

• 综述 •

伊布替尼的不良反应及处理的研究进展

魏赞晨¹ 李建勇^{1△}

[关键词] 伊布替尼;不良反应;处理

doi:10.13201/j.issn.1004-2806.2019.05.016

[中图分类号] R755 [文献标志码] A

Adverse events of ibrutinib and corresponding management

Summary The B cell receptor (BCR) signaling pathway plays an important role in the development, proliferation and survival of B cell tumors. Inhibition of Bruton tyrosine kinase (BTK), an essential component of the BCR signaling pathway, can block the conduction of BCR signaling pathway, thereby causing apoptosis of malignant B cells and inhibiting their proliferation, migration and adhesion. Ibrutinib is an irreversible BTK inhibitor and is widely used in hematologic malignancies. Although it is well tolerated, there are still some adverse events to be vigilant. Common adverse events including diarrhea, hemorrhage, atrial fibrillation, infection and hematological toxicity are mainly grade 1-2, most of which can be treated symptomatically. However, in severe cases reduction and discontinuation are needed. With the widespread use of ibrutinib, a deeper understanding of its adverse events will help clinicians better apply this drug. This article reviews the adverse events and corresponding management of ibrutinib.

Key words ibrutinib; adverse events; management

伊布替尼是全球首个口服的不可逆的 Bruton 酪氨酸激酶(BTK)抑制剂,因在 PCYC-1102、RESONATE、RESONATE-2、HELIOS、PCYC-1118E、INNOVATE、PCYC-1104、PCYC-1121 等多项临床试验中展现出较高的总反应率、无进展生存率及良好的耐受性,被 FDA 批准用于慢性淋巴细胞性白血病(chronic lymphoblastic leukemia, CLL)、华氏巨球蛋白血症(Waldenstrom macroglobulinemia, WM)的治疗,以及用于套细胞淋巴瘤(mantle cell lymphoma, MCL)的二线治疗、接受过至少一种含抗 CD20 单抗方案的边缘区淋巴瘤(marginal zone lymphoma, MZL)的治疗^[1-2]。此外,该药物对 ABC 亚型弥漫性大 B 细胞淋巴瘤(diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL)^[3]、多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)以及原发性中枢神经系统淋巴瘤(primary central nervous system lymphoma, PCNSL)的临床疗效也正在研究中。除 BTK 外,伊布替尼还不可逆地抑制 Tec 酪氨酸激酶家族的其他成员如 Tec 蛋白酪氨酸激酶(TEC)及白细胞介素-2 诱导 T 细胞特异激酶(ITK)等,这些可能是不良反应产生的重要原因^[4-5]。尽管伊布替尼耐受性良好,但仍有部分患者因不能耐受的不良反应而停药^[6]。本文就伊布替尼的不良反应及处理的相关研究进展进行综述。

1 非血液学毒性

1.1 腹泻

腹泻是伊布替尼最常见的不良反应,多为 1~2 级,能自行或通过对症支持治疗好转,无需停药^[7-11]。但也有少数患者(2%~4%)因 3 级及以上腹泻而减量、暂停或停药^[7,10,12]。iNNOVATE 临床试验中甚至有 10%(3 例)的患者因腹泻暂停用药,其中 2 例由 420 mg 减量至 280 mg,1 例彻底停药^[13]。Wang 等^[7]发现腹泻的发生率以前 6 个月最高,随着服药时间延长而随后逐渐下降。PCYC-1102 和 PCYC-1103 随访 5 年发现,腹泻的发生率 7%,与随访 3 年 6%相近。

