◇ 定量药理学 ◇

http://www.cjcpt.com
2026 Jul; 31(7): 892-898

BTK、PLCG2、CYP3A4、TP53 基因多态性及 TPO 浓度与伊布替尼出血风险的相关性

钱　磊[1]，韩功伟[1]，阮晓敏[1]，李余芳[2]，刘沁华[3]，夏　泉[1]

[1]安徽医科大学第一附属医院药剂科，合肥 230022，安徽；
[2]安徽医科大学药学科学学院，合肥 230032，安徽；
[3]安徽医科大学第一附属医院血液科，合肥 230022，安徽

摘要　**目的**：探讨布鲁顿酪氨酸激酶（Bruton's tyrosine kinase，BTK）、磷脂酶 Cγ2（phospholipase C gamma 2，PLCG2）、细胞色素 P450 3A4（CYP3A4）及肿瘤蛋白 p53（tumor protein p53，TP53）基因常见单核苷酸多态性（single nucleotide polymorphism，SNP）与血浆血小板生成素（thrombopoietin，TPO）浓度及伊布替尼治疗相关出血事件之间的关联，为个体化风险管理提供依据。**方法**：回顾性纳入 2022 年 1 月至 2024 年 2 月于安徽医科大学第一附属医院接受伊布替尼治疗的 34 例 B 细胞非霍奇金淋巴瘤患者。通过基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱（MALDI-TOF MS）对选定的 4 个基因共 17 个 SNP 位点进行基因分型。采用酶联免疫吸附法（ELISA）测定血浆 TPO 浓度。依据 CTCAE 5.0 标准评估治疗相关出血不良反应。统计分析采用 χ^2 检验、Fisher 精确检验、独立样本 *t* 检验及 Spearman 相关分析。**结果**：34 例患者中，24 例（70.6%）出现不良反应，其中出血（1～2 级）最为常见（15 例，44.1%）。遗传分析显示，所有检测的 SNP 位点的基因型分布在出血组与未出血组间均无显著差异（所有 *P*>0.05）。然而，出血患者的血浆 TPO 浓度显著高于未出血患者（540.6 ± 94.6 pg/mL *vs.* 483.7±60.5 pg/mL，*P*=0.041）。进一步分析未发现上述 SNP 位点多态性与 TPO 浓度存在显著关联（所有 *P*>0.05）。**结论**：在本研究队列样本中，所考察的 BTK、PLCG2、CYP3A4 及 TP53 基因常见多态性并非伊布替尼相关出血风险的主要决定因素。血浆 TPO 浓度升高与出血事件显著相关，提示其或可作为预测伊布替尼治疗出血风险的潜在生物标志物，该标志物仍需在更大规模前瞻性研究中验证。

关键词　伊布替尼；出血；单核苷酸多态性；血小板生成素；相关性研究

中图分类号：R979.1；R969
文献标志码：A
文 章 编 号：1009-2501(2026)07-0892-07
doi: 10.12092/j.issn.1009-2501.2026.07.004

伊布替尼（ibrutinib）作为首个不可逆布鲁顿酪氨酸激酶（Bruton's tyrosine kinase，BTK）抑制剂，于 2017 年获我国国家药品监督管理局批准，用于治疗慢性淋巴细胞白血病（chronic lymphocytic leukemia，CLL）/小淋巴细胞性淋巴瘤（small lymphocytic lymphoma，SLL）、套细胞淋巴瘤（mantle-cell lymphoma，MCL）和华氏巨球蛋白血症（Waldenström's macroglobulinemia，WM）等非霍奇金淋巴瘤。尽管新一代 BTK 抑制剂在耐受性方面更优，但伊布替尼的治疗地位与疗效证据依然明确[1]。然而，其治疗伴随的出血风险已成为制约临床安全性与患者长期依从性的关键因素[2]。伊布替尼相关的出血风险升高，主要源于其作为第一代 BTK 抑制剂相对较宽的激酶选择性，其机制不仅在于抑制 BTK 本身从而干扰依赖糖蛋白 VI（glycoprotein VI，GPVI）的胶原信号通路，影响血小板活化与聚集；更在于其对脱靶激酶（如 TEC 家

2025-12-30 收稿　2026-01-22 修回
2023 年度安徽省高校自然科学研究项目（2023AH053324）；安徽省高等学校省级质量工程项目（2022jyxm767）
钱磊，男，主管药师，硕士，研究方向：药事管理与信息药学。
E-mail: qianlei1985@fy.ahmu.edu.cn
夏泉，男，主任药师，硕士生导师，博士，研究方向：治疗药物监测的临床应用。
E-mail: xiaquan@ahmu.edu.cn

族激酶等)的抑制,共同导致多通路的血小板功能障碍[3]。当前,对出血风险的评估主要依赖年龄、合并用药及基础疾病等临床因素,缺乏客观、可量化的生物学预测指标[4]。

