

慢性B淋巴细胞增殖性疾病患者免疫化疗继发重症感染4例

金 兰, 徐雯燕, 刘梓宜, 王 霖, 李丽丽, 夏瑞祥, 刘沁华*

安徽医科大学第一附属医院血液内科, 安徽 合肥

收稿日期: 2025年11月25日; 录用日期: 2025年12月19日; 发布日期: 2025年12月29日

摘 要

B细胞慢性淋巴增殖性疾病(B-CLPD)是一组累及外周血/骨髓的成熟B细胞克隆增殖性疾病。B细胞慢性淋巴增殖性疾病可通过外周血/骨髓的形态学、免疫表型及细胞/分子遗传学检测进行诊断。这组疾病主要包括慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤(CLL/SLL)、套细胞性淋巴瘤(MCL)及瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症(WM)等。B细胞受体(BCR)信号通路的过度活化或异常与多种B细胞恶性肿瘤的发生、发展密切相关。自2015年以来, 布鲁顿酪氨酸激酶(BTK)抑制剂先后获批应用于各种B细胞肿瘤, 以BTK抑制剂为代表的新药一定程度上解决了传统免疫化疗对于遗传学高风险的患者、复发难治患者及不能耐受的老年患者疗效不佳这一问题。但B-CLPD患者在化疗联合BTK抑制剂时易发生感染, 其中少见病原菌更存在诊断困难, 早期诊断和积极治疗可获得较好的预后, 本报道可为B-CLPD患者化疗联合免疫治疗过程中, 尤其是BTK抑制剂应用时提供一定的经验借鉴。

关键词

慢性B淋巴细胞增殖性疾病, 布鲁顿酪氨酸激酶抑制剂, 侵袭性真菌感染, 锥体结核感染

Patients with Chronic B Cell Lymphocytic Proliferative Disorders Developing Severe Infections Secondary to Immunotherapy: Report of 4 Cases

Lan Jin, Wenyan Xu, Ziyi Liu, Lin Wang, Lili Li, Ruixiang Xia, Qinhua Liu*

Department of Hematology, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei Anhui

Received: November 25, 2025; accepted: December 19, 2025; published: December 29, 2025

*通讯作者。

文章引用: 金兰, 徐雯燕, 刘梓宜, 王霖, 李丽丽, 夏瑞祥, 刘沁华. 慢性 B 淋巴细胞增殖性疾病患者免疫化疗继发重症感染 4 例[J]. 临床个性化医学, 2026, 5(1): 129-135. DOI: 10.12677/jcpm.2026.51020

Abstract

Chronic lymphoproliferative diseases of B cells (B-CLPD) are a group of clonal proliferative diseases of mature B cells involving peripheral blood/bone marrow. Chronic lymphoproliferative diseases of B cells can be diagnosed by morphological, immunophenotype and cytogenetic detection of peripheral blood/bone marrow. This group of diseases mainly includes chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma (CLL/SLL), mantle cell lymphoma (MCL) and waldenstrom's macroglobulinemia (WM). Overactivation or abnormality of B cell receptor (BCR) signaling pathway is closely related to the occurrence and development of various B cell malignant tumors. Since 2015, bruton tyrosine kinase (BTK) inhibitors have been approved to be used in various B-cell tumors. The new drugs represented by BTK inhibitors have solved the problem that traditional immunotherapy is not effective for patients with high genetic risk, patients with refractory recurrence and elderly patients who cannot tolerate it. However, patients with B-CLPD are prone to infection when chemotherapy combined with BTK inhibitors, among which rare pathogens are more difficult to diagnose. Early diagnosis and active treatment can obtain a better prognosis. This report can provide some experience for patients with B-CLPD in the process of chemotherapy combined with immunotherapy, especially when BTK inhibitors are used.