1.2 出血

伊布替尼治疗 B 细胞恶性淋巴瘤的临床试验中出血事件多为 1~2 级^[7,12,13]。PCYC-1102 和 PCYC-1103 随访 3 年发现,50%以上的 CLL 患者发生出血,但多为轻-中度。最常见的出血形式是挫伤、瘀斑和瘀点^[14-15]。血尿的发生率为 6%~8%,其中≥3 级的发生率为 0~2%,尚没有因血尿停药或减量的报道^[14-15]。RESONATE 试验剔除了合并使用华法林的 CLL 患者后的数据显示,伊布替尼组出血事件的发生率为 44%,明显高于 ofatumumab 对照组(12%);但大出血的发生率均较低(1% vs 2%)^[10]。研究表明这种出血易感性主要与胶原受体糖蛋白 VI(GPVI)及 C 型凝集素样受体 2(CLEC-2)下游血小板活化通路中的 BTK 和 TEC 激酶受抑相关^[16-20]。GP I b 与血管性血友病因子

¹南京医科大学第一附属医院(江苏省人民医院)血液科(南京,210029)

△审校者

通信作者:李建勇, E-mail:lijianyonglm@126.com

(vWF)结合,能将血小板有效地束缚在损伤的血管壁上,刺激多种血小板通路和血小板细胞骨架重组^[21],伊布替尼可以干扰 GP I b 介导的血小板功能,体外实验数据表明使用伊布替尼预先处理来自健康献血者的血液,在高剪切率下,血小板与 vWF 粘附的牢固性下降^[17]。

早期临床试验中严重出血(如硬膜下血肿、脑出血、血肿等)的发生率较高(4%~9%),这些患者多合并诸如联用华法林、外伤、手术等危险因素^[7,11,14,22]。在一项使用伊布替尼治疗复发/难治 WM 患者的临床试验中,有 2 例(3%)患者出现与服用鱼油有关的 ≥ 2 级的鼻出血,停用鱼油后出血恢复^[15]。因此,使用伊布替尼时应避免同时使用维生素 E、非甾体类抗炎药、华法林和鱼油^[18,23],侵入性手术前后各应暂停伊布替尼 3~7 d^[10,14,17-19]。一项伊布替尼单药治疗复发/难治 MCL 的临床试验,中位随访 26.7 个月,合并使用抗凝/抗血小板药患者的出血发生率(总发生率 69%,3~4 级 8%)明显高于未使用者(总发生率 28%,3~4 级 4%)^[7]。抗凝/抗血小板治疗并非使用伊布替尼的禁忌证,但应权衡利弊,如有合适的替代疗法则应尽量选用替代疗法,避免双重抗血小板治疗^[7,23]。前 6 个月出血发生率最高,随着治疗时间延长,出血风险有所下降^[7,18]。PCYC-1102 和 PCYC-1103 的 5 年随访期内,大出血的累积发生率为 9%,较 3 年随访累积发生率 8% 相近,提示长期伊布替尼治疗所致大出血并不常见,大出血的发生率随治疗的进行而下降^[6]。尤其在治疗早期,应密切监测患者是否有出血迹象。伊布替尼的半衰期较短(< 3 h),紧急出血时,在 3 h 半衰期窗外输注血小板可以有效地控制出血^[17,19]。

1.3 心房颤动(房颤)

研究数据表明,在临床试验中伊布替尼治疗患者房颤的发生率为 0~11%^[6-7,9-13,24-25]。3 项关于 CLL 的 III 期随机对照试验均显示,使用伊布替尼后房颤的发生率为 5.0%~7.7%,明显高于对照组(分别为奥法木单抗、苯丁酸氮芥、安慰剂)的 0.5%~2.4%^[10-11,22]。一项 Meta 分析显示,中位随访时间达 26 个月时,伊布替尼组房颤发生率为 3.3 每 100 人年,而非伊布替尼治疗组仅 0.84 每 100 人年^[26]。RESONATE 临床试验显示,伊布替尼组发生房颤的风险相比于 ofatumumab 组增加了 10 倍^[10],而一项 MCL III 期临床试验数据显示,伊布替尼组 ≥ 3 级房颤的发生率是西罗莫司组的 4 倍(4% vs 1%)^[24]。PCYC-1102 和 PCYC-1103 临床试验 3 年及 5 年随访显示,伊布替尼组房颤的发生率分别为 6% 和 8%,提示房颤发生率并未随治疗时间延长而降低^[6]。目前,伊布替尼诱发房颤的机制尚不明确,有研究显示可能是由于伊布替尼

