

临床与基础
桥接研究Clinical and Basic
Bridging Research泽布替尼联合来那度胺及利妥昔单抗治疗
难治或复发性弥漫大 B 细胞淋巴瘤的临床研究Clinical study of zanubrutinib combined with lenalidomide and rituximab
in the treatment of refractory or relapsed diffuse large B - cell lymphoma赵 芳^a, 李淑晨^b, 刘敬敬^a,
尹凤雷^a, 刘 静^a, 杨 博^c,
王 娟^a(河北省沧州市中心医院 a. 血液一科; b. 综合
内科; c. 胸外科, 河北 沧州 061000)ZHAO Fang^a, LI Shu - chen^b,
LIU Jing - jing^a, YIN Feng - lei^a,
LIU Jing^a, YANG Bo^c,
WANG Juan^a(a. Department of Hematology I, b.
General Internal Medicine, c. Thoracic
Surgery, Cangzhou Central Hospital,
Cangzhou 061000, Hebei Province,
China)基金项目: 2024 年度河北省卫生健康委医学科
学研究基金资助项目(20240681)作者简介: 赵芳, (1980 -), 女, 主任医师, 主要
从事内科血液病学方面的临床工作
和研究

通信作者: 赵芳, 硕士研究生导师

MP: 15350775109

E - mail: zhaofang5109@163. com

摘要:目的 探究泽布替尼胶囊联合来那度胺胶囊及利妥昔单抗注射液方案 (zanubrutinib - rituximab - lenalidomide, ZR2) 治疗难治或复发性 (R/R) 弥漫大 B 细胞淋巴瘤 (DLBCL) 的疗效和安全性。方法 按照随机数表法将 R/R DLBCL 患者分为对照组和试验组。对照组于疗程第 1 d 给予利妥昔单抗注射液 $375 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$ 静脉滴注, 并于疗程第 1 ~ 14 d 口服来那度胺胶囊 25 mg qd 。试验组在对照组的基础上于疗程 1 ~ 21 d 予以泽布替尼口服 160 mg bid 。2 组均以 21 d 为一个周期, 治疗 6 个周期。比较 2 组患者的临床疗效、免疫环境相关指标、炎症相关指标、血管生成及代谢相关指标、无进展生存期 (PFS) 和总生存期 (OS), 并进行安全性评价。结果 对照组脱落 2 例, 退出 1 例, 实际纳入 40 例; 试验组脱落 3 例, 实际纳入 40 例。治疗后, 对照组和试验组的疾病控制率 (DCR) 分别为 60.00% 和 82.50%, CD3^+ T 淋巴细胞 (CD3^+) 分别为 $(62.17 \pm 8.23)\%$ 和 $(67.29 \pm 7.95)\%$, CD4^+ T 淋巴细胞 (CD4^+)/ CD8^+ T 淋巴细胞 (CD8^+) 分别为 1.44 ± 0.36 和 1.65 ± 0.47 , 辅助性 T 细胞 17 (Th17) 分别为 $(1.37 \pm 0.34)\%$ 和 $(1.62 \pm 0.46)\%$, 自然杀伤细胞 (NK) 分别为 $(22.47 \pm 3.69)\%$ 和 $(24.86 \pm 4.12)\%$, 肿瘤坏死因子 - α (TNF - α) 分别为 (23.35 ± 6.28) 和 $(19.62 \pm 5.31) \text{ pg} \cdot \text{mL}^{-1}$, 可溶性白细胞介素 - 2 受体 (sIL - 2r) 分别为 (621.74 ± 134.89) 和 $(539.48 \pm 116.83) \text{ U} \cdot \text{mL}^{-1}$, 乳酸脱氢酶 (LDH) 分别为 (278.64 ± 56.84) 和 $(251.37 \pm 48.43) \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$, β_2 - 微球蛋白 (β_2 - MG) 分别为 (1.86 ± 0.87) 和 $(1.49 \pm 0.74) \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$, PFS 率分别为 22.50% 和 52.50%, OS 率分别为 45.00% 和 67.50%。2 组患者以上数据在统计学上差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。对照组和试验组的总药物不良反应发生率分别为 67.50% (27 例/40 例) 和 77.50% (31 例/40 例), 在统计学上差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。结论 ZR2 治疗 R/R DLBCL 患者可通过改善 R/R DLBCL 患者的免疫微环境、抑制炎症反应及肿瘤血管生成, 从而提高患者的 DCR 和长期生存获益, 且不会增加用药风险。

