DOI:10.16016/j.1000-5404.201508090

两种门冬酰胺酶治疗成人急性淋巴细胞白血病的疗效及安全性

梁家宝,郭绪涛,黄 芬,韦 祁,史鹏程,李 洁,张 钰,冯 茹,刘晓力,徐 兵 (510515 广州,南方医科大学南方医院血液科)

[**摘要**] **目的** 比较 VDLP(vincristine,daunorubicin,L-asparaginase or PEG-asparaginase, prednisone)方案中应用左旋门冬酰胺酶(L-asparaginase, L-Asp)和培门冬酶(polyethylene glycol conjugated asparaginase,PEG-Asp)诱导治疗成人急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL)的疗效和安全性。**方法** 回顾性分析我院 2008 年 1 月至 2015 年 3 月 121 例初治成人 ALL 患者临床资料,其中 PEG-Asp 组 46 例,L-Asp 组 75 例,比较 2 组患者完全缓解(complete remission, CR)率、中枢神经系统白血病(central nervous system leukemia, CNSL)发生率、中位无复发生存(relapse free survival, RFS)时间、中位总生存(overall survival, OS)时间及门冬酰胺酶相关副作用。**结果** PEG-Asp 组与 L-Asp 组患者诱导治疗 CR 率分别为 93.18% 和 93.33%,中位 RFS 时间分别为 306 d 和 218 d,中位 OS 时间分别为 422 d 和 495 d,以上指标 2 组间比较差异均无统计学意义($P>0.05$);PEG-Asp 组后续发生 CNSL 比例(11.36%)显著低于 L-Asp 组(29.33%)($\chi^2=5.11$,$P=0.024$)。不良反应方面,PEG-Asp 组患者凝血功能障碍持续时间[(9.13±5.22)d]较 L-Asp 组[(7.02±4.02)d]延长($t=2.12$,$P=0.037$)。PEG-Asp 组粒细胞缺乏持续时间长于 L-Asp 组[(19.26±9.41) *vs* (11.89±8.35)d,$t=4.19$,$P<0.01$],PEG-Asp 组重度感染(Ⅳ~Ⅴ级)发生率为 26.83%,高于 L-Asp 组(5.71%)($\chi^2=9.86$,$P=0.002$),但 2 组出血事件发生率、感染相关死亡率差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 采用 PEG-Asp 治疗成人 ALL 的 CR 率及远期疗效与 L-Asp 相似,但后续 CNSL 的发生率低于 L-Asp。PEG-Asp 治疗后凝血功能障碍持续时间及粒细胞缺乏持续时间较 L-Asp 长、重度感染发生率也较 L-Asp 高,但不增加出血事件发生率和感染相关死亡率。PEG-Asp 可作为成人 ALL 一线治疗的选择。

[**关键词**] 急性淋巴细胞白血病;培门冬酶;左旋门冬酰胺酶;治疗效果;安全性
[**中图法分类号**] R730.53; R733.71; R979.12 [**文献标志码**] A

Efficacy and safety of 2 asparaginase preparations in induction treatment of adult acute lymphoblastic leukemia

Liang Jiabao, Guo Xutao, Huang Fen, Wei Qi, Shi Pengcheng, Li Jie, Zhang Yu, Feng Ru, Liu Xiaoli, Xu Bing (Department of Hematology, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou, Guangdong Province, 510515, China)

[**Abstract**] **Objective** To evaluate the efficacy and safety of L-asparaginase (L-Asp) and polyethylene glycol conjugated asparaginase (PEG-Asp) in VDLP regimen (vincristine, daunorubicin, L-asparaginase or PEG-asparaginase, prednisone) for induction treatment for adult acute lymphoblastic leukemia (ALL). **Methods** Clinical data of 121 patients with newly diagnosed adult ALL admitted in our department from January 2008 to March 2015 were collected and retrospectively analyzed. They were all treated with VDLP induction regimen, and 46 of them were in the PEG-Asp group and 75 in L-Asp group. Their complete remission (CR) rate, incidence of central nervous system leukemia (CNSL), median relapse free survival (RFS) time, median overall survival (OS) time and asparaginase related side effects were compared between

