

## 基于 FAERS 的匹妥布替尼不良反应信号挖掘

王 慧<sup>1</sup>, 陈 露<sup>2</sup>, 廖新航<sup>3</sup>, 彭德明<sup>1</sup>, 顾红燕<sup>4\*</sup>

1. 南开大学附属医院(天津市第四医院) 药剂科, 天津 300222
2. 重庆大学附属肿瘤医院 药学部, 重庆 400030
3. 华侨大学附属厦门长庚医院 药剂科, 福建 厦门 361028
4. 首都医科大学附属北京世纪坛医院 药学部, 北京 100038

**摘要:** **目的** 挖掘匹妥布替尼的不良反应信号, 为临床安全用药提供参考。**方法** 收集美国食品药品监督管理局(FDA)不良事件报告系统(FAERS)数据库中 2023 年第 1 季度—2025 年第 4 季度匹妥布替尼的药品不良事件报告, 采用报告比值比(ROR)法和贝叶斯置信传播神经网络(BCPNN)法进行数据挖掘, 使用韦伯分布检验评估不良反应的发生规律。**结果** 共挖掘到以匹妥布替尼为首要怀疑药物的不良事件报告 379 例, 男性占比 50.13%, 年龄主要集中在≥75 岁(25.33%), 报告国家主要是美国, 报告数逐年上升。阳性信号 21 个, 涉及 9 个系统器官分类; 排名前 6 位的首选术语依次为淋巴细胞增多症、淋巴细胞计数升高、白细胞计数升高、血尿酸升高、恶性肿瘤进展、肿瘤溶解综合征; 挖掘出 10 个新的不良事件及欧盟重要医疗事件清单中收录的 7 个重要不良事件; 未识别肝损伤风险信号; 不良事件多发生在用药后 30 d 内。**结论** 匹妥布替尼的整体安全性较高, 但第 1 个月内应加强临床监测。

**关键词:** 匹妥布替尼; 信号挖掘; 淋巴细胞增多症; 淋巴细胞计数升高; 白细胞计数升高

**中图分类号:** R973 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2026)05-1438-06

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-5515.2026.05.037

## Data mining of adverse drug reaction signals for pirtobrutinib based on FAERS database

WANG Hui<sup>1</sup>, CHEN Lu<sup>2</sup>, LIAO Xinhang<sup>3</sup>, PENG Deming<sup>1</sup>, GU Hongyan<sup>4</sup>

1. Department of Pharmacy, The Affiliated Hospital of Nankai University (Tianjin Fourth Hospital), Tianjin 300222, China
2. Department of Pharmacy, Chongqing University Cancer Hospital, Chongqing 400030, China
3. Department of Pharmacy, Xiamen Chang Gung Hospital Hua Qiao University, Xiamen 361028, China
4. Department of Pharmacy, Beijing Century Temple Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100038, China

**Abstract: Objective** To explore the adverse reaction signals of pirtobrutinib in order to provide reference for clinicians to use drugs safely. **Methods** Adverse drug event reports related to pirtobrutinib from the first quarter of 2023 to the fourth quarter of 2025 were retrieved from FAERS. The ROR and BCPNN methods were comprehensively used to mine drug adverse reaction signals. The Weibull distribution test was used to evaluate the onset time of adverse events. **Results** A total of 379 adverse drug event reports with pirtobrutinib as the primary suspected drug were obtained. The patients were mainly male (50.13%), aged ≥75 years (25.33%). The majority of reports came from the United States and the number of reports showed an increasing annual trend. A total of 21 positive signals of adverse drug events were detected, involving 9 system organ classes. The top 6 preferred terms are lymphocytosis, elevated lymphocyte count, elevated white blood cell count, elevated blood uric acid, progression of malignant tumor, tumor lysis syndrome. 10 new adverse drug events were identified and 7 important adverse drug events included in the EU's important medical event list were also discovered. Risk signals of liver injury were not identified. Adverse drug events mostly occurred within 30 days after medication. **Conclusion** The overall safety of pirtobrutinib is relatively high, but it is necessary to strengthen clinical monitoring within the first month.