关键词: 泽布替尼胶囊; 来那度胺胶囊; 利妥昔单抗注射液; 弥漫大 B 细胞淋巴瘤; 免疫功能

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.18.005

中图分类号: R733

文献标志码: A

文章编号: 1001 - 6821 (2025) 18 - 2599 - 06

Abstract: Objective To investigate the efficacy and safety of zanubrutinib capsules - rituximab injection - lenalidomide capsules (ZR2) in the treatment of relapsed/refractory (R/R) diffuse large B - cell lymphoma (DLBCL). **Method** Patients with R/R DLBCL were divided into control group and treatment group according to a random number table. The control group received rituximab injection

375 mg · m⁻² by intravenous infusion on day 1 of the treatment cycle, and orally took lenalidomide capsules 25 mg once daily from day 1 to day 14 of the cycle. The treatment group received oral zanubrutinib capsule 160 mg twice daily from day 1 to day 21 of the cycle, in addition to the treatment given to the control group. Both groups were treated in 21-day cycles for a total of 6 cycles. The clinical efficacy, immune environment-related indicators, inflammation-related indicators, angiogenesis and metabolism-related indicators, progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) were compared between the two groups. **Results** In control group, 2 cases were lost to follow-up and 1 case withdrew, resulting in 40 cases actually included; in treatment group, 3 cases were lost to follow-up, resulting in 40 cases actually included. After treatment, the disease control rates (DCR) of the control group and the treatment group were 60.00% and 82.50%, respectively; cluster of differentiation 3 positive T lymphocyte (CD3⁺) were (62.17 ± 8.23)% and (67.29 ± 7.95)%, respectively; cluster of differentiation 4 positive T lymphocyte (CD4⁺)/cluster of differentiation 8 positive T lymphocyte (CD8⁺) were 1.44 ± 0.36 and 1.65 ± 0.47, respectively; T helper 17 cell (Th17) were (1.37 ± 0.34)% and (1.62 ± 0.46)%, respectively; natural killer cell (NK) were (22.47 ± 3.69)% and (24.86 ± 4.12)%, respectively; tumor necrosis factor-α (TNF-α) were (23.35 ± 6.28) and (19.62 ± 5.31) pg · mL⁻¹, respectively; soluble interleukin-2 receptor (sIL-2r) were (621.74 ± 134.89) and (539.48 ± 116.83) U · mL⁻¹, respectively; lactate dehydrogenase (LDH) were (278.64 ± 56.84) and (251.37 ± 48.43) U · L⁻¹, respectively; beta-2-microglobulin (β2-MG) were (1.86 ± 0.87) and (1.49 ± 0.74) mg · L⁻¹, respectively; the PFS rates were 22.50% and 52.50%, respectively; the OS rates were 45.00% and 67.50%, respectively. The differences in the above data between the two groups of patients were statistically significant (all *P* < 0.05). The total incidence of adverse drug reactions in the control group and the experimental group were 67.50% (27 cases/40 cases) and 77.50% (31 cases/40 cases) respectively, with no statistically significant difference, (*P* > 0.05). **Conclusion** ZR2 regimen can improve the tumor immune microenvironment, suppress inflammatory responses and tumor angiogenesis in patients with R/R DLBCL, thereby leading to higher DCR and improved long-term survival benefits, without increasing the risk of treatment-related adverse events.