Keywords

Chronic B Lymphocyte Proliferative Diseases, Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor, Invasive Fungal Infection, Pyramidal Tuberculosis Infection

Copyright © 2026 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. 临床资料

患者 1, 诊断瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症继发脑脓肿(曲霉菌)。患者于 2017 年 1 月诊断 WM, 先后行 FC (氟达拉滨 + 环磷酰胺)及 PD (硼替佐米 + 地塞米松)方案治疗。后长期口服伊布替尼(420 mg/天)维持治疗。在口服伊布替尼 29 个月后突发“右侧肢体肌力下降 4 天余”就诊我院, 头颅 MRI 提示左侧侧脑室后角旁占位, 考虑脑脓肿, 经枕脑病损切除术, 病理示: 囊壁纤维组织增生伴大量中性粒细胞渗出, 囊内见较多炎性坏死物及囊肿形成, 另见较多真菌丝(曲霉菌), 术后予以伏立康唑抗真菌治疗 1 年, 门诊随访病情稳定。

患者 2, 诊断慢性淋巴细胞白血病继发腰大肌脓肿、臀大肌脓肿患者, 患者于 2021 年 8 月诊断 CLL, 既往行 1 次利妥昔单抗治疗, 后口服伊布替尼(420 mg/天)维持治疗。在口服伊布替尼 19 个月后因“腰背部疼痛 10 余天”就诊我院, CT 提示: 右侧腰大肌肿胀伴斑片状低密度影。予以利奈唑胺 + 磷霉素钠抗感染, 仍高热, 更改为利奈唑胺 + 亚胺培南西司他丁治疗, 患者后因出现癫痫转入重症监护室治疗, 腰大肌脓肿穿刺液培养结果为屎肠球菌, 根据药敏结果, 予以利奈唑胺 + 头孢哌酮钠舒巴坦钠治疗; 后因出现消化道出血, 停用伊布替尼, 病程中患者出现血小板下降, 更改为康替唑胺 + 头孢哌酮钠舒巴坦钠抗感染, 再次行穿刺培养结果为光滑假丝酵母菌, 加用氟康唑抗真菌治疗, 同时予以脓肿置管引流, 后间断行两次行脓肿清创治疗。院外继续口服康替唑胺, 随访感染控制, 病情好转。

患者 3, 诊断慢性淋巴细胞白血病继发新型隐球菌脑膜炎。患者于 2023 年 1 月确诊 CLL, 既往行 1

次 R-COP(利妥昔单抗 + 环磷酰胺 + 长春新碱 + 醋酸泼尼松)方案治疗,后长期口服泽布替尼(320 mg/天)维持治疗。在口服泽布替尼 3 月后出现发热伴头痛、恶心呕吐就诊当地医院,头颅 MRI 平扫提示:颅内多发腔隙性脑梗死,部分转移不能排除,头颅 MRI 增强及头颈部 CTA 未见明显异常。完善腰穿送检脑脊液:潘氏试验(+),有核细胞计数 $186 \times 10^6/L$,蛋白: 81.9 mg/dl,流式细胞提示:可见约 16.27% CD5 弱阳性、CD10 阴性成熟淋巴细胞,当地医院考虑慢淋伴中枢侵犯,予以 R-CHOP(利妥昔单抗 + 环磷酰胺 + 多柔比星 + 长春新碱 + 醋酸泼尼松)方案,同时加用维奈克拉,后再次复查脑脊液:潘氏试验(+),有核细胞: $592 \times 10^6/L$,蛋白: 165.5 mg/dl,送检脑脊液二代测序(NGS),同时予以鞘内注射治疗(甲氨蝶呤 10 mg + 地塞米松 5 mg + 阿糖胞苷 50 mg),经治疗发热及头痛不适未见改善,考虑中枢神经系统感染不能排除,予以万古 + 美罗培南 + 伏立康唑抗感染、降颅压;患者症状仍无明显改善。后患者就诊我院,脑脊液 NGS 提示为新型隐球菌,故诊断隐球菌脑膜炎;停用泽布替尼及维奈克拉,同时予以人粒细胞刺激因子(G-CSF)升粒细胞;氟胞嘧啶 + 两性霉素 B 联合治疗隐球菌脑膜炎,后患者新冠阳性,加用奈玛特韦利托那韦抗病毒,并更改为氟胞嘧啶 + 氟康唑抗感染,院外继续予以氟胞嘧啶 + 氟康唑治疗 1 年,两次复查脑脊液隐球菌荚膜抗原检测均为阴性。