抑制了心肌细胞上表达的 BTK 和 TEC 激酶,导致 PI3KT-AKT 信号通路抑制,从而无法发挥心脏保护作用^[5]。

多项研究表明,伊布替尼治疗期间发生房颤的患者绝大多数合并心血管疾病病史^[7,11-12,15]。既往有房颤病史、年龄 ≥ 65 岁、治疗前心电图上提示左心房异常(II 导联双峰 P 波即“二尖瓣 P 波”或 V1 导联双相 P 波或 PR 间期延长)被认为是房颤发生的独立危险因素^[27-28]。此外,有研究证实伊布替尼是引发房颤的独立危险因素^[27]。对于既往无房颤病史的患者,还可以用 Shanafelt 危险评分(高龄、男性、心脏瓣膜病和高血压)来评估治疗过程中发生房颤的风险^[29]。

对于伊布替尼治疗过程中出现的房颤,一般通过 β 受体阻滞剂和(或)抗心律失常药(胺碘酮、决奈达隆)即可控制^[7],少有患者需进行心脏介入治疗^[7,15]。因房颤不良反应而停用伊布替尼的患者预后明显差于减量和继续原剂量治疗者,因此,条件允许时应尽可能继续伊布替尼治疗^[30-31]。伊布替尼的主要代谢酶为细胞色素 P450(CYP3A4 和微量的 CYP2D6),与常用的房颤治疗药物地尔硫卓、维拉帕米、胺碘酮等 CYP3A4 抑制剂联用时会增加发生不良反应的风险;此外,伊布替尼还抑制 P-糖蛋白,使地高辛、达比加群、阿哌沙班、利伐沙班的血药浓度增加,可增加患者出血的风险^[31]。因此,根据房颤治疗指南及伊布替尼处方信息:对于 CHA₂DS₂VASc 评分 ≥ 2 分的患者应进行非华法林抗凝治疗;伊布替尼与中效 CYP3A4 抑制剂联用时应减量至 140 mg;如房颤无法控制,考虑换用其他治疗方案;所有患者开始伊布替尼治疗之前均应行 12 导联心电图检查,并定期监测心电图以排除房颤,尤其是无症状的房颤。目前如何权衡伊布替尼治疗与房颤卒中、出血等不良反应,仍有待进一步研究。

1.4 高血压

≥ 3 级的高血压并不常见,其中超过一半的患者既往有高血压病史。一般通过降压治疗可控制,鲜有患者因高血压导致停药或减量^[6,11,13,32]。对 132 例使用伊布替尼治疗的 CLL 患者随访 3 年发现,3~4 级高血压的发生率是 20%,随访 5 年时为 26%,且 5 年内高血压发病率并无下降趋势^[6,14]。高血压既是伊布替尼常见的不良反应,也是发生房颤及卒中的危险因素,因此临床上需密切监测并严格控制患者的血压。

1.5 感染

RESONATE 临床试验显示与 ofatumumab 相比,伊布替尼感染的发生率更高(70% vs 54%),但 ≥ 3 级感染的发生率相似(24% vs 22%)^[10]。最常见的感染形式为肺炎和上呼吸道感染,肺炎也是最

常见的严重感染^[7,9,12,22,25]。PCYC-1102 和 PCYC-1103 随访 3 年发现,≥3 级肺炎的发生率高达 20%^[14]。感染风险在治疗前 6 个月最高,随后逐渐下降^[7,9,14]。