Key words: zanubrutinib capsules; lenalidomide capsules; rituximab injection; diffuse large B-cell lymphoma; immune function

弥漫大B细胞淋巴瘤(diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL)是一种具有侵袭性的淋巴瘤,目前的主要治疗方式为化疗联用利妥昔单抗。尽管该方案显著改善了DLBCL患者的预后,但仍有约三分之一的患者出现治疗失败或缓解后复发^[1]。因此,对于难治或复发性(relapsed/refractory, R/R)DLBCL患者来说,寻找新型治疗方案具有重要临床意义。来那度胺作为一种免疫调节药物,已广泛应用于多种血液系统恶性肿瘤治疗;利妥昔单抗作为抗CD20单抗,在DLBCL治疗中显示出较好疗效。研究表明,利妥昔单抗联合来那度胺(rituximab-lenalidomide, R2)在治疗R/R DLBCL患者中具有一定疗效^[2]。靶向布鲁顿酪氨酸激酶(bruton's tyrosine kinase, BTK)是DLBCL治疗的有效策略之一,BTK抑制剂(如泽布替尼、奥布替尼、伊布替尼)可靶向B细胞受体信号传导,泽布替尼作为新型BTK抑制剂,在DLBCL等多种B细胞淋巴瘤中显示出良好疗效,但单药治疗效果有限,常与其他药物联用^[3-4]。目前,泽布替尼联合来那度胺及利

妥昔单抗方案(zanubrutinib-rituximab-lenalidomide, ZR2)治疗R/R DLBCL患者仍需进一步研究。本研究旨在评估该方案的疗效及安全性,为R/R DLBCL患者提供新的治疗选择。

材料、对象与方法

1 研究设计

本研究按前瞻性、单中心、随机、开放临床试验方法设计。

2 病例选择

2023年5月至2024年7月以本院就诊的R/R DLBCL患者为研究对象。本研究经河北省沧州市中心医院伦理委员会批准(伦理批号:2023-356-01)。所有患者均签署知情同意书。

诊断与纳入标准 符合《弥漫性大B细胞淋巴瘤诊疗指南(2022年版)》^[5]中相应的诊断标准;①属于R/R DLBCL(难治性指经一线化疗失败,或经6个周

期的一线化疗后未达到完全缓解,或经4个周期的一线化疗未达到部分缓解;复发性指经治疗获得完全缓解后再次确诊DLBCL)。(2)年龄 ≥ 18 岁;(3)预计生存时间 ≥ 6 个月;(4)至少存在一处影像学可测量的病灶;(5)患者均未出现肿瘤侵犯中枢神经系统;(6)能耐受研究药物治疗;(7)临床资料完整。

排除标准 ①合并严重感染或全身感染性疾病者;②合并对研究药物有禁忌者;③既往有泽布替尼或来那度胺治疗史者;④严重心、肝、肺等主要器官功能不全者;⑤精神智力障碍、认知损害及语言功能不全者。

3 药品、试剂与仪器

药品与试剂 来那度胺胶囊,规格:每粒25 mg,批号:4C0043E16,批准文号:国药准字H20193115,齐鲁制药有限公司生产;利妥昔单抗注射液,规格:每瓶500 mg/50 mL,批号:202305092,批准文号:国药准字S20201002,规格:每瓶100 mg/10 mL,批号:202305079,批准文号:国药准字S20190021,上海复宏汉霖生物制药有限公司生产;泽布替尼胶囊,规格:每粒80 mg,批号:S202301001,批准文号:国药准字H20200005,百济神州(苏州)生物科技有限公司生产。可溶性白细胞介素-2受体(soluble interleukin-2 receptor, sIL-2r)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)酶联免疫吸附法试剂盒,均由白鲨生物公司生产;肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、 $\beta 2$ -微球蛋白($\beta 2$ -microglobulin, $\beta 2$ -MG)、乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)酶联免疫吸附法试剂盒,均由武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司生产。

仪器 FACSCalibur 流式细胞仪,美国BD公司产品;Varioskan LUX 多功能酶标仪,美国赛默飞世尔科技公司产品。

4 分组与治疗方法

将R/R DLBCL患者用随机数表法分为对照组和试验组。对照组患者于疗程第1 d予以利妥昔单抗注射液 $375\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}$ 静脉滴注,并于疗程第1~14 d口服来那度胺胶囊,25 mg qd。试验组在对照组的基础上于疗程1~21 d予以泽布替尼胶囊口服,160 mg bid。2组患者均21 d为一个周期,持续6个周期。若患者在治疗期间达到完全缓解则进入维持期,维持期患者仅口服来那度胺胶囊,其他患者保持原本治疗方案。

