临床研究 ·论 著·

布鲁顿氏酪氨酸激酶抑制剂治疗原发中枢神经系统淋巴瘤 16 例临床分析

戴紫港 周晓曦 张义成 黄亮
华中科技大学同济医学院附属同济医院血液内科,湖北武汉 430030

摘要 目的:分析应用布鲁顿氏酪氨酸激酶(BTK)抑制剂治疗原发中枢神经系统淋巴瘤(PCNSL)患者的临床特征,探讨影响疗效的因素及疗效不佳患者的后续治疗经验。方法:回顾性分析初诊应用 BTK 抑制剂(包括奥布替尼、泽布替尼)联合传统化疗诱导治疗的 PCNSL 患者的临床资料。结果:16 例 PCNSL 患者中,男性 13 例,女性 3 例,中位年龄 62.5 岁。病灶数目以多发为主,占 56%;病理分型以非生发中心 B 细胞(non-GCB)型为主,占 62%;双表达型占 38%;9 例患者有初诊脑脊液生化数据,脑脊液蛋白升高者占 78%;7 例患者有基因测序结果,MYD88 突变占 57%,CD79B 突变占 43%;16 例患者中 9 例(56%)接受奥布替尼联合传统化疗治疗,7 例(44%)接受泽布替尼联合传统化疗治疗;16 例患者的总体反应率(ORR)为 69%。5 例疗效不佳的患者中,4 例为多发病灶,4 例为双表达类型,3 例具有 MYD88 突变;2 例接受造血干细胞移植序贯嵌合抗原受体 T 细胞治疗(auto-HSCT + CAR-T),获得完全缓解。结论:BTK 抑制剂联合传统化疗治疗 PCNSL 患者的 ORR 为 69%,多发病灶、双表达、MYD88 突变可能是疗效差的因素。auto-HSCT + CAR-T 可能是 BTK 抑制剂联合传统化疗治疗 PCNSL 疗效不佳患者可行的后续治疗方案。

关键词 原发中枢神经系统淋巴瘤;布鲁顿氏酪氨酸激酶抑制剂;临床特征
中图分类号 R551.2 **文献标识码** A DOI 10.11768/nkjwzzzz20240204

Bruton's tyrosine kinase inhibitor for primary central nervous system lymphoma: a clinical analysis of 16 cases

DAI Zi-gang, ZHOU Xiao-xi, ZHANG Yi-cheng, HUANG Liang. Department of Hematology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Hubei Wuhan 430030, China
Corresponding author: HUANG Liang, E-mail: lhuang@tjh.tjmu.edu.cn

Abstract Objective: To analyze the clinical characteristics of patients with primary central nervous system lymphoma (PCNSL) treated with Bruton's tyrosine kinase (BTK) inhibitors and to explore the factors affecting the efficacy and the follow-up treatment experience of patients with poor efficacy. Methods: The clinical data of newly diagnosed PCNSL patients treated with BTK inhibitors (including orelabrutinib, zanubrutinib) combined with conventional chemotherapy were retrospectively analyzed. Results: Among the 16 patients with PCNSL, 13 were males and 3 were females, with a median age of 62.5 years. The lesions were mainly multiple, accounting for 56%. The main pathological type was non-germinal center B cell (62%), and double expression type (38%). The biochemical data of cerebrospinal fluid were found in 9 patients, and the protein level of cerebrospinal fluid was elevated in 78%. A total of 7 patients had gene sequencing results, including MYD88 mutation (57%) and CD79B mutation (43%). Among the 16 patients, 9 (56%) received orelabrutinib combined with conventional chemotherapy, and 7 (44%) received zanubrutinib combined with conventional chemotherapy. The overall response rate (ORR) of the 16 patients was 69%. Among the 5 patients with poor efficacy, 4 had multiple lesions, 4 had double expression type, and 3 had MYD88 mutation. Two patients underwent hematopoietic stem cell transplantation followed by chimeric antigen receptor T cell therapy (auto-HSCT + CAR-T) and achieved complete remission. Conclusion: The ORR of PCNSL patients treated with BTK inhibitor combined with conventional chemotherapy is 69%. Multiple lesions, double expression and MYD88 mutation may be the factors of poor efficacy. The auto-HSCT + CAR-T may be a feasible follow-up treatment for patients with poor response to PCNSL treated by BTK inhibitors combined with conventional chemotherapy.

