

左旋门冬酰胺酶在儿童急性淋巴细胞白血病临床应用的安全性分析

王艳春, 陶 蕾

航空总医院药剂科, 北京 100012

摘 要: 左旋门冬酰胺酶 (*L*-ASP) 作为儿童急性淋巴细胞白血病治疗联合化疗方案中的最基本药物之一, 在对维持患儿长期处于带病生存状态中起着极为重要的作用。但长期以来其在儿童临床应用的安全性也一直是人们关注的重点。就近年来 *L*-ASP 在国内外儿童临床应用引起不良反应的类型、原因以及发展方向等方面的研究进展进行综述。

关键词: 左旋门冬酰胺酶; 急性淋巴细胞白血病; 不良反应; 儿童用药

中图分类号: R979.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2012)04-0285-04

Clinic application and safety analysis of *L*-asparaginase in treatment of children with acute lymphocytic leukemia

WANG Yan-chun, TAO Lei

Department of Pharmacy, Aviation General Hospital, Beijing 100012, China

Abstract: *L*-asparaginase (*L*-ASP), one of the most basic drugs in the treatment of acute lymphocytic leukemia (ALL) for children, has played an extremely important role for maintaining the long-term event-free survival rates in ALL for children. However, the side effects caused by *L*-ASP have also been concerned. In this paper, the progress in studies on types and reasons of the side effects of *L*-ASP in the treatment of ALL for children and its development direction are reviewed.

Key words: *L*-asparaginase; acute lymphocytic leukemia (ALL); side effect; children's drugs

左旋门冬酰胺酶 (*L*-asparaginase, *L*-ASP) 为一种来自细菌的酶抑制剂, 其抗肿瘤疗效最早是在 1953 年发现的——科学家观察到大鼠和小鼠的淋巴瘤在用豚鼠的血清治疗后发生了退化现象, 并证实使肿瘤退化的不是血清本身, 而是其中的门冬酰胺酶^[1]。随后经大量国内外临床实践证实 *L*-ASP 能有效缓解和维持儿童急性淋巴细胞白血病 (acute lymphoblastic leukemia, ALL) 长期处于带病生存状态, 目前在临床上 *L*-ASP 已作为 ALL 治疗联合化疗方案中的最基本药物之一^[2-4]。*L*-ASP 的主要药效学机制是将血清中的门冬酰胺水解为门冬氨酸 (Asn) 和氨, 而 Asn 是细胞合成蛋白质及增殖生长所必须的氨基酸。正常细胞有自身合成氨基酸的功能, 也可从血液循环中摄取门冬酰胺, 而肿瘤细胞由于缺乏门冬氨酸合成酶而必须从细胞外摄取门冬酰胺。*L*-ASP 可通过水解门冬酰胺使之变成 Asn 和氨, 断绝了肿瘤细胞外源性门冬酰胺来源, 抑制其蛋白质合成, 从而达到选择性杀死肿瘤细胞的目的

的^[5]。同时 *L*-ASP 也是一种异种蛋白, 在国内外临床应用过程中, 关于 *L*-ASP 不良反应时有报道, 严重时还直接关系到化疗能否继续进行, 甚至威胁到患者生命, 必须引起临床的高度重视。本文就近年来 *L*-ASP 在国内外儿童临床应用引起不良反应的类型、原因以及发展研究方向进行综述, 以期为 *L*-ASP 在临床上合理、有效应用以及提高儿童用药安全性研究提供借鉴作用。

1 *L*-ASP 在临床应用引起不良反应类型

在临床治疗过程中, *L*-ASP 引起患者不良反应较为广泛, 包括过敏反应、凝血异常、胰腺炎和肝功能损害等, 且通过观察, 儿童的不良反应发生率明显低于成人。

1.1 过敏反应

L-ASP 是来源于细菌的异种蛋白质, 具有一定的免疫原性, 可诱导机体产生速发型变态反应和迟发型变态反应, 引起患儿出现过敏反应。尽管患者在使用 *L*-ASP 前均要求进行过敏试验, 阴性方可

