

左旋门冬酰胺酶、培门冬酶对急性淋巴细胞白血病患儿的疗效比较

温大科, 徐 旭, 张 琳

(无锡市儿童医院小儿内科, 江苏 无锡 214000)

[摘要]目的 对比左旋门冬酰胺酶、培门冬酶对急性淋巴细胞白血病(ALL)患儿的治疗效果。方法 回顾性收集 2016 年 6 月至 2022 年 9 月无锡市儿童医院收治的所有 ALL 患儿临床资料,根据治疗方法不同随机选取左旋门冬酰胺酶组和培门冬酶组,例数各 37 例。两组均进行常规基础治疗,在此基础上,左旋门冬酰胺酶组采用左旋门冬酰胺酶进行治疗,培门冬酶组采用培门冬酶进行治疗,两组均治疗 46 天,并随访 3 个月。统计两组治疗 46 天的临床疗效及治疗期间不良反应发生情况,比较两组治疗前、治疗 21 天、46 天后、随访 3 个月后糖脂代谢指标及治疗前、治疗 21 天、46 天后细胞因子、凝血功能、肝功能。结果 治疗 46 天后,与左旋门冬酰胺酶组比较,培门冬酶组总缓解率差异无统计学意义($P>0.05$),而完全缓解率更高($\chi^2=4.874, P<0.05$)。治疗前及治疗 21 天、46 天后、随访 3 个月后,两组血清胰岛素、C 肽水平呈降低趋势,不同时间点比较,差异具有统计学意义($P<0.05$);治疗 21 天后,培门冬酶组高于左旋门冬酰胺酶组($t=3.372, 3.704, P<0.05$)。治疗 46 天后、随访 3 个月后,两组血清甘油三酯(TG)水平较治疗前、治疗 21 天后升高,培门冬酶组高于左旋门冬酰胺酶组($t=7.181, 5.635, P<0.05$)。治疗前、治疗 21 天、46 天后,两组血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白介素-6(IL-6)、白介素-8(IL-8)、白介素-10(IL-10)、干扰素- γ (IFN- γ)、铁蛋白(SF)水平呈先升高后降低趋势,不同时间点比较,差异具有统计学意义($P<0.05$);治疗 21 天后培门冬酶组高于左旋门冬酰胺酶组(t 值介于 3.785~7.921 之间,均 $P<0.05$);治疗 46 天后培门冬酶组低于左旋门冬酰胺酶组(t 值介于 2.983~7.000 之间,均 $P<0.05$)。两组凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)时长呈先升高后降低趋势,培门冬酶组治疗 21 天后长于左旋门冬酰胺酶组($t=2.985, P<0.05$);两组血浆纤维蛋白原(FIB)水平呈先降低后升高趋势,培门冬酶组治疗 21 天后低于左旋门冬酰胺酶组($t=5.711, P<0.05$);两组血清 D-二聚体(D-D)、纤维蛋白原降解产物(FDP)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、总胆汁酸(TBil)水平呈先升高后降低趋势,培门冬酶组治疗 21 天、46 天后高于左旋门冬酰胺酶组(t 值介于 3.566~40.745 之间,均 $P<0.05$)。治疗期间,培门冬酶组总不良反应发生率高于左旋门冬酰胺酶组($\chi^2=7.341, P<0.05$)。结论 与左旋门冬酰胺酶相比,采用培门冬酶治疗 ALL 患儿对患儿胰岛功能和肝功能、凝血功能影响较大,安全性相对较差,但在降低患者机体炎症反应方面应用效果更好,同时疗效更好,临床可根据患儿具体情况选取合适的药物进行治疗。

[关键词]急性淋巴细胞白血病;儿童;左旋门冬酰胺酶;培门冬酶;安全性

Doi:10.3969/j.issn.1673-5293.2024.04.010

[中图分类号]R179

[文献标识码]A

[文章编号]1673-5293(2024)04-0067-07

Comparison of therapeutic effects of L-asparaginase and pegaspargase on children with acute lymphoblastic leukemia

WEN Dake, XU Xu, ZHANG Lin

(Department of Pediatrics, Wuxi Children's Hospital, Jiangsu Wuxi 214000, China)