5 观察指标与疗效判定标准

免疫环境相关指标^[6] 于治疗前、治疗结束后,采集患者空腹静脉血,用流式细胞仪检测CD3⁺T淋

巴细胞(cluster of differentiation 3 positive T lymphocyte, CD3⁺)、CD4⁺T淋巴细胞(cluster of differentiation 4 positive T lymphocyte, CD4⁺)、CD8⁺T淋巴细胞(cluster of differentiation 8 positive T lymphocyte, CD8⁺)、辅助性T细胞17(T helper 17 cell, Th17)以及自然杀伤细胞(natural killer cell, NK)水平,计算CD4⁺/CD8⁺值。

炎症相关指标^[7-9] 在治疗前、治疗结束后,使用相应酶联免疫吸附法试剂盒检测患者血清中TNF- α 、sIL-2r和LDH水平。

血管生成及代谢相关指标^[9-10] 在治疗前、治疗结束后,使用相应酶联免疫吸附法试剂盒检测患者血清中VEGF和 $\beta 2$ -MG水平。

临床疗效评价^[5] 疗效分为完全缓解(complete response, CR):临床检查肿瘤消失;部分缓解(partial response, PR):检查肿瘤比治疗前缩小 $\geq 50\%$;疾病稳定(stable disease, SD):检查肿瘤比治疗前缩小 $< 50\%$ 或肿瘤比治疗前增大 $\leq 25\%$;复发或疾病进展(progression or relapse of disease, PD):检查肿瘤比治疗前增大 $> 25\%$ 或存在新病灶。分别计算疾病控制率(disease control rate, DCR) [DCR = (CR例数 + PR例数 + SD例数)/总例数 $\times 100\%$]和客观缓解率(objective response rate, ORR) [ORR = (CR例数 + PR例数)/总例数 $\times 100\%$]。

安全性评价^[11] 对血液系统和非血液系统药物不良反应进行评价。

随访 随访方式包括电话随访、门诊复查和查阅病历。随访时间自治疗之日起,截止至2025年3月1日,记录2组患者的无进展生存期(progression-free survival, PFS)和总生存期(overall survival, OS)。PFS是指从接受治疗开始至疾病进展或死亡的时间;OS是指从接受治疗开始至死亡时间或者随访终点时间。

6 统计学处理

用SPSS 25.0软件进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较用独立样本 t 检验,组内比较用配对 t 检验,计数资料以率(%)表示,用 χ^2 检验或Fisher精确概率检验,生存曲线比较用Log-rank检验。

结 果

1 一般资料

本研究共筛选102例,通过随机数表法分为对照组43例,试验组43例,其中对照组因转院脱落2例,

自行退出 1 例,实际共 40 例纳入统计分析,试验组因转院脱落 3 例,实际共 40 例纳入统计分析。2 组患者在性别、年龄、体质量指数(body mass index, BMI)、疾病状态、Ann Arbor 临床分期、细胞亚型、骨髓受累情况、国际预后指数(international prognostic index, IPI)评分等一般资料比较,在统计学上差异均无统计学意义(均 $P>0.05$),组间具有可比性,见表 1。

2 2 组患者免疫环境的比较

治疗后,试验组和对照组患者的 CD3⁺、CD4⁺/CD8⁺、Th17 和 NK 细胞水平相较于治疗前均显著升高(均 $P<0.05$),且试验组患者的 CD3⁺、CD4⁺/CD8⁺、Th17 和 NK 细胞水平均显著高于对照组(均 $P<0.05$),见表 2。

3 2 组患者炎症相关指标的比较

治疗后,试验组和对照组患者的 TNF- α 、sIL-2r 和 LDH 水平相较于治疗前均显著降低(均 $P<0.05$),且试验组均显著更低(均 $P<0.05$),见表 3。