收稿日期: 2012-05-19

作者简介: 王艳春 (1968—), 女, 副主任药师, 主要从事医院药事管理及临床药学研究。Tel: (010)59520401 E-mail: yanchun.wang@yahoo.cn

使用,但不同的研究报告显示,该药过敏反应发生率为5%~33%,有的甚至可高达60%^[6-8],其过敏反应发生率和严重程度与患者有过敏史、多次用药、剂量增加呈正相关。严重过敏反应主要表现为过敏性休克和急性喉梗阻,甚至可危及生命^[7]。鉴于L-ASP过敏反应的高发生率,研究人员推荐每次使用前须备有抗过敏反应的药物(包括肾上腺素、抗组胺药物、地塞米松等)及抢救用物,一旦发生过敏反应,立即停药,按过敏反应处理。同时用药过程中密切观察,若出现皮肤发痒、呼吸困难、喉头水肿、意识不清等症状应立即停药^[7-8]。

1.2 凝血异常

凝血异常为L-ASP最常见的不良反应之一。研究人员报道90例儿童ALL患者在应用L-ASP治疗后,其中76例(84.6%)出现凝血异常,表现为凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)的延长、纤维蛋白原的下降^[9]。另外一项临床观察研究表明,15例ALL患者接受L-ASP治疗均出现了凝血异常现象,且用药时间越长,PT延长及纤维蛋白降低越明显,经输注新鲜冷冻血浆或冷沉淀后,未出现明显出血倾向^[10]。此外,国外研究报道^[11],501例儿童ALL患者在接受L-ASP治疗后,引起27例患者出现血栓不良反应现象;L-ASP引起患者凝血异常作用机制不是完全清楚,推测可能与L-ASP药物本身影响凝血因子的合成,引起机体肝功能异常相关,且这种不良反应是可逆的,在停药后1~2周后机体的凝血四项基本恢复正常。

1.3 胰腺炎

在临床应用L-ASP治疗儿童ALL期间,胰腺炎为其最严重的不良反应之一,尤以急性出血坏死性胰腺炎为甚,研究人员报道L-ASP相关胰腺炎发生率为2.5%~16%^[12]。胰腺炎发生时间差异较大,多数在用药过程中发生,停药后也曾有报道。在临床治疗过程中值得注意的是ALL患儿在接受L-ASP后,出现胰腺炎不良反应早期,其机体内血、尿淀粉酶不一定升高,但所有患儿皆有消化道症状如腹痛、恶心、呕吐。因此可疑消化道症状时应及时停药观察,动态监测血、尿淀粉酶变化,如进行性升高,即使在正常范围,也应高度重视,B超、CT检查也有助于早期诊断。胰腺炎的发生和个体差异性、饮食状态和机体免疫状态有关,其发生机制是L-ASP直接损害胰腺腺泡,导致胰酶逸出激活,自身消化而引起急性胰腺炎。高蛋白、高脂饮食加

重胰腺功能负担也是其诱因之一^[13]。

1.4 肝功能损害

临床观察研究表明L-ASP引起肝功能损害通常在开始治疗后2周内发生。由于L-ASP对机体内蛋白质的合成有一定程度的影响,可导致不同程度的肝细胞变性、坏死,出现低蛋白血症,黄疸和转氨酶升高;因此在L-ASP过程中应定时检测肝功能,必要时给予保肝治疗^[14-15]。

1.5 其他不良反应

除上述不良反应外,L-ASP还对消化、神经、内分泌等系统都有不同程度的影响。如一些患儿在使用L-ASP后会出现不同程度消化系统不良反应,包括食欲减退、恶心、呕吐等表现,甚至有的会出现大便次数增多、腹痛症状^[15]。此外研究报道L-ASP可引起相关性中枢神经系统不良反应,但由于可能因大部分病例症状轻微未引起重视。重者表现为嗜睡、昏迷、抽搐及定向障碍,脑电图示中、重度异常,脑脊液检查阴性,停药2~3周相关不良反应症状痊愈^[16-17]。

