**门冬酰胺酶**

文章版本号：3

最后发布时间：2014-4-15 9:46:59

**【药物名称】**

中文通用名称：门冬酰胺酶

英文通用名称：Asparaginase

其他名称：L-门冬酰胺酶、L-天门冬酰胺酶、L-天门冬酰胺转移酶、爱施巴、天冬酰胺酶、天门冬酰胺酶、优适宝、左旋门冬酰胺酶、左旋天门冬酰胺酶、Asparaginasum、Colaspase、Crasnitin、Elspar、Erwinase、Kidrolase、Laspar、L-Asparaginase、L-Asparaginasum、Leucigen、Leunase。

**【药理分类】**

肿瘤用药>>抗肿瘤药>>影响微管蛋白的药物>>其它影响微管蛋白的药物

**【临床应用】**

**CFDA说明书适应症**

用于治疗急性淋巴细胞白血病、急性粒细胞白血病、急性单核细胞白血病、慢性淋巴细胞白血病、霍奇金淋巴瘤及非霍奇金淋巴瘤、黑色素瘤等。对儿童急淋的诱导缓解疗效较好。由于单用本药时缓解期较短，且易产生耐药性，故多与其他化疗药物组成联合方案，以提高疗效。

**【用法与用量】**

**成人**

◆常规剂量  根据不同病种，不同的治疗方案，本药用量有较大差异。

·急淋诱导缓解

1.静脉给药  一日500U/m2，或1000U/m2，最高可达2000U/m2，10-20日为一疗程。

2.肌内注射  剂量同“静脉给药”项。

**儿童**

◆常规剂量

·急性淋巴细胞白血病

1.静脉给药  与长春新碱、泼尼松联用，在给予长春新碱、泼尼松后，于疗程的第22日，一日使用本药1000U/kg，连用10日。

2.肌内注射  与长春新碱、泼尼松联用，自疗程的第4日开始，一次给予本药6000U/m2，每3日给药1次，共用9次。

**【国外用法用量参考】**

**成人**

◆常规剂量

·急性淋巴细胞白血病

1.静脉给药  一次6000U/m2，一周3次。给药后应观察1小时，以防出现过敏反应。

2.肌内注射  剂量同“静脉给药”项。

**儿童**

◆常规剂量

·急性淋巴细胞白血病

1.静脉给药  一次6000U/m2，一周3次。给药后应观察1小时，以防出现过敏反应。

2.肌内注射  有以下两种给药方案：(1)一次6000U/m2，一周3次。给药后应观察1小时，以防出现过敏反应。(2)一次6000U/m2，一周3次，连续使用9剂(从第3日开始给药)，并联合使用泼尼松(口服，一日40mg/m2，连用28日)、长春新碱[静脉给药，一次1.5mg/m2(最大剂量为2mg)，一周1次，连用4周(疗程的第0、7、14、21日)]。

