

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.09.020

综 述

布鲁顿酪氨酸激酶抑制剂在 B 细胞恶性肿瘤中的治疗进展

曾梅梅综述 熊杰,张燕审校



基金项目: 国家自然科学基金资助项目(82260044)

作者单位: 550004 贵阳,贵州医科大学临床医学院(曾梅梅); 550001 贵阳,贵州医科大学附属医院血液内科(熊杰、张燕)

通信作者: 张燕, E-mail: zhangyan20010802@ sina.com

【摘 要】 布鲁顿酪氨酸激酶抑制剂(BTKi)已经成为 B 细胞恶性肿瘤的核心靶向药物,可显著改善患者预后,但获得性耐药仍是临床面临的严峻挑战。第一代不可逆 BTKi 伊布替尼疗效确切,但脱靶毒性与 C481S 突变耐药限制其应用;第二代高选择性 BTKi(泽布替尼、奥布替尼、阿卡替尼)疗效与安全性更优,已替代第一代药物成为多种 B 细胞恶性肿瘤的一线标准治疗药物,然而耐药问题仍未解决;第三代非共价 BTKi(吡托布替尼)可克服 C481S 耐药, BTK 蛋白降解剂为多重耐药提供新策略。文章对 BTKi 的分类、临床治疗进展及耐药机制进行综述,为临床治疗提供参考。

【关键词】 布鲁顿酪氨酸激酶抑制剂; B 细胞恶性肿瘤; 靶向治疗; 耐药

【中图分类号】 R733.4; R979.1

【文献标识码】 A

BTK inhibitors in the treatment of B-cell malignancies: recent advances Zeng Meimei*, Xiong Jie, Zhang Yan.

* Clinical Medical College, Guizhou Medical University, Guizhou, Guiyang 550004, China

Funding program: National Natural Science Foundation of China (82260044)

Corresponding author: Zhang Yan, E-mail: zhangyan20010802@ sina.com

【Abstract】 Bruton's tyrosine kinase inhibitors (BTKis) have become core targeted agents for B-cell malignancies and have markedly improved patient prognosis. However, acquired resistance remains a formidable clinical challenge. The first-generation irreversible BTKi ibrutinib has demonstrated proven efficacy, but its off-target toxicities and resistance conferred by the C481S mutation limit its clinical application. As second-generation highly selective BTKis, zanubrutinib, orelabrutinib, and acalabrutinib exhibit superior efficacy and safety, and have replaced first-generation agents as the first-line standard of care for various B-cell malignancies; nevertheless, drug resistance remains unresolved. The third-generation non-covalent BTKi pirtobrutinib can overcome C481S-mediated resistance, and BTK protein degraders provide a novel strategy for managing multiple resistance mechanisms. This article reviews the classification, clinical treatment advances, and resistance mechanisms of BTKis, aiming to provide a reference for clinical practice.

【Key words】 Bruton's tyrosine kinase inhibitors; B-cell malignancies; Targeted therapy; Drug resistance

B 细胞恶性肿瘤是一组高度异质性的血液系统肿瘤,涵盖慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、华氏巨球蛋白血症等多种亚型。该病传统治疗以免疫化疗为主,但存在复发率高、难治患者预后差、化疗毒性显著等弊端,严重影响患者生存质量。研究证实, B 细胞受体信号通路的持续异常活化,是介导 B 细胞肿瘤恶性增殖、疾病进展的关键驱动因素,而布鲁顿酪氨酸激酶作为该通路的核心调控分子,为肿瘤靶向干预提供了重要靶点^[1]。自 2013 年首个布鲁顿酪氨酸激酶抑制剂(Bruton tyrosine kinase inhibitor, BTKi)伊布替尼获批,该病治疗正式迈入精准靶向的无化疗新时代。经过不断研发,目前第三代 BTKi 明显改善了患者临床预后。但脱靶毒性、获得性耐药、特殊亚型治疗受限等问题仍未彻底解决^[2]。文章系统综述三代 BTKi 的作用机制、药物特点、临床应用进展及耐药应对策略。

1 BTKi 的作用机制与分类

BTK 属于 Tec 家族非受体酪氨酸激酶,主要表达于 B 淋巴

细胞、髓系细胞及血小板,是 B 细胞受体(B cell receptor, BCR)信号通路的核心分子^[1]。其分子结构包含 PH、TH、SH3、SH2 及 C 端激酶结构域,其中 PH 结构域介导 BTK 向细胞膜募集。BCR 活化后, BTK 经 Y551 位点磷酸化激活,进而活化磷脂酶 Cγ2(phospholipase Cγ2, PLCγ2)、核因子-κB(nuclear factor-κB, NF-κB)及激活丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)通路,调控 B 细胞的增殖、分化与存活^[3]。在 B 细胞恶性肿瘤中, BCR 通路因抗原非依赖性自激活或肿瘤微环境触发性激活而呈持续异常活化状态, BTK 因此成为关键治疗靶点。 BTKi 通过与 BTK 激酶结构域结合,抑制其催化活性、阻断下游信号传导,进而抑制肿瘤细胞增殖并诱导凋亡^[2]。 BTKi 的研发起源于对 BCR 信号传导机制的深入理解,和对 BCR 信号通路关键节点的精准干预。首个进入临床的共价不可逆 BTKi 伊布替尼通过靶向 BTK 激酶域特有的 Cys481 残基形成共价键,从而实现高选择性抑制^[4]。根据作用机制与结合方式,

