

泽布替尼在弥漫大B细胞淋巴瘤临床治疗中的应用研究进展

宋 珍¹, 罗 伟^{2*}

¹青海大学研究生院, 青海 西宁

²青海大学附属医院血液科, 青海 西宁

收稿日期: 2024年3月21日; 录用日期: 2024年3月28日; 发布日期: 2024年6月21日

摘 要

弥漫大B细胞淋巴瘤(DLBCL)是一种最常见的淋巴增生性疾病, 侵袭性强且较难诊断。利妥昔单抗、环磷酰胺、阿霉素、长春新碱和强的松联合用药(R-CHOP)化学治疗方案是当前DLBCL患者的一线标准治疗方案, 但约30%的DLBCL患者采用R-CHOP方案治愈后会复发, 预后极差。布鲁顿酪氨酸激酶(BTK)是B细胞受体信号级联中的关键酶, 泽布替尼作为不可逆的小分子BTK抑制剂, 参与B淋巴细胞的生长、增殖和存活过程, 可有效抑制恶性B淋巴细胞的增殖和存活。本文就泽布替尼在DLBCL患者临床治疗中的应用研究进展作一综述。

关键词

泽布替尼, 弥漫大B细胞淋巴瘤, 临床研究

Research Progress of Application of Zebutinib in the Clinical Treatment of Diffuse Large B-Cell Lymphoma

Zhen Song¹, Wei Luo^{2*}

¹Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

²Department of Hematology, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Mar. 21st, 2024; accepted: Mar. 28th, 2024; published: Jun. 21st, 2024

*通讯作者。

文章引用: 宋珍, 罗伟. 泽布替尼在弥漫大 B 细胞淋巴瘤临床治疗中的应用研究进展[J]. 临床个性化医学, 2024, 3(2): 480-485. DOI: 10.12677/jcpm.2024.32070

Abstract

Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) is one of the most common lymphoproliferative diseases, which is aggressive and difficult to diagnose. Chemotherapy with rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, chondrine, and prednisone (R-CHOP) is the current first-line standard of treatment for DLBCL patients, but about 30% of DLBCL patients will relapse after being cured with R-CHOP, and the prognosis is very poor. Bruton tyrosine kinase (BTK) is a key enzyme in the B-cell receptor signaling cascade. Zbrutinib, as an irreversible small-molecule BTK inhibitor, participates in the growth, proliferation and survival of B-lymphocytes and can effectively inhibit the proliferation and survival of malignant B-lymphocytes. This article reviews the research progress of the application of zebutinib in the clinical treatment of DLBCL patients.

Keywords

Zerbutinib, Diffuse Large B-Cell Lymphoma, Clinical Research

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

弥漫性大 B 细胞淋巴瘤(diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL)是一种来源于成熟 B 细胞的侵袭性肿瘤,是最常见的侵袭性非霍奇金淋巴瘤(NHL),其发生率占 NHL 的 30%~40% [1]。作为一种被广泛认可的标准方案, R-CHOP (利妥昔单抗联合环磷酰胺、阿霉素、长春新碱和泼尼松)能够治愈三分之二的弥漫性大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)患者,其余患者因 R-CHOP 耐药而患有难治性或复发性疾病,那些复发/难治性患者的不满意结果促使人们努力发现新的 DLBCL 治疗方法,包括嵌合抗原受体 T 细胞、双特异性 T 细胞接合物、免疫调节药物、免疫检查点抑制剂、单克隆抗体、抗体-药物偶联物、分子途径抑制剂和表观遗传修饰药物[2] [3]。