[**基金项目**] 国家自然科学基金青年科学基金(81400104)
[**通信作者**] 徐 兵,E-mail: xbzj@fimmu.com
[**优先出版**] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20151207.1701.009.html(2015-12-07)

the 2 asparaginase groups. **Results** There were no significant differences between the PEG-Asp group and the L-Asp group in CR rate (93.18% *vs* 93.33%), median RFS (306 *vs* 218 d) and median OS (422 *vs* 495 d, $P > 0.05$), but the incidence of CNSL was obviously lower in the former than the latter group (11.36% *vs* 29.33%, *Chi* square = 5.11, $P = 0.024$). In term of the side effects, there were prolonged durations of coagulation dysfunction (9.13 ± 5.22 *vs* 7.02 ± 4.02 d, $t = 2.12$, $P = 0.037$) and agranulocytosis (19.26 ± 9.41 *vs* 11.89 ± 8.35 d, $t = 4.19$, $P < 0.01$) in the PEG-Asp group than the other group. Meanwhile, the rate of severe infection (grade Ⅳ ~ Ⅴ) was remarkably higher in the PEG-Asp group (26.83% *vs* 5.71%, *Chi* square = 9.86, $P = 0.002$). But there were no statistical differences in the incidences of bleeding event or infection-related mortality ($P > 0.05$). **Conclusion** Though PEG-Asp has similar CR rate and long-term efficacy as L-Asp in the VDLP regimen for adult ALL, it causes lower incidence of CNSL, and longer durations of agranulocytosis and coagulation dysfunction and higher rate of severe infection. However, it doesn't lead to higher incidences of bleeding event and infection-related mortality when in combination chemotherapy. So, PEG-Asp can be a front-line chemotherapeutic agent for adult ALL treatment.

[**Key words**] acute lymphoblastic leukemia; polyethylene glycol conjugated asparaginase; L-asparaginase; efficacy; safety

Supported by the National Natural Science Foundation for Young Scholars of China (81400104). Corresponding author: Xu Bing. E-mail: xbzj@fimmu.com

成人急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL)诱导缓解率可达90%,但约50%的患者于1~2年内复发,总体长期生存率仅有30%~50%,疗效显著低于儿童ALL[1-2]。研究表明儿童ALL疗效较好经验之一是应用门冬酰胺酶,其不仅能提高诱导完全缓解(complete remission, CR)率,且延长无事件生存(event free survival, EFS)时间,显著改善ALL的预后[2]。门冬酰胺酶通过使细胞内门冬酰胺分解为氨和门冬氨酸,使肿瘤细胞因缺乏门冬酰胺出现蛋白合成障碍,从而导致肿瘤细胞死亡,且淋巴细胞对此敏感性较强。目前,门冬酰胺酶已成为ALL患者诱导和巩固治疗的重要药物之一。

培门冬酶(polyethylene glycol conjugated asparaginase,PEG-Asp)是一种聚乙二醇化学偶联修饰后门冬酰胺酶制剂,与左旋门冬酰胺酶(L-asparaginase, L-Asp)相比,它具有半衰期长、低免疫原性的特点[3]。美国食品药品监督局已批准PEG-Asp为治疗儿童ALL的一线药物。目前,关于PEG-Asp治疗成人ALL疗效及安全性临床资料报道尚少。本研究通过回顾性分析我院121例初诊治疗的成人ALL患者临床资料,比较两种门冬酰胺酶制剂的疗效及不良反应,为治疗成人ALL门冬酰胺酶的选择提供参考。