[Abstract] **Objective** To compare the therapeutic effects of L-asparaginase and pegaspargase on children with acute lymphoblastic leukemia (ALL). **Methods** The clinical data of ALL children admitted to Wuxi Children's Hospital from June 2016 to September 2022 were retrospectively collected. According to different treatment methods, 37 cases were randomly selected for the L-asparaginase group and the peraspargase group, respectively. Both groups received conventional basic treatment. On this basis, the L-asparaginase group was treated with L-asparaginase, and the peraspargase group was treated with peraspargase. Both groups were treated for 46 days and followed up for 3 months. The clinical efficacy and adverse reactions during the 46-day treatment period in both groups were analyzed. The lipid and glucose metabolism indicators before treatment, at 21 days, and after 46 days, as well as cytokines, coagulation function, and liver function before treatment, at 21 days, and after 46 days, were compared between the two groups. **Results** After 46 days of treatment, there was no statistically significant difference in the total remission rate between the

[收稿日期]2024-01-05

[基金项目]无锡市“科教强卫工程”项目(FZXK001)

[作者简介]温大科(1981—),男,副主任医师,主要从事遗传学、小儿血液系统疾病及危重症治疗方向研究。

perasparagase group and the L-asparaginase group ($P > 0.05$). However, the complete remission rate of the perasparagase group was higher than that of the L-asparaginase ($\chi^2 = 4.874, P < 0.05$). Before treatment, after 21 and 46 days of treatment, and 3 months of follow-up, levels of serum insulin and C-peptide of the two groups showed a decreased trend, and the difference was statistically significant at different time points ($P < 0.05$). After 21 days of treatment, the perasparagase group was higher than the L-asparaginase group ($t = 3.372, 3.704, P < 0.05$). After 46 days of treatment and 3 months of follow-up, the serum triglyceride (TG) levels in two groups were higher than that before treatment and after 21 days of treatment, with the perasparagase group higher than that in the L-asparaginase group ($t = 7.181, 5.635, P < 0.05$). Before treatment, 21 days and 46 days after treatment, the levels of serum tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6), interleukin-8 (IL-8), interleukin-10 (IL-10), interferon- γ (IFN- γ) and ferritin (SF) in two groups were firstly increased and then decreased. The differences at different time points were statistically significant ($P < 0.05$). After 21 days of treatment, the perasparagase group was higher than the L-asparaginase group ($t = 3.785-7.921$, all $P < 0.05$), and after 46 days of treatment, the perasparagase group was lower than the L-asparaginase group ($t = 2.983-7.000$, all $P < 0.05$). The duration of both prothrombin time (PT) and activated partial thrombin time (APTT) showed a trend of initially increasing and then decreasing. After 21 days of treatment, the PT and APTT durations in the perasparagase group were longer than those in the L-asparaginase group ($t = 2.985, P < 0.05$). The levels of plasma fibrinogen (FIB) in both groups showed a trend of initially decreasing and then increasing. After 21 days of treatment, the FIB level in the perasparagase group was lower than that in the L-asparaginase group ($t = 5.711, P < 0.05$). The levels of serum D-dimer (D-D), fibrinogen degradation products (FDP), alanine aminotransferase (ALT), and total bile acid (TBil) showed a trend of initially increasing and then decreasing in both groups. After 21 and 46 days of treatment, the levels in the perasparagase group were higher than those in the L-asparaginase group ($t = 3.566-40.745$, all $P < 0.05$). During the treatment period, the incidence of total adverse reactions in the perasparagase group was higher than that in the L-asparaginase group ($\chi^2 = 7.341, P < 0.05$). **Conclusion** Compared with L-asparaginase, using pegaspargase to treat children with ALL has a greater impact on the islet function, liver function and coagulation function, and the safety is relatively poor. However, it has better efficacy in reducing patient inflammatory response. Suitable drugs could be selected for clinical treatment according to the specific conditions of children.

