·论著·

欧文氏菌门冬酰胺酶和培门冬酰胺酶在儿童急性淋巴细胞白血病治疗中的不良反应

黄闪，管玉洁，宋丽丽，史利欢，刘炜
（郑州大学附属儿童医院血液肿瘤科，郑州 450018）

摘要 目的 比较欧文氏菌门冬酰胺酶（*Erwinia* ASP）和培门冬酰胺酶（PEG-ASP）的不良反应，为临床治疗儿童急性淋巴细胞白血病（ALL）提供参考。**方法** 选取2022年2月至2023年2月在郑州大学附属儿童医院血液肿瘤科治疗期间因PEG-ASP过敏替代为*Erwinia* ASP的ALL患者为病例组（13例），同期按照同性别1∶2完全匹配的方式，采用简单随机抽样方法选取26例PEG-ASP治疗的ALL患者为对照组。比较2组患者再诱导治疗前后的凝血功能、血液生化指标、血氨水平及胃肠道反应。**结果** 与治疗前比较，治疗后2组患者天冬氨酸转氨酶（AST）、总胆红素（TB）、未结合胆红素（UB）、总胆固醇（TC）、甘油三酯（TG）、血淀粉酶（AMY）、尿素氮（UN）、肌酐（Cr）、活化部分凝血活酶时间（APTT）和纤维蛋白原（Fbg）值差异均无统计学意义，对照组丙氨酸氨基转移酶（ALT）、γ-谷氨酰转移酶（GGT）、结合胆红素（BB）、血糖（Glu）值高于病例组，白蛋白（ALB）值低于病例组（$P<0.05$），其中Glu和ALB、BB平均值均在正常范围内。治疗后2组血氨水平高于治疗前（$P<0.05$），病例组血氨水平高于对照组（$P<0.001$）。2组患者胃肠道不良反应比较差异无统计学意义。**结论** *Erwinia* ASP和PEG-ASP在儿童ALL再诱导治疗中对肝功能均有影响，对凝血功能影响较小，*Erwinia* ASP对血氨的影响更显著，两者均有胃肠道反应，但程度较弱，建议*Erwinia* ASP治疗后常规检测血氨。

关键词 急性淋巴细胞白血病；培门冬酰胺酶；欧文氏菌门冬酰胺酶；不良反应；儿童
中图分类号 R725.5 **文献标志码** A **文章编号** 0258-4646（2025）07-0608-05
网络出版地址 https://link.cnki.net/urlid/21.1227.R.20250704.1633.030
DOI：10.12007/j.issn.0258-4646.2025.07.006

Adverse reactions to *Erwinia* asparaginase and pegaspargase in the treatment of acute lymphoblastic leukemia in children

HUANG Shan，GUAN Yujie，SONG Lili，SHI Lihuan，LIU Wei
（Department of Hematology and Oncology，Children's Hospital Affiliated of Zhengzhou University，Zhengzhou 450018，China）

Abstract Objective To compare the adverse reactions to pegasparaginase（PEG-ASP）and *Erwinia* asparaginase（ASP）in the treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia（ALL）and to provide clinical guidance for treatment. **Methods** A total of 13 patients who were switched from PEG-ASP to *Erwinia* ASP due to allergic reactions during the induction phase of ALL treatment at the Department of Hematology and Oncology，Children's Hospital Affiliated of Zhengzhou University between February 2022 and February 2023 were selected as the case group. A control group of 26 patients treated with PEG-ASP and matched for sex at a ratio of 1∶2 was also selected. Pre- and post-treatment coagulation function，blood biochemistry，blood ammonia level，and gastrointestinal reactions were compared between the groups. **Results** There were no significant differences in AST，TB，UB，TC，TG，AMY，UN，Cr，APTT，and Fbg levels between the two groups，pre- and post-treatment. However，ALT，GGT，BB，and Glu levels were higher in the control group，whereas albumin was lower than in the case group（$P<0.05$）. Both groups had an increased post-treatment blood ammonia level（$P<0.05$），with significantly a higher level observed in the case group than in the control group（$P<0.001$）. No significant differences in adverse gastrointestinal reactions were observed between the two groups. **Conclusion** *Erwinia* ASP and PEG-ASP affected liver function in pediatric ALL re-induction therapy with minimal effects on coagulation and weaker gastrointestinal reaction. *Erwinia* ASP significantly affected the blood ammonia level，and both treatments caused mild gastrointestinal reactions. Regular blood ammonia monitoring，post *Erwinia* ASP treatment，is recommended.