患者 4, 诊断慢性 B 细胞淋巴瘤增殖性疾病继发椎体结核感染、肺炎克雷伯杆菌败血症,患者于 2020 年 3 月因头晕、乏力就诊当地医院,查红细胞为 $2.08 \times 10^{12}/L$,白细胞及血小板正常,当地骨穿提示:非霍奇金淋巴瘤(成熟小 B 细胞可能),未予特殊处理;2020 年 12 月再次因头晕当地医院,结合既往检查诊断为慢性 B 淋巴细胞增殖性疾病合并纯红细胞再生障碍性贫血(PRCA),口服环孢素(150 mg/天)联合甲泼尼龙(24 mg/天)治疗,当时未查结核相关指标,治疗期间红细胞指标基本正常。患者于 2023 年初多次因腰痛就诊外院,予以止痛、抗感染效果不佳,于 7 月出现间断性低热,后因“腰痛半年余,间断发热 1 月余”就诊我院,腰椎 MRI 增强提示 L2 椎体及周围软组织异常强化影,考虑感染性病变,故予以利奈唑胺抗感染,患者仍有反复发热,体温波动在 $37.5^{\circ}C$ 左右,检查结核感染细胞特异性检测(TB-IGRA)结果为阳性,不排除腰椎结核可能,予以利福平、异烟肼、乙胺丁醇联合左氧氟沙星诊断性抗结核治疗,患者因不能耐受抗痨药物,并自行就诊胸科医院,查结核抗体、痰结核及 2 次痰抗酸杆菌涂片均为阴性,停用抗结核药物。后再次因腰痛就诊我院外科仍考虑椎体感染,先后予以左氧氟沙星联合利奈唑胺、奥玛环素抗感染治疗后疼痛部分好转,院外予以阿莫西林克拉维酸钾 + 左氧氟沙星治疗。2024 年 4 月患者因头晕、乏力就诊当地医院,外周血免疫分型提示单克隆 B 淋巴细胞, MRI 提示 L2 椎体急性期病理性骨折伴周围腰大肌侵犯、转移可能,胸腰椎椎体弥漫性信号异常,结合病史,考虑血液系统疾病相关改变可能,予以泽布替尼(320 mg qd) + 甲泼尼龙(8 mg qd)治疗,后反复因间断性发热就诊当地医院,予以抗感染治疗后病情仍反复;2024 年 9 月因恶心呕吐就诊当地医院,胸腰椎 MRI 结果与 2024 年 4 月 MRI 结果相似,均考虑为血液病转移可能,后转入我院时白细胞: $9.5 \times 10^9/L$,中性粒细胞绝对数: $7.20 \times 10^9/L$,淋巴细胞绝对值: $1.82 \times 10^9/L$,C 反应蛋白为 33.02 mg/L,降钙素原(PCT)为 3.61 ng/ml, TB-IGRA 为阳性,血红蛋白及血小板正常,初步诊断为败血症,椎体感染(结核可能)。予以经验性抗感染,后因血二代测序(Next Generation Sequencing, NGS)及痰培养均为肺炎克雷伯杆菌,结合药敏,调整抗感染方案为奥玛环素 + 头孢他啶阿维巴坦,患者仍腰痛持续不能缓解,体温维持在 $38.5^{\circ}C \sim 39^{\circ}C$ 左右,行骨髓活检未见淋巴细胞明显增多,免疫分型:发现约 5.6% 的单克隆 B 细胞,结合患者无贫血及血小板减少,同时无全身淋巴结累积及脏器损害,考虑仅为单克隆 B 淋巴细胞增殖症,暂无治疗指征,予以停用泽布替尼及甲泼尼龙,同时考虑患者为椎体结核感染不能排除,建议行穿刺活检明确病理,后患者就诊于外院行椎体活检病理诊断为椎体结核,目前抗结核治疗中,腰痛及发热较前明显改善。

4 例患者的基本信息见表 1,首次就诊我院时检验结果见表 2。

Table 1. Patient information
表 1. 患者们基本信息

	患者 1	患者 2	患者 3	患者 4
性别	男	男	男	女
年龄(岁)	69	55	56	68
病种	WM	CLL	CLL	MBL
BTK 抑制剂	伊布替尼	伊布替尼	泽布替尼	泽布替尼
口服 BTK 抑制剂至确诊感染时间(月)	29	19	3	6
感染部位	中枢	腰大肌、臀大肌	中枢	血液、肺部、椎体
感染病原菌	曲霉菌	肠球菌、光滑假丝酵母菌	新型隐球菌	肺炎克雷伯杆菌、结核分枝杆菌
病原菌来源	术后病理	穿刺液培养	脑脊液 NGS	穿刺病理
治疗	手术切除联合抗真菌治疗	抗细菌及真菌；手术清创及修复术	抗真菌治疗	抗细菌、结核治疗
住院时长(天)	14	51	37	62