[Key words] acute lymphoblastic leukemia; children; L-asparaginase; pegaspargase; security

急性淋巴细胞白血病 (acute lymphoblastic leukemia, ALL) 是临床儿科常见的恶性肿瘤疾病, 是 B 淋巴细胞、T 淋巴细胞前体或成熟 B 淋巴细胞异常增殖所致, 目前临床对于 ALL 的临床治疗主要采用化疗、干细胞移植、免疫治疗及分子靶向治疗等^[1]。免疫治疗、化疗和分子靶向联合治疗是目前保守治疗中疗效较好的治疗方案, 其中免疫治疗、化疗可有效调节淋巴细胞增殖活动^[2-3], 而左旋门冬酰胺酶、培门冬酶是目前临床常用的治疗药物, 其中左旋门冬酰胺酶来源于大肠埃希菌, 而培门冬酶是一种聚乙二醇修饰的门冬酰胺酶, 两者均可通过降解肿瘤细胞增殖生长必需的左旋门冬酰胺而达到促进肿瘤细胞凋亡的目的^[4-5], 但目前临床关于左旋门冬酰胺酶、培门冬酶治疗 ALL 患儿的疗效及副反应优劣尚无统一定论, 基于此, 本研究分别采用左旋门冬酰胺酶、培门冬酶对 ALL 患儿进行治疗, 对比两者疗效、安全性及对患儿实验室指标的影响, 现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性收集 2016 年 6 月~2022 年 9 月无锡市儿童医院收治的所有 ALL 患儿临床资料, 根据治疗用药不同分为: ①左旋门冬酰胺组 37 例, 其中男性 21 例, 女性 16 例; 低危 16 例, 中危 21 例; 年龄 1 岁 2 月~9 岁 7 月, 中位年龄 5 岁 2 月, 平均 (5.63 ± 2.14) 岁; ②培门冬酶组 37 例, 其中男性 24 例, 女性 13 例; 低危 15 例, 中危 22 例; 年龄 1 岁 1 月~9 岁 10 月, 中位年龄 5 岁 4 月, 平均 (5.19 ± 2.68) 岁。本研究获本院伦理委员会审批 (批准号: WXCH2021-09-007), 符合《赫尔辛基宣言》^[6] 相关要求。所有研究对象的监护人均知情同意自愿参与。

1.2 纳排标准

纳入标准: ①ALL 诊断符合《儿童急性淋巴细胞白血病 A 诊疗建议 (第四次修订)》^[7] 中的相关标准者; ②年龄 8 岁及以下者; ③初诊、初治者; ④无精神障碍、语言障碍、听力障碍者; ⑤治疗依从性良好者。

排除标准:①治疗期间死亡者;②合并其他血液系统疾病者;③合并严重感染性疾病者。

1.3 治疗方法

两组均进行常规基础治疗,注射用盐酸柔红霉素静脉注射,25mg/(m²·d),1次/周;地塞米松磷酸钠注射液,4~6mg/(m²·d),静脉滴注,第8~28天用药,第29~35天逐渐减少药物用量至停药。在此基础上,左旋门冬酰胺酶组采用左旋门冬酰胺酶注射液进行治疗,静脉注射,6 000U/m²,隔日1次,共注射8次。培门冬酶组采用培门冬酶注射液进行治疗,肌肉注射,2 500IU/m²,2周/次,共注射2次。两组均治疗46天。

1.4 观察指标

①临床疗效相关指标:治疗46天后,根据《儿童急性淋巴细胞白血病诊疗建议(第四次修订)》中的相关标准将临床疗效分为完全缓解(患儿骨髓原粒细胞I型+II型不超过5%,三系造血恢复)、部分缓解(患儿骨髓原粒细胞I型+II型6%~20%,髓外白血病及三系造血恢复情况有一项未达标)、未缓解(未达到上述标准),总缓解率=完全缓解率+部分缓解率。

②糖脂代谢指标:治疗前和治疗21、46天后、随访3个月后,采用酶联免疫吸附试验(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)检测患者血清胰岛素、C肽、甘油三酯(triglyceride, TG)水平。

③血清细胞因子水平:治疗前和治疗21、46天后,采用ELISA检测患者血清肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)、白介素-6(interleukin-6, IL-6)、白介素-8(interleukin-8, IL-8)、白介

素-10(interleukin-10, IL-10)、干扰素-γ(interferon-γ, IFN-γ)、铁蛋白(ferritin, SF)水平。

④凝血功能、肝功能:治疗前和治疗21、46天后,采用全自动凝血分析仪对患者凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、活化部分凝血活酶时间(activated partial thrombin time, APTT)进行测定;采用ELISA检测患者血浆纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)、血清D-二聚体(D-dimer, D-D)、纤维蛋白原降解产物(fibrinogen degradation product, FDP)、丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、总胆汁酸(total bile acid, TBil)水平。