1 资料与方法

1.1 临床资料

收集南方医科大学南方医院血液科2008年1月至2015年3月确诊ALL并住院使用VDLP(vincristine, daunorubicin, L-asparaginase or PEG-asparaginase, prednisone)方案进行诱导治疗的成人患者临床资料,按门冬酰胺酶制剂使用情况分组并进行回顾性分析。病例纳入标准:根据《2012中国成人急性淋巴细胞白血病诊断与治疗专家共识》[4]确诊ALL并使用VDLP方案诱导缓解,以及Hyper CVAD A/B方案交替巩固治疗的病例。排除治疗过程不符合本研究纳入标准、诱导前合并肝肾功能损害及心功能不全的病例。本研究共收集121例,患者年龄(27.58 ± 11.83)岁,其中男性76例,女性45例,PEG-Asp组46例,L-Asp组75例,所有化疗及随访均获得患者的知情同意。ALL诊断、预后分层、中枢神经系统白血病(central nervous system leukemia, CNSL)诊断均参照文献[4]。收集2组患者初诊血象、髓外浸润情况、形态学、免疫学、细胞遗传学、分子生物学(morphology, immunology, cytogenetic and molecular biology, MICM)资料、疗效及诱导治疗期间门冬酰胺酶相关并发症发生情况,并通过门诊或电话进行随访。本研究截止随访日期为2015年6月28日,中位随访时间为457 d。

1.2 治疗

121例患者均使用VDLP方案进行诱导治疗,VDLP方案参照文献[4](其中,L-Asp为6 000 U/m^2 × 7 d,常州千红生化制药股份有限公司生产;PEG-Asp为2 500 IU/ m^2 ×1 d,江苏恒瑞医药股份有限公司生产),明确诊断为费城染色体阳性急性淋巴细胞白血病(Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia, Ph + ALL)后加用酪氨酸激酶抑制剂(tyro-

sine kinase inhibitor, TKI)治疗,诱导缓解后采用Hyper CVAD A/B 方案交替巩固治疗。有合适供者则巩固 2~3 个疗程后进行异基因造血干细胞移植,无合适供者或无条件移植的患者则行 Hyper CVAD A/B 4~6 疗程后进入维持治疗。治疗缓解后根据文献[4]常规鞘内注射预防 CNSL。患者出现骨髓抑制、凝血功能障碍时,支持治疗及抗感染治疗按我科常规处理。

1.3 疗效评价

诱导化疗第(14±2)天及诱导化疗结束时复查骨髓原始和幼稚淋巴细胞比例,巩固治疗阶段于每次化疗前行骨髓穿刺评估病情,疗效判断根据专家共识标准进行评价。本研究中 PEG-Asp 组 2 例患者诱导化疗期间死亡,1 例为消化道穿孔导致休克、呼吸循环衰竭,1 例为肺部感染合并败血症,死于呼吸循环衰竭,故 PEG-Asp 组可评价 CR 率、CNSL 发生率患者为 44 例;另 PEG-Asp 组还有 1 例患者诱导缓解后因重度肺部感染死亡,故 PEG-Asp 组可评价无复发生存(relapse free survival,RFS)时间和总生存(overall survival,OS)时间为 43 例。总生存时间定义为确诊到死亡或末次随访时间,无复发生存时间定义为首次缓解到初次复发、死亡或末次随访时间。失访病例以末次随访时间为截点。本研究截止随访日期为 2015 年 6 月 28 日。

1.4 安全性评价

使用门冬酰胺酶前后需检测患者凝血指标,包括凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)、纤维蛋白原(fibrinogen, Fbg);肝肾功及胰腺炎两项。凝血功能障碍定义为:PT 延长 >3 s,APTT 延长 >10 s,Fbg <1.5 g/L。不良反应均参照美国国立癌症研究所 2010 年制订的抗肿瘤药物毒性反应标准[5]进行评价。

1.5 统计学分析

采用 SPSS 18.0 统计软件。符合正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,2 组间比较采用两独立样本 t 检验,不符合正态分布的计量资料采用中位数表示,采用 Wilcoxon 秩和检验。计数资料采用卡方、Fisher 确切概率法或 Wilcoxon 秩和检验。生存分析采用 Kaplan-Meier 曲线分析,2 组间比较采用 Log-rank 检验。

2 结果

2.1 一般基线资料比较

2 组患者发病年龄、性别构成、初发血象及骨髓原始和幼稚淋巴细胞比例、肝脾及浅表淋巴结肿大情况、预后分层、移植、MICM 资料差异均无统计学意义($P>0.05$,表 1)。

