

左旋门冬酰胺酶化疗方案致不良反应分析

文彦丽, 张洁*, 王晨*

天津医科大学肿瘤医院 国家肿瘤临床医学研究中心 天津市“肿瘤防治”重点实验室 天津市恶性肿瘤临床医学研究中心 药学部, 天津 300060

摘要: **目的** 探讨左旋门冬酰胺酶化疗方案致不良反应发生的规律和特点, 为临床合理用药提供参考。**方法** 检索 1989 年 1 月—2018 年 11 月中国学术期刊(网络版)、万方数字化期刊全文数据库、中文科技期刊全文数据库(维普)、Pubmed 中关于左旋门冬酰胺酶不良反应的不良反应个案报道, 并进行回顾性分析。**结果** 共检索到 56 篇文献, 82 例病例。年龄集中在 6~10 岁。给药方式主要为静脉滴注。原患疾病主要以急性淋巴细胞白血病为主。不良反应大多发生于用药 48 h 内, 构成比为 45.1%。左旋门冬酰胺酶引发的不良反应主要涉及消化系统损害、皮肤及附件损害、血液系统损害和中枢神经系统损害, 消化系统损害例数最多, 临床表现主要为恶心呕吐、血浆淀粉酶升高、肝功能异常等。**结论** 临床应重视左旋门冬酰胺酶不良反应的危害性, 加强药学监护, 尽量避免或减少其所致不良反应的发生, 确保患者用药安全。

关键词: 左旋门冬酰胺酶; 不良反应; 文献分析

中图分类号: R978.7 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2019)05-1578-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.05.067

Analysis of adverse reactions induced by *L*-asparaginase chemotherapy

WEN Yan-li, ZHANG Jie, WANG Chen

Department of Pharmacy, Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital, National Clinical Research Center for Cancer, Key Laboratory of Cancer Prevention and Therapy, Tianjin's Clinical Research Center for Cancer, Tianjin 300060, China

Abstract: Objective To investigate the regularity and characteristics of adverse reactions induced by *L*-asparaginase, and to provide reference for clinical rational drug use. **Methods** Chinese Academic Journal (online), Wangfang Database, Chinese Science and Technology Journal Full-text Database (VIP), and PubMed databases were searched for adverse drug reactions induced by *L*-asparaginase chemotherapy from January 1989 to November 2018, and were made a retrospective analysis. **Results** A total of 56 articles were retrieved and 82 cases were retrieved. The age was concentrated between 6 and 10 years old. The mode of administration was mainly intravenous drip. The primary disease was mainly acute lymphoblastic leukemia. Most of the adverse reactions occurred within 48 h of administration, and the composition ratio was 45.1%. The adverse reactions caused by *L*-asparaginase mainly involved digestive system damage, skin and accessory damage, blood system damage, and central nervous system damage. The number of digestive system damage was the highest, and the clinical manifestations were mainly nausea and vomiting, elevated plasma amylase, and liver abnormal function, etc. **Conclusion** Clinical attention should be paid to the harmful effects of *L*-asparaginase adverse reactions, strengthen pharmaceutical care, try to avoid or reduce the occurrence of adverse reactions, and ensure the safety of patients.

Key words: *L*-asparaginase; adverse reactions; literature analysis

左旋门冬酰胺酶是治疗急性淋巴细胞白血病(ALL)和非霍奇金淋巴瘤(NHL)联合化疗方案中的重要药物, 对于患者诱导缓解和获得长期无事件生存(EFS)均有重要作用^[1]。但在临床应用过程中, 左旋门冬酰胺酶相关性药物不良反应屡见不鲜,

严重者甚至可危及生命, 必须引起临床的高度重视^[2]。通过检索左旋门冬酰胺酶相关性不良反应的文献并对其进行整理、统计与分析, 总结左旋门冬酰胺酶导致不良反应发生的一般规律和特点, 为临床合理用药提供参考依据。

收稿日期: 2018-11-23

作者简介: 文彦丽, 女, 药师, 硕士, 研究方向为药物代谢动力学和医院药学。E-mail: mayday_88@163.com

*通信作者 张洁, 女, 副主任药师, 研究方向为临床药理学和医院药学。E-mail: zhangjie@medmail.com.cn

王晨, 女, 主任药师, 研究方向为药学管理、临床合理用药和医院药学。E-mail: jieyi789@126.com

1 资料与方法

1.1 资料来源

以“门冬酰胺酶”“不良反应”“asparaginase”“adverse drug reaction”为检索词，检索中国学术期刊(网络版)、万方数字化期刊全文库、中文科技期刊全文数据库(维普)、Pubmed，检索时间为1989年1月—2018年11月。