自伊布替尼获批后,越来越多的侵袭性真菌感染(IFI)病例被报道,其中最常见的是侵袭性曲霉病(IA)^[33-35]。一项伊布替尼联合化疗治疗 PCNSL 的 Ib 期试验,IA 的发生率高达 39%,且均为肺部和(或)中枢神经系统(CNS)感染^[34]。Chamilos 等^[35]对伊布替尼治疗相关 IFI 进行分析,发现有 8 例肺孢子菌肺炎、1 例组织胞浆菌病、3 例毛霉菌病和 7 例新型隐球菌、19 例侵袭性曲霉菌、1 例镰刀菌感染在 CLL、WM、PCNSL 患者中报道过。大多数 IFI 发生在治疗初期几个月,通常发生在合并有其他真菌感染危险因素(如联用皮质类固醇、合并中性粒细胞减少、联合免疫化学疗法、患有糖尿病或肝硬化等)的患者中^[33-34]。

伊布替尼引起真菌感染的机制尚不明确,可能与伊布替尼不可逆抑制 BTK 及 ITK 有关,ITK 在炎症反应和 T 细胞成熟中发挥重要作用,缺乏 ITK 时,CD4⁺ T 细胞不能有效地转化为 Th2 效应细胞,也无法对如李斯特菌、肺孢子菌等一些病原体产生反应^[36-38];BTK 在中性粒细胞、单核细胞、巨噬细胞的固有和适应性免疫信号通路中发挥重要作用;活化 T 细胞的核因子依赖于 BTK,在巨噬细胞对烟曲霉的炎症反应中起关键作用^[36]。此外,伊布替尼强烈抑制血小板脱颗粒,体外实验已证实血小板脱颗粒可减弱曲霉素的毒力^[33]。值得注意的是,Ghez 等^[33]发现在 27 例伊布替尼治疗相关 IA 患者中,多达 11 例(40%)患者伴有 CNS 受累,这可能与伊布替尼对 CNS 巨噬细胞(小胶质细胞)的抑制有关^[34]。接受伊布替尼治疗的患者应警惕真菌感染,尤其合并其他真菌感染危险因素(如联用皮质类固醇、合并中性粒细胞减少、联合免疫化学疗法、患有糖尿病或肝硬化等)时,但鉴于 CYP3A4 与唑类药物的相互作用,感染的预防将是一个挑战^[23],目前尚没有关于常规预防的建议。

1.6 乙型肝炎病毒再激活

随着伊布替尼的广泛应用,已有 2 例 CLL 患者发生暴发性乙型肝炎病毒(HBV)再激活的病例报道^[39-40]。Hammond 等^[41]对 21 例有 HBV 感染史患者进行了回顾性研究,中位随访 18 个月时,共有 2 例(9.5%)患者发生了 HBV 再激活,且均在使用伊布替尼数年(>18 个月)后才发生,因此 Hammond 等推测 HBV 再激活的发生率可能会随着随访时间的延长而增加。而在另一项研究中,7 例接受伊布替尼治疗的 HBcAb(+)的 CLL 患者均未发生 HBV 再激活,且均未进行预防性抗病毒治疗^[42]。因此,目前尚不明确伊布替尼治疗是否与

HBV 再激活风险增加有关。

在 Hammond 等^[41]研究中,1 例患者在使用伊布替尼 42 个月 after 出现 HBV 再激活,另 1 例则在停药后 22 个月出现。此外,Herishanu 等^[40]曾报道过 1 例接受伊布替尼治疗的 CLL 患者在停药 6 周后出现 HBV 再激活事件。因此,有研究者推测,与利妥昔单抗一样,伊布替尼停药后,逐渐增加的 HBV 再激活风险会持续数月甚至数年^[41]。目前,尚没有伊布替尼治疗过程中预防性抗病毒治疗的患者发生 HBV 再激活的研究报道。