**Key words:** pirtobrutinib; signal mining; lymphocytosis; elevated lymphocyte count; elevated white blood cell count

收稿日期: 2026-03-25

基金项目: 重庆市科卫联合医学科研青年项目(2025QNXM044)

作者简介: 王 慧, 女, 副主任药师, 研究方向为临床药学。E-mail:wanghui\_1019@163.com

\*通信作者: 顾红燕, 女, 主任药师, 研究方向为临床药学。E-mail:ghyhappycpu@163.com

匹妥布替尼是首个获批的非共价（可逆）布鲁酪氨酸激酶（BTK）抑制剂，于 2023 年 1 月经美国食品药品监督管理局（FDA）批准上市，单药用于既往接受过至少二线系统性治疗（含 BTK 抑制剂）的复发或难治套细胞淋巴瘤成人患者，以及既往接受过至少二线系统性治疗（含 BTK 抑制剂和 B 细胞淋巴瘤因子-2 抑制剂）的慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤成人患者<sup>[1]</sup>。2025 年 12 月 3 日，FDA 正式批准其用于治疗既往接受过共价 BTK 抑制剂治疗的复发或难治慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤成人患者。2024 年 10 月该药获批在中国上市，并于 2026 年 1 月 1 日起进入 2025 年国家医保目录的协议期内谈判药品，限既往接受过至少两种系统性治疗（含 BTK 抑制剂）的复发或难治套细胞淋巴瘤成人患者。2026 年 2 月 12 日国内获批新适应证，用于既往经过至少包含 BTK 抑制剂在内的一种系统治疗的成人慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤。BTK 抑制剂上市以来，其安全性问题一直备受关注，2024 年 5 月至 6 月 FDA 修订 BTK 抑制剂类药物说明书警示 BTK 抑制剂类药物诱导性肝损伤，其中就包括匹妥布替尼，但由于其上市时间较短，说明书中并无上市后经验。目前匹妥布替尼治疗 B 细胞恶性肿瘤临床应用指导原则（2025 年版）及中文说明书均未提及药物诱导性肝损伤。为进一步了解匹妥布替尼上市后的药品不良事件，本研究使用美国 FDA 不良事件报告系统（FAERS）对其不良事件信号进行挖掘与分析，探索真实世界药物的安全性问题。

## 1 资料与方法

### 1.1 数据来源

本研究从 FAERS 数据库下载 2023 第 1 季度—2025 第 4 季度的全部不良事件报告。

### 1.2 数据处理

按照美国 FDA 推荐方法，将数据导入 R4.3.3 软件进行去重与清洗。以通用名“Pirtobrutinib”及商品名“JAYPIRCA”作为检索词，查询以匹妥布替尼为首要怀疑药物的不良事件报告。依据《国际医学用语词典》（MedDRA）（版本 28.1）的规范化要求，采用首选术语（PT）进行编码，并以系统器官分类（SOC）标准对编码进行分类。

### 1.3 数据挖掘方法

不良事件阳性信号挖掘：基于比例失衡法列表（表 1），联合报告比值比（ROR）法和贝叶斯置

表 1 比例失衡法四格表

Table 1 Fourfold table of disproportionality methods

药物种类	目标不良事	其他不良事	合计
	件报告数	件报告数	
目标药物	<i>a</i>	<i>b</i>	<i>a+b</i>
其他药物	<i>c</i>	<i>d</i>	<i>c+d</i>
合计	<i>a+c</i>	<i>b+d</i>	<i>a+b+c+d</i>

信传播神经网络（BCPNN）法进行信号挖掘，可减少单一算法带来的结果偏倚或假阳性。当不良事件同时满足 2 种算法判定标准时[ROR,  $n \geq 3$  且 95% 置信区间（CI）下限  $> 1$ ; BCPNN,  $n \geq 3$  且信息成分的 95% CI 下限（IC<sub>025</sub>） $> 0$ ]，视为产生 1 个有效信号。ROR 值越高，表明目标药物与目标不良事件之间的关联性越强<sup>[2]</sup>。阳性信号的重要不良事件筛选依据欧洲药品管理局（EMA）重要医学事件（IME）清单（28.1 版）进行。