Keywords acute lymphoblastic leukemia；pegaspargase；*Erwinia* asparaginase；adverse reaction；child

基金项目：河南省科技攻关项目（232102310048）
作者简介：黄闪（1984-），女，副主任医师，硕士.
通信作者：刘炜，E-mail：liuweixinxiang123@16.com
收稿日期：2024-11-21
网络出版时间：2025-07-07 10:00:54

门冬酰胺酶(asparaginase,ASP)是儿童急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia,ALL)联合化疗的重要组成部分,在当代大多数治疗方案中,儿童ALL的总生存率超过90%[1]。然而ASP相关并发症,如严重过敏反应等给临床带来极大的挑战。目前市场上的ASP制剂包括来源于大肠杆菌的左旋门冬酰胺酶(L-asparaginase,L-ASP)和培门冬酰胺酶(pegasparaginase,PEG-ASP),以及来源于欧文氏菌的ASP(*Erwinia* asparaginase,*Erwinia* ASP)。国内对PEG-ASP和L-ASP在儿童ALL治疗中的效果和不良反应等进行了系列临床研究,但关于*Erwinia* ASP的研究较少。本研究回顾性分析了采用PEG-ASP治疗过敏后采用*Erwinia* ASP治疗的患者在再诱导治疗阶段的不良反应,以期为临床工作提供参考。

1　材料与方法

1.1　研究对象

选择2022年2月至2023年2月在郑州大学附属儿童医院血液肿瘤科治疗期间因PEG-ASP过敏而采用*Erwinia* ASP替代治疗的13例ALL患者作为病例组,同期按照同性别1∶2完全匹配的方式,采用简单随机抽样方法选取26例PEG-ASP治疗的ALL患者作为对照组。纳入标准:符合ALL诊断标准,并严格按照形态学、免疫学、细胞遗传学、分子生物学进行分型诊断;年龄<18岁,初诊ALL,并采用CCLG-ALL2018[2]方案治疗;病例组为首次应用PEG-ASP过敏后用*Erwinia*ASP替代治疗的患者;对照组为自首剂应用PEG-ASP至研究期间均未发生过敏反应者。排除标准:复发ALL;恶性肿瘤继发ALL;其他药物过敏者。本研究获得我院医学伦理委员会审核批准(伦理批号2023-KJ-KS2213),所有患者监护人知情同意并签署知情同意书。

1.2　再诱导治疗方案及观察指标

1.2.1　再诱导治疗方案:遵照CCLG-ALL2018[2]方案执行再诱导治疗。

1.2.2　观察指标:收集2组患者的基本临床信息,包括性别、初诊年龄、体重、危险度分层等。收集2组患者应用ASP治疗前数据,包括治疗前1~3 d的凝血功能、血液生化、血氨检查结果;收集2组患者ASP治疗后数据,包括治疗后第7天凝血功能及血液生化检查结果,病例组收集第1剂*Erwinia* ASP应用后48 h、7 d、10 d、14 d时血氨检查结果,对照组收集PEG-ASP应用后与病例组相同时间点血氨检查结果。监测指标包括凝血酶时间(thrombin time,TT)、纤维蛋白原(fibrinogen,Fbg)、活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time,APTT)、凝血酶原时间(prothrombin time,PT)、丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase,ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase,AST)、γ–谷氨酰转移酶(γ-glutamyl transferase,GGT)、甘油三酯(triglyceride,TG)、总胆红素(total bilirubin,TB)、结合胆红素(binding bilirubin,BB)、未结合胆红素(unbound bilirubin,UB)、总胆固醇(total cholesterol,TC)、血淀粉酶(amylase,AMY)、血糖(blood glucose,Glu)、白蛋白(albumin,ALB)、尿素氮(urea nitrogen,UN)、肌酐(creatinine,Cr)。记录应用ASP治疗过程中是否出现过敏反应(皮疹、血管神经性水肿等)、乏力、抽搐、精神障碍及胃肠道反应(恶心、呕吐、腹痛)。