Key words Primary central nervous system lymphoma; Bruton's tyrosine kinase inhibitors; Clinical features

通信作者:黄亮,E-mail:lhuang@tjh.tjmu.edu.cn,湖北省武汉市硚口区解放大道 1095 号

原发中枢神经系统淋巴瘤(primary central nervous system lymphoma,PCNSL)是高度侵袭性的淋巴结外非霍奇金淋巴瘤,90% 以上的 PCNSL 病理类型为弥漫大 B 细胞淋巴瘤(diffuse large B cell lymphoma,DLBCL),恶性程度高[1,2],通过病灶切除病理活检或立体定向活检得以确诊。PCNSL 的治疗通常是以大剂量甲氨蝶呤为基础联合利妥昔单抗、替莫唑胺、来那度胺、塞替派等药物的诱导治疗,继而以脑部放射治疗及造血干细胞移植为巩固治疗[3~6]。近年来,多项研究证明布鲁顿氏酪氨酸激酶(Bruton tyrosine kinase,BTK)抑制剂可改善 PCNSL 患者的疗效和预后[7,8],但仍有一部分患者疗效不佳、预后不良。本研究分析应用 BTK 抑制剂治疗 PCNSL 患者的临床特征并探讨影响疗效的因素及疗效不佳患者的后续治疗经验,旨在为临床诊疗提供新的思路。

资料与方法

1. 一般资料:收集 2020 年 12 月至 2023 年 8 月华中科技大学同济医学院附属同济医院血液内科收治的初诊应用 BTK 抑制剂联合传统化疗诱导治疗的 16 例 PCNSL 患者的临床资料。纳入标准:①所有患者通过手术病灶切除术或立体定位活检术获得组织,经病理确诊;②治疗前均完善全身增强 CT/MRI 或 PET-CT 检查,排除系统性淋巴瘤累及中枢的患者,均符合 2008 年 WHO 关于 PCNSL 的诊断标准;③在诱导缓解期间联用了 BTK 抑制剂(包括奥布替尼、泽布替尼);④在诱导治疗 4 周期后均应用增强 CT/MRI 或 PET-CT 进行疗效评价。

2. 疗效评价与随访:在诱导治疗 4 周期后评估患者诱导治疗疗效,根据国际原发中枢神经系统淋巴瘤合作组(International Primary CNS Lymphoma Collaborative Group,IPCG)标准[9]进行评价,包括完全缓解(complete remission,CR;增强 MRI 示病灶完全消失或病灶直径 < 5 mm)、部分缓解(partial remission,PR;增强 MRI 示病灶较治疗前缩小 ≥ 50%)、疾病稳定(stable disease,SD;增强 MRI 示病灶较治疗前缩小 < 50% 或增加 < 25%)、病情进展(progressive disease,PD;增强 MRI 示病灶较治疗前增加≥25% 或出现新病灶);总体反应率(overall response rate,ORR) = (PR + CR) 例数/总例数 × 100%。患者诱导治疗的具体方案见表 1。随访截止日期为 2023 年 12 月,所有病例通过查阅门诊、住院病历或电话随访的形式进行。

表 1 16 例患者的初始诱导治疗

病例	性别	年龄(岁)	诱导治疗方案	疗效
1	男	65	RCHOP + O/R + MTX + O	PD
2	男	55	R + MTX + O	SD
3	女	72	R + MTX + O	PD
4	男	68	RCHOP + O/R + MTX + O	CR
5	男	71	R + O + L	CR
6	男	48	R + MTX + O	PR
7	男	52	R + MTX + T + O	CR
8	男	72	MTX + O	PD
9	男	50	R + MTX/R + T + Ara-C + O	PR
10	男	73	R + MTX + Z	PR
11	女	52	R + MTX + TMZ + Z	PR
12	男	60	R + MTX + Z	CR
13	男	71	R + Z	PR
14	女	44	R + MTX + Z	PR
15	男	64	R + MTX + TMZ + Z	PR
16	男	61	RCHOP + MTX + Z	SD

注:RCHOP:利妥昔单抗 + 环磷酰胺 + 长春新碱 + 表柔比星 + 地塞米松;Ara-C:阿糖胞苷;MTX:甲氨蝶呤;TMZ:替莫唑胺;R:利妥昔单抗;L:来那度胺;T:塞替派;O:奥布替尼;Z:泽布替尼