Table 2. Test results at our hospital for the first time
表 2. 首次就诊我院时检验结果

	患者 1	患者 2	患者 3	患者 4
白细胞计数($10^9/L$)	5.19	22.10	1.32	2.22
中性粒细胞绝对数($10^9/L$)	4.93	15.82	0.78	0.94
中性粒细胞百分比(%)	0.95	0.72	0.59	0.42
淋巴细胞绝对数($10^9/L$)	0.19	2.50	0.50	0.87
淋巴细胞百分比(%)	0.04	0.11	0.38	0.39
血红蛋白(g/L)	91	120	118	89
血小板($10^9/L$)	110	195	168	63
C-反应蛋白(mg/L)	/	7.73	3.67	35.42
降钙素原(ng/ml)	/	0.26	<0.05	0.14
白蛋白(g/L)	40.30	31.30	37.20	32.90

2. 讨论

2.1. 感染谱特征

BTK 抑制剂能够特异地抑制 B 细胞受体信号通路中的 BTK，目前包括伊布替尼(Ibrutinib)、泽布替尼(Zanubrutinib)和奥布替尼(Orelabrutinib)等，已在临床广泛应用于慢性淋巴细胞增殖性疾病的治疗[1]。但同时存在出血、房颤、腹泻、血液学毒性和感染等不良反应；若伊布替尼联合使用维奈克拉、利妥昔单抗、皮质类固醇等药物，可能导致伊布替尼部分不良反应风险增加[2]。随着临床应用的增多，单一或联合使用 BTK 抑制剂患者有超过 50%的概率发生感染性不良事件[3]。大多数接受烷化剂或皮质类固醇的 CLL 患者的感染是由细菌引起的，并且反复出现细菌感染是这些患者的一个显著特征，这些细菌感染

倾向于发生在黏膜部位,呼吸道是最常见的感染部位[4]。真菌和病毒感染在 CLL 患者中远不如细菌感染常见,通常出现在疾病晚期或化疗导致的,结核分枝杆菌感染在这一人群中是较为罕见的。一项伊布替尼致侵袭性真菌感染(IFIs)的报道显示其中主要发生在肺部(46.94%)、中枢神经系统(30.61%)、皮肤及附件系统(7.14%)、血液(6.12%)、胸膜腔(3.06%)、鼻窦(2.04%)和其他(4.09%)等。同时病原学主要为侵袭性曲霉菌感染(49.35%),隐球菌(22.08%),以及耶氏肺孢子菌肺炎(12.99%)、毛霉菌(10.39%)、念珠菌(2.60%)、组织胞浆菌和镰刀菌(1.30%) [5]。值得注意的是:中枢神经系统感染在侵袭性曲霉菌感染中并不多见,发生率仅 2.7%~6% [6] [7],然而服用伊布替尼的患者中,有 40%的病例存在中枢神经系统曲霉菌感染[8] [9]。该 4 例患者均在口服 BTK 抑制剂后出现真菌、细菌或结核分枝杆菌感染,同时还伴有多个部位、多种病原菌感染,与既往报道相似,并且由于报告方法的不一致性、可获得的数据有限及其他限制导致现有数字低于并发症的真实发生率。

2.2. 潜在的免疫机制探讨

BTK 抑制剂导致真菌感染的机制比较复杂,但其对免疫系统的直接影响很可能与由靶上和脱靶激酶抑制介导有关[10]。有研究提示伊布替尼可能作用于与真菌防御有关的免疫机制靶点,从而增加了患者真菌感染的风险[11]。T 细胞特异激酶(ITK)是 T 细胞发育和功能的关键调节因子,包括对寄生虫和病毒感染的免疫应答,BTK 抑制剂不可逆地抑制白介素-2 诱导 ITK,当 ITK 缺乏时,CD4⁺细胞不能有效转化为 Th2 效应细胞,无法对隐球菌等病原体产生应答[12]-[14],从而导致病毒和机会性感染发生率的增加。俄亥俄州立大学的一项单一机构的回顾性队列研究中表明侵袭性真菌感染平均发生在开始使用伊布替尼后的 4 个月内,但在接受伊布替尼为一线治疗的患者中,机会性感染(OIs)并没有增加,并与既往的治疗相关性更大,这说明既往治疗的累积免疫抑制作用可能也是导致感染的因素[15]。该报道中患者在服用 BTK 抑制剂前均有使用免疫抑制剂治疗,与该观点符合;有研究认为,较高的伊布替尼药-时曲线下面积(AUC)与药物不良反应反应的发生有关[16]。药物的峰浓度可用于预测患者是否存在较高的药物毒性风险,因此通过监测 BTK 抑制剂的血药浓度及临床指标,对其用药剂量进行及时调整,从而实现个体化给药,从而减少患者不良反应发生可进一步研究。