BTKi 可分为共价不可逆抑制剂、非共价可逆抑制剂及蛋白降解剂三代。

1.1 第一代不可逆 BTKi 以伊布替尼为代表,通过与 BTK C481 位点共价结合发挥抑制作用。其临床获益明确,开创了 B 细胞恶性肿瘤的无化疗靶向治疗时代,获批用于复发/难治慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤 (relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia/ small lymphocytic lymphoma, R/R CLL/SLL)、套细胞淋巴瘤 (mantle cell lymphoma, MCL)、华氏巨球蛋白血症 (Waldenström macroglobulinemia, WM) 等 B 细胞肿瘤。但该药靶点选择性有限,脱靶效应突出,导致心房颤动、出血、高血压等不良反应发生率较高;此外, C481S 突变易致获得性耐药^[5]。

1.2 第二代高选择性不可逆 BTKi 包括泽布替尼、奥布替尼、阿卡替尼,通过结构优化提升靶点选择性,对 EGFR、ITK 等脱靶激酶的抑制作用明显减弱,显著降低脱靶效应。该类药物凭借更优的安全性,在 CLL/SLL、MCL、WM 等 B 细胞肿瘤中被列为优先推荐方案,适应证亦拓展至边缘区淋巴瘤 (marginal zone lymphoma, MZL) 等亚型^[2]。但长期用药过程中 BTK C481、PLC γ 2 等耐药突变会逐步产生,限制药物远期疗效^[6]。泽布替尼为我国自主研发的新一代 BTKi,能够实现对 BTK 的高度选择性抑制,且通过药代动力学研究发现,外周血及淋巴结 BTK 占位率接近 100%,具备更持久、更完全的抑制效果^[7]。Ⅲ期 ALPINE 研究直接对比泽布替尼与伊布替尼治疗 CLL/SLL,结果显示泽布替尼组无进展生存期 (progression-free survival, PFS) 与总缓解率 (overall response rate, ORR) 均优于伊布替尼,且心脏不良事件发生率更低^[8]。奥布替尼对 BTK 具有高度选择性,脱靶抑制低于伊布替尼;其分子结构赋予优异的中枢神经系统渗透性,脑脊液浓度和血脑屏障渗透率显著优于伊布替尼,为中枢神经系统淋巴瘤 (central nervous system lymphoma, CNSL) 治疗提供了全新选择,同时也是国内唯一获批 MZL 适应证的 BTKi,填补了该亚型靶向治疗的空白^[9-11]。阿卡替尼在 CLL/SLL 中对比伊布替尼的非劣效性研究已获阳性结果,并显示出更好的心血管安全性^[12]。

1.3 第三代非共价 BTKi 与新型治疗策略 吡托布替尼是首个获批的非共价可逆 BTKi,其结合不依赖 C481 位点共价键,而是通过氢键和疏水作用可逆性结合 BTK,因此可克服 C481S 突变耐药,对既往共价 BTKi 治疗失败的患者仍具疗效^[2]。但需关注 T474I、L528W 等门控位点导致的耐药^[6]。为进一步应对 BTK 依赖与非依赖双重耐药,蛋白降解靶向嵌合体 (proteolysis-targeting chimera, PROTAC) 技术被引入该领域;BTK 降解剂利用 PROTAC 分子同时结合 BTK 蛋白与 E3 泛素连接酶,诱导 BTK 蛋白泛素化标记并经蛋白酶体降解,可同时清除野生型与突变型 BTK 蛋白,从蛋白水平彻底阻断 BTK 信号,为多重耐药提供全新治疗方案^[13]。目前已有多种 BTK-PROTAC 分子进入临床研究阶段 (如 NX-2127、BGB-16673 等),早期数据显示其对共价和非共价 BTKi 经治患者均展现良好疗效,在 R/R CLL/SLL、MCL、WM 及部分侵袭性 B 细胞淋巴瘤中显现治疗潜力^[13-14]。