结 果

1. 临床特征:16 例 PCNSL 患者中,男性 13 例(81%),女性 3 例(19%),中位年龄 62.5 岁,<60 岁7 例(44%)。单发病灶(初次治疗前增强 CT/MRI 示病灶数为 1)患者 7 例(44%),病理分型生发中心 B 细胞(germinal center B cell,GCB)6 例(38%),双表达型(免疫组化 MYC 表达≥40% 且 BCL2 表达≥50%)6 例(38%),9 例患者有初诊脑脊液生化数据,脑脊液蛋白升高者 7 例(78%);7 例患者有基因测序结果,MYD88 突变者 4 例(57%),CD79B 突变者 3 例(43%);16 例患者均接受 BTK 抑制剂联合传统化疗的诱导治疗,接受奥布替尼治疗 9 例(56%),接受泽布替尼联合治疗 7 例(44%),见表 2。

2. 诱导治疗疗效:BTK 抑制剂联合传统化疗治疗 PCNSL 患者的 ORR 为 69%,见表 2。

3. 疗效不佳患者的后续治疗:16 例患者中,5 例患者在接受 BTK 抑制剂联合传统化疗的诱导治疗后疗效不佳,PD 3 例,SD 2 例。5 例患者中多发病灶 4 例,病理类型为 non-GCB 型 4 例,免疫组化双表达 4 例;3 例患者初诊进行了腰椎穿刺脑脊液蛋白

表 2 16 例患者的临床特征与诱导治疗疗效

临床特征	例	占比（%）	有效例数	ORR（%）
性别				
男	13	81	9	69
女	3	19	2	67
年龄				
<60 岁	7	44	6	86
≥60 岁	9	56	5	56
病灶数				
单发	7	44	7	100
多发	9	56	4	44
脑脊液蛋白				
升高	7	78	5	71
正常	2	22	1	50
病理类型				
GCB	6	38	5	83
non-GCB	10	62	6	60
双表达				
是	6	38	2	33
否	10	62	9	90
MYD88 突变				
是	4	57	1	25
否	3	43	3	100
CD79B 突变				
是	3	43	1	33
否	4	57	3	75
BTK 抑制剂				
奥布替尼	9	56	5	56
泽布替尼	7	44	6	86

检测和基因二代测序，其中脑脊液蛋白升高患者 2 例，伴 MYD88 突变 3 例，伴 CD79B 突变 2 例；患者 1 在奥布替尼联合 RCHOP/R-MTX 各 2 个周期治疗后，疗效评估为 PD，在化疗间歇期采集了自体干细胞和自体 T 细胞，随后进行了 auto-HSCT + CAR-T 治疗，最终获得持续 CR，截止随访期已 5 个月；患者 2 在诱导治疗期采用了奥布替尼联合 R + MTX 的方案，6 个周期后疗效评估为 SD，患者拒绝行自体造血干细胞移植及嵌合抗原受体 T 细胞（chimeric antigen receptor T cell，CAR-T）治疗，以脑部放疗及口服替莫唑胺和来那度胺维持治疗，确诊 8 个月后 PD，随后失访；患者 3、8 因为年龄较大诱导治疗 PD 后仍采取靶向治疗 + 化疗，分别在确诊 6 个月时因化疗后严重肺部感染及确诊后 5 个月时因疾病进展引发脑疝而死亡；患者 16 在泽布替尼联合 RCHOP + MTX 治疗后 SD，随后家属要求进一步治疗，即接受了auto-HSCT + CAR-T 治疗，最终获得持续 CR，截止随访期已 25 个月。见表 1、表 3。

讨 论

PCNSL 是累及大脑、脊髓、软脑膜、眼而无全身受累的淋巴结外非霍奇金淋巴瘤，病理机制尚不明确，可能与 BCR 信号通路、Toll 样受体信号通路基因突变导致 NF-κB 通路的激活有关[10]，MYD88、CD79B 为其高频突变[11]。PCNSL 的治疗通常分诱导和巩固 2 个阶段进行，诱导阶段主要是基于甲氨蝶呤的标准治疗，甲氨蝶呤的给药剂量常根据患者自身状况和不同治疗组的经验有所不同；巩固治疗暂无明确的标准方案，可以是化疗、靶向治疗、全脑放射治疗、自体造血干细胞移植等。