1.2 纳入与排除标准

根据我国药品不良反应因果关系评价原则^[3]，考虑不良反应发生的时间性、一致性、发生强度、特异性等方面的因素，将符合评定标准的对照研究、临床对照试验、个案报告和系列病例报告入选，具体纳入标准为：(1)使用左旋门冬酰胺酶治疗后，不良反应符合合理的时间顺序；(2)符合已知的左旋门冬酰胺酶相关不良反应类型；(3)停药或减量使用左旋门冬酰胺酶后不良反应减轻或消失；(4)再次使用左旋门冬酰胺酶出现同样的不良反应等。

排除标准：(1)基础研究、综述、个案报道资料不全等；(2)左旋门冬酰胺酶与不良反应因果关系不明确；(3)未报道不良反应病例数；(4)重复发表的文献。

1.3 统计学方法

不良反应所涉及的患者性别、年龄、不良反应发生时间及预后、累及系统或器官及临床表现方面的有效信息，应用 Excel 软件进行统计分析。

2 结果

通过检索与筛选后，选择符合条件的不良反应文献 56 篇，共涉及 82 个研究对象。

2.1 性别与年龄分布

82 例不良反应中，男性 50 例(61.0%)，女性 32 例(39.0%)；从年龄结构来看，最小年龄为 1 岁，最大年龄为 62 岁，不良反应的发生集中于 6~10 岁，构成比为 31.7%，见表 1。

2.2 原患疾病分布

82 例患者的原患疾病主要以 ALL 为主，构成比为 85.4%，其次为 NHL。原患疾病分布见表 2。

2.3 不良反应发生的时间

82 例患者中不良反应大多发生于用药 48 h 内和 96 h~10 d，构成比分别为 20.7%、25.6%。最短为用药后 5 min，最长为用药后 10 d，药物不良反应发生的时间见表 3。

2.4 溶媒和用药间隔

82 例患者中左旋门冬酰胺酶均为静脉滴注，有

17 例患者使用的剂量与溶媒均不详，23 例患者使用的溶媒不详。其余 42 例患者左旋门冬酰胺酶给药剂量均为 5 000~10 000 U/(m² 次)，使用 0.9%氯化钠溶液溶解，隔日一次的有 24 例，占 57.2%，见表 4。

表 1 性别与年龄分布

Table 1 Gender and age distribution

年龄	男性/例	女性/例	合计/例	构成比/%
≤5	12	4	16	19.5
6~10	14	12	26	31.7
11~15	8	7	15	18.3
16~20	3	5	8	9.7
21~40	5	4	9	11.0
41~60	5		5	6.1
61~80	3		3	3.7
合计	50	32	82	100.0
构成比/%	61.0	39.0	100.00	

表 2 原患疾病的分布

Table 2 Distribution of primary diseases

原发疾病	n/例	构成比/%
ALL	70	85.4
NHL	12	14.6
合计	82	100.0

表 3 不良反应发生的时间

Table 3 Occurrence time of adverse reactions

不良反应发生的时间	n/例	构成比/%
0~30 min	3	3.7
30 min~1 h	5	6.1
1~24 h	12	14.6
24~48 h	17	20.7
48~72 h	11	13.4
72~96 h	13	15.9
96 h~10 d	21	25.6
合计	82	100.0

表 4 溶媒和用药间隔

Table 4 Solvent selection and drug use interval

溶媒	用药间隔	n/例	构成比/%
0.9%氯化钠溶液	隔日一次	24	57.2
	一天一次	7	16.7
5%葡萄糖溶液	隔日一次	8	19.0
	一天一次	3	7.1
合计		42	100.0

2.5 给药方案

在发生左旋门冬酰胺酶 (L-ASP) 不良反应的患者中, 以使用 VDLD 方案、VDLP 方案的不良反应发生例数较多, 构成比分别为 34.2%、28.0%, 见表 5。

2.6 不良反应累及器官或系统及临床表现

参照《WHO 药品不良反应术语集》对累及器官或系统进行分类, 消化系统和内分泌系统损害例数较多, 分别占 25.6%、24.3%, 临床表现以皮疹、皮肤瘙痒、高血糖为主, 不良反应累及器官或系统及临床表现见表 6。