B 细胞受体(B cell receptor, BCR)信号通路控制正常 B 淋巴细胞的分化和功能[4], BCR 信号通路失调将促进恶性 B 淋巴细胞的生长和存活[5]。与 BCR 的抗原结合导致聚集和信号转导和磷酸化级联反应,最终募集 BTK, BTK 是一种非受体酪氨酸激酶,在正常和恶性 B 淋巴细胞中 BCR 和其他细胞表面受体的信号转导中起重要作用。这些不同的信号通路激活最终导致 B 细胞存活、增殖和分化。BTK 抑制通过损害细胞增殖、迁移和 NF- κ B 的激活,导致与 B 细胞恶性肿瘤以及自身免疫性疾病密切相关的不同下游细胞信号通路的阻断[6]。泽布替尼是一种有效、特异性和不可逆的第二代 BTK 抑制剂,可在 B 淋巴细胞生长、增殖和存活过程中发挥作用[7]。本文就泽布替尼在 DLBCL 患者临床治疗中的研究进展作一综述。

2. DLBCL 患者的治疗现状

弥漫性大 B 细胞淋巴瘤(diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL)是一种异质性很强的血液肿瘤,涵盖一组大细胞、转化 B 细胞为表型的异质性、侵袭性淋巴瘤,导致正常淋巴结结构的弥散性破坏[8]。DLBCL 可发生于淋巴结外或结内,发生结外的可分布于结肠、软腭、胃、睾丸、脾脏等,发生于结内的主要集

中于颈部淋巴[9]。DLBCL可发生在全身各处,这与体内的免疫系统发生免疫效应相关。人体主要有三级免疫器官,初级免疫器官主要包括骨髓以及胸腺,次级免疫器官包括脾脏、消化道、淋巴结和呼吸道等其他淋巴组织。三级免疫器官分布于全身各处,这些部位均可发生淋巴瘤[10]。根据基因表达谱,DLBCL可以分为:①生发中心B细胞(germinal center B-cell-like, GCB);②激活B细胞样(activated B-cell-like, ABC);③原发纵隔B细胞淋巴瘤(primary mediastinal B-cell lymphoma, PMBCL) [11]。GCB型DLBCL来源于正常生发中心B细胞,ABC型DLBCL来源于浆样分化停滞的后生发中心B细胞,PMBCL来源于胸腺B细胞。GCB型DLBCL常伴组蛋白修饰和染色质重塑相关基因的重现突变,ABC型常伴B细胞信号通路和核因子- κ B家族相关的突变[12] [13]。

DLBCL患者在应用一线标准方案R-CHOP(利妥昔单抗,环磷酰胺,阿霉素,长春新碱和泼尼松)治疗后,大约有50%~70%的患者可达到较为长期的无病生存状态[14]。然而,根据国际预后评分(IP)中不良预后因素的数量,20%~50%的DLBCL患者对R-CHOP难治或在达到完全缓解(CR)后复发[15]。对于一线治疗失败后的患者有以下两种情况:难治性患者(原发性、继发性难治)和完全缓解后复发的患者。这些患者称之为复发难治性弥漫大B细胞淋巴瘤(Relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma, R/RDLBCL)患者,其预后极差[16]。在这种情况下,挽救性化疗(eg:R-DHAP、R-EPOCH或R-ESHAP等)因其大剂量的毒性反应而难得到广泛应用[17] [18]。近年来,造血干细胞移植(Hematopoietic stem cell transplant, HSCT)和嵌合抗原受体T细胞(Chimeric Antigen Receptor T-Cell, CAR-T)法治愈了少数R/RDLBCL患者。主要针对的是非老年、有足够免疫功能的、没有并发症的患者[19]。虽然HSCT和CAR-T治疗在较短的时间内改变R/RDLBCL的治疗格局,但因二者治疗的成本偏高,对技术有定要求,需要有配套的移植仓或者相应实验设备,所针对的患者群体较小,使得HSCT和CAR-T疗法的应用受限[20] [21]。随着科技的发展人们一直在研究新型抗原,这些抗原可以通过免疫疗法靶向并鉴定以消除恶性细胞,而不管其分子发病机制如何,已经研究了多种新型免疫疗法,包括单克隆抗体(mAb)、抗体-药物偶联物(ADC)、双特异性抗体(BsAbs)、CAR-T细胞疗法、免疫检查点抑制剂(IC)以及靶向独特途径和生物过程的小分子[22]。针对特定的分子位点设计药物,不仅抑制肿瘤细胞生长,甚至使肿瘤细胞完全消退,而肿瘤周围的正常组织细胞不会被波及。对于那些有合并症以及年龄偏大的患者来说,靶向药物或许成为其最好的选择[23] [24]。