⑤不良反应:治疗期间,统计两组急性胰腺炎、肝功能损害、血糖升高、血清淀粉酶升高等不良反应发生情况。

1.5 统计学方法

采用SPSS 23.0软件进行统计分析,计数资料采用例数(n)和百分比(%)表示,组间比较行χ²检验、秩和检验。S-W法检验符合正态分布计量资料采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组内比较行配对t检验,组间比较行独立样本t检验,多时间点间比较行重复测量方差分析。P<0.05表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效相关指标比较

治疗46天后,培门冬酶组总有效率与左旋门冬酰胺酶组比较,差异无统计学意义(P>0.05);培门冬酶组总缓解率高于左旋门冬酰胺酶组(P<0.05)。见表1。

表1 两组临床疗效相关指标比较 [n(%)]

Table 1 Comparison of clinical efficacy-related indicators between two groups [n(%)]

组别	n	临床疗效			
		完全缓解	部分缓解	未缓解	总缓解率
左旋门冬酰胺酶组	37	27(72.97)	8(21.62)	2(5.41)	35(94.59)
培门冬酶组	37	35(94.59)	1(2.70)	1(2.70)	36(97.30)
χ ²		4.874			<0.001
P		0.027			1.000

2.2 两组糖脂代谢指标比较

治疗前及治疗21天、46天后、随访3个月后,两组血清胰岛素、C肽水平呈降低趋势,不同时间点比较,差异具有统计学意义(P<0.05);治疗21天后,

培门冬酶组高于左旋门冬酰胺酶组;治疗46天后、随访3个月后,两组血清TG水平较治疗前、治疗21天后升高,培门冬酶组高于左旋门冬酰胺酶组(P<0.05)。见表2。

表 2 两组糖脂代谢指标比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 2 Comparison of glucose and lipid metabolism indicators between two groups ($\bar{x} \pm s$)

时间	组别	胰岛素(mU/L)	C肽(ng/mL)	TG(mmol/L)
治疗前	左旋门冬酰胺酶组	6.72±2.71	3.18±0.57	1.33±0.28
	培门冬酶组	7.05±2.84	3.09±0.53	1.29±0.26
	<i>t</i>	0.511	0.703	0.637
	<i>P</i>	0.611	0.484	0.526
治疗 21 天后	左旋门冬酰胺酶组	19.26±3.19 ^a	6.73±1.18 ^a	1.41±0.25
	培门冬酶组	17.01±2.51 ^a	5.67±1.28 ^a	1.36±0.27
	<i>t</i>	3.372	3.704	0.827
	<i>P</i>	0.001	<0.001	0.411
治疗 46 天后	左旋门冬酰胺酶组	14.87±2.88 ^{ab}	1.97±0.52 ^{ab}	2.47±0.56 ^{ab}
	培门冬酶组	14.39±2.49 ^{ab}	2.03±0.58 ^{ab}	3.51±0.68 ^{ab}
	<i>t</i>	0.767	0.469	7.181
	<i>P</i>	0.446	0.641	<0.001
随访 3 个月后	左旋门冬酰胺酶组	4.62±1.06 ^{abc}	1.55±0.27 ^{abc}	4.29±0.70 ^{abc}
	培门冬酶组	4.15±0.99 ^{abc}	1.49±0.21 ^{abc}	5.31±0.85 ^{abc}
	<i>t</i>	1.971	1.067	5.635
	<i>P</i>	0.053	0.290	<0.001

注:与治疗前相比,^a $P<0.05$;与治疗 21 天后相比,^b $P<0.05$;与治疗 46 天后相比,^c $P<0.05$ 。

2.3 两组血清细胞因子水平比较

治疗前、治疗 21 天、46 天后,两组血清 TNF- α 、IL-6、IL-8、IL-10、IFN- γ 、SF 水平呈先升高后降低趋势,不同时间点比较,差异具有统计学意义;治疗 21

天后培门冬酶组高于左旋门冬酰胺酶组($P<0.05$);治疗 46 天后,培门冬酶组低于左旋门冬酰胺酶组($P<0.05$)。见表 3。

表 3 两组血清细胞因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison of serum cytokine levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