2.3. 诊断及鉴别诊断

患者 1 和患者 2 临床诊断及治疗较及时,患者 3 和患者 4 虽最终诊断明确,但患者 3 因当地医院结合影像学及首次脑脊液结果考虑慢淋伴中枢侵犯可能,当时未送检脑脊液 NGS,在未排除感染的情况下予以使用化疗药物及免疫抑制剂,治疗后症状未见好转,再次送检脑脊液才明确病原菌,延长患者病程;患者 4 则多次就诊,磁共振结果多次考虑为椎体转移或感染可能;同时患者既往未行结核相关检查,发病后曾因 TB-IGRA 结果阳性口服过抗结核药物诊断性治疗,但因不耐受及患者长期免疫力低下导致相关血检指标假阴性而停用抗痨药,但病程中均未行组织活检明确病理,导致患者未能及时明确病原学,在未获得明确病理情况下,行化疗及抗感染等对症处理后效果不佳,导致病情反复,延长病程,后出现重症感染;血液疾病患者自身易感性较高,在未明确病因前,使用化疗及免疫药物不仅会使患者免疫力下降,同时导致患者并发症加重,因此需严格掌握药物使用指征,同时需尽早完善病理或体液病原学来鉴别病因。当患者在服用 BTK 抑制剂时,出现一些新的病情变化时(如发热、疼痛及出血等),首先需考虑血液疾病本身进展所致,其次我们需排除是否服用某些药物(如别嘌醇、抗病毒药物等),这些药物也可引起类似感染的表现;在排除上述两种可能后,随后我们需关注常见的感染性疾病,包括细菌、真菌、病毒及不典型病原体感染可能,其中细菌感染最为常见,肺部感染真菌及不典型病原菌(如结核分枝杆菌),行气管镜行肺泡灌洗送检 NGS 可提高检出率;而发生在一些特殊部位时,如颅脑、椎体及内脏时,需行

穿刺或手术活检送检才能明确诊断。同时病毒及不典型病原菌感染患者需明确是否既往感染,从而明确诊断是否为口服 BTK 抑制剂所致;临床医生对病情的诊断、鉴别诊断影响患者的诊治及预后。

2.4. 治疗中的药物相互作用管理

对于目前在接受小分子激酶抑制剂靶向治疗的患者中,预防性使用抗真菌药物并无明确推荐,国外指南仅建议在发生中性粒细胞减少及可能会发生黏膜炎的患者中预防性加用抗真菌药物。因此,早期诊断及有效的预防性抗真菌治疗有助于减少真菌感染的死亡率[17]。BTK 抑制剂几乎被 P450 3A4 代谢,已经证明 BTK 抑制剂伴随使用 P450 3A4 抑制剂(例如抗真菌唑类)或 P450 3A4 诱导剂(例如利福平或卡马西平)可使前者暴露量增加[18][19],导致不良反应发生。因此,必须使用时建议暂停 BTK 抑制剂或在密切检测下减量使用。其他抗真菌药,如两性霉素 B 和棘白菌素类对 BTK 抑制剂的代谢无影响,可以与 BTK 抑制剂联合使用,但两性霉素 B 由于其肾毒性,因此很少作为老年患者预防性抗真菌药物;而棘白菌素类因随机对照试验(RCT)证据有限,不建议作为一线抗真菌预防。目前,仍需要更有效和耐受性更好地抗真菌药物。