3. 泽布替尼

BTK抑制剂是Tec非受体酪氨酸激酶家族的5个成员之一,是B细胞抗原受体(B cell receptor, BCR)和细胞因子受体通路的信号分子[25]。在B细胞中,BTK信号是激活B细胞增殖、转运、趋化和粘附所必需的途径。BTK的激活通过2个步骤进行:在激酶结构域的Y551位被Syk或Src激酶磷酸化,随后在SH3结构域的Y223位自动磷酸化。泽布替尼是二代的BTK小分子抑制剂,与BTK活性位点上的半胱氨酸残基第481位(C481)形成共价键,从而抑制其223位点酪氨酸磷酸化,进而抑制BTK活性,具有最小的脱靶效应,其不良反应可耐受[26]。在CLL/SLL患者中,Zanubrutinib显示出良好的抗癌活性,且毒性可控[27]。与伊布替尼相比,Zanubrutinib对BTK的相对抑制作用选择性更强,包括对EGFR、FGR、FYN相关激酶(FYN-related kinase, FRK)、人类表皮生长因子受体-2(human epidermal growth factor receptor-2, HER2)、ITK、JAK 3(janus kinase 3)、LCK和TEC等的作用,并由此降低腹泻、血小板减少、出血、房颤、皮疹和疲劳等不良反应的发生概率[28]。

4. 泽布替尼治疗DLBCL的临床效果

布鲁顿酪氨酸激酶(BTK)是B细胞受体信号通路的中间体,在B淋巴细胞的发育和BCR信号通路中

起关键作用[29]。根据接受 BTK 抑制剂治疗的各种 B 细胞恶性肿瘤患者(例如非 GCB DLBCL)产生的临床数据, BTK 已被验证为治疗靶点。Ibrutinib 是同类首创的 BTK 抑制剂, 其总体缓解率(ORR)为 23%, 对 R/R DLBCL 具有中等活性[30]。

与伊布替尼相比, 泽布替尼(BGB-3111)是一种新型小分子, 是一种口服 BTK 抑制剂, 在 BTK 蛋白的三磷酸腺苷结合口袋内的半胱氨酸残基(Cys481)处形成不可逆的共价键。泽布替尼在几项治疗 B 细胞恶性肿瘤的临床研究中被证明具有良好的安全性和强大的活性[31]。

泽布替尼的II期临床研究结果显示, 泽布替尼单药治疗 R/R DLBCL 具有适度的抗肿瘤活性和良好的安全性, ORR 为 29.3%, 完全缓解(CR)率为 17.1% [32]。临床上泽布替尼单药治疗并不能完美的解决问题, 因此药物的联合使用是解决 R/R DLBCL 的未来方向。

5. 泽布替尼与其他药物在 DLBCL 患者中的联合应用

周佩瑶[33]等研究发现, 泽布替尼联合来那度胺及利妥昔单抗(ZR2 方案)治疗老年难治性弥漫大 B 细胞淋巴瘤不良反应较少, 在老年患者中安全性较高, 具有一定的疗效, 可作为老年难治性 DLBCL 患者合适的治疗选择之一, 20 例患 ORR 为 75.0% (15/20), CR 率为 65.0% (13/20), PR 率为 10% (2/20)。

石磊等[34]研究发现, 在继发中枢神经系统(CNS)侵犯的复发/难治弥漫大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)患者中, 泽布替尼联合化疗方案挽救性诱导治继发中枢神经系统淋巴瘤(SCNSL)特别是 CNS 复发患者, 有显著且持续的疗效, 其主要毒性反应可控且低于第一代 BTK 抑制剂。