2 BTKi 在 B 细胞恶性肿瘤中的临床应用

2.1 慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤 BTKi 彻底革

新 CLL/SLL 治疗模式,实现从传统免疫化疗向持续口服靶向治疗的跨越。美国国家综合癌症网络指南和中国临床肿瘤学会指南均推荐第二代 BTKi 为初治和 R/R CLL/SLL 的优选方案^[15-16]。Ⅲ期 SEQUOIA 研究显示,泽布替尼单药一线治疗截至统计节点中位 PFS 尚未达到,24 个月 PFS 率 85%,显著优于苯达莫司汀联合利妥昔单抗 (BR) 组的 69.5% ($HR=0.42$),高危亚组获益一致^[17]。ALPINE 研究进一步揭示,泽布替尼在中国 R/R CLL 患者中 ORR (80.9% vs 72.1%) 与 PFS ($HR=0.34$) 均优于伊布替尼,且心脏不良事件发生率更低^[8,18]。然而,ALPINE 等研究均为与伊布替尼对比,缺乏二代 BTKi 间直接头对头证据,临床选择依赖间接比较,证据等级有限。中国多中心真实世界长期随访研究证实,泽布替尼单药在 CLL/SLL 中持续高效且耐受性良好,36 个月 PFS 率达 77.7%,其中初治患者为 84.3%,复发/难治患者为 64.8%;在可评估疗效的患者中,整体 ORR 为 86.0%^[19]。奥布替尼单药治疗 R/R CLL/SLL 的关键Ⅱ期研究显示 ORR 达 93.9%,随访截止时中位 PFS 未达到,且安全性良好^[20]。相较于传统免疫化疗,BTKi 单药可显著延长老年、伴 del17p/TP53 突变、IGHV 未突变高危 CLL 患者的 PFS,口服给药还能避免化疗引发的骨髓抑制与感染。但 BTKi 需长期持续服用,不仅加重经济负担,易出现心血管、出血等累积毒性,也很难达到 CR 与 MRD 阴性深度缓解^[21]。固定周期 BTKi 联合维奈克拉可解决上述缺陷,Ⅲ期 GLOW 研究证实,该方案能明显延长老年/不适合强化免疫化疗 CLL 患者 PFS,提升骨髓 MRD 阴性比例,为 CLL 有限期治疗提供新方案^[21]。但该方案研究随访时间尚短,停药后长期无治疗缓解的持久性、克隆演变对后续治疗选择的影响仍需更长观察。

2.2 套细胞淋巴瘤 MCL 兼具惰性淋巴瘤的不可治愈性与侵袭性淋巴瘤的快速进展特征,BTKi 已成为初治及 R/R MCL 的核心治疗药物。在 MCL 治疗中,伊布替尼虽整体疗效确切,但脱靶效应导致临床应用存在一定安全局限^[12]。相较而言,泽布替尼凭借更高的 BTK 靶点选择性,有效降低脱靶相关不良反应,在 R/R MCL 中展现出更优的疗效与安全性平衡^[7]。国内多中心真实世界研究显示,初治 MCL 中一线 BTKi 联合方案 (联合利妥昔单抗或化疗) 已广泛应用于临床,其生存获益优于传统免疫化疗方案^[22]。Ⅲ期 SHINE 研究进一步证实,伊布替尼联合苯达莫司汀和利妥昔单抗 (IBR 方案) 一线治疗老年初治 MCL 可显著延长患者 PFS,其中伊布替尼联合 BR 方案中位 PFS 达 80.6 个月,显著优于单纯 BR 方案的 52.9 个月 ($HR=0.75, P=0.01$),有效降低患者疾病进展或死亡风险,奠定了 BTKi 联合化疗方案在初治 MCL 中的一线标准治疗地位^[23]。该方案通过 BTKi 持续抑制 BCR 信号与化疗快速减瘤的作用互补,可实现深度且持久的疾病控制。在 R/R MCL 中,泽布替尼联合新型 BCL-2 抑制剂索托克拉的 I / Ib 期研究显示,该联合方案治疗 R/R B 细胞淋巴瘤缓解率高、深度缓解比例可观,且整体安全性可控^[24];Ⅲ期 SYMPATICO 研究则显示,伊布替尼联合维奈克拉可显著改善 R/R MCL 患者的 PFS,联合组中位 PFS 为 31.9 个月,显著优于伊布替尼单药组的 22.1 个月 ($HR=0.65, P=0.005 2$),支持 BTKi 联合 BCL-2 抑制剂作为 R/R MCL 的优选治疗策略^[25]。该研究中期分析仅观察到明确 PFS 获

益,2 组总生存期差异尚未达到统计学意义;亚组分析提示,即便 TP53 突变高危 MCL 人群,BTKi 联合方案同样展现出优于 BTKi 单药的获益趋势^[25]。