1.3　统计学分析

采用SPSS 26.0软件进行统计学分析。正态分布计量资料以$\bar{x} \pm s$表示,组间比较采用t检验;非正态分布计量资料以$M(P_{25}\sim P_{75})$表示,组间比较采用Mann-Whitney U检验;计数资料以率(%)表示,组间比较采用χ^2检验。$P<0.05$为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　基本资料

共收治初诊ALL患者118例,免疫表型均为Common-B。118例中,因PEG-ASP过敏而采用*Erwinia* ASP替代治疗的患者13例(病例组),发生率为11.02%,其中男7例(53.85%),女6例(46.15%),男∶女为1.17∶1,年龄1.67~7.50岁,中位年龄4.00岁,中危、高危患者分别为8例(61.54%)、5例(38.46%)。对照组26例,男14例(53.85%),女12例(46.15%),年龄2.08~14.00岁,中位年龄7.87岁,中危、高危患者分别为15例(57.69%)、11例(42.31%)。对照组患者年龄高于病例组,差异有统计学意义($t=4.33$,$P<0.001$)。2组危险度分层比较差异无统计学意义($\chi^2=0.05$,$P=0.82$)。

2.2　再诱导治疗前后凝血功能和血液生化指标的变化

2组患者再诱导治疗前AST、TB、BB、UB、TC、TG、AMY、UN、Cr、APTT和Fbg值比较，差异均无统计学意义（$P > 0.05$），ALT、GGT、ALB、Glu值比较，差异有统计学意义（$P < 0.05$），但均在正常参考值范围内。

2组患者再诱导治疗后AST、TB、UB、TC、TG、AMY、UN、Cr、APTT和Fbg值比较，差异均无统计学意义（$P > 0.05$），对照组ALT、GGT、BB、Glu值高于病例组，ALB值低于病例组，差异有统计学意义（$P < 0.05$），其中Glu和ALB、BB平均值在正常参考值范围内。

与治疗前比较，对照组再诱导治疗后ALT、AST、GGT、AMY、TG、Glu和UN值升高，ALB值降低，差异均有统计学意义（$P < 0.05$）；TB、BB、UB、TC、Cr、APTT和Fbg值比较，差异无统计学意义（$P > 0.05$）；病例组再诱导治疗后AST、TG、UN和APTT值升高，差异均有统计学意义（$P < 0.05$）；ALT、GGT、TB、UB、BB、TC、ALB、Glu、AMY、Cr和Fbg值比较，差异无统计学意义（$P > 0.05$）。见表1。

表1　2组再诱导治疗前后实验室结果比较

Tab.1　Comparison of laboratory results before and after re-induction treatment between the two groups