2.2 2 组患者诱导缓解疗效、复发及生存情况

2 组患者诱导治疗的 CR 率、获得 CR 的时间差异均无统计学意义($P>0.05$),但 L-Asp 组诱导治疗后发生 CNSL 比例显著高于 PEG-Asp 组,差异具有统计学意义($P=0.024$,表 2)。PEG-Asp 组中位 RFS 和中位 OS 分别为 306(15~1 415) d 和 422(53~1 469)d,L-Asp 组中位 RFS 和中位 OS 分别为 218(0~2 200)d 和 495(58~2 231)d,2 组间比较差异无统计学意义(图 1)。

表 2 2 组患者诱导缓解疗效、复发及生存情况

组别	n	CR[例(%)]	获得 CR 时间(d)	CNSL[例(%)]
PEG-Asp 组	44	41(93.18)	30(13~94)	5(11.36)
L-Asp 组	75	70(93.33)	28(13~89)	22(29.33)
P 值		1.000	0.484	0.024

表 1 2 组患者一般基线资料比较

组别	n	年龄	性别(男/女,例)	初发白细胞($\times10^9$/L)	初发血色素(g/L)	初发血小板($\times10^9$/L)	骨髓原幼淋比例(%)	肝脾淋巴结肿大[例(%)]
PEG-Asp 组	46	27.5(14~58)	30/16	21.88(1.24~395.65)	82.85±27.00	47.0(6~212)	89(26.0~100.0)	19(41.30)
L-Asp 组	75	23.0(14~56)	46/29	14.36(1.34~287.00)	90.06±33.66	38.5(2~278)	90(42.0~99.5)	40(53.33)
P 值		0.295	0.668	0.118	0.200	0.635	0.983	0.199

组别	n	免疫分型[例(%)]			分子生物学异常[例(%)]			
		B-ALL	T-ALL	未查	BCR/ABL(+)	P16 基因缺失	MLL 断裂重排	IGH 断裂重排
PEG-Asp 组	46	37(80.43)	7(15.22)	2(4.35)	9(19.57)	9(19.57)	2(4.35)	3(6.52)
L-Asp 组	75	64(85.33)	4(5.33)	7(9.33)	17(22.67)	10(13.33)	1(1.33)	3(4.00)
P 值		0.127			0.687	0.360	0.557	0.673

组别	n	染色体[例(%)]						预后分层[例(%)]		移植[例(%)]
		Ph 染色体	复杂核型	超二倍体	亚二倍体	正常	无分裂相、未查	标危	高危	
PEG-Asp 组	46	9(19.57)	2(4.35)	1(2.17)	1(2.17)	19(41.30)	14(30.34)	16(34.78)	30(65.22)	22(47.83)
L-Asp 组	75	14(18.67)	4(5.33)	3(4.00)	2(2.67)	21(28.00)	31(41.33)	30(40.00)	45(60.00)	37(49.33)
P 值		0.738						0.566		0.872