目前,一些研究者建议在开始伊布替尼治疗前,必须进行 HBV 血清学检测^[40-41,43],但是对既往有 HBV 感染史的患者是否需使用恩替卡韦预防性抗病毒治疗仍存在争议,治疗期间应密切监测 HBV 指标,包括 HBV-DNA^[23,40];而对于慢性活动性乙肝患者需先进行抗病毒治疗并请肝脏科专家会诊^[23,43],疾病进展较快者应在 HBV-DNA < 20 000 UI/mL 时即开始伊布替尼治疗,而进展较慢者则待 HBV-DNA < 500 UI/mL 甚至检测不到时再开始,治疗的同时应继续抗病毒治疗^[43]。

2 血液学毒性

一项 I 期临床试验中,3~4 级中性粒细胞减少的发生率约为 20%,3~4 级贫血的发生率约为 5%^[9]。III 期临床试验也观察到了类似的结果^[10]。PCYC-1102 和 PCYC-1103 随访 5 年发现,最常见的≥3 级的血液学毒性是中性粒细胞减少和血小板减少,且以第 1 年时发生率最高,随后逐渐下降^[6]。既往治疗方案越多、越强的患者,更容易发生中性粒细胞减少和血小板减少^[15]。iNOVATE 研究发现,所有出现≥3 级血液学毒性的患者既往均接受过 4 次及以上的治疗^[13]。但也有一些患者经伊布替尼治疗后原本的血细胞减少有所改善,这可能与疾病治疗有效有关^[11,44]。血液学毒性多为 1~2 级^[7-8,25,45],一般通过粒细胞集落刺激因子、促红细胞生成素或输血治疗即可改善^[7,9,13],无需停药^[7,9,12,25]。

综上所述,伊布替尼长期治疗耐受性良好,不良反应多为 1~2 级,一般对症支持处理即可恢复。大多数≥3 级不良反应的发生率随着时间的推移而减少,不良反应引起的减量和停药率在第 1 年的时候最高,因此治疗开始时有效控制不良反应(尤其是 1~2 级的)很重要,可以使患者从伊布替尼治疗中长期获益。目前,伊布替尼导致各种不良反应的机制尚未明确,亟待进一步研究。

参考文献

- [1] IMBRUVICA US Prescribing information, August 2018. <https://www.imbruvica.com/docs/libraries-sprovider7/default-document-library/prescribing-information.pdf>.