BTK 是连接 BCR 信号和 NF-κB 通路的重要分子，BTK 抑制剂作为一种选择性的、不可逆的小分子药物，阻断 BCR 信号以达到治疗肿瘤的目的[12]。文献报道在复发难治性 PCNSL 患者中，应用 BTK 抑制剂单药或者联合用药均有良好的效果[13]，我们在临床中发现 BTK 抑制剂联合传统化疗后仍有一部分患者难治或复发，本研究 16 例 PCNSL 患者在确诊后均接受了 BTK 抑制剂联合传统化疗的治疗方案，其中 5 例疗效不佳。这 5 例患者多存在多发病灶、双表达、MYD88 突变等临床特征，诱导治疗疗效不佳可能与这些临床特征有关。多发病灶疗效劣于单发病灶，可能是由于多发病灶患者临床影像学特征多为大病灶加上弥漫分布的小病灶，常利用立体定向活检来确诊，肿瘤侵袭性强且负荷较大；而单发病灶患者多以病损切除术将肿瘤切除，在行化疗前肿瘤负荷已较小。在系统性弥漫大 B 细胞淋巴瘤中，MYC、BCL2 双表达患者在接受 RCHOP 一线治疗后疗效较差，在 PCNSL 中也表现出更高的进展复发的风险[14,15]，本研究中诱导治疗后疗效不佳的 5 例中有 4 例免疫组化为双表达型，提示双表达型 PCNSL 在 BTK 联合传统化疗诱导治疗后疗效仍较差。MYD88 突变主要发生在 L265P 位点，在系统性淋巴瘤中伴 MYD88L265P 突变的患者预后较差[16]，国外的研究表明 L265P 是一种激活性突变，通过激活 Toll 样受体信号导致 NF-κB 通路的活化，从而导致了肿瘤的发生、生长[17,18]。BTK 抑制剂主要阻断 BCR 信号引起的 NF-κB 通路的活化[12]，对 MYD88 所在的 Toll 样信号影响较小，这可能是本研究中观察到 MYD88 突变患者在接受 BTK 抑制剂联合治疗后疗效依然较差的原因。

本文中观察的5例诱导治疗疗效不佳的患者

表 3 5 例诱导治疗疗效不佳患者的临床特征及后续治疗结局

病例	多发病灶	脑脊液蛋白	病理类型	双表达	MYD88 突变	CD79B 突变	后续治疗方案	结 局
1	是	升高	non-GCB	否	是	否	auto-HSCT + CAR-T	后续治疗后持续 CR,已 5 个月
2	是	正常	non-GCB	是	是	是	放疗 + TMZ + L	确诊 8 个月后进展,失访
3	是	升高	non-GCB	是	是	是	R + MTX + O	确诊 6 个月后因化疗后肺部感染死亡
8	是	-	GCB	是	-	-	MTX + O	确诊 5 个月后因脑疝死亡
16	否	-	non-GCB	是	-	-	auto-HSCT + CAR-T	后续治疗后持续 CR,已 25 个月

注:auto-HSCT + CAR-T:自体造血干细胞移植序贯嵌合抗原受体 T 细胞治疗;MTX:甲氨蝶呤;TMZ:替莫唑胺;R:利妥昔单抗;L:来那度胺;O:奥布替尼;-:未查

中,患者 3 和患者 8 因年龄较大,家属未考虑进行 auto-HSCT 和 CAR-T 治疗,仍采用靶向治疗和化疗,最终均在确诊 6 个月内死亡;而患者 2 在诱导治疗后疾病稳定,以放疗 + 靶向治疗巩固,然而在确诊 8 个月后即短期复发。可见 BTK 抑制剂联合传统治疗后疗效不佳的患者肿瘤恶性程度极高,进展极快。对疗效不佳的 PCNSL,CAR-T 治疗可作为一种新的策略,目前已有多项研究证实了 CAR-T 治疗在复发难治性 PCNSL 中的优越疗效[19~21]。本院针对复发难治的非霍奇金淋巴瘤提出了 auto-HSCT 序贯 CD19/CD22 CAR-T 疗法,在临床试验中显示了优越的疗效,总缓解率达到 90.5%[22]。本研究中疗效不佳的 5 例 PCNSL 患者中,患者 1 及患者 16 在诱导治疗疗效不佳后,随即进行了自体造血干细胞采集及自体 T 细胞采集,进行了 auto-HSCT + CAR-T 疗法,在随访期内,获得持续 CR,显示了 auto-HSCT + CAR-T 疗法相较于化疗、放疗、靶向治疗等传统治疗的优越性。对于具有多发病灶,双表达、MYD88 突变等临床特征的患者,在临床工作中应考虑到其高进展、高复发风险,在接受 BTK 抑制剂联合化疗的同时,在合适的条件下,应推荐进行造血干细胞的采集与 T 细胞的准备,提前为可能到来的疾病进展或复发做准备。

本研究存在以下一些不足,作为一项单中心、单臂的回顾性研究,不可避免地存在选择偏倚;另外本研究的病例数较少,随访时间较短,只能进行描述性分析,未能进行临床特征与疗效的相关性分析,因此需要前瞻性研究、更多的病例和更长的随访时间来验证影响疗效和预后的因素。

参 考 文 献

1 Correia CE, Schaff LR, Grommes C. Central nervous system lymphoma: approach to diagnosis and treatment[J]. Cancer J, 2020, 26(3): 241-252.