有文献报道过口服伊布替尼患者并发肺结核[20],但暂无口服泽布替尼并发椎体结核病例报道。患者 4 则为口服泽布替尼并发椎体结核感染及败血症,该患者曾长期口服过环孢素、糖皮质激素治疗,这些药物均有免疫抑制作用。椎体结核属于肺外结核,较为罕见,常规的实验室检查常呈假阴性,影像学无创、操作简单,可清晰显示病灶范围、椎间盘受累,椎管内病变及神经压迫情况,目前在脊柱相关疾病诊断中得到推广,但是脊椎结核感染与脊椎转移瘤临床表现相似,皆主诉脊柱疼痛,病变尚未累积椎间盘时,椎旁病变以实性肿块为特征,难以区分是否存在软组织转移,且两者在影像学上均表现为椎体骨质破坏及局部肿块,难以鉴别。同时也有些学者提出,将影像学与血清学指标结合有望提高良恶性疾病诊断准确性,但目前临床诊断仍困难,仍需结合组织病理学检查。同时值得注意的是,在选择抗结核药物使用时,需注意利福平和利福喷丁是细胞色素 P450 3A4 酶的诱导剂。因此,服用 BTK 抑制剂的患者若行抗结核药物选择时,需规避利福平相关药物的使用,或将 BTK 抑制剂减量甚至停药。

总之,该 4 例患者均在化疗联合 BTK 抑制剂后出现少见病原学感染,因患者不仅本身存在血液系统疾病,同时长期使用免疫抑制剂并且口服 BTK 抑制剂,这些均是感染的因素。在诊治该类疾病时,临床医师需鉴别原发病及感染的区别,尽早明确病原学,避免误诊或延误治疗;同时需严格掌握诊断标准及用药指征,不恰当的疾病诊断及化疗药物使用不仅会导致患者病情加重,还会影响临床诊治;在抗感染的同时我们需明确药物之间的相互作用,从而更加规范进行治疗,避免延长或加重患者病情;而如何预防此类不良事件发生则需我们进一步研究。因目前在接受小分子激酶抑制剂靶向治疗的患者中,预防性使用抗真菌药物并无明确推荐,但目前使用小分子激酶抑制剂靶向治疗出现非典型或严重机会性感染发生逐渐引起大家的重视;而如何诊断及治疗和管理病人需我们临床医生进一步研究及探讨。

声 明

该 4 例病例报道均获得患者的知情同意。

基金项目

安徽省高校自然科学基金项目(2023AH053324)。

参考文献

- [1] 中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组,中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会,中国慢性淋巴细胞白血病工作组. B 细胞慢性淋巴增殖性疾病诊断与鉴别诊断中国专家共识(2018 年版) [J]. 中华血液学杂志, 2018, 39(5): 359-365.