表 5 发生不良反应的药物使用情况

Table 5 Asparaginase drugs inducing adverse reactions

化疗方案	n/例	构成比/%
VDLD 方案: L-ASP+长春新碱+柔红霉素+地塞米松	28	34.2
VDLP 方案: L-ASP+长春新碱+柔红霉素+强的松	23	28.0
VDCLP 方案: L-ASP+长春新碱+柔红霉素+环磷酰胺+强的松	11	13.4
记录不详	20	24.4
合计	82	100.0

表 6 不良反应累及器官或系统及临床表现

Table 6 Organs or system involved in adverse reactions and clinical manifestations

累及器官/系统	临床表现 (例)	n/例	构成比/%
全身性损害	过敏性休克 (2)	2	2.4
消化系统损害	恶心呕吐、血浆淀粉酶升高 (11)、肝功能异常 (10)	21	25.6
皮肤及附件损害	皮疹、皮肤瘙痒 (14)	14	17.1
呼吸系统损害	喉痉挛 (1)、哮喘 (1)、呼吸困难 (1)	3	3.7
血液系统损害	凝血因子减少 (9)、白蛋白降低 (2)、静脉栓死 (3)	14	17.1
神经系统损害	嗜睡 (2)、精神紊乱、躁动 (1)	3	3.7
内分泌系统损害	高血糖 (14)、低血糖 (6)、酮症酸中毒 (1)	20	24.3
其他	口唇、面部水肿 (4)	4	4.9
合计		82	100.0

2.7 不良反应的转归

在 82 例左旋门冬酰胺酶不良反应中, 有 35 例患者在发生不良反应后, 经过适当用药干预好转, 并继续用药, 占 42.7%; 有 46 例患者因无法耐受严重不良反应, 被迫中断用药, 占 56.1%; 有 1 例患者因引发严重的弥散性血管内凝血 (DIC)^[4], 抢救无效死亡, 占 1.2%。

3 讨论

3.1 年龄与性别分布

从收集的病例来看, 发生不良反应的病例以青少年为主, 这是由于 ALL 是该时期发病率最高的恶性肿瘤, 且目前 ALL 的主要化疗方案就是以左旋门冬酰胺酶作为核心用药, 据统计其完全缓解率在 90% 以上^[4]。而男性发生左旋门冬酰胺酶不良反应的比例高于女性, 需要进一步的临床报告验证, 尚不能确定其是否与性别有关。

3.2 原患疾病分布

82 例不良反应病例中, 患者使用左旋门冬酰胺

酶所治疗的疾病中有 70 例为 ALL, 其余 12 例为 NHL, 这是由于左旋门冬酰胺酶为治疗 ALL 的常用药物, 不能说明不良反应的发生与原患疾病有特殊关联。

3.3 不良反应发生时间分布

左旋门冬酰胺酶不良反应发生时间与其类型有关, 主要表现为过敏反应、血糖异常、凝血异常和门冬酰胺酶相关性胰腺炎 (AAP)。过敏反应主要在停用左旋门冬酰胺酶大于两周后再次用药时, 在极短时间内发生 (用药 30 min 之内); 血糖异常包括血糖降低与血糖升高, 多发生于治疗开始后 2~8 d 内; 凝血功能障碍多在左旋门冬酰胺酶用药结束后 2 d 内发生; AAP 则多发生于治疗开始后 2~10 d 内。这说明左旋门冬酰胺酶在用药全程都有可能会出现较为严重的不良反应, 因此在使用左旋门冬酰胺酶前, 必须对患者进行皮试。对使用该药曾发生不良反应的患者, 如必须再次使用时, 可在做好急救的前提下考虑下列方法: 预先给予抗组胺药物、

皮质激素进行预防,降低过敏反应的发生率;对一种剂型发生过敏反应的患者,换用不同来源的其他剂型;采用脱敏疗法^[6]等。

而发生 AAP 后能否再次使用门冬酰胺酶一直是一个饱受争议的问题。有文献提示发生 AAP 的患者如果后期停止使用门冬酰胺酶,其 ALL 的 EFS 会显著下降^[7]。有学者建议,如果 AAP 患者没有并发胰腺坏死,且临床症状能较快缓解,在 48 h 内血淀粉酶减少至低于正常上限的 3 倍,则可以再次应用门冬酰胺酶;否则应终生禁用该药^[8]。