现有临床病例报告表明, HDAC 和 BTK 双重抑制在 CD19 靶向 CAR-T 治疗失败后的弥漫性大 B 细胞淋巴瘤患者中取得了令人满意的疗效[35]。研究表明, 泽布替尼联合 pracinostat 能够协同抑制弥漫性大 B 细胞淋巴瘤细胞株 NU-DUL-1 (ABC 型)和 SU-DHL-6 (GCB 型)的增殖, 并通过激活 caspase-3 和 caspase-8, 增加 PARP1 剪切, 诱导细胞凋亡, 从而发挥协同抗肿瘤效应[36]。

6. 总结

DLBCL 是一种最常见的侵袭性淋巴瘤, 随着新的分子标志物的不断发现, 意味着 DLBCL 的预后指标及靶向治疗也在不断完善。泽布替尼作为选择性 BTK 抑制剂, 可有效抑制恶性 B 淋巴细胞的增殖和存活, 但在应用过程中也会出现不良反应。临床上泽布替尼单药治疗并不能完美地解决问题, 因此探索泽布替尼或与其他药物联合应用是未来治疗 DLBCL 的研究方向。

参考文献

- [1] Swerdlow, S.H., Campo, E., Pileri, S.A., Harris, N.L., Stein, H., Siebert, R., *et al.* (2016) The 2016 Revision of the World Health Organization Classification of Lymphoid Neoplasms. *Blood*, **127**, 2375-2390. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-01-643569>
- [2] Wang, L., Li, L. and Young, K.H. (2020) New Agents and Regimens for Diffuse Large B Cell Lymphoma. *Journal of Hematology & Oncology*, **13**, Article No. 175. <https://doi.org/10.1186/s13045-020-01011-z>
- [3] Gisselbrecht, C., Glass, B., Mounier, N., Singh Gill, D., Linch, D.C., Trneny, M., *et al.* (2010) Salvage Regimens with Autologous Transplantation for Relapsed Large B-Cell Lymphoma in the Rituximab Era. *Journal of Clinical Oncology*, **28**, 4184-4190. <https://doi.org/10.1200/jco.2010.28.1618>
- [4] Duarte, D.P., Lamontanara, A.J., La Sala, G., Jeong, S., Sohn, Y., Panjkovich, A., *et al.* (2020) BTK SH2-Kinase Interface Is Critical for Allosteric Kinase Activation and Its Targeting Inhibits B-Cell Neoplasms. *Nature Communications*, **11**, Article No. 2319. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-16128-5>
- [5] Bartlett, N.L., Costello, B.A., LaPlant, B.R., Ansell, S.M., Kuruvilla, J.G., Reeder, C.B., *et al.* (2018) Single-Agent Ibrutinib in Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma: A Phase 2 Consortium Trial. *Blood*, **131**, 182-190. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-09-804641>
- [6] Fares, A., Carracedo Uribe, C., Martinez, D., Rehman, T., Silva Rondon, C. and Sandoval-Sus, J. (2024) Bruton's Ty-