2.3 华氏巨球蛋白血症 WM 患者髓样分化因子 88 的 L265P 突变率超过 90%,该突变通过激活 BTK 下游通路驱动肿瘤增殖,BTKi 作用关键^[1]。ASPEN 研究长期随访显示,髓样分化因子 88 突变 WM 人群中泽布替尼组部分缓解率为 36.3%,优于伊布替尼组 25.3%,患者达到深度缓解的中位时间更短;且心房颤动、高血压、腹泻、出血等事件发生率全程低于伊布替尼,确立了泽布替尼在 WM 一线治疗中的治疗地位^[26]。国内真实世界研究进一步表明,初治 WM 患者一线单用泽布替尼的 ORR 高达 93%,且既往使用伊布替尼疗效不佳和耐药患者换用泽布替尼后 ORR 可达 100%,为共价 BTKi 暴露后患者提供了可靠的后续选择^[27]。泽布替尼联合伊沙佐米+地塞米松全口服方案一线治疗初诊 WM,ORR 达 100%,CXCR4 突变患者同样有效,提示联合蛋白酶体抑制剂可克服 CXCR4 突变带来的不良预后影响^[28]。对于伴有高黏滞血症或有症状冷球蛋白血症的 WM 患者,可血浆置换后序贯 BTKi 靶向治疗,也可二者联合使用;血浆置换能快速清除外周血单克隆 IgM、紧急缓解脏器缺血与冷球蛋白相关损伤,BTKi 可持续抑制肿瘤克隆、减少异常 IgM 持续生成,实现急症快速控制症状与长期疾病稳定管理的双重目标^[29]。但 CXCR4 突变缓解深度评判仍缺乏统一标准,BTKi 耐药后换用同类药物的效果不佳,应积极评估非共价 BTKi、BCL2 抑制剂等联合策略,而非单纯依赖序贯同机制药物。

2.4 弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 弥漫性大 B 细胞淋巴瘤(diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL)具有高度异质性,活化 B 细胞样亚型依赖 BCR/NF- κ B 通路,是 BTKi 的主要获益人群^[30]。传统 RCHOP 化疗可快速减瘤,但存在骨髓抑制、脏器毒性、耐药复发及无法清除微小残留病灶等缺陷;而 BTKi 单药口服便捷、靶向精准、安全性佳,却因抗肿瘤活性有限、缓解深度不足,难以根治疾病,临床应用受限,因此 BTKi 联合治疗成为突破 DLBCL 治疗的核心方向。新一代高选择性奥布替尼脱靶毒性更低,为安全联合治疗提供可靠保障;针对 MCD 样亚型同时存在髓样分化因子 88 和 CD79B 共突变,对 BTKi 高度敏感,R-CHOP 联合奥布替尼治疗该亚型的 CR 率高达 91.3%,显著优于历史对照^[31]。在 R/R DLBCL 中,奥布替尼联合来那度胺和信迪利单抗的无化疗三联方案经 II 期研究证实,ORR 达 58.8%、CR 率 38.2%、1 年 PFS 率 41.9%,为无法耐受化疗、缺乏移植条件的难治性 DLBCL 人群提供了低毒有效的治疗思路^[32]。中国真实世界数据亦报告,BTKi 联合利妥昔单抗、来那度胺组成的 SMART 无化疗方案在一线治疗初治 DLBCL 的 ORR 达 91.9%,预估 3 年总生存期率达 84.7%,且安全性可控^[33]。此外,BTKi 联合嵌合抗原受体 T(chimeric antigen receptor T cell,CAR-T)细胞治疗的序贯或桥接策略正在积极探索中,初步数据显示 BTKi 可通过增强 CAR-T 细胞扩增能力、提升抗肿瘤活性,二者协同作用有望进一步改善 DLBCL 患者预后、提升临床治愈率^[34]。

2.5 中枢神经系统淋巴瘤 CNSL 以 DLBCL 为主要病理类型,血脑屏障严重限制传统化疗药物及多数靶向药物的颅内药物暴露与临床疗效。第一代 BTKi 伊布替尼中枢渗透率有限、颅

内药效不足,而第二代奥布替尼凭借独特的分子结构具备优异的中枢穿透能力,临床研究证实其脑脊液药物浓度可达(20.10±14.70) μ g/L,远高于伊布替尼的 0.77 μ g/L。脑脊液中位浓度 21.6 μ g/L 比伊布替尼 2.0 μ g/L 高出 10.8 倍,为中枢淋巴瘤靶向治疗提供了坚实的药代动力学基础^[9-10]。基于奥布替尼优越的血脑屏障穿透特性,ORM 方案(奥布替尼联合大剂量甲氨蝶呤和利妥昔单抗)可实现 BTKi 颅内精准靶向抑制与化疗快速减瘤的机制互补,有效突破传统单一化疗颅内穿透差、疗效有限的治疗瓶颈。一项单中心回顾性研究显示,该方案用于初诊原发/继发性 CNSL 的 CR 率高达 84.6%、2 年总生存期率达 82.1%,疗效优于对照组 RM 方案(44.4%、57.5%),为初治型 CNSL 一线治疗提供了高效新选择^[35]。针对临床共价 BTKi 普遍存在的 C481S 突变耐药、靶点单一的治疗困境,新型高血脑屏障穿透性双靶点抑制剂 BTKi DZD8586 可双重抑制 BTK 与 LYN 激酶,突破传统耐药局限,其治疗 R/R B 细胞非霍奇金淋巴瘤的 TAI-SHAN9 II 期研究显示出可控的安全性与可观的抗肿瘤活性,为多线治疗失败、BTKi 耐药及难治性淋巴瘤患者提供了全新的靶向治疗选择^[36]。