Index	Pre-induction		Post-induction		*Pa*	*Pb*	*Pc*	*Pd*
	Control group	Case group	Control group	Case group				
ALT (U/L)	18.63 ± 4.83	15.26 ± 3.20	41.76 ± 7.86	18.43 ± 6.53	0.030	<0.001	<0.001	0.110
AST (U/L)	20.52 ± 5.05	19.59 ± 4.13	29.52 ± 1.07	23.02 ± 4.70	0.570	0.080	0.006	0.030
GGT (U/L)	26.27 ± 8.77	17.90 ± 6.33	50.00 ± 8.42	17.00 ± 9.17	0.040	<0.001	0.006	0.630
TB (mmol/L)	10.41 ± 3.42	9.55 ± 3.61	13.14 ± 8.76	10.32 ± 4.29	0.470	0.280	0.050	0.600
BB (mmol/L)	3.09 ± 1.34	3.65 ± 2.34	4.36 ± 4.05	2.14 ± 1.10	0.350	0.010	0.070	0.050
UB (mmol/L)	7.32 ± 2.69	5.89 ± 2.88	8.78 ± 5.48	8.18 ± 3.40	0.140	0.710	0.100	0.070
TC (mmol/L)	3.05 ± 0.74	2.77 ± 0.74	3.30 ± 1.03	3.13 ± 1.14	0.280	0.640	0.060	0.140
TG (mmol/L)	0.69 ± 0.22	0.53 ± 0.20	1.25 ± 1.06	1.10 ± 0.64	0.050	0.630	0.010	0.005
ALB (g/L)	39.44 ± 2.34	41.28 ± 2.96	34.61 ± 4.68	38.34 ± 4.48	0.040	0.020	<0.001	0.090
Glu (mmol/L)	4.11 ± 0.62	3.68 ± 0.19	4.62 ± 0.88	3.48 ± 0.50	0.020	<0.001	0.010	0.120
AMY (U/L)	39.02 ± 12.39	41.25 ± 16.27	57.30 ± 37.02	49.99 ± 14.26	0.640	0.500	0.020	0.060
UN (mmol/L)	4.22 ± 1.34	3.98 ± 0.84	5.80 ± 1.98	6.17 ± 1.58	0.560	0.570	0.002	0.002
Cr (μmol/L)	22.59 ± 5.07	36.82 ± 6.26	24.13 ± 7.39	23.64 ± 6.46	0.200	0.840	0.130	0.400
APTT (s)	33.39 ± 7.47	29.92 ± 5.27	36.44 ± 8.67	39.03 ± 10.99	0.150	0.430	0.060	0.002
Fbg (g/L)	1.36 ± 0.25	1.41 ± 0.17	1.29 ± 0.75	1.17 ± 0.39	0.510	0.580	0.660	0.050

ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; GGT, γ-glutamyl transferase; TB, total bilirubin; BB, binding bilirubin; UB, unbound bilirubin; TC, total cholesterol; TG, triglyceride; ALB, albumin; Glu, blood glucose; AMY, amylase; UN, urea nitrogen; Cr, creatinine; APTT, activated partial thromboplastin time; Fbg, fibrinogen. *Pa*, inter-group comparison pre-treatment; *Pb*, inter-group comparison post-treatment; *Pc*, pre- and post-treatment comparison of PEG-ASP; *Pd*, pre- and post-treatment of comparison of *Erwinia* ASP.

2.3　再诱导治疗前后血氨水平的变化

2组再诱导治疗前血氨水平比较，差异有统计学意义（$P < 0.05$），但均在正常参考值范围内。2组再诱导治疗后血氨水平明显高于治疗前，差异均有统计学意义，（$P < 0.05$）；病例组血氨水平明显高于对照组，差异有统计学意义（$P < 0.001$）。见表2。

2.4　其他相关并发症

病例组中，1例患者出现过敏反应，表现为肌注部位红肿、疼痛，给予静脉注射地塞米松（0.3 mg/kg）及口服地氯雷他定片（1.25 mg）后好转，无反复，对照组患者均未出现过敏反应。2组患者均未出现胰腺炎和静脉血栓栓塞症。对照组患者中，4例ALB<30 g/L，1例因ALB<25 g/L出现全身浮肿，输注白蛋白（20 g）支持治疗；1例因Fbg<0.5 g/L输注血浆（200 mL）治疗；病例组患者ALB均>30 g/L，Fbg均>0.5 g/L。病例组患者中，9例出现明显乏力、饮食差，7例出现恶心、呕吐、腹痛等胃肠道反应，对照组患者均未出现明显乏力，8例出现恶心、轻微腹痛，2组胃肠道反应比较，差异有统计学意义（$\chi^2=5.21$，$P=0.02$）。

表2　2组再诱导治疗前后血氨水平比较 (μmol/L)

Tab.2　Comparison of the ammonia level before and after re-induction treatment between the two groups (μmol/L)

Group	Pre-induction	48 h post-induction	7 d post-induction	10 d post-induction	14 d post-induction
Control	20.02 ± 7.13	27.28 ± 9.54[1)]	47.97 ± 18.02[2)]	52.22 ± 13.64[2)]	26.32 ± 9.49[3)]
Case	13.90 ± 4.66	281.99 ± 70.70[2)]	312.97 ± 91.80[2)]	198.23 ± 89.82[2)]	86.75 ± 1.19[2)]
U/t	2.78	12.93	10.31	5.83	4.06
P	0.008	<0.001	<0.001	<0.001	0.001

1) $P<0.01$, 2) $P<0.001$, 3) $P<0.05$ vs. pre-induction.