- rosine Kinase Inhibitors: Recent Updates. *International Journal of Molecular Sciences*, **25**, Article 2208. <https://doi.org/10.3390/ijms25042208>
- [7] Ou, Y.C., Liu, L., Tariq, B., Wang, K., Jindal, A., Tang, Z., *et al.* (2021) Population Pharmacokinetic Analysis of the BTK Inhibitor Zanubrutinib in Healthy Volunteers and Patients with B-Cell Malignancies. *Clinical and Translational Science*, **14**, 764-772. <https://doi.org/10.1111/cts.12948>
 - [8] 许彭鹏, 赵维莅. 中国临床肿瘤学会淋巴瘤诊疗指南解读之弥漫性大 B 细胞淋巴瘤的规范治疗[J]. 华西医学, 2019, 34(4): 351-354.
 - [9] Grimm, K.E. and O'Malley, D.P. (2019) Aggressive B Cell Lymphomas in the 2017 Revised WHO Classification of Tumors of Hematopoietic and Lymphoid Tissues. *Annals of Diagnostic Pathology*, **38**, 6-10. <https://doi.org/10.1016/j.anndiagpath.2018.09.014>
 - [10] 佟丹江. 弥漫大 B 细胞淋巴瘤的流行病学分析[J]. 中国现代药物应用, 2016, 10(8): 46-47.
 - [11] Alizadeh, A.A., Eisen, M.B., Davis, R.E., Ma, C., Lossos, I.S., Rosenwald, A., *et al.* (2000) Distinct Types of Diffuse Large B-Cell Lymphoma Identified by Gene Expression Profiling. *Nature*, **403**, 503-511. <https://doi.org/10.1038/35000501>
 - [12] Morin, R.D., Mendez-Lago, M., Mungall, A.J., Goya, R., Mungall, K.L., Corbett, R.D., *et al.* (2011) Frequent Mutation of Histone-Modifying Genes in Non-Hodgkin Lymphoma. *Nature*, **476**, 298-303. <https://doi.org/10.1038/nature10351>
 - [13] Morin, R.D., Mungall, K., Pleasance, E., Mungall, A.J., Goya, R., Huff, R.D., *et al.* (2013) Mutational and Structural Analysis of Diffuse Large B-Cell Lymphoma Using Whole-Genome Sequencing. *Blood*, **122**, 1256-1265. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-02-483727>
 - [14] Chaganti, S., Illidge, T., Barrington, S., Mckay, P., Linton, K., Cwynarski, K., *et al.* (2016) Guidelines for the Management of Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *British Journal of Haematology*, **174**, 43-56. <https://doi.org/10.1111/bjh.14136>
 - [15] International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project (1993) A Predictive Model for Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma. *New England Journal of Medicine*, **329**, 987-994. <https://doi.org/10.1056/NEJM199309303291402>
 - [16] Hitz, F., Connors, J.M., Gascoyne, R.D., Hoskins, P., Moccia, A., Savage, K.J., *et al.* (2015) Outcome of Patients with Primary Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma after R-CHOP Treatment. *Annals of Hematology*, **94**, 1839-1843. <https://doi.org/10.1007/s00277-015-2467-z>
 - [17] Gisselbrecht, C., Schmitz, N., Mounier, N., Singh Gill, D., Linch, D.C., Trneny, M., *et al.* (2012) Rituximab Maintenance Therapy after Autologous Stem-Cell Transplantation in Patients with Relapsed CD20⁺ Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Final Analysis of the Collaborative Trial in Relapsed Aggressive Lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*, **30**, 4462-4469. <https://doi.org/10.1200/jco.2012.41.9416>
 - [18] Salles, G., Duell, J., González Barca, E., Tournilhac, O., Jurczak, W., Liberati, A.M., *et al.* (2020) Tafasitamab plus Lenalidomide in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (L-MIND): A Multicentre, Prospective, Single-Arm, Phase 2 Study. *The Lancet Oncology*, **21**, 978-988. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(20\)30225-4](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(20)30225-4)
 - [19] Sehn, L.H., Herrera, A.F., Flowers, C.R., Kamdar, M.K., McMillan, A., Hertzberg, M., *et al.* (2020) Polatuzumab Vedotin in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*, **38**, 155-165. <https://doi.org/10.1200/jco.19.00172>
 - [20] Lin, J.K., Muffy, L.S., Spinner, M.A., Barnes, J.I., Owens, D.K. and Goldhaber-Fiebert, J.D. (2019) Cost Effectiveness of Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy in Multiply Relapsed or Refractory Adult Large B-Cell Lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*, **37**, 2105-2119. <https://doi.org/10.1200/jco.18.02079>
 - [21] van Dongen, J.M., Persoon, S., Jongeneel, G., Bosmans, J.E., Kersten, M.J., Brug, J., *et al.* (2019) Long-Term Effectiveness and Cost-Effectiveness of an 18-Week Supervised Exercise Program in Patients Treated with Autologous Stem Cell Transplantation: Results from the EXIST Study. *Journal of Cancer Survivorship*, **13**, 558-569. <https://doi.org/10.1007/s11764-019-00775-9>
 - [22] Lu, T., Zhang, J., Xu-Monette, Z.Y. and Young, K.H. (2023) The Progress of Novel Strategies on Immune-Based Therapy in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Experimental Hematology & Oncology*, **12**. <https://doi.org/10.1186/s40164-023-00432-z>
 - [23] Dienstmann, R., Braña, I., Rodon, J. and Tabernero, J. (2011) Toxicity as a Biomarker of Efficacy of Molecular Targeted Therapies: Focus on EGFR and VEGF Inhibiting Anticancer Drugs. *The Oncologist*, **16**, 1729-1740. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2011-0163>
 - [24] De Palma, M. and Hanahan, D. (2012) The Biology of Personalized Cancer Medicine: Facing Individual Complexities Underlying Hallmark Capabilities. *Molecular Oncology*, **6**, 111-127. <https://doi.org/10.1016/j.molonc.2012.01.011>