3.4 药物的给药方案与不良反应的关系

在 82 例不良反应中,左旋门冬酰胺酶给药方案与不良反应的发生率有一定关系。其中使用左旋门冬酰胺酶的频次大多为每日一次或隔日使用,这与其药物半衰期较短有关。目前市面上已批准用于临床的门冬酰胺酶制剂主要有 3 种:大肠埃希菌来源的天然门冬酰胺酶、欧文菌来源的天然门冬酰胺酶以及聚乙二醇化修饰的培门冬酶,在外周血中的半衰期分别为 1.24、0.60、5.73 d^[9],为保持有效的血药浓度,患者必须按照相应的化疗方案规律性使用左旋门冬酰胺酶,这也是该药相关性不良反应发生率居高不下的原因之一。

3.5 不良反应与累及器官或系统的关系

3.5.1 与消化系统的关系 在 82 例不良反应中,消化系统的损害较为常见,患者主要表现为恶心呕吐,重者可出现血浆淀粉酶升高甚至发展为急性胰腺炎,国外文献报道其发生率为 2.5%~8.0%^[10]。研究发现人类基因中的核苷酸序列变异(如 CFTR、CTRC、PRSS1 和 PRSS2)与胰腺炎的风险相关联^[11]。Liu 等^[12]报道 AAP 的发生与年龄、使用大剂量的门冬酰胺酶有关。根据急性胰腺炎发生率与门冬酰胺酶累积剂量的关系研究结果显示,随着联合化疗强度或累积剂量的增加,急性胰腺炎发生率也随之增高,但因化疗方案不同,累积剂量可能不是唯一的因素。因此,积极开展早期基因诊断和治疗剂量研究,具有相当重要的临床意义。

而左旋门冬酰胺酶引起的肝功能异常一般多在停药后便可自愈。目前认为,左旋门冬酰胺酶肝损害的主要机制为左旋门冬酰胺酶分解门冬酰胺使蛋白质的合成减少,继而导致代谢旺盛的器官(如肝脏)功能受损,出现转氨酶的升高、黄疸等^[13]。

3.5.2 与内分泌系统的关系 左旋门冬酰胺酶引起血糖波动的具体机制尚在探索之中。目前主流观点

认为,左旋门冬酰胺酶对胰岛 β_2 细胞有直接毒性作用,造成其结构和功能发生改变,继而使其合成和释放的胰岛素下降^[14]。左旋门冬酰胺酶导致的血糖波动临床表现程度不一,有的仅出现一过性血糖升高;有的则表现出糖尿病症状,严重者甚至导致酮症酸中毒。值得注意的是,有 6 例报告发生了罕见低血糖的不良反应^[15-16]。因此,在今后临床应用左旋门冬酰胺酶期间,应将患者的血糖情况作为常规监测项目,一旦出现糖尿病酮症酸中毒或低血糖昏迷等临床指征可及早进行抢救。

3.5.3 与血液系统的关系 人体大量的功能性蛋白由肝脏合成,由于左旋门冬酰胺酶分解体内的门冬酰胺导致肝脏细胞蛋白合成原料减少,继而由肝脏合成的多种蛋白随之减少,其中纤维蛋白原(FIB)、凝血因子 III 合成显著减少。左旋门冬酰胺酶不但影响凝血机制,对抗凝血系统也有影响,易导致出血、血栓形成和弥漫性血管内凝血^[17],实验室检查则表现为凝血酶原时间延长,部分凝血活酶时间延长等,因此在使用左旋门冬酰胺酶期间必须定期复查凝血象,以免出现本次统计中 1 例导致 DIC 死亡严重后果^[4]。

3.5.4 与神经系统的关系 有报道提示使用左旋门冬酰胺酶会出现相关性的神经精神症状,主要表现为嗜睡、烦躁、昏迷、抽搐和定向障碍,脑电图中高度异常,但脑脊液检查正常^[18]。因此在使用左旋门冬酰胺酶期间如发现患者烦躁不安、手脚震颤等,应及时考虑是否由左旋门冬酰胺酶引起并开展抢救,以免造成严重后果。

3.5.5 与其他过敏反应的关系 左旋门冬酰胺酶作为一种异体蛋白制剂,应用于人体后可引起变态反应,多数变态反应的临床表现轻微,症状不典型,但也有少部分可发生致死性的过敏性休克和急性喉痉挛,可危及生命^[19]。为了能在疗效最大化同时将毒性降至最低,需谨慎选择给药途径、剂量和方案。有学者建议,对大肠埃希菌来源的天然门冬酰胺酶或聚乙二醇化修饰的培门冬酶有过敏反应的患者,可改用欧文菌来源的天然门冬酰胺酶,原因是该酶不会与前者的抗体发生反应从而减少过敏反应的发生^[20]。

