

《培门冬酶在成年人急性淋巴细胞白血病及结外NK/T细胞淋巴瘤中应用的中国专家共识(2022年版)》解读

郑雅心,邢丽静,王美懿,王亚非,田晨*

(天津医科大学肿瘤医院血液科,国家恶性肿瘤临床医学研究中心,天津市恶性肿瘤临床医学研究中心,天津市肿瘤防治重点实验室,天津 300060)

[摘要] 脂质体门冬酰胺酶由左旋门冬酰胺酶、聚乙二醇和磷脂双分子层连接而成,其半衰期长,免疫原性低。2009年国家药品监督管理局(National Medical Products Administration, NMPA)批准培门冬酶上市,在成人及儿童急性淋巴细胞白血病和恶性淋巴瘤中广泛使用。本文对中华医学会血液学分会制定的《培门冬酶在成年人急性淋巴细胞白血病及结外NK/T细胞淋巴瘤中应用的中国专家共识(2022年版)》进行解读,旨在阐明其适用范围、剂量、不良反应以及其在成年急性淋巴细胞白血病与结外鼻型NK/T细胞淋巴瘤患者中的合理使用。

[关键词] 白血病,淋巴样;天冬酰胺酶;淋巴瘤

doi:10.3969/j.issn.1007-3205.2024.03.001

[中图分类号] R733.7

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-3205(2024)03-0249-05

培门冬酶是一种经聚乙二醇化学偶联修饰后的门冬酰胺酶制剂,较左旋门冬酰胺酶(sparaginase, L-Asp)具有更长的半衰期及较低的免疫原性^[1],目前是临床上治疗急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL)和结外鼻型NK/T细胞淋巴瘤(extranodal NK/T-cell lymphoma, ENKTCL)的基础药物之一^[2]。大肠杆菌来源的L-Asp在ALL治疗中已应用多年,在成人及儿童ALL诱导方案中增加L-Asp能提高完全缓解(complete remission, CR)率。但大肠杆菌来源的L-Asp属于异源蛋白,能够刺激机体抗体的产生并产生过敏反应,严重时甚至危及患者生命^[3]。脂质体门冬酰胺酶(pegaspargase-asparaginase, PEG-Asp)是L-Asp与门冬酰胺酶共价结合聚乙二醇(polyethylene glycol, PEG)及磷脂双分子层连接而成一种长效型制剂,较L-Asp半衰期明显延长,故能够延长给药间隔,减少使用频率;其免疫原性较低,过敏反应发生较少^[4-5]。本文对《培门冬酶在成

成年人急性淋巴细胞白血病及结外NK/T细胞淋巴瘤中应用的中国专家共识(2022年版)》^[6]进行解读,阐明其适用范围、剂量、不良反应以及其在成年ALL及ENKTCL患者中的合理使用。

1 研究历史

门冬酰胺酶是ALL联合化疗方案中的一线用药,能改善ALL患者的无病生存率以及缓解率。部分肿瘤细胞中缺少门冬酰胺合成酶,无法将外周血中的门冬氨酸和氨合成门冬酰胺,仅依靠血浆中的门冬酰胺完成蛋白质合成,门冬酰胺酶则消耗血浆中的门冬酰胺,抑制肿瘤细胞蛋白质合成,致其凋亡^[7-8]。

目前获美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准使用的门冬酰胺酶是源自大肠杆菌的PEG化合物、聚乙二醇化天冬酰胺酶、源于革兰阴性菌的门冬酰胺酶以及重组欧文菌天冬酰胺酶^[9]。

2006年FDA批准PEG-Asp作为ALL的一线治疗用药,其既保持了抗肿瘤活性,又降低了外源性细菌蛋白质的免疫原性。2009年培门冬酶经国家药品监督管理局(National Medical Products Administration, NMPA)批准上市。研究证明其治疗淋巴瘤的临床疗效显著,且不良反应发生情况较少且可控,具有良好的应用前景^[10]。

[收稿日期]2023-05-15

[作者简介]新疆维吾尔自治区自然科学基金(2022D01A09);天津市卫生健康科技项目(ZC20171);天津市医学重点学科(专科)建设项目(TJYXZDXK-009A)