时间	组别	TNF- α (pg/mL)	IL-6(pg/mL)	IL-8(pg/mL)	IL-10(pg/mL)	IFN- γ (pg/mL)	SF(ng/mL)
治疗前	左旋门冬酰胺酶组	8.17±2.62	6.38±1.33	20.58±3.80	5.35±1.68	8.25±2.10	75.02±8.73
	培门冬酶组	8.01±2.46	6.68±1.52	21.70±3.64	5.57±1.76	8.83±2.41	76.31±8.93
	<i>t</i>	0.271	0.904	1.295	0.550	1.104	0.628
	<i>P</i>	0.787	0.369	0.200	0.584	0.273	0.532
治疗 21 天后	左旋门冬酰胺酶组	32.19±3.69 ^a	444.59±59.68 ^a	57.49±6.51 ^a	31.25±4.77 ^a	15.62±2.11 ^a	119.63±14.02 ^a
	培门冬酶组	37.39±4.11 ^a	496.58±58.46 ^a	67.39±8.04 ^a	36.29±5.03 ^a	19.72±2.39 ^a	148.83±17.50 ^a
	<i>t</i>	5.727	3.785	5.821	4.422	7.823	7.921
	<i>P</i>	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
治疗 46 天后	左旋门冬酰胺酶组	12.83±2.23 ^{ab}	9.41±2.53 ^{ab}	22.88±5.70 ^{ab}	4.28±1.36 ^{ab}	10.45±2.45 ^{ab}	123.18±17.48 ^{ab}
	培门冬酶组	10.94±1.45 ^{ab}	7.89±1.79 ^{ab}	16.32±3.64 ^{ab}	2.47±0.79 ^{ab}	7.79±1.32 ^{ab}	109.37±15.51 ^{ab}
	<i>t</i>	4.322	2.983	5.900	7.000	5.814	3.595
	<i>P</i>	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.001

注:与治疗前相比,^a $P<0.05$;与治疗 21 天后相比,^b $P<0.05$ 。

2.4 两组凝血功能、肝功能比较

两组 PT、APTT 时长呈先升高后降低趋势,培门冬酶组治疗 21d 后长于左旋门冬酰胺酶组 ($P<0.05$);两组血浆 FIB 水平呈先降低后升高趋势 ($P<0.05$),培门冬酶组治疗 21 天后低于左旋门冬酰胺酶组 ($P<0.05$);两组血清 D-D、FDP、ALT、

TBil 水平呈先升高后降低趋势 ($P<0.05$),培门冬酶组治疗 21、46 天后高于左旋门冬酰胺酶组 ($P<0.05$)。见表 4。

2.5 两组不良反应比较

治疗期间,培门冬酶组总不良反应发生率高于左旋门冬酰胺酶组 ($P<0.05$)。见表 5。

表 4 两组凝血功能、肝功能比较 ($\bar{x}\pm s$)