2.6 滤泡淋巴瘤 滤泡淋巴瘤(follicular lymphoma, FL)为最常见惰性非霍奇金淋巴瘤,传统免疫化疗虽有效但反复复发难以避免,单药靶向治疗客观缓解率有限,难以实现深度持续缓解;Gordon 等^[37]开展的 II 期研究进一步证实,伊布替尼联合利妥昔单抗、来那度胺的三联无化疗方案用于初治 FL 可发挥协同抗肿瘤效应,FL 患者 ORR 可达 95.8%,能够有效提升缓解深度并延长无进展生存时间。但该三联方案伴随毒性叠加问题,研究中 3~4 级不良事件发生率高达 64.6%,部分患者因重度皮疹、骨髓抑制等不良反应终止治疗,提示多靶点联合方案在增效获益的同时,需重视全程不良反应分层管理^[37]。针对 R/R FL,ROSEWOOD 随机 II 期研究显示,泽布替尼联合奥妥珠单抗的 ORR 为 69.0%、中位 PFS 达 28.0 个月,显著优于奥妥珠单抗单药(ORR 45.8%,中位 PFS 10.4 个月),安全性可控,为利妥昔单抗 R/R FL 提供了无化疗联合靶向治疗新选择^[38]。目前 BTKi、CD20 单抗联合来那度胺的方案在 R/R FL 中持续探索,旨在进一步提升缓解深度与持续时间。

2.7 边缘区淋巴瘤 MZL 是一组异质性惰性 B 细胞淋巴瘤,BCR 通路异常激活在脾 MZL 和结外黏膜相关淋巴组织淋巴瘤亚型中尤为关键。传统化疗免疫治疗缓解率高,但不良反应突出;利妥昔单抗、免疫调节剂单药对 R/R MZL 疗效有限;一代伊布替尼可通过抑制 BCR 通路发挥抗肿瘤活性,在 R/R MZL 中展现一定疗效,但整体不良反应发生率高;二代泽布替尼、奥布替尼选择性得到提升,心血管相关不良事件有所下降。但各类药物仍存在亚型疗效差异,长期单药治疗易继发耐药;联合治疗是突破单药局限、改善远期疗效的重要研究方向^[39]。奥布替尼为国内唯一获批 MZL 适应证的 BTKi,支撑其适应证获批的关键 II 期多中心临床研究结果显示,该药单药治疗 R/R MZL 整体 ORR 为 58.9%,随访截止时中位 PFS 尚未达到,12 个月 PFS 率为 82.8%。在亚组分析中,结内 MZL 的 ORR 最高(75.0%),结外 MZL(MALT 型)为 47.6%,脾 MZL 仅为 40.0%^[40]。中国临床肿瘤学会指南已将其作为 R/R MZL 治疗的 I 级推荐^[14]。

3 BTKi 耐药机制与应对策略

3.1 耐药机制 BTKi 耐药主要分为靶点依赖性与非靶点依赖性两大类。靶点依赖性耐药中,BTK C481S 突变最为高发,该突变使半胱氨酸被丝氨酸取代,导致伊布替尼、阿卡替尼、泽布替尼等共价 BTKi 无法与 BTK 形成不可逆结合;PLC γ 2 发生 R665W、S707Y 等功能获得型突变时,可绕过 BTK 直接激活下游信号通路,属于非靶点依赖型旁路耐药。而非共价抑制剂及 PROTAC,对发生该突变的 BTK 仍可发挥有效抑制作用^[6]。一项针对伊布替尼的研究显示,仅 65.3%继发性耐药患者可检出 BTK 或 PLCG2 相关突变,剩余 34.7%未发现上述两类突变,直接证实了非靶点依赖性耐药机制的存在^[41]。非靶点依赖性耐药的发生机制包括:PI3K/AKT/mTOR 通路旁路激活、MAPK 通路代偿性活化、BCR 相关激酶重编程、细胞代谢重编程,以及肿瘤微环境介导的保护性信号等^[6]。此外,虽然非共价型 BTKi 能够克服 C481S 突变引发的耐药,但 BTK 门控区出现 V416L、A428D、M437R、T474I、L528W 等突变时,会改变 BTK 结合口袋的空间构象,阻碍药物的非共价结合,最终造成双重耐药^[42]。

