 6(8): p. e00194.
- [34] C, M., et al., Lipid Apheresis to Manage Severe Hypertriglyceridemia during Induction Therapy in a Child with Acute Lymphoblastic Leukemia. *Pediatric hematology and oncology*, 2020. 37(6): p. 530-538.
- [35] J, Z., et al., Severe drug-induced hypertriglyceridemia treated with plasmapheresis in children with acute lymphoblastic leukemia. *Transfusion and apheresis science : official journal of the World Apheresis Association : official journal of the European Society for Haemapheresis*, 2019. 58(5): p. 634-637.
- [36] JV, L. and K. JD, Acute encephalopathy and hyperammonaemia complicating treatment of acute lymphoblastic leukaemia with asparaginase. *Lancet (London, England)*, 1986. 1(8473): p. 162-3.
- [37] N, G., et al., Symptomatic Hyperammonemia With *Erwinia chrysanthemi*-derived Asparaginase in Pediatric Leukemia Patients. *Journal of pediatric hematology/oncology*, 2018. 40(4): p. 312-315.
- [38] MP, S., et al., L-Asparaginase Toxicity in the Treatment of Children and Adolescents with Acute Lymphoblastic Leukemia. *Journal of clinical medicine*, 2021. 10(19).
- [39] LS, L., et al., Asparaginase Enzyme Activity Levels and Toxicity in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: a NOPHO ALL2008 study. *Blood advances*, 2021.
- [40] ER, F., et al., Fenofibrate reduces osteonecrosis without affecting antileukemic efficacy in dexamethasone treated mice. *Haematologica*, 2020.
- [41] YK, V., et al., Orthopedic Toxicities Among Adolescents and Young Adults Treated on DFCI ALL Consortium Trials. *Blood advances*, 2021.

收稿日期: 2022年3月16日

出刊日期: 2022年4月24日

引用本文: 范林, 于洁, 儿童急淋化疗中门冬酰胺酶相关不良反应的研究进展[J]. 国际临床研究杂志, 2022, 6(2): 49-54.

DOI: 10.12208/j.ijcr.20220054

检索信息: RCCSE 权威核心学术期刊数据库、中国知网 (CNKI Scholar)、万方数据 (WANFANG DATA)、Google Scholar 等数据库收录期刊

版权声明: ©2022 作者与开放获取期刊研究中心 (OAJRC) 所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。 <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



OPEN ACCESS