Table 4 Comparison of coagulation function and liver function between two groups ($\bar{x}\pm s$)								
时间	组别	PT(s)	APTT(s)	FIB(g/L)	D-D(μ g/L)	FDP(μ g/L)	ALT(U/L)	TBil(μ mol/L)
治疗前	左旋门冬酰胺酶组	13.02 $\pm$ 1.61	29.95 $\pm$ 5.62	3.33 $\pm$ 0.55	312.83 $\pm$ 43.29	1.98 $\pm$ 0.42	21.47 $\pm$ 2.63	14.27 $\pm$ 1.28
	培门冬酶组	12.83 $\pm$ 1.57	30.17 $\pm$ 6.77	3.29 $\pm$ 0.53	313.75 $\pm$ 45.03	1.95 $\pm$ 0.39	21.83 $\pm$ 2.79	14.94 $\pm$ 1.63
	<i>t</i>	0.514	0.152	0.319	0.090	0.318	0.571	1.966
	<i>P</i>	0.609	0.880	0.751	0.929	0.751	0.570	0.053
治疗 21 天后	左旋门冬酰胺酶组	39.72 $\pm$ 4.37 ^a	50.25 $\pm$ 8.73 ^a	1.09 $\pm$ 0.27 ^a	5934.38 $\pm$ 783.29 ^a	16.84 $\pm$ 3.02 ^a	43.72 $\pm$ 2.95 ^a	27.73 $\pm$ 1.47 ^a
	培门冬酶组	43.02 $\pm$ 5.11 ^a	62.10 $\pm$ 9.94 ^a	0.78 $\pm$ 0.19 ^a	7218.39 $\pm$ 894.16 ^a	19.83 $\pm$ 4.11 ^a	73.27 $\pm$ 3.28 ^a	32.47 $\pm$ 4.39 ^a
	<i>t</i>	2.985	5.449	5.711	6.570	3.566	40.745	6.228
	<i>P</i>	0.004	<0.001	<0.001	<0.001	0.001	<0.001	<0.001
治疗 46 天后	左旋门冬酰胺酶组	13.52 $\pm$ 1.74 ^b	32.28 $\pm$ 7.02 ^b	2.97 $\pm$ 0.49 ^{ab}	393.28 $\pm$ 78.38 ^{ab}	2.82 $\pm$ 0.61 ^{ab}	25.48 $\pm$ 3.02 ^{ab}	13.28 $\pm$ 1.44 ^{ab}
	培门冬酶组	14.16 $\pm$ 2.18 ^{ab}	30.98 $\pm$ 5.44 ^b	3.01 $\pm$ 0.52 ^{ab}	476.93 $\pm$ 88.30 ^{ab}	3.98 $\pm$ 0.75 ^{ab}	33.29 $\pm$ 4.37 ^{ab}	16.35 $\pm$ 1.52 ^{ab}
	<i>t</i>	1.396	0.890	0.341	4.310	7.299	8.943	8.919
	<i>P</i>	0.167	0.376	0.734	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与治疗前相比,^a $P<0.05$;与治疗 21 天后相比,^b $P<0.05$ 。

表 5 两组不良反应比较 [n(%)]

Table 5 Comparison of adverse effects between two groups [n(%)]					
组别	急性胰腺炎	肝功能损害	血糖升高	血清淀粉酶升高	总不良反应发生率
左旋门冬酰胺酶组	1(2.70)	0(0.00)	1(2.70)	2(5.41)	4(10.81)
培门冬酶组	5(13.51)	1(2.70)	3(8.11)	5(10.81)	14(37.84)
χ^2					7.341
<i>P</i>					0.007

3 讨论

ALL 主要发生于 9 岁以内的儿童,患儿临床主要表现为盗汗、贫血、脸色苍白、低热等,可能出现反复呼吸道感染现象,干细胞移植是治疗 ALL 最有效的方法,但其配型困难且费用昂贵,因此临床对于 ALL 患儿通常采取保守治疗措施控制患儿病情,其临床缓解率较高,但治愈率不佳^[8-9]。柔红霉素、地塞米松联合的化疗方案可有效杀灭和清除患儿机体恶性增殖细胞,促进骨髓造血功能恢复,但其在快速控制患儿症状和病情方面应用效果不佳,需联合其

他药物进行治疗^[10-11]。

3.1 左旋门冬酰胺酶、培门冬酶对 ALL 患儿血清 SF 水平的改善效果对比

门冬酰胺是 ALL 患儿恶性增殖肿瘤细胞增殖生殖所必需的物质,但其本身不能合成,只能通过患儿血液获取,因此患儿血液中间冬酰胺消耗完成后肿瘤细胞遗传物质和蛋白质合成受阻可引起肿瘤细胞凋亡^[12-13]。左旋门冬酰胺酶和培门冬酶均可特异性水解门冬酰胺,并抑制门冬酰胺的合成,进而促进肿瘤细胞凋亡^[14]。本研究结果显示,培门冬酶组治

疗 46 天后完全缓解率高于左旋门冬酰胺酶组,此外本研究结果显示,培门冬酶组治疗 46 天后血清 SF 水平低于左旋门冬酰胺酶组,说明与左旋门冬酰胺酶相比,培门冬酶可有效抑制 ALL 患儿肿瘤细胞增殖,促进其病情缓解。原因在于,左旋门冬酰胺酶是一种异体蛋白,其半衰期仅 20 小时,同时,左旋门冬酰胺酶具有较强的免疫原性,可诱导机体产生特异性抗体,导致左旋门冬酰胺酶活性降低而影响治疗效果^[15]。而培门冬酶不仅保留了左旋门冬酰胺酶的抗肿瘤活性,同时半衰期更长,使得药物作用时间更长,其免疫原性更低,可有效降低机体特异性免疫反应,因而具有更好的作用效果,可有效降低患儿血清 SF 水平^[16-17]。