- [2] 谢彦,朱军.套细胞淋巴瘤诊断与治疗中国专家共识(2016版)解读[J].临床血液学杂志,2017,30(9):683—686.
- [3] 顾建友,沈建平.初诊弥漫大B细胞淋巴瘤的治疗进展[J].临床血液学杂志,2018,31(11):873—878.
- [4] Atkinson BT, Ellmeier W, Watson SP. Tec regulates platelet activation by GPVI in the absence of Btk[J]. Blood, 2003, 102: 3592—3599.
- [5] McMullen JR, Boey EJ, Ooi JY, et al. Ibrutinib increases the risk of atrial fibrillation, potentially through inhibition of cardiac PI3K-Akt signaling[J]. Blood, 2014, 124: 3829—3830.
- [6] O'Brien S, Furman RR, Coutre S, et al. Single-Agent Ibrutinib in Treatment-Naive and Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia: A 5-Year Experience[J]. Blood, 2018, 131: 1910—1919.
- [7] Wang ML, Blum KA, Martin P, et al. Long-term follow-up of MCL patients treated with single-agent ibrutinib: updated safety and efficacy results[J]. Blood, 2015, 126: 739—745.
- [8] O'Brien S, Furman RR, Coutre SE, et al. Ibrutinib as initial therapy for elderly patients with chronic lymphocytic leukaemia or small lymphocytic lymphoma: an open-label, multicentre, phase 1b/2 trial[J]. Lancet Oncol, 2014, 15: 48—58.
- [9] Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia[J]. N Engl J Med, 2013, 369: 32—42.
- [10] Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, et al. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia[J]. N Engl J Med, 2014, 371: 213—223.
- [11] Burger JA, Tedeschi A, Barr PM, et al. Ibrutinib as initial therapy for patients with chronic lymphocytic leukemia[J]. N Engl J Med, 2015, 373: 2425—2437.
- [12] Noy A, De Vos S, Thieblemont C, et al. Targeting Bruton tyrosine kinase with ibrutinib in relapsed/refractory marginal zone lymphoma[J]. Blood, 2017, 129: 2224—2232.
- [13] Dimopoulos MA, Trotman J, Tedeschi A, et al. Ibrutinib for patients with rituximab-refractory Waldenström's macroglobulinemia (iNOVATE): an open-label substudy of an international, multicentre, phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2017, 18: 241—250.
- [14] Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, et al. Three-year follow-up of treatment-naive and previously treated patients with CLL and SLL receiving single-agent ibrutinib[J]. Blood, 2015, 125: 2497—2506.
- [15] Treon SP, Tripsas CK, Meid K, et al. Ibrutinib in Previously Treated Waldenström's Macroglobulinemia[J]. N Engl J Med, 2015, 372: 1430—1440.
- [16] Quek LS, Bolen J, Watson SP. A role for Bruton's tyrosine kinase (Btk) in platelet activation by collagen[J]. Curr Biol, 1998, 8: 1137—1140.
- [17] Levade M, David E, Garcia C, et al. Ibrutinib treatment affects collagen and von Willebrand factor-dependent platelet functions[J]. Blood, 2014, 124: 3991—3995.
- [18] Lipsky AH, Farooqui MZ, Tian X, et al. Incidence and risk factors of bleeding-related adverse events in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with ibrutinib[J]. Haematologica, 2015, 100: 1571—1578.
- [19] Kamel S, Horton L, Ysebaert L, et al. Ibrutinib inhibits collagen-mediated but not ADP-mediated platelet aggregation[J]. Leukemia, 2015, 29: 783—787.
- [20] Manne BK, Badolia R, Dangelmaier C, et al. Distinct pathways regulate Syk protein activation downstream of immune tyrosine activation motif (ITAM) and hemITAM receptors in platelets[J]. J Biol Chem, 2015, 290: 11557—11568.
- [21] Yuan Y, Kulkarni S, Ulsemer P, et al. The von Willebrand factor-glycoprotein Ib/V/IX interaction induces actin polymerization and cytoskeletal reorganization in rolling platelets and Xd glycoprotein Ib/V/IX-transfected cells[J]. J Biol Chem, 1999, 274: 36241—36251.
- [22] Chanan-Khan A, Cramer P, Demirkan F, et al. Ibrutinib combined with bendamustine and rituximab compared with placebo, bendamustine, and rituximab for previously treated chronic lymphocytic leukaemia or small lymphocytic lymphoma (HELIOS): a randomised, double-blind, phase 3 study[J]. Lancet Oncol, 2016, 17: 200—211.
- [23] Brown JR. How I treat CLL patients with ibrutinib[J]. Blood, 2018, 131: 379—386.
- [24] Dreyling M, Jurczak W, Jerkeman M, et al. Ibrutinib versus temsirolimus in patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: an international, randomised, open-label, phase 3 study[J]. Lancet, 2016, 387: 770—778.
- [25] Farooqui MZH, Valdez J, Martyr S, et al. Ibrutinib for previously untreated and relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with TP53 aberrations: a phase 2, single-arm trial[J]. Lancet Oncol, 2015, 16: 169—176.
- [26] Leong DP, Caron F, Hillis C, et al. The risk of atrial fibrillation with ibrutinib use: a systematic review and meta-analysis[J]. Blood, 2016, 128: 138—140.
- [27] Brown JR, Moslehi J, O'Brien S, et al. Characterization of atrial fibrillation adverse events reported in ibrutinib randomized controlled registration trials[J]. Haematologica, 2017, 102: 1796—1805.
- [28] Mato AR, Clasen S, Pickens P, et al. Left atrial abnormality (LAA) as a predictor of ibrutinib-associated atrial fibrillation in patients with chronic lymphocytic leukemia[J]. Cancer Biol Ther, 2018, 19: 1—2.
- [29] Shanafelt TD, Parikh SA, Noseworthy PA, et al. Atrial fibrillation in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL)[J]. Leuk Lymphoma, 2017, 58: 1630—1639.
- [30] Jain P, Keating M, Wierda W, et al. Outcomes of patients with chronic lymphocytic leukemia after discontinuing ibrutinib[J]. Blood, 2015, 125: 2062—2067.
- [31] Thompson PA, Levy V, Tam CS, et al. Atrial fibrillation in CLL patients treated with ibrutinib. An international retrospective study[J]. Br J Haematol, 2016, 175: 462—466.
- [32] O'Brien S, Jones JA, Coutre SE, et al. Ibrutinib for patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion (RESONATE-17): a phase 2, open-label, multicentre study[J]. Lancet Oncol, 2016, 17: 1409—1418.
- [33] Ghez D, Calleja A, Protin C, et al. Early-onset invasive