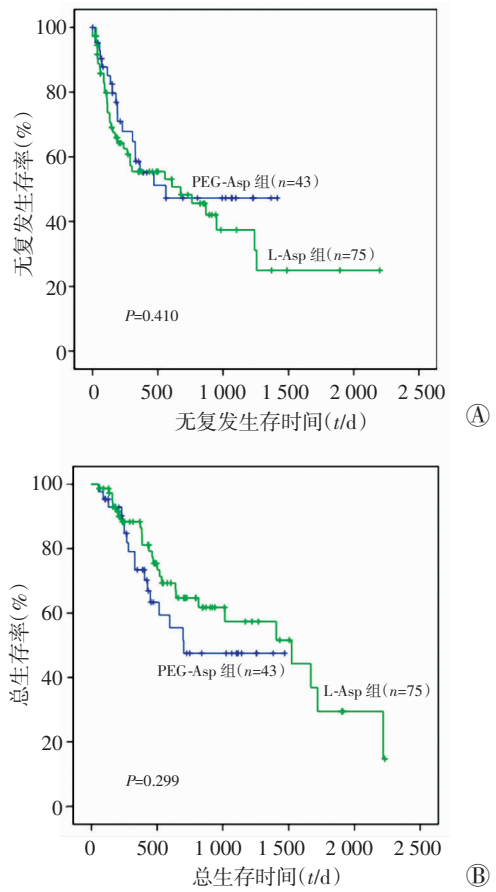


图 1 2 组患者无复发生存(A)、总生存(B)曲线

2.3 两种门冬酰胺酶不良反应发生情况

2 组患者使用门冬酰胺酶前 PT(s)、APTT(s)、Fbg(g/L)水平差异均无统计学意义($P>0.05$)。使用门冬酰胺酶后,2 组患者过敏反应、Ⅲ~Ⅳ级肝功损害、肾功损害、胰腺损害、凝血功能障碍出现时间差异无统计学意义($P>0.05$)。PEG-Asp 组 PT 最大值、凝血功能障碍持续时间较 L-Asp 组延长(P 值分别为 0.009、0.037),但 2 组出血事件发生率差异无统计学意义($P>0.05$)。骨髓抑制方面,2 组粒细胞、血红蛋白、血小板降低分级、血红蛋白 <60 g/L 持续时间、血小板 $<20\times10^9$/L 持续时间差异均无统计学意义,PEG-Asp 组粒缺持续时间较长,发生重度感染(Ⅳ~Ⅴ级)比例较高(P 值分别为 0.000、0.002),但 2 组感染相关死亡率差异无统计学意义($P>0.05$,表 3)。

3 讨论

目前,使用门冬酰胺酶治疗 ALL 已有肯定的疗效,含门冬酰胺酶的 VDLP 或 VDCLP 方案已成为 ALL 治疗的指南推荐。L-Asp 由于其高免疫原性,使用过程容易发生过敏反应或产生抗体,成人患者尤其明显,因此,临床上部分患者未能完成标准剂量的 L-Asp 治疗,或因抗体产生导致药物活性下降,影响疗效[6]。PEG-Asp 是一种新型门冬酰胺酶制剂,其聚乙二醇复合

表 3 两种门冬酰胺酶不良反应发生情况

组别	n	过敏反应[例(%)]	Ⅲ~Ⅳ级肝功损害[例(%)]	肾功损害[例(%)]	胰腺损害[例(%)]	出血事件[例(%)]	PT max(s)
PEG-Asp 组	46	1(2.17)	11(23.91)	0(0)	3(6.52)	4(8.70)	16.1(10.5~49.0)
L-Asp 组	75	1(1.33)	9(12.00)	0(0)	3(4.00)	3(4.00)	14.6(10.2~24.0)
P		1.000	0.087	–	0.673	0.425	0.009

组别	n	APTT max(s)	Fbg min(g/L)	凝血功能障碍出现时间(d)	凝血功能障碍持续时间(d)	粒细胞减少分级(Ⅰ/Ⅱ/Ⅲ/Ⅳ,例)	粒细胞缺乏时间(d)
PEG-Asp 组	46	49.5(26.5~100.7)	1.08(0.15~2.4)	4(1~14)	9.13±5.22	1/0/2/38	19.26±9.41
L-Asp 组	75	45.6(30.6~79.9)	1.05(0.25~2.19)	4(1~14)	7.02±4.02	1/1/4/64	11.89±8.35
P		0.211	0.438	0.280	0.037	0.821	<0.01

组别	n	红细胞减少分级(0/Ⅰ/Ⅱ/Ⅲ/Ⅳ,例)	血红蛋白 <60 g/L 持续时间(d)	血小板减少分级(0/Ⅰ/Ⅱ/Ⅲ/Ⅳ,例)	血小板 $<20\times10^9$/L 持续时间(d)	Ⅳ~Ⅴ级感染[例(%)]	感染相关死亡[例(%)]
PEG-Asp 组	46	1/0/4/31/5	0(0~15)	3/1/2/5/30	2(0~34)	11(26.83)	1(2.44)
L-Asp 组	75	0/1/9/59/1	0(0~26)	6/2/6/13/43	1(0~27)	4(5.71)	0(0)
P		0.154	0.238	0.245	0.360	0.002	0.369

PT max:PT 最大值;APTT max:APTT 最大值;Fbg min:Fbg 最小值;骨髓抑制、感染相关指标仅对 CR 患者进行比较(PEG-Asp 组 41 例,L-Asp 组 70 例)