### 1.4 不良事件发生时间分析

发生时间（TTO）是指不良事件发生日期（DEMO 文件中的 EVENT\_DT）与开始使用匹妥布替尼日期（THER 文件中的 START\_DT）之间的间隔。排除时间不准确或缺失的数据，采用中位数、四分位间距（IQR）和韦伯分布检验对 TTO 进行统计分析。韦伯分布检验由尺度（ $\alpha$ ）和形状（ $\beta$ ）两个参数定义<sup>[3]</sup>。主要根据  $\beta$  预测不良事件随时间推移的风险。当  $\beta < 1$  且 95% CI 上限  $< 1$  时，表示不良事件发生在用药早期；当  $\beta$  等于或接近 1 且 95% CI 包含 1 时，表示不良事件发生时间是随机的，不随用药时间变化而变化；当  $\beta > 1$  且 95% CI 下限  $> 1$  时，表示不良事件发生率随用药时间的推移而逐渐增加<sup>[4]</sup>。

## 2 结果

### 2.1 不良事件报告基本信息

共检索到以匹妥布替尼为首要怀疑药物的不良事件报告 379 例，数据报告主要来源为美国（262 例，69.13%），其次是日本（41 例，10.82%）。不良事件男性患者报告数量占比高于女性。年龄方面以  $\geq 75$  岁人群占比最高（25.33%），但该项缺失比例较高。临床严重结局中，除了其他重要严重事件外（67 例，17.68%），死亡最多（112 例，29.55%），其次为住院（68 例，17.94%）。匹妥布替尼上市后，不良事件年报告数逐年上升，见表 2。

表 2 匹妥布替尼不良事件报告的基本信息  
Table 2 Basic information of pirtobrutinib-related adverse event reports

项目	n/例	占比/%
性别	女	96 25.33
	男	190 50.13
	缺失	93 24.54
年龄/岁	18~44	3 0.79
	45~64	38 10.03
	65~74	71 18.73
	≥75	96 25.33
	缺失	171 45.12
报告年份	2023 年	53 13.98
	2024 年	117 30.87
	2025 年	209 55.15
报告者	消费者	249 65.70
	医疗专业人员	19 5.01
	药师	30 7.92
	医师	21 5.54
报告国家 (前 3 位)	未知	60 15.83
	美国	262 69.13
	日本	41 10.82
严重结局	欧洲	15 3.96
	死亡	112 29.55
	住院	68 17.94
	其他严重	67 17.68
	危及生命	8 2.11
	残疾	1 0.26
未知	123 32.45	

## 2.2 信号挖掘结果

采用 ROR、BCPNN 法对以匹妥布替尼为首要怀疑药物的不良事件信号进行筛选, 其中 ROR 法、BCPNN 法得到阳性信号数目分别为 28、169 个, 同时满足 2 种算法的阳性信号共计 21 个, 涉及 9 个 SOC, 见表 3。结果显示, 匹妥布替尼相关不良事件涉及的 SOC 主要为全身性疾病及给药部位各种反应 (67 例), 各类检查 (55 例) 和良性、恶性及性质不明的肿瘤 (包括囊状和息肉状) (46 例)。按 ROR 值排序, 排名前 6 位的 PT 依次为淋巴细胞增多症 (136.54)、淋巴细胞计数升高 (53.75)、白细胞计数升高 (37.70)、血尿酸升高 (25.88)、恶性肿瘤进展 (24.16)、肿瘤溶解综合征 (TLS) (20.41)。去除死亡和治疗终止的 PT, 本研究还发现新的潜在不良事件信号 10 个, 包括白细胞计数升高、心力衰竭等, IME 清单中的不良事件有 7 个。

## 2.3 不良事件的 TTO

含匹妥布替尼相关不良事件的完整的 TTO 报告共 80 例。TTO 中位数为 29.50 d (IQR: 7.00~111.25 d), 主要集中在用药后 30 d 内 (40 例, 50.00%), 随后呈下降趋势, 治疗 1 年后仍有发生。

表 3 匹妥布替尼在 PT 层级报告的信号强度  
Table 3 Signal strength of reports of pirtobrutinib at the PT level