- aspergillosis and other fungal infections in patients treated with ibrutinib[J]. *Blood*, 2018, 131: 1955—1959.
- [34] Lionakis MS, Dunleavy K, Roschewski M, et al. Inhibition of B Cell Receptor Signaling by Ibrutinib in Primary CNS Lymphoma [J]. *Cancer Cell*, 2017, 31: 833—843. e5.
- [35] Chamilos G, Lionakis MS, Kontoyiannis DP. Call for Action: Invasive Fungal Infections Associated With Ibrutinib and Other Small Molecule Kinase Inhibitors Targeting Immune Signaling Pathways[J]. *Clin Infect Dis*, 2018, 66: 140—148.
- [36] Tillman BF, Pauff JM, Satyanarayana G, et al. Systematic review of infectious events with the Bruton tyrosine kinase inhibitor ibrutinib in the treatment of hematologic malignancies [J]. *Eur J Haematol*, 2018, 100: 325—334.
- [37] Lee R, Nayernama A, Jones SC, et al. Ibrutinib-associated *Pneumocystis jirovecii* pneumonia[J]. *Am J Hematol*, 2017, 92: E646—E648.
- [38] Dubovsky JA, Beckwith KA, Natarajan G, et al. Ibrutinib is an irreversible molecular inhibitor of ITK driving a Th1-selective pressure in T lymphocytes[J]. *Blood*, 2013, 122: 2539—2549.
- [39] De Jesus Ngoma P, Kabamba B, Dahlqvist G, et al. Occult HBV reactivation induced by ibrutinib treatment: a case report[J]. *Acta Gastroenterol Belg*, 2015, 78: 424—426.
- [40] Herishanu Y, Katchman H, Polliack A. Severe hepatitis B virus reactivation related to ibrutinib monotherapy[J]. *Ann Hematol*, 2017, 96: 689—690.
- [41] Hammond SP, Chen K, Pandit A, et al. Risk of hepatitis B virus reactivation in patients treated with ibrutinib[J]. *Blood*, 2018, 131: 1987—1989.
- [42] Tedeschi A, Frustaci AM, Mazzucchelli M, et al. Is HBV prophylaxis required during CLL treatment with ibrutinib? [J]. *Leuk Lymphoma*, 2017, 58: 2966—2968.
- [43] Molica S, Levato L, Mirabelli R, et al. Feasibility and safety of therapy with ibrutinib after antiviral control of hepatitis B virus (HBV) reactivation in chronic lymphocytic leukemia patients[J]. *Leuk Lymphoma*, 2018: 1—3.
- [44] Burger JA, Keating MJ, Wierda WG, et al. Safety and activity of ibrutinib plus rituximab for patients with high-risk chronic lymphocytic leukaemia: a single-arm, phase 2 study[J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15: 1090—1099.
- [45] Wilson WH, Young RM, Schmitz R, et al. Targeting B cell receptor signaling with ibrutinib in diffuse large B cell lymphoma [J]. *Nat Med*, 2015, 21: 922—926.