**【给药说明】**

**给药方式说明**

本药可经静脉注射、静脉滴注或肌内注射给药。

**注射液的配制**

1.静脉注射液：本药每1万U予5ml灭菌注射用水或氯化钠注射液稀释，经正在输注的氯化钠或葡萄糖注射液的侧管注入，注射时间不少于0.5小时。

2.静脉滴注液：先予生理盐水或5%葡萄糖注射液稀释，然后加入生理盐水或5%葡萄糖注射液中滴注。

3.肌内注射液：每1万U溶于2ml生理盐水中，一个注射部位注射量不应超过2ml，否则需分别注射不同部位。

**【禁忌症】**

1.对本药有过敏史或皮试呈阳性者。

2.有胰腺炎病史或胰腺炎者。

3.患水痘、广泛带状疱疹等严重感染性疾病者。

4.曾因使用本药引起严重出血性疾病者(国外资料)。

5.曾因使用本药引起严重血栓形成者(国外资料)。

**【慎用】**

1.糖尿病患者。

2.有痛风或尿酸性肾结石史者。

3.肝功能不全者。

4.曾用细胞毒药物或曾接受放疗者。

5.感染患者。

6.骨髓抑制者(可能加重骨髓抑制)。

7.儿童。

8.老年患者。

**【特殊人群】**

**儿童**

儿童用药可能对性腺产生影响，应慎用。

**老人**

高龄老年患者常见生理功能降低(尤其易出现肝功能损害)，应慎用。

**妊娠期妇女**

1.由于不能排除本药有潜在的致畸、致突变和致癌作用，妊娠早期妇女应避免使用。

2.美国食品药品管理局(FDA)对本药的妊娠安全性分级为C级。

**哺乳期妇女**

本药对婴儿可能产生危害，故哺乳期妇女用药时应停止哺乳。

**特殊疾病状态**

糖尿病患者：此类患者使用本药时及用药后，须注意调节口服降糖药或胰岛素的剂量。

**【不良反应】**

1.代谢/内分泌系统  可致高血糖。伴意识障碍的高氨血症、糖耐量异常、高脂血症、低血糖反应。可能引起血清钙降低。首次给药的前2日内，血清甲状腺结合球蛋白浓度可能下降，一般可于末次给药后的4周内恢复正常。还有糖尿病酮症酸中毒的报道。

2.泌尿生殖系统  至少1/4的患者用药后出现肾功能损害(表现为镜下血尿、蛋白尿、管型尿及血尿素氮升高)或出血性膀胱炎。高尿酸血症常发生在治疗初期，严重者可引起尿酸性肾病、肾衰竭。

3.免疫系统  本药有免疫抑制作用，如抑制抗体合成、抑制迟发性过敏反应、抑制淋巴细胞转化和移植后的排斥反应等。可因免疫抑制而致感染。

4.神经系统  可见脑出血、脑梗死、昏迷、意识障碍、定向障碍、广泛性脑器质障碍。可有嗜睡，偶致帕金森综合征。还可见可逆性后部脑病综合征(PRES)。

5.精神  抑郁、精神错乱、情绪激动、幻觉。

6.肝脏  常见脂肪肝。肝功能损害通常在开始治疗的2周内发生，可引起丙氨酸氨基转移酶、天门冬氨酸氨基转移酶、胆红素等升高，血清白蛋白降低。还可见血浆凝血因子Ⅰ减少。

7.胃肠道  常见恶心、呕吐、食欲缺乏、腹泻。可引起严重急性胰腺炎(症状包括腹痛、呕吐、淀粉酶等胰酶升高)、涎腺炎、腮腺炎。

8.血液  可有贫血、白细胞减少、凝血及纤维蛋白溶解异常，部分患者有出血倾向。血小板计数可能升高。大剂量使用时可出现骨髓抑制。

9.皮肤  可见脱发。

10.过敏反应  本药是一种外源性蛋白质，具有抗原性，用药后5%-20%的患者可出现过敏症状，约3%的患者发生过敏性休克。剂量越大过敏反应发生率越高，间歇给药比连续给药发生率高，静脉注射比肌内注射发生率高。过敏反应一般发生于多次反复注射者。个别过敏体质者，即使注射皮试剂量，偶尔也会产生过敏反应。

11.其他  常见发热、乏力。

**【药物相互作用】**

**药物-药物相互作用**

1.硫唑嘌呤、苯丁酸氮芥、环磷酰胺、环孢素、巯嘌呤、抗CD3单克隆抗体：

结果：合用可增强本药疗效。

2.泼尼松、促皮质素、长春新碱：

结果：合用可使本药的不良反应增加。

3.甲氨蝶呤：

结果：合用可阻断甲氨蝶呤的抗肿瘤作用。

机制：本药可抑制细胞复制。

处理：有研究表明，如在甲氨蝶呤给药前9-10日或给药后24小时使用本药，可避免对甲氨蝶呤作用的抑制，同时可减少甲氨蝶呤的胃肠道及血液系统不良反应。

4.活疫苗(如轮状病毒疫苗)：

结果：合用可增加活疫苗感染的风险。

机制：本药可进一步抑制患者的免疫功能。

处理：在接受治疗的3个月内不宜接受活病毒疫苗接种，另与患者密切接触者的口服脊髓灰质炎疫苗时间亦应推迟。

**【注意事项】**

**用药警示**

1.用药前须备有抗过敏反应的药物。

2.药物稀释后应在8小时内使用，药液不澄清者不能使用。

3.不同厂家、不同批号的产品，其纯度和过敏反应均有差异，使用时必须慎重。

4.儿童预先给药和脱敏有以下两种方案：(1)每次静脉滴注前1小时静脉给予地塞米松2mg/kg(最大剂量16mg)，非尼拉敏1mg/kg(最大剂量40mg)，随后给予本药(溶于240ml生理盐水中)总剂量的0.1%，以60ml/h的速率滴注。继而给予本药总剂量的1%和10%，以60ml/h的速率滴注。剩余的剂量以相同的方法给药。总静脉滴注时间为16小时。(2)给予甲泼尼龙一次2mg/kg(最大剂量为60mg)，静脉滴注本药前13小时、7小时、1小时给药。羟嗪1mg/kg(最大剂量25mg)和雷尼替丁1mg/kg，静脉滴注本药前1小时给药；随后静脉滴注本药1U，每10分钟给予加倍剂量，直至给予全部剂量。