SOC	PT	n/例	ROR (95% CI)	IC (IC025)
血液及淋巴系统疾病	淋巴细胞增多症	5	136.54 (56.20~331.72)	7.06 (5.38)
	脾肿大 <sup>a</sup>	3	15.87 (5.09~49.46)	3.98 (2.30)
	淋巴结病 <sup>a</sup>	4	6.46 (2.41~17.32)	2.68 (1.01)
	全血细胞减少症 <sup>★</sup>	4	3.90 (1.46~10.45)	1.95 (0.28)
各类检查	淋巴细胞计数升高	4	53.75 (20.02~144.29)	5.73 (4.05)
	白细胞计数升高 <sup>a</sup>	20	37.70 (24.01~59.18)	5.16 (3.48)
	血尿酸升高 <sup>a</sup>	3	25.88 (8.30~80.71)	4.68 (3.01)
	血乳酸脱氢酶升高 <sup>a</sup>	3	15.04 (4.82~46.87)	3.90 (2.22)
	红细胞压积降低 <sup>a</sup>	3	11.95 (3.83~37.23)	3.57 (1.89)
	血小板计数降低	10	5.10 (2.72~9.56)	2.32 (0.65)
	血红蛋白降低	8	4.96 (2.46~10.00)	2.29 (0.61)
	血肌酐升高	4	3.91 (1.46~10.49)	1.96 (0.28)
良性、恶性及性质不明的肿瘤 (包括囊状和息肉状)	恶性肿瘤进展 <sup>a★</sup>	46	24.16 (17.75~32.90)	4.41 (2.74)
	肿瘤溶解综合征 <sup>★</sup>	4	20.41 (7.61~54.72)	4.33 (2.66)
代谢及营养类疾病	心脏呼吸骤停 <sup>a★</sup>	3	6.29 (2.02~19.59)	2.64 (0.97)
心脏器官疾病	心力衰竭 <sup>a★</sup>	6	4.49 (2.00~10.05)	2.15 (0.48)
全身性疾病及给药部位各种反应	死亡	67	5.08 (3.90~6.62)	2.12 (0.45)
各类损伤、中毒及操作并发症	挫伤 <sup>b</sup>	7	4.13 (1.95~8.72)	2.03 (0.35)
	感染及感染类疾病	感染性休克 <sup>a★</sup>	4	4.66 (1.74~12.49)
各种手术及医疗操作	脓毒症 <sup>★</sup>	6	3.25 (1.45~7.28)	1.68 (0.01)
	治疗终止	4	3.89 (1.45~10.41)	1.95 (0.27)

a: 药品说明书未载入的不良事件; b: 匹妥布替尼治疗 B 细胞恶性肿瘤临床应用指导原则 (2025 年版) 载入的不良事件; ★IME (28.1 版) 清单中载入的不良事件。

a: unrecorded adverse events in the drug instructions; b: adverse events included in the "Guiding Principles for Clinical Application of Pirtobrutinib in Treatment of B-cell Malignancies" (2025 Version); ★: adverse events listed in the IME (28.1 version) checklist.

在韦伯分布检验中, 形状参数  $\beta$  为 0.61 (95% CI: 0.50~0.71), 表明不良事件多发生于用药早期, 见图 1A。恶性肿瘤进展、白细胞计数升高、外周肿胀、血小板计数降低等不良事件发生较常见, 见图 1B。