2 Deckert M, Engert A, Brück W, et al. Modern concepts in the biology, diagnosis, differential diagnosis and treatment of primary central nervous system lymphoma[J]. Leukemia, 2011, 25(12): 1797-1807.

3 Bromberg JEC, Issa S, Bakunina K, et al. Rituximab in patients with primary CNS lymphoma (HOVON 105/ALLG NHL 24): a randomised, open-label, phase 3 intergroup study[J]. Lancet Oncol, 2019, 20(2): 216-228.

4 Abrey LE, Yahalom J, DeAngelis LM. Treatment for primary CNS lymphoma: the next step[J]. J Clin Oncol, 2000, 18(17): 3144-3150.

5 Soussain C, Choquet S, Fourme E, et al. Intensive chemotherapy with thiotepa, busulfan and cyclophosphamide and hematopoietic stem cell rescue in relapsed or refractory primary central nervous system lymphoma and intraocular lymphoma: a retrospective study of 79 cases [J]. Haematologica, 2012, 97(11): 1751-1756.

6 Grommes C, Nayak L, Tun HW, et al. Introduction of novel agents in the treatment of primary CNS lymphoma[J]. Neuro Oncol, 2019, 21(3): 306-313.

7 Soussain C, Malaise D, Choquet S, et al. Long-lasting CRs after ibrutinib monotherapy for relapse or refractory primary CNS lymphoma (PCNSL) and primary vitreoretinal lymphoma (PVRL): Long-term results of the iLOC study by the Lymphoma Study Association (LYSA) and the French Oculo-Cerebral Lymphoma (LOC) Network (clinical trial number: NCT02542514)[J]. Eur J Cancer, 2023, 189: 112909.

8 Soussain C, Choquet S, Blonski M, et al. Ibrutinib monotherapy for relapse or refractory primary CNS lymphoma and primary vitreoretinal lymphoma: Final analysis of the phase II 'proof-of-concept' iLOC study by the Lymphoma study association (LYSA) and the French oculo-cerebral lymphoma (LOC) network[J]. Eur J Cancer, 2019, 117: 121-130.

9 Abrey LE, Batchelor TT, Ferreri AJ, et al. Report of an international workshop to standardize baseline evaluation and response criteria for primary CNS lymphoma[J]. J Clin Oncol, 2005, 23(22): 5034-5043.

10 Ferreri AJM, Calimeri T, Cwynarski K, et al. Primary central nervous system lymphoma[J]. Nat Rev Dis Primers, 2023, 9(1): 29.

11 Grommes C, Pastore A, Palaskas N, et al. Ibrutinib unmasks critical role of bruton tyrosine kinase in primary CNS lymphoma[J]. Cancer Discov, 2017, 7(9): 1018-1029.

12 Dunleavy K, Erdmann T, Lenz G. Targeting the B-cell receptor pathway in diffuse large B-cell lymphoma[J]. Cancer Treat Rev, 2018, 65: 41-46.

13 Nepal G, Khurana M, Bucheli DH, et al. Ibrutinib in refractory or re-

lapsing primary central nervous system lymphoma: a systematic review[J]. Neurol Int,2022,14(1):99-108.

14 Riedell PA,Smith SM. Double hit and double expressors in lymphoma: definition and treatment[J]. Cancer, 2018, 124(24): 4622-4632.

15 Oki Y,Noorani M,Lin P,et al. Double hit lymphoma: the MD anderson cancer center clinical experience[J]. Br J Haematol,2014,166(6):891-901.

16 张炜,沈克锋,张美兰,等. 中国人群中弥漫性大 B 细胞淋巴瘤基于基因变异的分型及其预后意义[J]. 内科急危重症杂志,2022,28(3):186-190.

17 Reimann M,Schrezenmeier J,Richter-Pechanska P,et al. Adaptive T-cell immunity controls senescence-prone MyD88- or CARD11-mutant B-cell lymphomas[J]. Blood,2021,137(20):2785-2799.