[作者简介]郑雅心(1997-),女,河北秦皇岛人,天津医科大学医学硕士研究生,从事血液肿瘤的诊治研究。

*通信作者。E-mail:tianchen@tjmuch.com

2 培门冬酶的应用

2.1 诱导治疗的目标 指南认为成年人 ALL 的诱导治疗,可选择儿童特点方案或以 VDP 方案(长春新碱、柔红霉素和泼尼松)为基础联合环磷酰胺和门冬酰胺酶(L-Asp/PEG-Asp)。并可以使用培门冬酶替代 L-Asp。

2.2 理化性质、作用机制及给药方式 指南阐明培门冬酶与 L-Asp 相比,具有半衰期长、低免疫原性的特点。培门冬酶是一种天冬氨酸酶,其特点是能够降低血液中的天冬氨酸水平,从而抑制癌细胞的生长和分裂。与其他天冬氨酸酶不同的是,培门冬酶被修饰为聚乙二醇化合物,这使得它在体内的半衰期延长,故而药物在到达肿瘤细胞前能够以脂质体的形态存在,避免被蛋白酶分解,因此可以更长时间地发挥作用。

培门冬酶的另一个特点是免疫原性相对 L-Asp 更低,过敏反应明显减少。因为它是一种外源性蛋白质,不同于人体自身产生的蛋白质,并且被修饰为聚乙二醇化合物,可降低其被免疫系统识别和攻击的可能性。由此可见培门冬酶相比 L-Asp,具有更强的抗肿瘤能力和更低的致不良反应发生率。

部分肿瘤细胞(如 ENKTCL)中缺少门冬酰胺合成酶,无法合成门冬酰胺,而门冬酰胺酶则通过消耗血浆中的门冬酰胺,抑制肿瘤细胞的蛋白质合成。人体正常细胞内门冬酰胺合成酶活性正常,可自行合成门冬酰胺以维持自身生理需求,故培门冬酶能选择性杀伤 ALL 和 ENKTCL 细胞。对于给药方式,指南推荐肌肉注射。药代动力学研究也表明,单次肌肉注射后,其活性在第 5 天达到峰值^[11]。

2.3 在成年人费城染色体阴性(Ph^-) ALL 中的应用 指南认为,培门冬酶可用于成年人 ALL 治疗的不同阶段,包括诱导治疗、巩固治疗和早期强化治疗。并且主要用于年龄 <65 岁且无严重并发症的患者。其推荐给药剂量为 $2\ 000\ \text{U}/\text{m}^2$ 或 $2\ 500\ \text{U}/\text{m}^2$; 给药频率 2 周 1 次。

2.4 在青少年和年轻成年人(young adults, AYA) ALL 中的应用 美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南和中国成人 ALL 指南均推荐对 AYA (Adolescent and Young Adult) 患者采用儿童样化疗方案。指南指出,培门冬酶是儿童样化疗方案的重要组成部分,能够维持微小残留病(minimal residual disease, MRD)的治疗反应,改善 AYA ALL 患者的无事件生存期(event free survival, EFS)和总生存期

(overall survival, OS)。多项临床研究表明,在青少年及年轻成年患者中应用儿童样方案能获得 EFS、OS 以及无病生存期(disease free survival, DFS)的获益^[12-14]。

指南中对于诱导后 CR(特别是 MRD 阴性)的成年 Ph^- ALL 患者或无移植机会的患者,优先推荐儿童样方案,从诱导至延迟强化阶段使用培门冬酶。CALGB 10403 试验证明了使用强化儿科方案治疗 40 岁以下的 AYAs 是可行的,其治疗相关病死率低,结果显著改善。使用该治疗方案的患者 3 年生存率为 73%,与早期 CALGB 研究中该年龄组 3 年生存率为 55%相比,生存率显著提高。这些结果表明更广泛地使用糖皮质激素、新碱和培门冬酶并强化和延长中枢神经系统预防可使 AYAs ALL 患者的生存获益^[15]。