- [2] 李婷, 张淼淼, 张田, 等. 伊布替尼单药或联合用药不良反应信号挖掘及影响因素分析[J]. 临床药物治疗杂志, 2023, 21(1): 64-70.
- [3] Tillman, B.F., Paufl, J.M., Satyanarayana, G., Talbott, M. and Warner, J.L. (2018) Systematic Review of Infectious Events with the Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor Ibrutinib in the Treatment of Hematologic Malignancies. *European Journal of Haematology*, **100**, 325-334. <https://doi.org/10.1111/ejh.13020>
- [4] Morrison, V.A. (2001) Update on Prophylaxis and Therapy of Infection in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. *Expert Review of Anticancer Therapy*, **1**, 84-90. <https://doi.org/10.1586/14737140.1.1.84>
- [5] 刘梦颖, 蔡俊, 姚瑶, 等. 伊布替尼致侵袭性真菌感染的文献分析[J]. 药物流行病学杂志, 2020, 29(9): 647-651.
- [6] Patterson, T.F., Kirkpatrick, W.R., White, M., Hiemenz, J.W., Wingard, J.R., Dupont, B., et al. (2000) Invasive Aspergillosis Disease Spectrum, Treatment Practices, and Outcomes. *Medicine*, **79**, 250-260. <https://doi.org/10.1097/00005792-200007000-00006>
- [7] Steinbach, W.J., Marr, K.A., Anaissie, E.J., Azie, N., Quan, S., Meier-Kriesche, H., et al. (2012) Clinical Epidemiology of 960 Patients with Invasive Aspergillosis from the PATH Alliance Registry. *Journal of Infection*, **65**, 453-464. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2012.08.003>
- [8] Ruchlemer, R., Ben-Ami, R., Bar-Meir, M., Brown, J.R., Malphettes, M., Mous, R., et al. (2019) Ibrutinib-Associated Invasive Fungal Diseases in Patients with Chronic Lymphocytic Leukaemia and Non-Hodgkin Lymphoma: An Observational Study. *Mycoses*, **62**, 1140-1147. <https://doi.org/10.1111/myc.13001>
- [9] Ghez, D., Calleja, A., Protin, C., Baron, M., Ledoux, M., Damaj, G., et al. (2018) Early-Onset Invasive Aspergillosis and Other Fungal Infections in Patients Treated with Ibrutinib. *Blood*, **131**, 1955-1959. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-11-818286>
- [10] Estupiñán, H.Y., Berglöff, A., Zain, R. and Smith, C.I.E. (2021) Comparative Analysis of BTK Inhibitors and Mechanisms Underlying Adverse Effects. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, **9**, Article ID: 630942. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.630942>
- [11] Maffei, R., Maccaferri, M., Arletti, L., Fiorcari, S., Benatti, S., Potenza, L., et al. (2020) Immunomodulatory Effect of Ibrutinib: Reducing the Barrier against Fungal Infections. *Blood Reviews*, **40**, Article 100635. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2019.100635>
- [12] Eichenberger, E.M., Saullo, J., Brander, D., Wang, S., Perfect, J.R. and Messina, J.A. (2020) A Case of CNS Aspergillosis in a Patient with Chronic Lymphocytic Leukemia on First-Line Ibrutinib Therapy. *Medical Mycology Case Reports*, **27**, 17-21. <https://doi.org/10.1016/j.mmcr.2019.12.007>
- [13] Lee, R., Nayernama, A., Jones, S.C., Wroblewski, T. and Waldron, P.E. (2017) Ibrutinib-Associated *Pneumocystis jirovecii* pneumonia. *American Journal of Hematology*, **92**, E646-E648. <https://doi.org/10.1002/ajh.24890>
- [14] Dubovsky, J.A., Beckwith, K.A., Natarajan, G., Woyach, J.A., Jaglowski, S., Zhong, Y., et al. (2013) Ibrutinib Is an Irreversible Molecular Inhibitor of ITK Driving a Th1-Selective Pressure in T Lymphocytes. *Blood*, **122**, 2539-2549. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-06-507947>
- [15] Rogers, K.A., Mousa, L., Zhao, Q., Bhat, S.A., Byrd, J.C., El Boghdadly, Z., et al. (2019) Incidence of Opportunistic Infections during Ibrutinib Treatment for B-Cell Malignancies. *Leukemia*, **33**, 2527-2530. <https://doi.org/10.1038/s41375-019-0481-1>
- [16] Gallais, F., Ysebaert, L., Despas, F., De Barros, S., Dupré, L., Quillet-Mary, A., et al. (2020) Population Pharmacokinetics of Ibrutinib and Its Dihydrodiol Metabolite in Patients with Lymphoid Malignancies. *Clinical Pharmacokinetics*, **59**, 1171-1183. <https://doi.org/10.1007/s40262-020-00884-0>
- [17] Chamilos, G., Lionakis, M.S. and Kontoyiannis, D.P. (2018) Call for Action: Invasive Fungal Infections Associated with Ibrutinib and Other Small Molecule Kinase Inhibitors Targeting Immune Signaling Pathways. *Clinical Infectious Diseases*, **66**, 140-148. <https://doi.org/10.1093/cid/cix687>
- [18] Ly, J.Q., Messick, K., Qin, A., Takahashi, R.H. and Choo, E.F. (2017) Utility of CYP3A4 and PXR-CAR-CYP3A4/3A7 Transgenic Mouse Models to Assess the Magnitude of CYP3A4 Mediated Drug-Drug Interactions. *Molecular Pharmacology*, **14**, 1754-1759. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.7b00006>
- [19] de Zwart, L., Snoeys, J., De Jong, J., Sukbuntherng, J., Mannaert, E. and Monshouwer, M. (2016) Ibrutinib Dosing Strategies Based on Interaction Potential of CYP3A4 Perpetrators Using Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, **100**, 548-557. <https://doi.org/10.1002/cpt.419>
- [20] 赵雪梅, 王季石, 肖仕珊, 等. 伊布替尼治疗套细胞淋巴瘤并发肝结核一例报道并文献复习[J]. 现代医学, 2020, 48(6): 775-777.