18 Ngo VN,Young RM,Schmitz R,et al. Oncogenically active MYD88 mutations in human lymphoma[J]. Nature,2011,470(7332):115-119.

19 Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, et al. Axicabtagene ciloleucel CAR T-cell therapy in refractory large B-Cell lymphoma[J]. N Engl J Med,2017,377(26):2531-2544.

20 Abramson JS,Palomba ML,Gordon LI,et al. Lisocabtagene maraleucel for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphomas (TRANSCEND NHL 001): a multicentre seamless design study[J]. Lancet,2020,396(10254):839-852.

21 Frigault MJ,Dietrich J,Gallagher K,et al. Safety and efficacy of tisagenlecleucel in primary CNS lymphoma: a phase 1/2 clinical trial[J]. Blood,2022,139(15):2306-2315.

22 Cao Y,Xiao Y,Wang N,et al. CD19/CD22 chimeric antigen receptor T cell cocktail therapy following autologous transplantation in patients with relapsed/refractory aggressive B cell lymphomas[J]. Transplant Cell Ther,2021,27(11):910. e1-e11.

(2024-01-19 收稿 2024-03-01 修回)

(上接第 108 页)

49 Marangon M, Vianelli N, Palandri F, et al. Rituximab in immune thrombocytopenia: gender, age, and response as predictors of long-term response[J]. Eur J Haematol,2017,98(4):371-377.

50 Serris A, Amoura Z, Canouï-poitrine F, et al. Efficacy and safety of rituximab for systemic lupus erythematosus-associated immune cytopenias: A multicenter retrospective cohort study of 71 adults[J]. Am J Hematol,2018,93(3):424-429.

51 Červinek L,Černá O,Čaniga M,et al. Efficacy of rituximab in primary immune thrombocytopenia: an analysis of adult pretreated patients from everyday hematological practice[J]. Int J Hematol,2012,96(5):594-599.

52 Provan D,Arnold DM,Bussel JB,et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia[J]. Blood Adv,2019,3(22):3780-3817.

53 Marinho A, Delgado alves J, Fortuna J, et al. Biological therapy in systemic lupus erythematosus, antiphospholipid syndrome, and Sjögren's syndrome: evidence-and practice-based guidance[J]. Front Immunol,2023,14:1117699.

54 Bussel JB,Arnold DM,Boxer MA,et al. Long-term fostamatinib treatment of adults with immune thrombocytopenia during the phase 3 clinical trial program[J]. Am J Hematol,2019,94(5):546-553.

55 Bussel J,Arnold DM,Grossbard E,et al. Fostamatinib for the treatment of adult persistent and chronic immune thrombocytopenia: Results of two phase 3, randomized, placebo-controlled trials[J]. Am J Hematol,2018,93(7):921-930.

56 Robak T,Kazmierczak M,JarquE I,et al. Phase 2 multiple-dose study of an FcRn inhibitor rozanolixizumab in patients with primary immune thrombocytopenia[J]. Blood Adv,2020,4(17):4136-4146.

57 Newland AC,Sanchez-gonzalez B,Rejto L,et al. Phase 2 study of efgartigimod, a novel FcRn antagonist, in adult patients with primary immune thrombocytopenia[J]. Am J Hematol,2020,95(2):178-187.

58 Lasica M,Tam CS. Bruton Tyrosine kinase inhibitors in chronic lymphocytic leukemia: beyond ibrutinib[J]. Hematol Oncol Clin North Am,2021,35(4):761-773.

59 Kuter DJ,Efraim M,Mayer J,et al. Rilzabrutinib an oral BTK inhibitor in immune thrombocytopenia[J]. N Engl J Med, 2022, 386(15):1421-1431.

60 Broome CM,Roth A,Kuter DJ,et al. Safety and efficacy of classical complement pathway inhibition with sutimlimab in chronic immune thrombocytopenia[J]. Blood Adv,2023,7(6):987-996.

61 Arnal C,Piette JC,Leone J,et al. Treatment of severe immune thrombocytopenia associated with systemic lupus erythematosus: 59 cases[J]. J Rheumatol,2002,29(1):75-83.

62 Khellaf M, Chabrol A, Mahevas M, et al. Hydroxychloroquine is a good second-line treatment for adults with immune thrombocytopenia and positive antinuclear antibodies[J]. Am J Hematol, 2014, 89(2):194-198.

(2024-02-13 收稿)