4 2 组患者血管生成及代谢相关指标的比较

治疗后,试验组和对照组患者的 VEGF 和 $\beta 2$ -MG 水平相较于治疗前均显著降低(均 $P<0.05$),且试验组患者的 $\beta 2$ -MG 水平显著更低($P<0.05$),但 VEGF 水平在统计学上差异无统计学意义($P>0.05$),见表 4。

表 1 2 组患者一般资料的比较

Table 1 Comparison of general information in two groups

Item	Control($n=40$)	Treatment($n=40$)
Sex(male/female)	23/17	25/15
Age(years, $\bar{x} \pm s$)	64.85 $\pm$ 12.34	66.18 $\pm$ 13.07
BMI(kg $\cdot$ m ⁻² , $\bar{x} \pm s$)	21.37 $\pm$ 1.38	21.53 $\pm$ 1.41
Disease status($n, \%$)		
Refractory	14(35.00)	11(27.50)
Relapsed	26(65.00)	29(72.5)
Ann Arbor clinical stage($n, \%$)		
I ~ II	7(17.50)	9(22.50)
III ~ IV	33(82.50)	31(77.50)
Cell subtype		
GCB	18(45.00)	14(35.00)
Non-GCB	22(55.00)	26(65.00)
Bone marrow Involvement		
Yes	3(7.50)	6(15.00)
No	37(92.50)	34(85.00)
IPI score(points)($n, \%$)		
0 ~ 2	11(27.50)	13(32.50)
3 ~ 5	29(72.50)	27(67.50)

BMI: Body mass index; IPI: International prognostic index, GCB: Germinal center B-cell; Control group: Treatment with lenalidomide combined with rituximab; Treatment group: Treatment with zanubrutinib combined with lenalidomide and rituximab.

表 2 2 组患者免疫环境的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of the immune environment between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

Item	Control($n=40$)		Treatment($n=40$)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
CD3 ⁺ (%)	55.87 $\pm$ 5.16	62.17 $\pm$ 8.23 ^{###}	56.13 $\pm$ 4.97	67.29 $\pm$ 7.95 ^{*###}
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1.19 $\pm$ 0.28	1.44 $\pm$ 0.36 ^{##}	1.20 $\pm$ 0.31	1.65 $\pm$ 0.47 ^{*###}
Th17(%)	0.54 $\pm$ 0.14	1.37 $\pm$ 0.34 ^{###}	0.53 $\pm$ 0.16	1.62 $\pm$ 0.46 ^{*###}
NK(%)	18.85 $\pm$ 3.74	22.47 $\pm$ 3.69 ^{###}	19.91 $\pm$ 3.92	24.86 $\pm$ 4.12 ^{*###}

CD3⁺: Cluster of differentiation 3 positive T lymphocyte; CD4⁺: Cluster of differentiation 4 positive T lymphocyte; CD8⁺: Cluster of differentiation 8 positive T lymphocyte; Th17: T helper 17 cell; NK: Natural killer cell; Compared with the control group at the same time, ^{*} $P<0.05$, ^{**} $P<0.01$; Compared with before treatment in the same group, ^{##} $P<0.01$, ^{###} $P<0.001$.

表 3 2 组患者炎症相关指标的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of inflammation-related indicators between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

Item	Control($n=40$)		Treatment($n=40$)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
TNF- α (pg $\cdot$ mL ⁻¹)	36.05 $\pm$ 8.18	23.35 $\pm$ 6.28 ^{###}	36.02 $\pm$ 8.21	19.62 $\pm$ 5.31 ^{*###}
sIL-2r(U $\cdot$ mL ⁻¹)	1 629.34 $\pm$ 243.17	621.74 $\pm$ 134.89 ^{###}	1 646.65 $\pm$ 261.08	539.48 $\pm$ 116.83 ^{*###}
LDH(U $\cdot$ L ⁻¹)	324.69 $\pm$ 83.24	278.64 $\pm$ 56.84 ^{##}	332.25 $\pm$ 79.67	251.37 $\pm$ 48.43 ^{*###}

TNF- α : Tumor necrosis factor- α ; sIL-2r: Soluble interleukin-2 receptor; LDH: Lactate dehydrogenase; Compared with the control group at the same time, ^{*} $P<0.05$, ^{**} $P<0.01$; Compared with before treatment in the same group, ^{##} $P<0.01$, ^{###} $P<0.001$.