3　讨论

ALL是儿童最常见的血液系统恶性肿瘤。现有化疗方案的改进和靶向治疗的发展使儿童ALL生存率显著提高，ASP是其中的关键环节。但ASP相关的过敏反应、胰腺炎、血栓形成等不良反应常导致ASP的截断。有研究[3]显示，PEG-ASP截断组的累计复发率为11.1%，未截断组为6.7%。过敏反应是截断ASP治疗最常见的原因[4]，L-ASP、PEG-ASP和*Erwinia* ASP过敏反应发生率分别为10%~30%、3%~24%和3%~27%。本研究中，患者总体PEG-ASP过敏反应发生率为11.02%，与既往报道一致。*Erwinia* ASP与大肠杆菌ASP具有不同的免疫原性，故PEG-ASP过敏患者可用*Erwinia* ASP替代[5]。研究[6]发现，PEG-ASP过敏患者给予*Erwinia* ASP 25 000 IU/(m^2·次)，周一/周三/周五连续6剂替代治疗，9.27%的患者在48 h达到血清天冬酰胺酶活性(serum asparaginase activity，SAA)为0.1 IU/mL，88.4%的患者在72 h仍能达到SAA 0.1 IU/mL。儿童肿瘤学组在AALL0232 NSI研究[7]中指出，高危患者因PEG-ASP过敏停药后续接受*Erwinia* ASP治疗的患者与接受所有剂量PEG-ASP患者的无病生存期(disease free survival，DFS)相似(HR=1.1，P = 0.51)，未接受所有剂量ASP患者的DFS较差(HR=1.5，P = 0.002)。本研究中，病例组患者按20 000 IU/(m^2·次)，周一/周三/周五连续6剂替代PEG-ASP 1剂，1例患者肌注第9剂后发生过敏反应，表现为肌注部位红肿、疼痛，而对照组患者均未发生过敏反应，因检测条件不足，未常规检测SAA。

本研究中，2组患者治疗后均出现了ALT、AST、TB、TC、TG、APTT升高，与既往报道一致。对照组上述指标检测结果均高于病例组，ALB低于病例组，说明PEG-ASP在儿童再诱导治疗中对肝功能和TG的影响较*Erwinia* ASP更大，与TONG等[8]的研究结果一致，可能与PEG-ASP的半衰期更长有关。ASP相关的肝毒性是可逆的，与临床肝病无关，很少发生肝衰竭，即使后续再次应用ASP，极少患者肝酶会再次升高，建议后续继续应用ASP，同时高TG血症与临床胰腺炎无关，亦无需调整或停用ASP[9]。病例组患者治疗后APTT高于对照组，Fbg低于对照组，说明*Erwinia* ASP对凝血功能的影响更大。但2组患者均无活动性出血表现，故虽PEG-ASP组中1例患者Fbg<0.5 g/L，亦未予特殊处理，因多项研究[10]显示除非低纤维蛋白原血症与活动性出血相关，否则不建议使用替代治疗，因其与治疗期间的静脉血栓栓塞相关。本研究样本数量较少，且观察时间较短，患者治疗期间均未发生胰腺炎及静脉血栓栓塞，后续需扩大样本量进行随机对照前瞻性研究，以提供更准确的结果。