3.2 应对策略 针对上述耐药机制,应对策略主要有以下方向:(1)研究迭代非共价 BTKi,优化结合模式以克服门控突变,同时保留抗 C481S 活性,例如吡托布替尼已证实对共价 BTKi 耐药患者有效^[43];(2)PROTAC 技术降解野生及突变型 BTK 蛋白,从蛋白水平彻底消除 BTK 信号,并已在早期临床中展示克服多重耐药的潜力^[13];(3)联合用药策略,与 BCL-2 抑制剂联合可协同清除双重依赖的耐药克隆,与 PI3K 抑制剂联合可阻断关键旁路代偿信号,目前 BTKi 联合维奈克拉方案已在多项 III 期研究中验证了 PFS 获益,如 GLOW 和 SYMPATICO 研究^[21,25];(4)利用循环肿瘤 DNA 动态监测,在分子水平早期发现耐药突变,于临床进展前实施干预,实现精准耐药管理^[43-44]。

4 总结与展望

BTKi 显著改善 B 细胞恶性肿瘤预后,国产二代 BTKi 已成为多种亚型的一线推荐方案,同时新型药物为克服耐药提供了新方案。但当前仍存以下局限:二代 BTKi 间缺乏直接对比;非共价抑制剂继发耐药机制不明、序贯策略不清;特殊人群用药证据不足;新型疗法缓解持久性与长期安全性待验证。未来需推进精准化研究,强化生物标志物分层与长期随访,延长患者生存期,提升生存获益。

参考文献

- [1] Singh SP, Dammeijer F, Hendriks RW. Role of Bruton's tyrosine kinase in B cells and malignancies [J]. Mol Cancer, 2018, 17: 57. DOI: 10.1186/s12943-018-0779-z.
- [2] Stanchina MD, Montoya S, Danilov AV, et al. Navigating the changing landscape of BTK-targeted therapies for B cell lymphomas and chronic lymphocytic leukaemia [J]. Nat Rev Clin Oncol, 2024, 21 (12): 867-887. DOI: 10.1038/s41571-024-00956-1.
- [3] Hendriks RW, Yuvaraj S, Kil LP. Targeting Bruton's tyrosine kinase in B cell malignancies [J]. Nat Rev Cancer, 2014, 14 (4): 219-232. DOI: 10.1038/nrc3702.
- [4] Honigberg LA, Smith AM, Sirisawad M, et al. The Bruton tyrosine kinase inhibitor PCI-32765 blocks B-cell activation and is efficacious in models of autoimmune disease and B-cell malignancy [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2010, 107 (29): 13075-13080. DOI: 10.1073/

- pnas.1004594107.
- [5] Burger JA. BTK inhibitors: Past, present, and future [J]. Cancer J, 2019, 25 (6): 386-393. DOI: 10.1097/PPO.0000000000000412.
- [6] Roeker LE. A fresh look at covalent BTK inhibitor resistance [J]. Blood, 2024, 144 (10): 1029-1031. DOI: 10.1182/blood.2024025237.
- [7] Tam CS, Munoz JL, Seymour JF, et al. Zanubrutinib: Past, present, and future [J]. Blood Cancer J, 2023, 13 (1): 141. DOI: 10.1038/s41408-023-00902-x.
- [8] Brown JR, Eichhorst B, Lamanna N, et al. Sustained benefit of zanubrutinib vs ibrutinib in patients with R/R CLL/SLL: Final comparative analysis of ALPINE [J]. Blood, 2024, 144 (26): 2706-2717. DOI: 10.1182/blood.2024024667.
- [9] Sheng L, Liu H, Zhang X, et al. Prospective phase II trial of first-line rituximab, methotrexate, and orelabrutinib (R-MO) in primary central nervous system lymphoma [J]. Blood Cancer J, 2025, 15: 81. DOI: 10.1038/s41408-025-01278-w.
- [10] Wang WW, Chen JL, Guan LS. Case Report: Dose adjustment of orelabrutinib for managing central nervous system post-transplant lymphoproliferative disorder following acute lymphoblastic leukemia transplantation [J]. Front Immunol, 2025, 16: 1597119. DOI: 10.3389/fimmu.2025.1597119.
- [11] 李宇浩, 毛斐, 李晓康. 新型布鲁酪氨酸激酶抑制剂奥布替尼研究进展 [J]. 中国医药导报, 2023, 20 (7): 37-41. DOI: 10.20047/j.issn1673-7210.2023.07.07.
- [12] Byrd JC, Hillmen P, Ghia P, et al. Acalabrutinib versus ibrutinib in previously treated chronic lymphocytic leukemia [J]. J Clin Oncol, 2021, 39 (31): 3441-3452. DOI: 10.1200/JCO.21.01210.
- [13] Montoya S, Bourcier J, Noviski M, et al. Kinase-impaired BTK mutations are susceptible to clinical-stage BTK and IKZF1/3 degrader NX-2127 [J]. Science, 2024, 383 (6682): eadi5798. DOI: 10.1126/science.adi5798.
- [14] Ahn I, Parrondo R, Thompson M, et al. Updated efficacy and safety results of the Bruton tyrosine kinase (BTK) degrader BGB-16673 in patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma (CLL/SLL) from the ongoing phase 1 CaDa-nCe-101 study [J]. Blood, 2025, 146 (S1): 85. DOI: 10.1182/blood-2025-85.
- [15] Wierda WG, Brown J, Abramson JS, et al. NCCN Guidelines® Insights: Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma, Version 2.2026 [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2026, 24 (3): 68-80. DOI: 10.6004/jncn.2026.0012.
- [16] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. CSCO 淋巴瘤诊疗指南 2026 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2026.
- [17] Tam CS, Brown JR, Kahl BS, et al. Zanubrutinib versus bendamustine and rituximab in untreated chronic lymphocytic leukaemia and small lymphocytic lymphoma (SEQUOIA): A randomised, controlled, phase 3 trial [J]. Lancet Oncol, 2022, 23 (8): 1031-1043. DOI: 10.1016/S1470-2045(22)00293-5.
- [18] Zhou K, Wang T, Pan L, et al. Improved efficacy and safety of zanubrutinib versus ibrutinib in patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia (R/R CLL) in China: A subgroup of ALPINE [J]. Ann Hematol, 2024, 103 (10): 4183-4191. DOI: 10.1007/s00277-024-05823-8.
- [19] Luo J, Zhang J, Liu L, et al. Efficacy and safety of zanubrutinib