5 临床疗效评价

2 组患者的 DCR 比较,在统计学上差异有统计学意义($P < 0.05$),ORR 的比较,在统计学上差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 5。

6 安全性评价

2 组患者治疗期间均未发生治疗相关死亡,未见严重药物不良反应。对照组和试验组的药物不良反应分别发生贫血 12 例和 17 例、白细胞减少 9 例和 11 例、中性粒细胞减少 14 例和 18 例、血小板减少 8 例和 9 例、血总胆红素升高 4 例和 5 例、丙氨酸氨基转移酶升高 4 例和 3 例、碱性磷酸酶升高 2 例和 3 例、

肌酐升高 3 例和 4 例、尿素升高 2 例和 2 例、肺部感染 4 例和 6 例、发热 5 例和 5 例、皮疹伴瘙痒 4 例和 8 例、疲乏 12 例和 15 例、恶心呕吐 6 例和 8 例、腹泻 2 例和 2 例、轻度血栓 2 例和 4 例。对照组和试验组的总药物不良反应发生率分别为 67.50% (27 例/40 例) 和 77.50% (31 例/40 例),在统计学上差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

7 2 组患者 PFS 和 OS 的比较

对照组和试验组患者的中位 PFS 分别为 14 和 17 个月,PFS 率分别为 22.50% 和 52.50%;对照组和试验组患者的中位 OS 分别为 18 和 21 个月,OS 率分别为 45.00% 和 67.50%。试验组患者 PFS 率和 OS 率均显著高于对照组(均 $P < 0.05$)。

表 5 2 组患者临床疗效的比较($n, \%$)

Table 5 Comparison of clinical efficacy between the two groups ($n, \%$)

Item	Control ($n = 40$)	Treatment ($n = 40$)
CR	3 (7.50)	5 (12.50)
PR	14 (35.00)	16 (40.00)
SD	7 (17.50)	12 (30.00)
PD	16 (40.00)	7 (17.50)
ORR (%)	17 (42.50)	21 (52.50)
DCR (%)	24 (60.00)	33 (82.50) *

CR: Complete response; PR: Partial response; SD: Stable disease; PD: Progressive disease; ORR: Objective response rate; DCR: Disease control rate; Compared with the control group, * $P < 0.05$.

表 4 2 组患者血管生成及代谢相关指标的比较($\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$, $\bar{x} \pm s$,)

Table 4 Comparison of angiogenesis and metabolism-related indicators between the two groups($\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$, $\bar{x} \pm s$)

Item	Control ($n = 40$)		Treatment ($n = 40$)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
VEGF	462.81 $\pm$ 92.38	254.75 $\pm$ 51.25###	459.26 $\pm$ 96.15	249.84 $\pm$ 43.76###
$\beta 2$ -MG	3.19 $\pm$ 0.46	1.86 $\pm$ 0.87###	3.14 $\pm$ 0.38	1.49 $\pm$ 0.74 * ###

VEGF: Vascular endothelial growth factor; $\beta 2$ -MG: Beta-2-microglobulin; Compared with the control group at the same time, * $P < 0.05$; Compared with before treatment in the same group, ### $P < 0.001$.

讨 论

抑制 BTK 信号通路活性是治疗 DLBCL 的有效策略。相较于传统 BTK 抑制剂,泽布替尼可增强对肿瘤细胞的杀伤效果,并降低脱靶效应带来的药物不良反应^[12]。多项研究显示,泽布替尼单药或联合其他药物治疗 R/R DLBCL 均表现出良好的疗效^[13-15]。本研究显示,2 组患者的 ORR 在统计学上差异无统计学意义,表明 2 种方案的短期肿瘤疗效相当。试验组患者的 DCR 显著高于对照组,说明 ZR2 方案更有利于延缓肿瘤进展。试验组 PFS 率和 OS 率均显著更高,提示 ZR2 方案在长期生存获益方面可能更具优势。WANG