**交叉过敏**

来源于大肠埃希菌与来源于欧文菌族的门冬酰胺酶偶有交叉过敏。

**皮肤过敏试验**

首次用药者或停药至少1周者，用药前须做皮试。皮试药液可按下列方法制备：本药1万U中加入5ml的灭菌注射用水或氯化钠注射液溶解，然后取0.1ml(每1ml含2000U)加入9.9ml稀释液，制成浓度约为20U/ml的皮试液。使用0.1ml皮试液(约2U)做皮试后，观察至少1小时，如有红斑或风团则为阳性反应。皮试阴性者才能用药，但皮试阴性者也可能发生过敏反应。

**不良反应的处理方法**

1.用药后如出现高血糖，可予停药、使用适量胰岛素及补液等处理。

2.如怀疑或确诊为PRES，应停药，迅速控制血压并密切监测癫痫症状。

**用药前后及用药时应当检查或监测**

在治疗前及治疗期间定期检查血常规、血浆凝血因子、血糖、血清钙、血清淀粉酶、血尿酸、肝肾功能及骨髓涂片等。

**高警讯药物**

美国安全用药规范研究院(ISMP)将本药定为高警讯药物，使用不当将给患者带来严重危害。

**其他注意事项**

用药时应大量补充液体，碱化尿液，调整抗痛风药(别嘌醇、秋水仙碱或磺吡酮等)剂量，以预防高尿酸血症和尿酸性肾病。

**【国外专科用药信息参考】**

**牙科用药信息**

1.与牙科治疗相关的主要不良反应：口腔炎。

2.本药不常引起骨髓抑制。

**精神状况信息**

1.对精神状态的影响：用药后罕有出现抑郁、定向障碍和幻觉的报道。

2.对精神障碍治疗的影响：本药可能引起骨髓抑制，与氯氮平和卡马西平合用应谨慎。

**护理注意事项**

1.每次用药时，应严密观察患者有无急性过敏反应、高血糖、中枢神经系统改变、恶心或呕吐。一旦出现过敏反应或高血糖应立即停药并采取相应措施。

2.实验室检查：治疗前和治疗过程中定期监测全血细胞计数、血清淀粉酶、血糖、尿酸、肝功能。

**【药理】**

**药效学**

本药是从大肠埃希菌中提取的酶制剂类抗肿瘤药。门冬酰胺是细胞合成蛋白质及增殖生长所必需的氨基酸，本药能将血清中的门冬酰胺水解为门冬氨酸和氨。正常细胞有自身合成门冬酰胺的功能，而急性白血病等肿瘤细胞则无此功能，因此，使用本药可使机体内门冬酰胺急剧缺乏，肿瘤细胞的蛋白质合成受阻，从而可使肿瘤增殖受抑制。此外，本药也可干扰细胞DNA、RNA的合成，特异性地抑制G1期细胞。由于人白血病细胞中含有门冬酰胺合成酶，可通过自身合成门冬酰胺，从而可对本药较快地产生耐药性，故本药不宜单独使用或作维持治疗，而应与其他抗癌药联用。

**药动学**

本药肌内注射达峰时间为12-24小时。血浆蛋白结合率为30%，吸收后能在淋巴液中测出，在脑脊液中的浓度较低。肌内注射和静脉注射血浆半衰期分别为39-49小时、8-30小时。停用本药23-33日后，血浆中还可以检测出门冬酰胺。本药排泄呈双相性，仅有微量随尿排出。

**【制剂与规格】**

注射用门冬酰胺酶  (1)1000U。(2)2000U。(3)5000U。(3)1万U。

门冬酰胺酶注射液  (1)1000U。(2)2000U。(3)1万U。

**【贮藏】**

粉针剂：遮光、密闭、冷处(2-10℃)保存。

使用UpToDate临床顾问须遵循[用户协议](http://www.uptodate.com/contents/license)。

专题 92806 版本 1.0