- [25] 贺诗雨, 黄琳. 新型口服布鲁顿酪氨酸激酶抑制剂——泽布替尼[J]. 临床药物治疗杂志, 2021, 19(8): 56-61.
- [26] Tam, C.S., Trotman, J., Opat, S., Burger, J.A., Cull, G., Gottlieb, D., *et al.* (2019) Phase 1 Study of the Selective BTK Inhibitor Zanubrutinib in B-Cell Malignancies and Safety and Efficacy Evaluation in CLL. *Blood*, **134**, 851-859. <https://doi.org/10.1182/blood.2019001160>
- [27] Das, M. (2019) Zanubrutinib in B-Cell Malignancies. *The Lancet Oncology*, **20**, e470. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(19\)30523-6](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(19)30523-6)
- [28] Coutre, S.E., Byrd, J.C., Hillmen, P., Barrientos, J.C., Barr, P.M., Devereux, S., *et al.* (2019) Long-Term Safety of Single-Agent Ibrutinib in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia in 3 Pivotal Studies. *Blood Advances*, **3**, 1799-1807. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2018028761>
- [29] Seiler, T. and Dreyling, M. (2017) Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitors in B-Cell Lymphoma: Current Experience and Future Perspectives. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, **26**, 909-915. <https://doi.org/10.1080/13543784.2017.1349097>
- [30] Wilson, W.H., Young, R.M., Schmitz, R., *et al.* (2015) Targeting B Cell Receptor Signaling with Ibrutinib in Diffuse Large B Cell Lymphoma. *Nature Medicine*, **21**, 922-926.
- [31] Hillmen, P., Brown, J.R., Eichhorst, B.F., Lamanna, N., O'Brien, S.M., Qiu, L., *et al.* (2020) ALPINE: Zanubrutinib versus Ibrutinib in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. *Future Oncology*, **16**, 517-523. <https://doi.org/10.2217/fon-2019-0844>
- [32] Yang, H., Xiang, B., Song, Y., Zhang, H., Zhao, W., Zou, D., *et al.* (2022) Zanubrutinib Monotherapy for Relapsed or Refractory Non-Germinal Center Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Blood Advances*, **6**, 1629-1636. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020003698>
- [33] 周佩瑶, 赵红玉, 杨文采, 李燕, 李大启. ZR2 方案治疗老年难治性弥漫大 B 细胞淋巴瘤疗效观察[J]. 临床血液学杂志, 2022, 35(7): 495-499.
- [34] 石磊, 王亚丽, 孙恺, 等. 复发/难治 DLBCL 患者继发 CNS 侵犯的临床特征及泽布替尼联合化疗方案的疗效[J]. 山东医药, 2022, 62(19): 28-32.
- [35] Zhu, W., Tao, S., Miao, W., Liu, H. and Yuan, X. (2022) Case Report: Dual Inhibition of HDAC and BTK for Diffuse Large B-Cell Lymphoma after Failure to CD19-Targeted CAR-T Therapy. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article 894787. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.894787>
- [36] 杨婕, 魏婷, 许艳丽, 玉斌, 杨茨, 李庆山. 两种新型的 BTK 和 HDAC 抑制剂在弥漫性大 B 细胞淋巴瘤细胞中的协同抗肿瘤作用[J]. 中国病理生理杂志, 2023, 39(10): 1814-1822.