3.2 左旋门冬酰胺酶、培门冬酶对 ALL 患儿机体炎症反应及糖脂代谢、凝血功能、肝功能的影响效果对比

ALL 患儿在治疗过程中会出现炎症因子释放综合征,机体炎症反应升高,促进其病情进展及不良预后的发生,本研究结果显示,治疗 21 天后培门冬酶组血清 TNF- α 、IL-6、IL-8、IL-10、IFN- γ 水平高于左旋门冬酰胺酶组,治疗 46 天后,培门冬酶组血清 TNF- α 、IL-6、IL-8、IL-10、IFN- γ 水平低于左旋门冬酰胺酶组,说明与左旋门冬酰胺酶相比,培门冬酶可快速控制患儿病情,进而降低其机体炎症反应,原因可能与其对 ALL 患儿病情缓解作用更佳有关。此外,胰岛素、C 肽是评估患儿机体糖代谢的指标,TG 是评估患儿机体脂代谢情况的指标,FIB、D-D、FDP、PT、APTT 是评估凝血功能的指标,ALT 是评估肝功能的指标,本研究结果显示,培门冬酶组治疗 21 天后血清胰岛素、C 肽水平高于左旋门冬酰胺酶组,培门冬酶组治疗 46 天后、随访 3 个月后血清 TG 水平高于左旋门冬酰胺酶组,培门冬酶组治疗 21 天后 PT、APTT 长于左旋门冬酰胺酶组,培门冬酶组治疗 21 天后血清 FIB 水平低于左旋门冬酰胺酶组,培门冬酶组治疗 21 天、46 天后血清 D-D、FDP、ALT 水平高于左旋门冬酰胺酶组,说明与左旋门冬酰胺酶相比,培门冬酶治疗 ALL 对患儿机体糖脂代谢、肝功能等相关器官功能及凝血功能的损伤更大,同时培门冬酶组治疗期间总不良反应发生率高于左旋门冬酰胺酶组,说明与左旋门冬酰胺酶相比,培门冬酶治疗 ALL 安全性相对较差。原因在

于,左旋门冬酰胺酶和培门冬酶均可抑制门冬酰胺合成,其对肝、胰岛等合成分泌功能旺盛的器官均可产生损伤作用,可引起机体胰岛素抵抗的发生,对相关的糖脂代谢产生影响,但培门冬酶半衰期是左旋门冬酰胺酶的 5 倍,同时生物活性也更高,因此其对患儿肝功能、胰岛功能及抗凝血酶、纤维蛋白溶解酶原、纤维蛋白原、凝血因子Ⅲ及凝血因子Ⅺ合成的影响更大^[18],且与培门冬酶相比,左旋门冬酰胺酶用药频次相对较多,但每次用药剂量相对较少,因此更加温和,安全性相对较高^[19-20]。

综上,与左旋门冬酰胺酶相比,采用培门冬酶治疗对 ALL 患儿胰岛功能和肝功能、凝血功能影响较大,安全性相对较差,但其在降低患儿机体炎症反应方面应用效果更好,同时疗效更好,临床可根据患儿具体情况选取合适的药物进行治疗。

[参考文献]

- [1]Defilipp Z, Advani A S, Bachanova V, et al. Hematopoietic cell transplantation in the treatment of adult acute lymphoblastic leukemia: updated 2019 evidence-based review from the american society for transplantation and cellular therapy [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2019, 25(11): 2113-2123.
- [2]Verma A, Chen K, Bender C, et al. PEGylated E. coli asparaginase desensitization: an effective and feasible option for pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia who have developed hypersensitivity to pegaspargase in the absence of asparaginase erwinia chrysanthemi availability [J]. *Pediatr Hematol Oncol*, 2019, 36(5): 277-286.
- [3]张羽, 何彦瑶, 吴攀. 培门冬酶及左旋门冬酰胺酶治疗儿童急性淋巴细胞白血病的疗效及不良反应 [J]. *临床药物治疗杂志*, 2018, 16(10): 45-49.
- [4]Schore R J, Devidas M, Bleyer A, et al. Plasma asparaginase activity and asparagine depletion in acute lymphoblastic leukemia patients treated with pegaspargase on children's oncology group AALL07P4 [J]. *Leuk Lymphoma*, 2019, 60(7): 1740-1748.
- [5]赵学勤, 王政委, 庄艳, 等. 左旋门冬酰胺酶及培门冬酶治疗小儿急性淋巴细胞白血病的疗效及实验室指标比较 [J]. *儿科药学杂志*, 2020, 26(10): 17-20.
- [6]王福玲. 世界医学会《赫尔辛基宣言》——涉及人类受试者的医学研究的伦理原则 [J]. *中国医学伦理学*, 2016, 29