高氨血症是ASP相关毒性的重要不良事件之一。ASP分解天冬酰胺为天冬氨酸和氨，分解谷氨酰胺为谷氨酸和氨，从而导致血氨增高。*Erwinia* ASP比大肠杆菌来源的ASP具有更高的酶活性，故*Erwinia* ASP治疗后的血氨水平明显高于PEG-ASP[8]，与本研究结果一致。血氨能否作为ASP活性水平替代的标志，目前还存在争议。CZOGAŁA 等[11]研究发现，L-ASP给药后24 h和3 d的血氨浓度与同期的ASP活性呈正相关(P < 0.001)，同时血氨浓度的平均值与ASP活性的平均值相关(P < 0.001)。荷兰儿童肿瘤组的一项前瞻性研究[12]则持相反意见，认为首次PEG-ASP治疗后2周，ASP活性为0的患者中，64%患者的血氨水平>50 μmol/L，而ASP活性>0.1 IU/mL的患者中，仅50%血氨水平>50 μmol/L。NAKAMURA等[13]研究发现，离体氨产量与ASP的活性相关(r = 0.861，P < 0.001)，体内氨产量与ASP活性中度相关。

目前评估ASP疗效的金标准仍是通过ASP活性监测治疗药物。

临床上，血氨水平与症状无明显相关性。部分患者即使血氨达到500 μmol/L仍无明显不适，部分患者即使血氨处于较低水平，仍可能出现抽搐，甚至死亡[14]。关于高血氨是否会导致晚期神经系统并发症，是否需要像代谢紊乱相关的高氨血症一样进行紧急治疗，目前仍存在争议。BUDDINGTON等[15]对幼猪高氨血症模型进行的研究结果显示，随着ASP应用次数的增加，血氨水平逐渐增高，最终导致中枢神经系统抑制，影响其大脑发育。对于高氨血症，建议给予苯甲酸盐、精氨酸、乳果糖等促进氨排泄，以及限制蛋白质摄入等对症治疗。本研究中，治疗后病例组血氨较对照组明显增高，乏力、饮食差、胃肠道反应较对照组增多，说明血氨对胃肠道影响较大。对于治疗中血氨>100 μmol/L的患者，给予限制蛋白摄入、乳果糖及益生菌口服等对症治疗，未出现癫痫、抽搐等。

有研究[16-17]比较了儿童ALL治疗中应用不同剂量、不同频次PEG-ASP（1 000 IU/m^2 × 8剂、1 000 IU/m^2 × 15剂、2 500 IU/m^2 × 2剂、2 500 IU/m^2 × 6剂），结果发现在保持SAA>0.1 IU/mL的前提下，减少PEG-ASP的单次剂量和用药频次可降低ASP相关毒性反应，但减低剂量的远期疗效仍需长期的前瞻性研究。

综上所述，*Erwinia* ASP和PEG-ASP在儿童ALL治疗期间对肝功能、TG及凝血功能均有影响，*Erwinia* ASP对肝功能的损害低于PEG-ASP，但其对APTT及血氨的影响明显高于PEG-ASP，建议ASP治疗后常规监测血氨，如出现明显增高，建议积极对症治疗。高氨血症对中枢神经系统的影响暂不明确，有待进一步研究。

参考文献：

[1] 吴颖，许清源，张瑞东，等.儿童急性淋巴细胞白血病并发急性胰腺炎的危险因素分析[J].中华实用儿科临床杂志，2022，37（11）：825-830. DOI：10.3760/cma.j.cn101070-20210606-00650.

[2] 李晨，刘炜，王亚峰，等. 单中心CCLGALL 2018方案治疗*MLL*基因重排阳性儿童急性淋巴细胞白血病的临床研究[J]. 中国癌症防治杂志，2023，15（6）：637-643. DOI：10.3969/j.issn.1674-5671.2023.06.07.

[3] GOTTSCHALK HØJFELDT S，GRELL K，ABRAHAMSSON J，et al. Relapse risk following truncation of pegylated asparaginase in childhood acute lymphoblastic leukemia[J]. Blood，2021，137（17）：2373-2382. DOI：10.1182/blood.202000658.