- monotherapy for chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma; A multicenter, real-world study in China [J]. *Am J Hematol*, 2025, 100(1): 172-175. DOI: 10.1002/ajh.27519.
- [20] Xu W, Song YP, Zhou K, et al. Orelabrutinib in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma patients: Multi-center, single-arm, open-label, phase 2 study [J]. *Am J Hematol*, 2023, 98(4): 571-579. DOI: 10.1002/ajh.26826.
- [21] Kater AP, Owen C, Moreno C, et al. Fixed-duration ibrutinib-venetoclax in patients with chronic lymphocytic leukemia and comorbidities [J]. *NEJM Evidence*, 2022, 1(7): EVIDoa2200006. DOI: 10.1056/EVIDoa2200006.
- [22] 黄海雯, 陈丽, 周璇, 等. 布鲁顿酪氨酸激酶抑制剂一线治疗套细胞淋巴瘤的真实世界研究 [C]//中华医学会血液学分会. 第十七次全国白血病·淋巴瘤学术会议论文汇编. 北京: 中华医学会, 2023: 152-153.
- [23] Wang M, Rule S, Zinzani PL, et al. Ibrutinib plus bendamustine and rituximab in untreated mantle-cell lymphoma [J]. *N Engl J Med*, 2022, 386(26): 2482-2494. DOI: 10.1056/NEJMoa2201817.
- [24] Soumerai JD, Tam CS, Lasica M, et al. Combination treatment with novel BCL2 inhibitor sonotoclax and zanubrutinib in patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma: Phase 1/1b results [J]. *HemaSphere*, 2025, 9(S1): PP234.
- [25] Wang M, Jurczak W, Trnĕny M, et al. Ibrutinib plus venetoclax in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (SYMPATICO): A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study [J]. *Lancet Oncol*, 2025, 26(2): 200-213. DOI: 10.1016/S1470-2045(24)00682-X.
- [26] Tam CS, Opat S, D'Sa S, et al. Zanubrutinib versus ibrutinib in symptomatic Waldenström macroglobulinemia: Final analysis from the randomized phase III ASPEN study [J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(33): 5099-5106. DOI: 10.1200/JCO.22.02830.
- [27] 陶怡, 徐芸璐, 王硕, 等. 布鲁顿酪氨酸激酶抑制剂单药治疗初诊华氏巨球蛋白血症患者的疗效和安全性 [J]. *中华血液学杂志*, 2023, 44(6): 490-494. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2023.06.008
- [28] Xiong W, Yan Y, Wang T, et al. Zanubrutinib plus ixazomib and dexamethasone in newly diagnosed symptomatic Waldenström macroglobulinemia: A Phase II Study [J]. *Clin Cancer Res*, 2025, 31(10): 1856-1864. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-24-3490.
- [29] 中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会, 中华医学会血液学分会, 中国华氏巨球蛋白血症工作组. 淋巴瘤细胞淋巴瘤 / 华氏巨球蛋白血症诊断与治疗中国指南 (2022 年版) [J]. *中华血液学杂志*, 2022, 43(8): 624-630. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2022.08.002
- [30] Young RM, Staudt LM. Targeting pathological B cell receptor signaling in lymphoid malignancies [J]. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2013, 12(3): 229-243. DOI: 10.1038/nrd3937.
- [31] 尹华, 华玮, 申浩睿, 等. 真实世界奥布替尼联合 R-CHOP 方案治疗 MCD 亚型弥漫大 B 细胞淋巴瘤疗效及安全性分析 [J]. *中华血液学杂志*, 2024, 45(9): 827-831. DOI: 10.3760/cma.j.cn121090-20240607-00212.
- [32] Wang L, Huang Y, Xu D, et al. Safety and clinical outcomes of orelabrutinib, lenalidomide plus sintilimab for relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Frontiers in Immunology*, 2025, 16: 1629224. DOI: 10.3389/fimmu.2025.1629224.