2.5 在特殊成年 ALL 患者中的应用 对于老年患者,指南推荐在使用门冬酰胺酶时谨慎评估,包括是否合并心脑血管疾病、糖尿病和血栓相关事件风险等,并适当调整治疗强度。对于肥胖患者,有研究表明,使用培门冬酶治疗过程中,血糖波动、肝功能损伤和胰腺炎发生的风险增加^[16-17]。

对于特殊人群,如老年、伴有多种合并疾病、肥胖或伴有脂肪肝等情况,指南推荐延长给药间隔,降低给药剂量为 $\leq 2\ 000\ \text{U}/\text{m}^2$ 。

2.6 在 Ph^+ /BCR-ABL+成年人 ALL 中的应用 对于是否在成年人 Ph^+ ALL 中使用含培门冬酶的化疗方案,结果仍具有争议。EWALL 的一项研究中,老年 Ph^+ ALL 患者采用达沙替尼联合低剂量化疗,在诱导缓解后的巩固治疗阶段加入门冬酰胺酶,5 年 OS 率可达 36%^[18]。也有研究表明,尽管 PEG-ASP 能延长天冬酰胺酶活性,但对 Ph^+ ALL 患者具有极大的毒性^[19]。但也有研究证明成年人 ALL 的 IV 期研究初步结果,采用 BMF 方案为基础的诱导化疗,包括最多 8 个周期 PEG-Asp, 122 例 Ph^+ ALL 患者可评估疗效,CR 率为 95%,3 年 OS 率为 74%^[20]。

指南认为在成年 Ph^+ ALL 患者,门冬酰胺酶或培门冬酶可用于诱导治疗和巩固治疗,耐受性良好,可提高疗效。

2.7 在复发难治成年人 ALL 中的应用 本指南推荐在复发难治 Ph^- ALL 成年患者中使用含培门冬酶的治疗方案,尤其是初次诱导化疗方案。

成年复发难治 ALL 患者的标准挽救治疗仍未达成共识,指南认为距首次缓解超过 2 年的复发 ALL 患者,可应用含培门冬酶的原诱导方案再诱

导;对于距首次缓解不足2年的复发ALL患者,可换用诱导化疗方案进行再诱导,也可借鉴儿童ALL的挽救治疗方案。一项Ⅱ期ASP-304试验表明,单药或联合其他化疗药物治疗复发性ALL儿童患者CR为47%,PR为11%^[21]。

2.8 在ENKTCL中的应用 对于ENKTCL患者的治疗方案包括放化疗、造血干细胞移植以及靶向治疗。与单纯放疗相比,联合模式疗法(combined-modality therapy, CMT)显著改善了中危/高危患者的OS和无进展存活率(progression-free survival, PFS),但对低危患者没有改善。对于这些诱导化疗后CR的患者,在化疗方案3个周期内或之后开始放疗的结果相似。对于化疗后无CR的患者,在3个周期内早期开始放疗的PFS明显优于晚期放疗。放疗是早期ENKTCL一线CMT的关键组成部分。同步放化疗的应用及以门冬酰胺酶为基础的化疗显著改善了ENKTCL患者的生存^[22]。

SMILE方案(甲氨蝶呤、地塞米松、异环磷酰胺、L-天冬酰胺酶、依托泊苷)首次突破传统治疗有效率,但易引起中性粒细胞减少。Aspa Met Dex方案(左旋门冬酰胺酶、甲氨蝶呤、地塞米松)治疗复发难治ENKTCL,可适用于不耐受SMILE方案的患者。基于L-Asp的方案(如SMILE和AspaMetDex)治疗ENKTCL的有效率有所提高,但是不良反应比较明显,此外L-Asp需多次给药,临床应用便利性不高。因此中国专家提出P-GDP方案(吉西他滨、顺铂、地塞米松和培门冬酶)、P-Gemox(培门冬酶、吉西他滨、奥沙利铂)及DDGP(培门冬酶、顺铂、吉西他滨、地塞米松)方案均认为是治疗预后模型评分较高ENKTCL患者的一线方案。