左旋门冬酰胺酶是 ALL 与 NHL 化疗方案的核心药物,其能显著提高患者的远期存活率,但其副作用仍需引起临床的高度关注。在使用左旋门冬酰胺酶之前必须先了解和注意患者对该类药物有无过

敏反应史, 另外有出血、血栓倾向以及肝功能障碍者、严重白细胞低下、重度低纤维蛋白原血症的患者等应禁用此类药物。在患者应用左旋门冬酰胺酶期间, 必须定期做监测各项生理指标, 包括血常规、纤维蛋白原、肝功能、血糖、淀粉酶等指标, 发现问题积极给予对症处理。

参考文献

- [1] Raja R A, Schmiegelow K, Albertsen B K, *et al.* Asparaginase-associated pancreatitis in children with acute lymphoblastic leukaemia in the NOPHO ALL 2008 protocol [J]. *Brit J Haematol*, 2014, 165(1): 126-133.
- [2] Wacker P, Land V J, Camitta B M, *et al.* Allergic reactions to *E. coli* L-asparaginase do not affect outcome in childhood B-precursor acute lymphoblastic leukemia: a children's oncology group study [J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2007, 29(9): 627-632.
- [3] 蒋学华, 丁虹, 杨帆, 等. 临床药理学导论 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 208.
- [4] 张馨予. 左旋门冬酰胺酶致儿童弥散性血管内凝血(DIC)死亡1例 [J]. 中国医药指南, 2011, 9(13): 141-142.
- [5] Lund B, Åsberg A, Heyman M, *et al.* Risk factors for treatment related mortality in childhood acute lymphoblastic leukaemia [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2011, 56(4): 551-559.
- [6] Woo M H, Hak L J, Storm M C, *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.
- [7] Silverman L B, Gelber R D, Dalton V K, *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.
- [8] Stock W, Douer D, DeAngelo D J, *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.
- [9] Appel I M, Kazemier K M, Boos J, *et al.* Pharmacokinetic, pharmacodynamic and intracellular effects of PEG-asparaginase in newly diagnosed childhood acute lymphoblastic leukemia: results from a single agent window study [J]. *Leukemia*, 2008, 22(9): 1665-1679.
- [10] 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.
- [11] Whitcomb D C. Genetic aspects of pancreatitis [J]. *Annu Rev Med*, 2010, 61: 413-424.
- [12] Liu C, Yang W, Devidas M, *et al.* Clinical and genetic risk factors for acute pancreatitis in patients with acute lymphoblastic leukemia [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(18): 2133-2140.
- [13] 甘戈, 孙骏. 59例左旋门冬酰胺酶药品不良反应/事件报告分析 [J]. 药学与临床研究, 2011, 19(1): 67-70.
- [14] Mohn A, Di Marzio A, Capanna R, *et al.* Persistence of impaired pancreatic β -cell function in children treated for acute lymphoblastic leukaemia [J]. *The Lancet*, 2004, 363(9403): 127-128.
- [15] 郭鹏, 方圆. 左旋门冬酰胺酶致低血糖3例 [J]. 药物不良反应杂志, 2004, 6(6): 412-413.
- [16] 丁辉, 谭燕. 左旋门冬酰胺酶致低血糖反应3例 [J]. 临床血液学杂志, 2004, 17(6): 367-368.
- [17] 吴南海. 左旋门冬酰胺酶在治疗急性淋巴细胞白血病中的副作用及防治 [J]. 白血病, 2000, 9(2): 120.
- [18] Miyazawa Y, Irisawa H, Matsushima T, *et al.* Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome probably caused by L-asparaginase [J]. *Rinsho Ketsueki*, 2006, 47(6): 531-535.
- [19] 王芳, 张伶俐. 左旋门冬酰胺酶致喉痉挛1例 [J]. 四川医学, 2008, 29(11): 1596.
- [20] Athale U H, Siciliano S A, Crowther M, *et al.* Thromboembolism in children with acute lymphoblastic leukaemia treated on Dana-Farber Cancer Institute protocols: effect of age and risk stratification of disease [J]. *Br J Haematol*, 2005, 129(6): 803-810.