2 L-ASP引起的不良反应原因分析

2.1 L-ASP的种类

目前在临床上用于儿童ALL治疗的L-ASP主要包括三类^[18]:第一类为应用大肠杆菌培养液制备的L-ASP,该类L-ASP最早使用,且在全世界使用最为广泛。但随着研究的深入,发现该类L-ASP在机体内半衰期短,易降解,要求ALL患儿多次给药,从而增加L-ASP的各种不良反应发生率。第二类为聚乙二醇(PEG)L-ASP,该产品通过化学修饰使PEG和L-ASP结合后,使其半衰期明显延长,过敏反应发生率降低。且免疫原性明显降低,抗肿瘤作用增强。第三类为来源于菊欧杆菌 *Erwinia Chrysanthemi* 的L-ASP。由Eden等^[19]对758例ALL儿童进行菊欧杆菌和大肠杆菌来源的L-ASP治疗疗效和不良反应进行系统的比较临床试验研究,结果证实菊欧杆菌来源L-ASP具有与大肠杆菌来源产品相类似的治疗作用,但引起的神经系统毒性、胰腺炎等不良反应显著低于后者。此外研究结果表明由聚乙二醇L-ASP在患者机体内诱导产生的抗体可与大肠杆菌来源L-ASP产生一定交叉反应,而菊欧杆菌来源L-ASP在机体诱导产生的抗L-ASP抗体与大肠杆菌L-ASP无交叉反应;菊欧杆菌来源L-ASP这一特性使其适合那些对大肠杆菌来源的L-ASP化疗过敏的ALL患儿后续化疗治疗^[20]。2011年11月

18 日, 美国 FDA 宣布菊欧杆菌来源 *L*-ASP (Erwinase) 获准用于治疗对大肠杆菌来源的 *L*-ASP 有超敏反应的 ALL 患者。近些年, 随着 DNA 重组技术的发展, 与已上市 *L*-ASP 具有相同氨基酸序列的大肠杆菌重组 *L*-ASP 正在进行临床试验, 初步结果表明重组 *L*-ASP 具有良好的治疗效果和较低不良反应发生率^[21]。

2.2 *L*-ASP 的分子特性

L-ASP 是一种由 4 个相同亚单位组成的四聚体酶, 每个亚单位含 321 个氨基酸, *L*-ASP 相对分子质量约为 1.40×10^5 ^[5]。由于 *L*-ASP 为异源蛋白药物, 在进入患者机体后, 能产生较大的免疫原性, 引起患者产生 *L*-ASP 变态反应, 同时在机体体内可产生一定滴度特异性的抗体, 可中和 *L*-ASP 的生物活性, 从而影响其治疗效果^[6-7]。

2.3 *L*-ASP 给药治疗方案

作为一种蛋白质, *L*-ASP 在体内半衰期较短, 降解速度很快。研究表明不同来源的 *L*-ASP 的半衰期不同, 例如菊欧杆菌来源 *L*-ASP 的半衰期为 0.65 d, 比大肠杆菌来源的 *L*-ASP (约 1.5 d) 少一半。聚乙二醇 *L*-ASP 半衰期可长达 5.7 d, 需要 72~96 h 才能达到血浆峰浓度^[22-23]。在临床实践中, 为了使得 ALL 患儿血液中 *L*-ASP 浓度维持在一定水平, 须经常接受剂量补充, 从而导致患儿出现较多不良反应, 这也是 *L*-ASP 的不良反应发生率高的原因之一。目前, *L*-ASP 的给药方式主要包括静脉注射和肌肉注射。不同的给药方式, 对药物在体内的代谢有一定影响, 但究竟哪种给药方式更好, 尚未定论, 如果单从 ALL 患儿依从性考虑, 肌肉注射给药可引起较大局部反应^[24-25]。

2.4 *L*-ASP 药效学机制

L-ASP 在 ALL 患者机体药效学作用机制是利用某些恶性肿瘤细胞(如 ALL 细胞)必须从细胞外、血液循环中摄取 Asn, 通过 *L*-ASP 催化分解而耗竭血液中的 Asn 即可达到选择性杀死肿瘤细胞的目的; 另一方面, ALL 患儿接受大量 *L*-ASP 治疗后, 必将过多消耗血循环中 Asn, 从而也会抑制机体蛋白质的合成, 尤其是对某些代谢旺盛的器官影响更显著, 如胰腺、肝脏等, 这正是 *L*-ASP 导致很多不良反应发生的原因之一^[5, 14-15]。