也有研究表明, MEDA(甲氨蝶呤、依托泊苷、地塞米松和培门冬酶)方案治疗晚期和复发/难治性ENKTCL有效,且不良反应可耐受^[23]。另一项多中心研究证实,使用GELOXD(吉西他滨、奥沙利铂、左旋门冬酰胺酶、地塞米松)或P-GEMOXD(培门冬酶、吉西他滨、奥沙利铂、左旋门冬酰胺酶、地塞米松)方案治疗的新诊断ENKTCL患者,其CR率可达84%,其中3/4级白细胞减少患者43例(23.4%),主要的非血液学毒性包括恶心($n=117$, 63.6%)和呕吐($n=66$, 35.9%)^[24]。但目前其在ENKTCL患者中使用的文献较少,应进一步跟进探究其临床应用价值。

2.9 饮食管理建议 应用培门冬酶可能引起胰腺炎,用药期间应进行饮食管理。指南推荐用药当天

至第3天行戒脂饮食;严格控制脂肪摄入;在第4~10天采用低脂低胆固醇饮食。指南认为第11天可恢复正常饮食,但仍应清淡饮食。

2.10 禁忌证 指南指出,有严重过敏史、既往使用L-Asp出现胰腺炎以及出现严重出血事件或严重血栓的患者应禁用。既往Asp治疗过程中出现过Asp治疗相关不良反应(如过敏、胰腺炎、出血、血栓)且分级1~2级,停用超过4周后,可换用培门冬酶并观察;如再次出现治疗相关不良反应则永久停用。

3 培门冬酶用药安全性管理

3.1 不良反应发生情况 培门冬酶的总体耐受性较好,最常见的不良反应为肝脏不良反应、活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)延长、高三酰甘油血症、高血糖和粒细胞缺乏并发热。常见的 ≥ 3 级不良反应为肝脏不良反应、粒细胞缺乏并发热、高三酰甘油血症、高血糖、胰腺炎、凝血功能异常、血栓形成和过敏反应^[6,11]。在一项成年ALL患者的回顾性分析中,培门冬酶组在诱导期的超敏反应、3级或4级肝毒性、肾功能损害、胰腺病变和出血事件的发生率与大肠杆菌L-天冬酰胺酶组差异无统计学意义^[25]。在整个治疗期间,应监测患者的肝功能、血清葡萄糖、淀粉酶、脂肪酶水平和患者的凝血功能等^[11]。

3.2 过敏反应 指南认为,培门冬酶使用前可不进行过敏反应预处理,但应将其用在皮质激素或前置化疗后2~3d。若使用过程中发生过敏反应,应停药或换药。在过敏反应发生后应进行门冬酰胺监测。当轻度过敏反应经处理恢复后可再次使用。

PEG-Asp致的过敏反应一般发生在早期(第2次或第3次给药)^[26]。表现为速发型过敏反应,症状包括局部肿胀、全身皮疹、喉头水肿、支气管痉挛、过敏性休克等。发生后应第一时间肌肉注射肾上腺素,并予抗组胺药物、类固醇类等,密切观察3d以上。

3.3 胰腺炎 指南指出ALL患者使用培门冬酶后发生1~2级胰腺炎,经治达CR后可继续应用,但需减量。并且为预防胰腺炎的发生,在开始使用时即应控制饮食。

培门冬酶相关性胰腺炎(asparaginase-associated pancreatitis, AAP)发生率5.7%~7.5%,病死率高,应引起重视^[27-28]。指南指出, AAP确诊后,在病情许可下应停用,并依据急性胰腺炎指南进行诊治^[29]。无症状患者可尝试继续使用。复

用时,需降低给药剂量(1 000 U/m²)并至少住院观察2周以密切监测胰腺炎的复发,并可预防性使用奥曲肽。

3.4 出血与血栓 指南建议根据出血部位和严重程度采取相应措施。若发生中枢神经系统(central nervous system,CNS)血栓或出血,立即暂停使用;若发生4级不良反应时永久停用。非CNS出血或血栓则在对症治疗的同时暂停给药直至症状缓解≤1级,再根据患者情况考虑是否继续使用。

如发生血栓则应用低分子肝素,儿童患者可预防性使用低分子肝素^[30],但成年患者是否预防性使用仍有争议。

3.5 肝功能异常 肝功能异常是成年ALL患者应用培门冬酶的常见不良反应,多见于接受儿童治疗方案治疗时,表现为胆红素升高与氨基转移酶升高,通常可逆。指南建议在诱导期发生培门冬酶相关肝功能异常的患者,在后续治疗中参照CTCAE分级标准进行管理。有研究表明,肥胖、糖尿病或代谢异常的患者使用时发生肝脏脂肪变性的风险更大^[31],因此应密切监测肝功能。