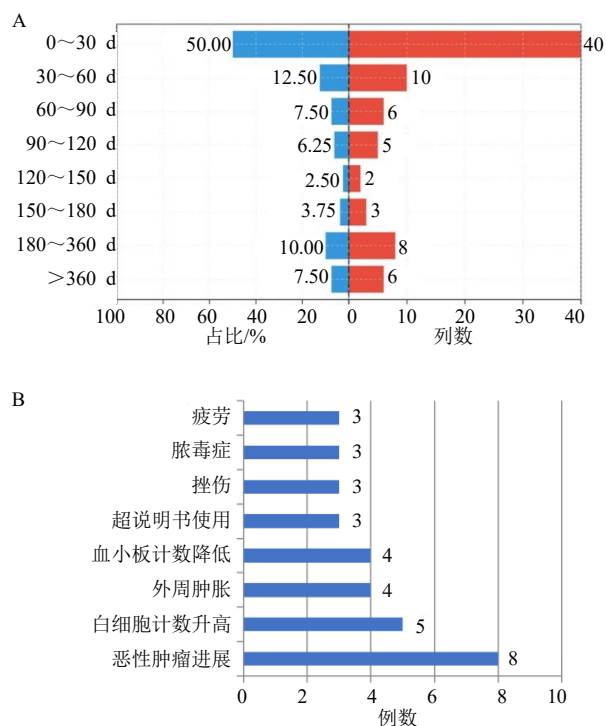


图 1 匹妥布替尼诱导不良事件的 TTO 分布 (A)、用药 30 d 内发生例数排名前 8 位的不良事件 (B)

Fig. 1 TTO distribution of adverse events induced by pirtobrutinib (A), and top 8 adverse events by number of cases within 30 d of drug use (B)

### 3 讨论

#### 3.1 匹妥布替尼不良事件报告基本信息分析

本研究共纳入以匹妥布替尼为首要怀疑药物的不良事件报告 379 例, 上报国家主要为美国、日本, 可能与 FAERS 为美国数据库、该药物的原研国家及在各国的上市时间有关。患者以男性为主 (50.13%), 65 岁以上占比 44.06%, 其中  $\geq 75$  岁人群比例最高 (25.33%), 这一特征与套细胞淋巴瘤和慢性淋巴细胞白血病等 B 细胞恶性肿瘤的流行病学趋势高度吻合<sup>[5-6]</sup>。匹妥布替尼自上市以来, 其不良事件年报告数呈逐年上升趋势, 可能是药物上市时间延长, 临床应用日益广泛, 对其安全性的关注度逐渐增加。严重不良事件结局以死亡和住院为主, 这一比例可能与疾病本身的进展相关, 这类患者本身疾病负荷重、预后较差。因此, 提示有必要加强对严重不良事件的监测, 同时应注意区分药物

相关性与疾病进展导致的临床结局。

#### 3.2 不良事件信号分析

本研究采用 ROR 法和 BCPNN 法联合筛选, 共识别出 21 个阳性信号, 涉及 9 个 SOC。信号强度最高的不良事件集中于血液学指标变化, 包括淋巴细胞增多症、淋巴细胞计数升高、白细胞计数升高。共价 BTK 抑制剂的特征性药理学表型为导致肿瘤细胞从淋巴结和骨髓快速迁移至外周血 (再分配淋巴细胞增多症)<sup>[7]</sup>, 表现为一过性淋巴细胞计数升高, 而非疾病进展。匹妥布替尼作为非共价 BTK 抑制剂, 尽管其结合方式不依赖 C481 位点共价结合, 但其对 BTK 通路的抑制可能也会引发类似的外周血淋巴细胞增多效应。研究 BRUIN 中将伴淋巴细胞增多的部分缓解纳入疗效评估标准, 匹妥布替尼的总缓解率从 73.3% 提升至 82.2%<sup>[8]</sup>。说明书对于无症状性淋巴细胞增多症, 不建议调整剂量。TLS 发生较罕见, 但在本研究中被识别为强信号 (ROR = 20.41) 且在 IME 清单中, 治疗前肿瘤负荷高的患者是发生 TLS 的高风险人群, 应根据临床指征评估患者是否存在 TLS 发生风险并密切监测。对于可能存在 TLS 发生风险的患者, 如淋巴结长径  $\geq 5$  cm 和 (或) 淋巴细胞绝对计数  $> 25 \times 10^9/L$  和 (或) 肾功能不全的患者应进行积极管理, 包括强化补液和电解质监测<sup>[1]</sup>。