- (3):544-546.
- [7]中华医学会儿科学分会血液学组,《中华儿科杂志》编辑委员会.儿童急性淋巴细胞白血病诊疗建议(第四次修订)[J].中华儿科杂志,2014,52(9):641-644.
- [8]Aldoss I, Pullarkat V. Indications for allogeneic hematopoietic cell transplantation for adults with philadelphia-chromosome negative acute lymphoblastic leukemia in first complete remission: all about MRD? [J]. Bone Marrow Transplant, 2019, 54(1): 3-5.
- [9]Short N J, Kantarjian H, Jabbour E. Soho state of the art updates&next questions: intensive and non-intensive approaches for adults with philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia [J]. Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2022, 22(2): 61-66.
- [10]孟艳, 翟小颖, 东蕾, 等. 益生菌对接受大剂量甲氨蝶呤的 ALL 患儿影响及经济学分析 [J]. 中国妇幼健康研究, 2022, 33(2): 16-20.
- [11]陈晓娟, 邹尧, 刘晓明, 等. CCLG-ALL2008 方案治疗不同分子生物学特征儿童急性淋巴细胞白血病的长期疗效分析 [J]. 中国当代儿科杂志, 2019, 21(9): 890-893.
- [12]Bassan R, Chiaretti S, Della S I, et al. Pegaspargase-modified risk-oriented program for adult acute lymphoblastic leukemia: results of the GIMEMA LAL1913 trial [J]. Blood Adv, 2023, 7(16): 4448-4461.
- [13]Lynggaard L S, Rank C U, Hansen S N, et al. Asparaginase enzyme activity levels and toxicity in childhood acute lymphoblastic leukemia: a NOPHO ALL2008 study [J]. Blood Adv, 2022, 6(1): 138-147.
- [14]Dunn K A, Connors J, Bielawski J P, et al. Investigating the gut microbial community and genes in children with differing levels of change in serum asparaginase activity during pegaspargase treatment for acute lymphoblastic leukemia [J]. Leuk Lymphoma, 2021, 62(4): 927-936.
- [15]鲍颖, 梁颜, 何丽, 等. 两种不同类型门冬酰胺酶在成人急性淋巴细胞白血病治疗中的疗效观察 [J]. 安徽医药, 2018, 22(12): 2435-2438.
- [16]陈娜, 宋春兰, 景钰, 等. 两种门冬酰胺酶治疗儿童急性淋巴细胞白血病的近期效果及对患儿血清 LDH、SF 和 ESR 的影响 [J]. 实用癌症杂志, 2021, 36(2): 337-340.
- [17]Dunn K A, Forbrigger Z, Connors J, et al. Gut bacterial gene changes following pegaspargase treatment in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia [J]. Leuk Lymphoma, 2021, 62(13): 3244-3255.
- [18]谢晓恬, 周晓迅. 左旋门冬酰胺酶治疗儿童急性淋巴细胞白血病耐药机制研究 [J]. 中华实用儿科临床杂志, 2019, 34(3): 166-169.
- [19]Lau K M, Saunders I M, Goodman A. Pegaspargase-induced hypertriglyceridemia in a patient with acute lymphoblastic leukemia [J]. J Oncol Pharm Pract, 2020, 26(1): 193-199.
- [20]Vrooman L M, Blonquist T M, Stevenson K E, et al. Efficacy and toxicity of pegaspargase and calaspargase pegol in childhood acute lymphoblastic leukemia: results of DFCI 11-001 [J]. J Clin Oncol, 2021, 39(31): 3496-3505.
- [专业责任编辑: 史瑞明]
[中文编辑: 孙兰迪; 英文编辑: 牛 惠]