[4] BURKE MJ，ZALEWSKA-SZEWCZYK B. Hypersensitivity reactions to asparaginase therapy in acute lymphoblastic leukemia：immunology and clinical consequences[J]. Future Oncol，2022，18（10）：1285-1299. DOI：10.2217/fon-2021-1288.

[5] PIKE M，KULKARNI K，MACDONALD T. Asparaginase activity monitoring and management of asparaginase hypersensitivity reactions in Canada[J]. J Oncol Pharm Pract，2023，29（1）：105-111. DOI：10.1177/10781552211055405.

[6] VROOMAN LM，KIROV II，DREYER ZE，et al. Activity and toxicity of intravenous *Erwinia* asparaginase following allergy to *E. coli*-derived asparaginase in children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia[J]. Pediatr Blood Cancer，2016，63（2）：228-233. DOI：10.1002/pbc.25757.

[7] GUPTA S，WANG C，RAETZ EA，et al. Impact of asparaginase discontinuation on outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia：a report from the children's oncology group[J]. J Clin Oncol，2020，38（17）：1897-1905. DOI：10.1200/JCO.19.03024.

[8] TONG WH，PIETERS R，DE GROOT-KRUSEMAN HA，et al. The toxicity of very prolonged courses of PEG asparaginase or *Erwinia* asparaginase in relation to asparaginase activity，with a special focus on dyslipidemia[J]. Haematologica，2014，99（11）：1716-1721. DOI：10.3324/haematol.2014.109413.

[9] ALDOSS I，DAN DE. How I treat the toxicities of pegasparaginase in adults with acute lymphoblastic leukemia[J]. Blood，2020，135（13）：987-995. DOI：10.1182/blood.2019002477.

[10] ALQAHTANI A，ALHOUSARI D，ALI A，et al. Asparaginase toxicity in Hispanic adult and pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia：current understanding[J]. Expert Opin Drug Metab Toxicol，2023，19（6）：357-366. DOI：10.1080/17425255.2023.2233412.

[11] CZOGAŁA M，BALWIERZ W，SZTEFKO K，et al. Clinical utility of ammonia concentration as a diagnostic test in monitoring of the treatment with L-asparaginase in children with acute lymphoblastic leukemia[J]. Biomed Res Int，2014，2014：945860. DOI：10.1155/2014/945860.

[12] TONG WH，PIETERS R，VAN DER SLUIS IM. Ammonia levels should not be used as a surrogate marker of levels of asparaginase activity in acute lymphoblastic leukemia patients[J]. Pediatr Blood Cancer，2016，63（3）：564-565. DOI：10.1002/pbc.25767.

[13] NAKAMURA T，OYA S，OZAWA H，et al. Correlation of ex vivo and in vivo ammonia production with L-asparaginase biological activity in adults with lymphoid malignancies[J]. Int J Hematol，2024，119（4）：426-431. DOI：10.1007/s12185-024-03718-y.

[14] LEE A，ELDEM I，ALTINTAS B，et al. Treatment and outcomes of symptomatic hyperammonemia following asparaginase therapy in children with acute lymphoblastic leukemia[J]. Mol Genet Metab，2023，139（3）：107627. DOI：10.1016/j.ymgme.2023.107627.

[15] BUDDINGTON RK，BUDDINGTON KK，HOWARD SC. Multiple asparaginase infusions cause increasingly severe acute hyperammonemia[J]. Med Sci，2022，10（3）：43. DOI：10.3390/medsci10030043.

[16] LYNGGAARD LS，RANK CU，ALS-NIELSEN B，et al. PEG-asparaginase treatment regimens for acute lymphoblastic leukaemia in children：a network meta-analysis[J]. Cochrane Database Syst Rev，2023，5（5）：CD014570. DOI：10.1002/14651858.CD014570.pub2.

[17] HERNÁNDEZ-MARQUÉS C，ANDIÓN M，PEREZ-SOMARRIBA M，et al. Can monitoring asparaginase activity help us to manage toxicity in pediatric acute lymphoblastic leukemia?[J]. Leuk Lymphoma，2020，61（4）：990-992. DOI：10.1080/10428194.2019.1691191.

（编辑　王又冬）