此外, 本研究发现多个说明书未明确列出的潜在新发不良事件信号, 包括白细胞计数升高、血尿酸升高、脾肿大、淋巴结病、血乳酸脱氢酶升高、红细胞压积降低、恶性肿瘤进展、心脏呼吸骤停、心力衰竭及感染性休克。上述不良事件信号目前作用机制尚不明确且无相关个案报道, 其中心脏呼吸骤停、心力衰竭、感染性休克及恶性肿瘤进展属于 IME 清单中的潜在风险项。BTK 抑制剂的心脏毒性包括房颤以及在少数情况下的心力衰竭等, 匹妥布替尼说明书提及心律失常风险, 有 2.7% 出现心房颤动或心房扑动<sup>[1]</sup>, 较伊布替尼显示出较低的心血管毒性 (如房颤、高血压)<sup>[9]</sup>, 且 BRUIN CLL-321 的 3 期研究结果在中国人群中未报告心房颤动/心房扑动<sup>[10]</sup>, 但仍需警惕严重的心血管不良事件可能性。感染是常见的不良事件, 包括肺炎、致命性感染和脓毒症等。因服用该药的患者本身可能存在免疫缺陷, 感染风险进一步增加。因此, 临床应重视感染监测与预防。恶性肿瘤进展极可能反映疾病自然进程或耐药导致的治疗失败, 因临床试验是将“进展”

作为疗效终点分析<sup>[11]</sup>，而非归因于药物毒性。白细胞计数升高与说明书提及的全血细胞减少症不同，其与尿酸升高、血乳酸脱氢酶升高作为高肿瘤负荷替代指标，也是说明书已知的 TLS 的独立风险预测因子<sup>[12]</sup>。有研究显示，匹妥布替尼治疗后血乳酸脱氢酶升高水平反而下降，提示治疗有效时可逆转代谢异常<sup>[13]</sup>。因此推测血乳酸脱氢酶升高更可能出现在疾病进展或 TLS 发作阶段。而脾肿大和淋巴结病是慢性淋巴细胞白血病的常见临床症状<sup>[14]</sup>，也可能由疾病进展引起<sup>[15]</sup>。红细胞压积降低通常反应贫血状态，与该药已知的贫血和出血不良事件相符。

特别值得关注的是，本研究未检测到与肝功能损害相关的显著不良事件信号，尽管药品说明书中提及丙氨酸氨基转移酶和天门冬氨酸氨基转移酶升高为已知实验室结果异常，对于轻度、中度或重度肝功能损伤的患者无需调整剂量。LiverTox 数据库提及在针对各种 B 细胞相关恶性肿瘤患者开展的开放标签、上市前临床试验中，接受匹妥布替尼治疗的受试者中高达 23% 出现了血清氨基转移酶升高，通常较轻且短暂，但有 2%~3% 的患者指标超过正常上限的 5 倍。这些升高偶尔会导致暂时停药，但更多时候无需调整剂量也会自行缓解。轻度血清酶升高在匹妥布替尼治疗期间的原因尚不清楚。由于会影响 B 细胞成熟和增殖，该药可能会重新激活潜伏感染，如乙型肝炎、带状疱疹或结核病。该药主要在肝脏中通过细胞色素 P450 CYP 3A4 进行代谢，其血清水平会受到抑制或诱导这种微粒体药物代谢酶的影响。基于其他 BTK 抑制剂（如伊布替尼）的经验，建议对开始使用该药的患者进行血清转氨酶水平监测。血清转氨酶水平首次升高至正常上限的 5 倍以上应至少暂时停药。如果未找到其他导致血清酶升高的原因，或者在几周内肝酶升高不消或未改善，或者出现肝损伤或黄疸症状，应停药。由于 BTK 抑制剂有导致乙型肝炎病毒(HBV)再激活的风险，开始治疗前进行 HBV 标志物(HBsAg 和抗-HBc) 筛查是适当的。在有证据表明当前(HBsAg)或既往(抗-HBc) HBV 感染的患者中，应考虑预防或仔细监测。目前无证据表明该药与其他 BTK 抑制剂或慢性淋巴细胞白血病或淋巴瘤的其他生物或非生物疗法之间在肝损伤风险上有交叉反应。

### 3.3 不良事件的 TTO 分析

本研究显示，TTO 中位数为 29.50 d (IQR:

7.00~111.25 d)，50.00%不良事件发生于用药 30 d 内，之后发生不良事件的报告数明显减少，在给药 180~360 d 有轻微升高之后有所下降，误差可能与数据来源有关联，但整体趋势明显。符合韦伯分布检验 ( $\beta=0.61<1$ ，95% CI 上限  $0.71<1$ )，表明风险随时间递减，即不良事件多为早期事件。此外，治疗 1 年后仍有不良事件报告，提示长期用药仍需持续监测。既要在治疗初期密切关注不良事件，也要通过延长随访周期实现对迟发性不良事件的早期识别与干预。

综上，本研究基于 FAERS 对匹妥布替尼进行不良事件的挖掘和分析，确定了其不良事件的诱发时间分布，发现一些说明书未提及的风险信号，补充验证了其安全性，可为真实世界治疗用药及重点监护提供参考。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参考文献

- [1] 中国临床肿瘤学会(CSCO)淋巴瘤专家委员会. 匹妥布替尼治疗 B 细胞恶性肿瘤临床应用指导原则(2025 年版) [J]. 白血病·淋巴瘤, 2025, 34(7): 385-391.
- [2] 张珍珍, 李杨. 基于 FAERS 数据库的伊普可泮不良事件信号挖掘与分析 [J]. 现代药物与临床, 2025, 40(12): 3189-3194.
- [3] Shu Y M, He X C, Wu P, *et al.* Gastrointestinal adverse events associated with semaglutide: A pharmacovigilance study based on FDA adverse event reporting system [J]. *Front Public Health*, 2022, 10: 996179.
- [4] 贺兰芝, 周鹏翔, 秦永洁, 等. 基于 FAERS 数据库的艾加莫德  $\alpha$  和依库珠单抗用于重症肌无力的安全性比较 [J]. 实用药物与临床, 2025, 28(8): 574-579.
- [5] Armitage J O, Longo D L. Mantle-cell lymphoma [J]. *N Engl J Med*, 2022, 386(26): 2495-2506.
- [6] Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2025 Update on the epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and therapy [J]. *Am J Hematol*, 2025, 100(3): 450-480.
- [7] Duminuco A, Luca P D, Stanzione G, *et al.* BTK inhibition in hematology: From CLL/SLL to emerging applications across B-cell and immune disorders [J]. *Biomolecules*, 2026, 16(1): 123.
- [8] Mato A R, Woyach J A, Brown J R, *et al.* Pirtobrutinib after a covalent BTK inhibitor in chronic lymphocytic leukemia [J]. *N Engl J Med*, 2023, 389(1): 33-44.
- [9] Spadafora L, Russo F, Bukowska-Olech E, *et al.* Cardiovascular safety of bruton tyrosine kinase inhibitors:

- From ibrutinib to next-generation agents [J]. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2026, 26(1): 21-34.
- [10] Yi S H, Cao J, Feng R, *et al.* A comprehensive analysis of pirtobrutinib in Chinese patients with chronic lymphocytic leukaemia/small lymphocytic lymphoma (CLL/SLL): Results from the phase 3 study BRUIN CLL-321 [J]. *Br J Haematol*, 2026, 208(3): 926-936.
- [11] Woyach J A, Qiu L, Grosicki S, *et al.* Pirtobrutinib versus ibrutinib in treatment-naïve and relapsed/ refractory chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma [J]. *J Clin Oncol*, 2025, 44(6): 476-485.
- [12] Bociek R G, Lunning M. Tumor lysis syndrome [J]. *N Engl Med*, 2025, 393(11): 1104-1116.
- [13] Aslan B, Manyam G, Iles L R, *et al.* Transcriptomic and proteomic differences in BTK-WT and BTK-mutated CLL and their changes during therapy with pirtobrutinib [J]. *Blood Adv*, 2024, 8(17): 4487-4501.
- [14] Shadman M. Diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: A review [J]. *JAMA*, 2023, 329(11): 918-932.
- [15] Duminuco A, Luca P D, Stanzione G, *et al.* BTK inhibition in hematology: From CLL/SLL to emerging applications across B-cell and immune disorders [J]. *Biomolecules*, 2026, 16(1): 123.

[责任编辑 高源]