- [33] Lv YF, Zhu YN, Yang CM, et al. Efficacy of BTK inhibitor combined with rituximab and lenalidomide in newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma: A single-center, retrospective study [J]. *Annals of Hematology*, 2026, 105(1): 33. DOI: 10.1007/s00277-026-06826-3.
- [34] Luo W, Li C, Wu J, et al. Bruton tyrosine kinase inhibitors preserve anti-CD19 chimeric antigen receptor T-cell functionality and reprogram tumor micro-environment in B-cell lymphoma [J]. *Cytotherapy*, 2023, 25(7): 739-749. DOI: 10.1016/j.jcyt.2023.03.005.
- [35] Zhou J, Xing L, Miao Y, et al. Efficacy and safety of orelabrutinib combined with rituximab and high dose methotrexate in primary or secondary central nervous system diffuse large B-cell lymphoma: A retrospective analysis [J]. *Investigational New Drugs*, 2025, 43(3): 451-459. DOI: 10.1007/s10637-025-01542-7.
- [36] Qiu LG, Song Y, Li J, et al. Phase 2 study of DZD8586, a non-covalent BBB penetrant LYN/BTK dual inhibitor, as monotherapy in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma (r/r DLBCL; TAI-SHAN9) [J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2025, 43(16S): e19050. DOI: 10.1200/JCO.2025.43.16_suppl.e19050.
- [37] Gordon MJ, Feng L, Strati P, et al. Safety and efficacy of ibrutinib in combination with rituximab and lenalidomide in previously untreated follicular and marginal zone lymphoma: An open label, phase 2 study [J]. *Cancer*, 2024, 130(6): 876-885. DOI: 10.1002/cncr.35114.
- [38] Zinzani PL, Mayer J, Flowers CR, et al. ROSEWOOD: A phase II randomized study of zanubrutinib plus obinutuzumab versus obinutuzumab monotherapy in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma [J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2023, 41(33): 5107-5117. DOI: 10.1200/JCO.23.00775.
- [39] Deng L, Li Z, Zhang H, et al. Orelabrutinib for the treatment of relapsed or refractory marginal zone lymphoma: A phase 2, multicenter, open-label study [J]. *American Journal of Hematology*, 2023, 98(11): 1742-1750. DOI: 10.1002/ajh.27070.
- [40] Zhang Q, Yan W, Li H, et al. Advances in the pathogenesis, diagnosis, treatment, and prognosis of marginal zone lymphoma [J]. *Current Treatment Options in Oncology*, 2025, 26(2): 142-155. DOI: 10.1007/s11864-025-01293-w.
- [41] Bonfiglio S, Sutton LA, Ljungström V, et al. BTK and PLCG2 remain unmutated in one-third of patients with CLL relapsing on ibrutinib [J]. *Blood Advances*, 2023, 7(12): 2794-2798. DOI: 10.1182/bloodadvances.2022008821.
- [42] Wang E, Mi X, Thompson MC, et al. Mechanisms of resistance to noncovalent Bruton's tyrosine kinase inhibitors [J]. *The New England Journal of Medicine*, 2022, 386(8): 735-743. DOI: 10.1056/NEJMoa2114110.
- [43] Mato AR, Woyach JA, Brown JR, et al. Pirtobrutinib after a covalent BTK inhibitor in chronic lymphocytic leukemia [J]. *The New England Journal of Medicine*, 2023, 389(1): 33-44. DOI: 10.1056/NEJMoa2300696.
- [44] Trummer A, Schier W. Circulating versus cellular tumor DNA for the detection of BTK resistant CLL clones [J]. *Leukemia Research Reports*, 2022, 18: 100359. DOI: 10.1016/j.lrr.2022.100359.

(收稿日期: 2026-05-29)