物的形式有利于增加水溶性,降低免疫原性,并提高生物利用率[7],并能降低肾脏对其清除率,从而延长半衰期(170±45)h。相关研究表明,PEG-Asp 诱导治疗儿童 ALL 在 CR 率、不良反应发生情况、远期生存情况与 L-Asp 相似[8],而目前关于 PEG-Asp 在诱导治疗成人 ALL 疗效及安全性方面的资料报道尚少。本研究通过回顾性分析我院 121 例初治成人 ALL 临床资料,发现 PEG-Asp 组与 L-Asp 组 CR 率、诱导缓解时间、中位 RFS、中位 OS 差异无统计学意义,表明 PEG-Asp 诱导治疗成人 ALL 疗效与 L-Asp 相似。结合既往文献报道,PEG-Asp 对成人、儿童 ALL 诱导疗效均与 L-Asp 无差异。

目前已证实 ALL 患者使用 PEG-Asp 或 L-Asp 后脑脊液中门冬酰胺的水平均下降,其下降程度无明显差异,但脑脊液门冬酰胺的下降水平与门冬酰胺酶抗体量呈反向关系[9]。抗体产生一方面起中和作用,另一方面加速药物体内清除,减缓了血浆和脑脊液中门冬酰胺的分解,削弱门冬酰胺酶的抗肿瘤效应。目前,关于两种门冬酰胺酶对防治 CNSL 效果的报道较少,本研究发现 L-Asp 组患者后续出现 CNSL 比例明显高于 PEG-Asp 组,其原因可能与以下因素有关:①PEG-Asp 免疫原性较低,门冬酰胺酶抗体产生减少,抗肿瘤活性较 L-Asp 增强,推测其能更有效降低脑脊液中肿瘤细胞门冬酰胺的水平,提高抗肿瘤的效应,对 CNSL 的预防和治疗有着更好的效果。②PEG-Asp 间接减缓激素的清除,从而增强防治 CNSL 的效果。门冬酰胺酶抗体能影响激素在体内的代谢和清除, Kawedia 等[10]报道 L-Asp 抗体阳性患者口服激素后药物体内清除较抗体阴性者快,血浆的药时曲线下面积(area under the curve ,AUC)减少,其多因素分析发现:激素清除加快的患者在中枢神经系统复发方面具有更高风险,且门冬酰胺酶抗体阳性与白血病中枢神经系统复发相关。③由于本研究样本量相对较少,不能除外抽样误差,因此,关于 PEG-Asp 对成人 ALL 患者 CNSL 防治的作用是否较 L-Asp 更具有优势需进一步扩大样本量及开展前瞻性随机对照研究来证实。

不良反应方面,2 组患者过敏反应发生率、肝肾功及胰腺损害方面无显著差异,与治疗儿童 ALL 此方面相关报道一致[8,11-12]。本研究进一步探讨了两种门冬酰胺酶在联合化疗方案对骨髓抑制、凝血功能的影响,2 组患者骨髓抑制程度、血红蛋白 <60 g/L 持续时间、血小板 $<20\times10^9$/L 持续时间差异无统计学意义,PEG-Asp 组患者粒缺持续时间比 L-Asp 组长,发生重度感染(Ⅳ~Ⅴ级)的比例较高,但并不增加感染相关死亡率。凝血功能障碍方面, PEG-Asp 组 PT 最大值、凝血功能障碍持续时间较 L-Asp 组延长,但 2 组临床出血事件发生率无显著性差异。目前,对门冬酰胺酶联合化疗增强骨髓抑制的发生机制并不明确。Merryman 等[13]提出门冬酰胺酶可能通过影响联合化疗中其他具有骨髓抑制作用的药物代谢,以及其引起的低蛋白血症导致血浆中未结合蛋白的药物浓度升高,由此增加机体暴露于化疗药物的时间及强度,出现更强或更长时间的骨髓抑制。门冬酰胺酶同时具有水解谷氨酰胺的活性[14],血浆中门冬酰胺耗尽后谷氨酰胺将作为门冬酰胺酶的底物被水解,影响凝血因子合成。由于 PEG-Asp 具有低免疫原性、长半衰期的特点,相对于 L-Asp 具有更强的酶活性,因此,在联合化疗中使用 PEG-Asp 引起的粒细胞缺乏持续时间及凝血功能障碍时间延长的机制可能与其抗体产生较少。作用时间较长及影响其他化疗药物代谢有关。