3 *L*-ASP 在儿童 ALL 临床应用发展方向

L-ASP 应用于临床已有近半个世纪历史, 在实验研究及临床应用上都取得了很大的进展, 尤其是

在 ALL 患者的长期无病生存率方面发挥了不可替代的作用, 但仍然存在不少目前未能解答的问题, 如用药方式、给药剂量等问题。期待研究发现既能完全清除患儿体内门冬酰胺又不至于产生不良反应的理想的 *L*-ASP 用药剂量和给药间隔时间; 研究建立简单、可靠检测方法, 对 ALL 患儿联合化疗后体内 *L*-ASP、Asn 的血浆活性和浓度以及 *L*-ASP 抗体进行检测分析。通过综合分析, 再结合相关临床症状, 制定患儿个体化 *L*-ASP 用药方案。此外, 尽管 *L*-ASP 在临床上使用多年, 但其在维持 ALL 患儿长期无病生存中起重要作用的机制还不完全清楚。通过研究揭示 *L*-ASP 的作用机制, 对于开发治疗缓解 ALL 的新药将起到促进作用; 还有如何解决联合化疗方案中其他药物可能降低肿瘤细胞对 *L*-ASP 的敏感性问题, 都是值得进一步研究探讨的问题^[3, 16, 18]。对这些问题的探讨和研究可以提高今后 *L*-ASP 在临床应用的疗效, 减少其不良反应, 从而提高儿童用药的安全性。

4 结语

随着 *L*-ASP 在儿童恶性肿瘤领域的使用以及对其不良反应的不断发现, 在临床实践中合理、安全和有效使用 *L*-ASP 越来越受到重视。为了及时发现 *L*-ASP 在临床应用中出现的不不良反应, 提高儿童用药安全性, 除对患儿的病情进行观察外, 还应定期检测患者的肝功能、血糖、血淀粉酶、血常规以及凝血功能的指标变化; 另一方面, 也应对患儿及其父母做好心理护理与用药教育, 嘱咐其在 *L*-ASP 联合用药化疗期间和停药后的一段时间内, 合理饮食, 尤其是保持低脂高蛋白的标准、少食多餐、多食蔬菜瓜果。儿童用药的安全性不但与个体家庭息息相关, 更是与整个社会、民族的发展有着密不可分的关系。相信通过监管部门、药品生产企业、家长以及医务人员等多方面共同努力, 儿童用药安全性问题必将得到妥善解决。

参考文献

- [1] Kidd J G. 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.
- [2] Appel I M, Hop W C, van Kessel-Bakvis C, *et al*. *L*-Asparaginase and the effect of age on coagulation and fibrinolysis in childhood acute lymphoblastic leukemia