(收稿日期: 2018-12-28)

(上接第 387 页)

有关^[10]。④脾切除: 很少使非急性 TTP 患者受益, 但仍适用于对血浆置换反应不佳, 或血浆置换后复发的患者。⑤抗血小板药物: 当血浆置换后血小板升至 $50 \times 10^9/L$ 时可考虑该类药物, 以预防复发, 特别是妊娠患者, 在血小板恢复期推荐使用低剂量的阿司匹林 (75 mg/d)。

该患者为幼年男性, 以反复发热、贫血、紫癜、黄疸为突出表现, 有红细胞及血小板无效输注史, 曾接受血浆置换治疗后症状缓解。外周血破碎红细胞 $>2\%$, 网织红细胞升高, 乳酸脱氢酶、间接胆红素、抗碱血红蛋白升高, 符合血栓性微血管病表现。凝血功能中 D-Dimer、FDP 轻度增高, Coombs 试验阴性, 抗核抗体谱阴性, 排除溶血性尿毒症综合征、弥散性血管内凝血、自身免疫性疾病等, 进一步完善 ADAMTS13 活性、ADAMTS13 基因突变检测, 确诊为遗传性 TTP, 每 2 周左右输注新鲜冰冻血浆疗效显著。

综上所述, 遗传性 TTP 发病率极低, 早期临床表现多样性, 诊断困难。溶血性贫血、血小板减少、破碎红细胞增多是较敏感的早期诊断指标, 尤其结合神经系统症状, 进行 ADAMTS13 活性及基因检测可确诊。该病为血液科急重症, 尽快诊断, 早期给予血浆置换或血浆输注是良好预后的保证。

参考文献

- [1] George JN. Clinical practice. Thrombotic thrombocytopenic purpura[J]. *N Engl J Med*, 2006, 354: 1927—1935.

- [2] Stanley M, Michalski JM. Thrombocytopenic Purpura. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019—. 2018 Dec 16.
- [3] 马珍妮, 阮长耿. ADAMTS13 和血管性血友病因子在血栓性血小板减少性紫癜中的作用[J]. *中国血液流变学杂志*, 2016, 26(4): 493—499.
- [4] Joly BS, Coppo P, Veyradier A. Thrombotic thrombocytopenic purpura[J]. *Blood*, 2017, 129: 2836—2846.
- [5] Dong JF, Moake JL, Nolasco L, et al. ADAMTS-13 rapidly cleaves newly secreted ultralarge von Willebrand factor multimers on the endothelial surface under flowing conditions[J]. *Blood*, 2002, 100: 4033—4039.
- [6] Steele M, Chen HH, Steele J, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura in pediatric patients[J]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*, 2012, 14: 803—810.
- [7] Rock G, Porta C, Bobbio-Pallavicini E. Thrombotic thrombocytopenic purpura treatment in year 2000[J]. *Haematologica*, 2000, 85: 410—419.
- [8] Balduini CL, Gugliotta L, Luppi M, et al. High versus standard dose methylprednisolone in the acute phase of idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura: a randomized study[J]. *Ann Hematol*, 2010, 89: 591—596.
- [9] Froissart A, Buffet M, Veyradier A, et al. Efficacy and safety of first-line rituximab in severe, acquired thrombotic thrombocytopenic purpura with a suboptimal response to plasma exchange. Experience of the French Thrombotic Microangiopathies Reference Center[J]. *Crit Care Med*, 2012, 40: 104—111.
- [10] Eskazan AE. Bortezomib therapy in patients with relapsed/refractory acquired thrombotic thrombocytopenic purpura[J]. *Ann Hematol*, 2016, 95: 1751—1756.

(收稿日期: 2017-12-06)