4 总 结

培门冬酶注射液是我国自主仿制的脂质体门冬酰胺酶,具有半衰期长、低免疫原性的特点。培门冬酶与L-Asp疗效接近,且不良反应可控。培门冬酶在成年人ALL治疗中广泛应用,指南认为在治疗初诊或复发难治成年人ALL中可以替代L-Asp。应用时需预防过敏、胰腺炎、出血及血栓形成等不良反应。目前临床上纳入成年复发难治ALL患者使用培门冬酶的研究较少,此类患者的标准挽救治疗仍未达成共识,仍应鼓励开展临床对照实验,以明确其应用潜力。

[参考文献]

- [1] Nunes JCF, Cristóvão RO, Freire MG, et al. Recent strategies and applications for L-asparaginase confinement [J]. *Molecules*, 2020, 25(24): 5827.
- [2] Salzer W, Seibel N, Smith M. Erwinia asparaginase in pediatric acute lymphoblastic leukemia[J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2012, 12(10): 1407-1414.
- [3] Pieters R, Hunger SP, Boos J, et al. L-asparaginase treatment in acute lymphoblastic leukemia: a focus on Erwinia asparaginase[J]. *Cancer*, 2011, 117(2): 238-249.
- [4] 王长爽. 培门冬酶与左旋门冬酰胺酶治疗儿童急性淋巴细胞白血病的疗效及安全性观察[J]. *中国药物与临床*, 2021, 21(23): 3871-3873.
- [5] Dinndorf PA, Gootenberg J, Cohen MH, et al. FDA drug

- approval summary: pegaspargase(omcaspar) for the first-line treatment of children with acute lymphoblastic leukemia (ALL) [J]. *Oncologist*, 2007, 12(8): 991-998.
- [6] 中华医学会血液学分会. 培门冬酶在成年人急性淋巴细胞白血病及结外NK/T细胞淋巴瘤中应用的中国专家共识(2022年版)[J]. *白血病·淋巴瘤*, 2023, 32(3): 129-137.
- [7] Guo J, Coker AR, Wood SP, et al. Structure and function of the thermostable L-asparaginase from *thermococcus kodakarensis*[J]. *Acta Crystallogr D Struct Biol*, 2017, 73(Pt 11): 889-895.
- [8] Avramis VI, Tiwari PN. Asparaginase (native ASNase or pegylated ASNase) in the treatment of acute lymphoblastic leukemia[J]. *Int J Nanomedicine*, 2006, 1(3): 241-254.
- [9] Brown PA, Shah B, Advani A, et al. Acute lymphoblastic leukemia, version 2. 2021, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2021, 19(9): 1079-1109.
- [10] 周容, 刘伟. 培门冬酶治疗淋巴系统肿瘤的安全性分析及处理措施[J]. *中国处方药*, 2021, 19(8): 90-91.
- [11] Heo YA, Syed YY, Keam SJ. Pegaspargase: a review in acute lymphoblastic leukaemia[J]. *Drugs*, 2019, 79(7): 767-777.
- [12] Vrooman LM, Blonquist TM, Stevenson KE, 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.
- [13] Douer D, Aldoss I, Lunning MA, et al. Pharmacokinetics-based integration of multiple doses of intravenous pegaspargase in a pediatric regimen for adults with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia [J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(9): 905-911.
- [14] Rytting ME, Jabbour EJ, Jorgensen JL, et al. Final results of a single institution experience with a pediatric-based regimen, the augmented Berlin-Frankfurt-Münster, in adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia, and comparison to the hyper-CVAD regimen[J]. *Am J Hematol*, 2016, 91(8): 819-823.
- [15] Stock W, Luger SM, Advani AS, et al. A pediatric regimen for older adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia: results of CALGB 10403[J]. *Blood*, 2019, 133(14): 1548-1559.
- [16] Pollock NI, Flamand Y, Zhu J, et al. Hyperglycemia during induction therapy for acute lymphoblastic leukemia is temporally linked to pegaspargase administration[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2022, 69(7): e29505.
- [17] Denton CC, Rawlins YA, Oberley MJ, et al. Predictors of hepatotoxicity and pancreatitis in children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia treated according to contemporary regimens[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2018, 65(3): 10.
- [18] Rousselot P, Coudé MM, Gokbuget N, et al. European Working Group on Adult ALL (EWALL) group. Dasatinib and low-intensity chemotherapy in elderly patients with Philadelphia chromosome-positive ALL[J]. *Blood*, 2016, 128