- [J]. *Thromb Haemost*, 2008, 100(2): 330-337.
- [3] Tong W H, Pieters R, van der Sluis I M. Successful management of extreme hypertriglyceridemia in a child with acute lymphoblastic leukemia by temporarily omitting dexamethasone while continuing asparaginase [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2012, 58(2): 317-318.
- [4] 王 岳, 李学荣, 仲 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 [J]. 药物不良反应杂志, 2011, 13(5): 278-282.
- [5] Müller H J, Boos J. Use of *L*-asparaginase in childhood ALL [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 1998, 28(2): 97-113.
- [6] Sonabend R Y, McKay S V, Okcu M F, *et al*. Hyperglycemia during induction therapy is associated with poorer survival in children with acute lymphocytic leukemia [J]. *J Pediatr*, 2009, 155(1): 73-78.
- [7] Panosyan E H, Seibel N L, 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: 217-226.
- [8] Malbora B, Avci Z, Ozbek N. Treatment of severe hypertriglyceridemia associated with accidental pegylated asparaginase push in a child with relapsed acute lymphoblastic leukemia [J]. *Drug Chem Toxicol*, 2011 Dec 13. [Epub ahead of print].
- [9] 李 丹, 王 弘, 郝良纯. 左旋门冬酰胺酶在小儿急性淋巴细胞性白血病治疗中的副作用及观察 [J]. 华北煤炭医学院学报, 2009, 11(5): 637-638.
- [10] 叶 丽, 虞国慧, 潘 明, 等. 左旋门冬酰胺酶治疗急性淋巴细胞白血病不良反应 [J]. 安徽医药, 2011, 15(3): 365-366.
- [11] Grace R F, Dahlberg S E, Neuberger D, *et al*. The frequency and management of asparaginase-related thrombosis in paediatric and adult patients with acute lymphoblastic leukaemia treated on Dana-Farber Cancer Institute consortium protocols [J]. *Br J Haematol*, 2011, 152(4): 452-459.
- [12] Flores-Calderón J, Exiga-González E, Morán-Villota S, *et al*. Acute pancreatitis in children with acute lymphoblastic leukemia treated with *L*-asparaginase [J]. *Pediatr Hematol Oncol*, 2009, 31(10): 790-793.
- [13] Tokimasa S, Yamato K. Does octreotide prevent *L*-asparaginase-associated pancreatitis in children with acute lymphoblastic leukaemia [J]. *Br J Haematol*, 2012, 157(3): 381-382.
- [14] Sahoo S, Hart J. Histopathological features of *L*-asparaginase-induced liver disease [J]. *Semin Liver Dis*, 2003, 23(3): 295-299.
- [15] Earl M. Incidence and management of asparaginase-associated adverse events in patients with acute lymphoblastic leukemia [J]. *Clin Adv Hematol Oncol*, 2009, 7(9): 600-606.
- [16] Raetz E A, Salzer W L. Tolerability and efficacy of *L*-asparaginase therapy in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia [J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2010, 32(7): 554-563.
- [17] Parasole R, Petruzzello F, Menna G, *et al*. Central nervous system complications during treatment of acute lymphoblastic leukemia in a single pediatric institution [J]. *Leuk Lymphoma*, 2010, 51(6): 1063-1071.
- [18] Pieters R, Hunger S P, Boos J, *et al*. *L*-asparaginase treatment in acute lymphoblastic leukemia: a focus on Erwinia asparaginase [J]. *Cancer*, 2011, 117(2): 238-24.
- [19] Eden O B, Shaw M P, Lilleyman J S, *et al*. Non-randomised study comparing toxicity of Escherichia coli and Erwinia asparaginase in children with leukaemia [J]. *Med Pediatr Oncol*, 1990, 18(2): 497-502.
- [20] Zalewska-Szewczyk B, Gach A, Wyka K, *et al*. The cross-reactivity of anti-asparaginase antibodies against different *L*-asparaginase preparations [J]. *Clin Exp Med*, 2009, 9(1): 113-116.
- [21] Pieters R, Appel I, Kuehnelt H J, *et al*. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, efficacy, and safety of a new recombinant asparaginase preparation in children with previously untreated acute lymphoblastic leukemia: A randomized phase 2 clinical trial [J]. *Blood*, 2008, 112: 4832-4838.
- [22] Avramis V I, Panosyan E H. Pharmacokinetic/pharmacodynamic relationships of asparaginase formulations: the past, the present and recommendations for the future [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2005, 44(4): 367-393.
- [23] Asselin B L, Whitin J C, Coppola D J, *et al*. Comparative pharmacokinetic studies of three asparaginase preparations [J]. *J Clin Oncol*, 1993, 11(9): 1780-1786.
- [24] Albertsen B K, Schroder H, Ingerslev J, *et al*. Comparison of intramuscular therapy with Erwinia asparaginase and asparaginase Medac: Pharmacokinetics, pharmacodynamics, formation of antibodies and influence on the coagulation system [J]. *Br J Haematol*, 2001, 15(4): 983-90.
- [25] Albertsen B K, Jakobsen P, Schroder H, *et al*. Pharmacokinetics of Erwinia asparaginase after intravenous and intramuscular administration [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2001, 48(1): 77-82.