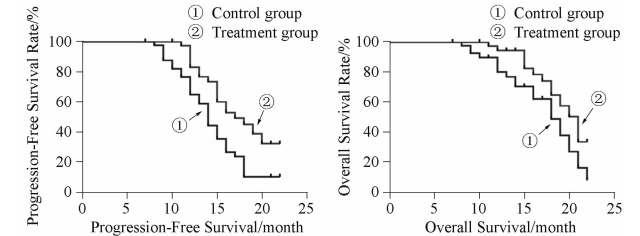


图 1 2 组患者无进展生存期(PFS)和总生存期(OS)生存曲线
Figure 1 Kaplan-Meier curves for progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) in the two groups

等^[16]的研究指出,ZR2 方案对血小板功能具有抑制作用,接受该方案治疗的患者应慎用抗血小板药物。本研究显示,2 组患者药物不良反应总发生率比较,在统计学上差异无统计学意义,表明在 R2 方案基础上加用泽布替尼并未显著增加患者药物不良反应的发生风险。

T 细胞是 DLBCL 微环境的重要组成部分,CD4⁺可辅助免疫细胞活化,CD8⁺可直接杀伤肿瘤细胞^[17]; Th17 细胞通过分泌细胞因子招募和激活免疫细胞,增强机体的固有免疫应答,与 DLBCL 患者的预后相关^[18]。NK 细胞能够识别和清除 DLBCL 肿瘤细胞,当 NK 细胞激活受阻,其识别 DLBCL 肿瘤细胞能力下降,可导致肿瘤细胞发生免疫逃逸及患者不良预后^[19]。本研究发现,治疗后 2 组 CD3⁺、CD4⁺/CD8⁺、

Th17 和 NK 细胞水平均显著更高,且试验组显著更高,说明 ZR2 有助于增强 R/R DLBCL 患者的 T 细胞及 NK 细胞免疫功能,促进机体整体免疫功能的提升。此外,治疗后,2 组患者 TNF- α , sIL-2r 和 LDH 水平均显著降低,且试验组降幅更大,说明 ZR2 方案具有更显著的抗炎效果。VEGF 可促进肿瘤血管生成,进而促进癌细胞生长和转移; β 2-MG 水平可反映细胞增殖和肿瘤负荷情况。本研究显示,治疗后2 组 VEGF 和 β 2-MG 水平均显著下降,2 组患者组间 VEGF 水平在统计学上差异无统计学意义,试验组的 β 2-MG 水平显著低于对照组,说明 ZR2 方案在降低肿瘤负荷方面效果更优。这可能与泽布替尼特异性阻断 B 细胞受体信号通路,影响肿瘤细胞生长存活,来那度胺调节机体免疫微环境,利妥昔单抗靶向清除肿瘤细胞有关^[20]。3 种药物协同作用,清除肿瘤细胞更彻底,从而显著降低 β 2-MG 水平。但本研究存在以下局限性:本研究属于单中心研究,可能存在选择偏倚;尽管进行了样本量估算,但最终的样本量仍相对有限,可能会影响统计效能;当前的随访时间可能不足以全面评估方案的长期疗效和晚期药物不良反应。今后需开展多中心研究以进一步验证其疗效与安全性。

本研究提示:ZR2 方案治疗 R/R DLBCL 可提高患者的 DCR 和长期生存获益,且安全性良好。

参考文献:

- [1] 郑文帅,管立勋,程龙灿,等. 复发/难治性弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者的临床特征及预后分析[J]. 中国实验血液学杂志, 2020,28(5):1551—1557.
- [2] NOWAKOWSKI G S, YOON D H, MONDELLO P, *et al.* RE-MIND2: Comparative effectiveness of tafasitamab plus lenalidomide versus polatuzumab vedotin/bendamustine/rituximab (pola-BR), CAR-T therapies, and lenalidomide/rituximab (R2) based on real-world data in patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Ann Hematol*, 2023,102(7):1773—1787.
- [3] 杨婕,魏婷,许艳丽,等. 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.
- [4] DENG T, ZHANG S, XIAO M, *et al.* A single-centre, real-world study of BTK inhibitors for the initial treatment of MYD88/CD79B diffuse large B-cell lymphoma [J/OL]. *Cancer Med*, 2024,13(4):e7005. 2024-03-08 [2025-03-27]. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10923040/>.
- [5] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 弥漫性大 B 细胞淋巴瘤诊疗指南(2022 年版) [EB/OL]. 2022-03-29 [2025-03-27]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s2911/202204/a0e67177d1f439898683e1333957c74/files/697cd66a248e4186bec17040d53a1f3f.pdf>.
- [6] AUTIO M, LEIVONEN S K, BRÜCK O, *et al.* Immune cell constitution in the tumor microenvironment predicts the outcome in diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Haematologica*, 2021,106(3):718—729.
- [7] ALAME M, CORNILLON E, CACHEUX V, *et al.* The immune contexture of primary central nervous system diffuse large B-cell lymphoma associates with patient survival and specific cell signaling [J]. *Theranostics*, 2021,11(8):3565—3579.
- [8] HUO Y J, XU P P, WANG L, *et al.* Dynamic change of soluble interleukin-2 receptor distinguished molecular heterogeneity and microenvironment alterations in diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Biomark Res*, 2022,10(1):51.
- [9] HE H, TAN F, XUE Q, *et al.* Clinicopathological characteristics and prognostic factors of primary pulmonary lymphoma [J]. *J Thorac Dis*, 2021,13(2):1106—1117.
- [10] SANG W, ZHOU H, QIN Y, *et al.* Risk stratification model based on VEGF and international prognostic index accurately identifies low-risk diffuse large B-cell lymphoma patients in the rituximab era [J]. *Int J Hematol*, 2021,114(2):189—198.
- [11] U. S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) version 5.0 [EB/OL]. 2017-11-27 [2025-03-27]. https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf.
- [12] 姜丹,宋再伟,胡杨,等. BTK 抑制药在 B 细胞淋巴瘤中的用药模式与治疗费用分析[J]. 中国临床药理学杂志, 2024,40(10):1520—1524.
- [13] VARMA G, GOLDSTEIN J, ADVANI R H. Novel agents in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma [J/OL]. *Hematol Oncol*, 2023,1:e92—e106. 2023-06-09 [2025-03-27]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37294966/>.
- [14] YUAN X, LI X, HUANG Y, *et al.* Zanubrutinib plus salvage chemotherapy for relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma [J/OL]. *Front Immunol*, 2022,13:e1015081. 2022-11-24 [2025-03-27]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36505470/>.
- [15] NI Y, GAO L, LU Y, *et al.* Risk of HBV reactivation in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma patients receiving Bruton tyrosine kinase inhibitors therapy [J/OL]. *Front Immunol*, 2022,13:e982346. 2022-08-31 [2025-03-27]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36119029/>.
- [16] WANG Y, XU J, LI P, *et al.* Zanubrutinib-lenalidomide-rituximab (ZR) in unfit diffuse large B-cell lymphoma: Efficient and tolerant [J]. *Ann Hematol*, 2024,103(2):499—510.
- [17] 黄芸,冯茹. 弥漫大 B 细胞淋巴瘤微环境中的免疫细胞研究进展[J]. 中国免疫学杂志, 2023,39(3):635—639.
- [18] 唐婉婧,马艳萍. T 细胞亚群与弥漫性大 B 细胞淋巴瘤预后的相关性研究进展[J]. 中国肿瘤临床, 2023,50(23):1236—1239.
- [19] 王美玲,段园园,凡龙云,等. 慢性炎症相关弥漫大 B 细胞淋巴瘤 2 例并文献复习[J]. 临床与实验病理学杂志, 2024,40(6):659—662.
- [20] 卫锦杰,王列祥,赵志强,等. 乳腺弥漫大 B 细胞淋巴瘤临床特征及预后分析[J]. 中国实验血液学杂志, 2024,32(5):1407—1413.

(收稿日期 2025-06-06)