本研究结果表明:VDLP 方案中使用 PEG-Asp 和 L-Asp 治疗成人 ALL 的 CR 率及远期疗效相似,但使用 PEG-Asp 的患者 CNSL 的发生率低于 L-Asp。尽管 PEG-Asp 引起凝血功能障碍及粒细胞缺乏时间较长,重度感染发生率升高,但不增加出血事件和感染相关死亡的发生率,PEG-Asp 联合化疗可作为成人 ALL 一线治疗的选择。由于本研究为回顾性分析,样本数量及随访时间有限,需扩大样本量并延长随访时间及开展前瞻性研究来证实。

参考文献:

[1] Marinescu C, Vladareanu A M, Mihai F. Acute Lymphocytic Leukemia in Adults. Pathologic Features and Prognosis[J]. Rom J Intern Med, 2015, 53(1): 31-36.

[2] Kawedia J D, Rytting M E. Asparaginase in acute lymphoblastic leukemia[J]. Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2014, 14 Suppl: S14-S17. DOI:10.1016/j.clml.2014.06.017

[3] 中国临床肿瘤学会(CSCO)中华医学会血液学分会(CHS)中华儿科血液学分会(CCHS). 培门冬酶治疗急性淋巴细胞白血病和恶性淋巴瘤的专家共识[J]. 临床肿瘤学杂志, 2013, 18(3): 256-263.

[4] 中华医学会血液学分会、中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会. 中国成人急性淋巴细胞白血病诊断与治疗专家共识[J]. 中华血液学杂志, 2012, 33(9): 789-792. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2012.09.028

[5] National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events(CTCAE)[S/OL]. (2010-04-03)[2015-08-19] http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf.

[6] Vrooman L M, Stevenson K E, Supko J G, *et al*. Postinduction dexamethasone and individualized dosing of Escherichia Coli L-asparaginase each improve outcome of children and adolescents with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia: results from a randomized study: Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium Protocol 00-01[J]. J Clin Oncol, 2013, 31(9): 1202-1210. DOI: 10.1200/JCO.2012.43.2070

[7] Kopecek J. Polymer-drug conjugates: origins, progress to date and future directions[J]. Adv Drug Deliv Rev, 2013, 65(1): 49-59. DOI:10.1016/j.addr.2012.10.014

[8] Avramis V I, Sencer S, Periclou A P, *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.

[9] Henriksen L T, Nersting J, Raja R A, *et al*. Cerebrospinal fluid asparagine depletion during pegylated asparaginase therapy in children with acute lymphoblastic leukaemia[J]. Br J Haematol, 2014, 166(2): 213-220. DOI:10.1111/bjh.12865

[10] Kawedia J D, Liu C, Pei D, *et al*. Dexamethasone exposure and asparaginase antibodies affect relapse risk in acute lymphoblastic leukemia[J]. Blood, 2012, 119(7): 1658-1664. DOI: 10.1182/blood-2011-09-381731

[11] Dinndorf P A, Gootenberg J, Cohen M H, *et al*. FDA drug approval summary: pegaspargase (oncaspar) for the first-line treatment of children with acute lymphoblastic leukemia (ALL)[J]. Oncologist, 2007, 12(8): 991-998. DOI: 10.1634/theoncologist.12-8-991

[12] Graham M L. Pegaspargase: a review of clinical studies[J]. Adv Drug Deliv Rev, 2003, 55(10): 1293-1302.

[13] Merryman R, Stevenson K E, Gostic W J 2nd, *et al*. Asparaginase-associated myelosuppression and effects on dosing of other chemotherapeutic agents in childhood acute lymphoblastic leukemia[J]. Pediatr Blood Cancer, 2012, 59(5): 925-927. DOI:10.1002/pbc.24182

[14] 周亚丽,彭志刚. 培门冬酶治疗成人急性淋巴细胞白血病的研究进展[J]. 中国医药指南, 2014, 12(30): 59-61.

(**收稿**:2015-08-19;**修回**:2015-10-25)

(编辑 王 红)