- (6):774—782.
- [19] Patel B, Kirkwood AA, Dey A, et al. Pegylated-asparaginase during induction therapy for adult acute lymphoblastic leukaemia: toxicity data from the UKALL14 trial [J]. *Leukemia*, 2017, 31(1):58—64.
- [20] Raff T, Gökbuget N, Lüschen S, et al. Molecular relapse in adult standard-risk ALL patients detected by prospective MRD monitoring during and after maintenance treatment: data from the GMALL 06/99 and 07/03 trials[J]. *Blood*, 2007, 109(3):910—915.
- [21] Qi SN, Yang Y, Zhang YJ, et al. Risk-based, response-adapted therapy for early-stage extranodal nasal-type NK/T-cell lymphoma in the modern chemotherapy era: A China Lymphoma Collaborative Group study[J]. *Am J Hematol*, 2020, 95(9):1047—1056.
- [22] Kurtzberg J, Asselin B, Bernstein M, et al. Polyethylene Glycol-conjugated L-asparaginase versus native L-asparaginase in combination with standard agents for children with acute lymphoblastic leukemia in second bone marrow relapse: a Children's Oncology Group Study (POG 8866) [J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2011, 33(8):610—616.
- [23] Ding H, Chang J, Liu LG, et al. High-dose methotrexate, etoposide, dexamethasone and pegaspargase (MEDA) combination chemotherapy is effective for advanced and relapsed/refractory extranodal natural killer/T cell lymphoma: a retrospective study[J]. *Int J Hematol*, 2015, 102(2):181—187.
- [24] Li JW, Li YJ, Zhong MZ, et al. Efficacy and tolerance of GELOXD/P-GEMOXD in newly diagnosed nasal-type extranodal NK/T-cell lymphoma: A multicenter retrospective study[J]. *Eur J Haematol*, 2018, 100(3):247—256.
- [25] Liang J, Shi P, Guo X, et al. A retrospective comparison of Escherichia coli and polyethylene glycol-conjugated asparaginase for the treatment of adolescents and adults with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia [J]. *Oncol Lett*, 2018, 15(1):75—82.
- [26] Place AE, Stevenson KE, Vrooman LM, et al. Intravenous pegylated asparaginase versus intramuscular native Escherichia coli L-asparaginase in newly diagnosed childhood acute lymphoblastic leukaemia (DFCI 05-001): a randomised, open-label phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(16):1677—1690.
- [27] Lee BJ, Doh J, Chan A, et al. Increased incidence of Pegaspargase-induced hypertriglyceridemia and associated pancreatitis observed in the Hispanic adult patient population [J]. *Leuk Lymphoma*, 2022, 63(12):2992—2995.
- [28] Raja RA, Schmiegelow K, Albertsen BK, et al. Asparaginase-associated pancreatitis in children with acute lymphoblastic leukaemia in the NOPHO ALL2008 protocol [J]. *Br J Haematol*, 2014, 165(1):126—133.
- [29] 李非, 曹锋. 中国急性胰腺炎诊治指南(2021)[J]. *中国实用外科杂志*, 2021, 41(7):739—746.
- [30] George C, Rahman M, Monagle P. Challenges and opportunities in the pharmacological treatment of acute venous thromboembolism in children [J]. *Paediatr Drugs*, 2020, 22(4):385—397.
- [31] Meunier L, Larrey D. Chemotherapy-associated steatohepatitis[J]. *Ann Hepatol*, 2020, 19(6):597—601.

(本文编辑:杜媛鲲)