因此,寻找能够早期预警出血风险的生物标志物,并从遗传多态性等角度探索出血风险的个体化预测,是优化治疗策略的重要方向。研究表明[5-6],伊布替尼的个体反应差异与以下遗传因素密切相关:(1)靶基因 BTK 的突变(如 C481S),可直接削弱药物共价结合,导致原发性或获得性耐药;(2)下游信号分子磷脂酶 Cγ2(phospholipase C gamma 2, PLCG2)的功能异常,不仅参与耐药机制,还可能介导血小板功能障碍,从而增加出血风险;(3)代谢酶 CYP3A4 的遗传多态性,通过调控药物清除速率,进而影响血药浓度及相应的疗效与毒性差异。另一方面,在 CLL 患者中,个体对药物毒性的异质性反应,与疾病特征相关的遗传变异可能同样至关重要。例如,肿瘤蛋白 p53(tumor protein p53, TP53)作为该疾病最明确的高危分子标志,其功能缺失不仅导致肿瘤耐药,也可能因其在维持基因组稳定性和细胞应激应答中的核心作用,影响正常组织(如血管系统)对药物毒性的耐受阈值[7]。尽管 BTK/PLCG2 突变与耐药相关[8],但它们与 TP53 等多态性在介导出血等急性毒性中的作用,尤其是通过何种中间表型(如血小板生成素)发挥作用,尚属未知。

在上述遗传因素的背景下,血小板生成素(thrombopoietin, TPO)作为调控血小板生成的核心细胞因子,其血浆水平在血小板减少或功能异常时常发生代偿性变化,被视为反映骨髓血小板生成状态的潜在指标[9]。然而,TPO 在伊布替尼治疗背景下的动态变化及其与出血事件的具体关联,尚缺乏临床研究证实。

基于此,本研究通过一项回顾性临床研究,探索 BTK、PLCG2、CYP3A4 及 TP53 基因常见单核苷酸多态性、血浆 TPO 浓度与伊布替尼相关出血事件之间的关联。本课题纳入 34 例患者,采用质谱技术进行单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)分型,并以 ELISA 法测定 TPO 浓度,旨在从遗传与分子标志物两个维度,验证特定遗传变异是否通过调控 TPO 等途径影响出血风险,从而为临床实施个体化风险管理提供理论依据。

1　资料与方法

1.1　研究对象　本研究纳入 2022 年 1 月至 2024 年 2 月在安徽医科大学第一附属医院使用伊布替尼治疗的非霍奇金淋巴瘤患者 34 例。纳入标准:(1)年龄 18 ~ 80 岁;(2)经病理学明确诊断为 CLL/SLL、MCL 或 WM;(3)连续服用伊布替尼胶囊(140 mg/粒, HJ20181066)≥1 个月,用药频率为每日 1 次;(4)具有完整的疗效与安全性评价资料。排除标准:(1)合并中重度肝肾功能不全;(2)妊娠期或哺乳期妇女;(3)治疗依从性差或临床资料缺失者。本研究方案经安徽医科大学第一附属医院伦理委员会批准(伦理批号:PJ2022-11-17),所有患者均签署知情同意书。

1.2　资料收集　通过医院电子病历系统收集患者人口统计学资料、疾病诊断、并发症、伊布替尼用药剂量及疗程。出血等不良反应根据 CTCAE 5.0 标准进行定义与分级,≥3 级为严重不良反应。

1.3　样本采集与处理　采血时间为早晨 6 点,用于基因多态性检测;用药后 2 h 用于峰浓度检测。血样经乙二胺四乙酸抗凝后,于 2 h 内以 3 000 r/min 离心 15 min,分离血浆并分装,于−80 °C 超低温冰箱保存,避免反复冻融。

1.4　基因多态性检测　使用常规酚-氯仿法从外周血白细胞中提取基因组 DNA。采用 Sequenom MassARRAY™平台,基于基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱(MALDI-TOF MS)[10]技术对选定的 17 个 SNP 位点进行基因分型。位点筛选标准为:位于基因编码区或已知功能区域、最小等位基因频率> 5% 且为标签 SNP(连锁不平衡参数 R^2> 0.9)。PCR 及单碱基延伸引物通过 Agena Assay Design Suite 软件设计,实验操作严格遵循制造商标准流程。

1.5　血浆 TPO 浓度检测　采用 TPO 酶联免疫分析试剂盒(上海纪宁实业有限公司)检测血浆 TPO 浓度,所有检测均严格按照试剂盒说明书操作,设置标准曲线与质控样本。

1.6　统计学分析　采用 SPSS 26.0 软件进行统计分析。计量资料经正态性检验后,均符合正态分布,以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本 t 检验。计数资料以频数(百分比)表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验。采用

Hardy-Weinberg 平衡(HWE)检验评估基因型频率的群体代表性。所有统计分析均为双侧检验,以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 患者基线特征与不良反应发生率 本研究共纳入 34 例患者,根据治疗期间是否发生出血事件,将患者分为出血组(n=15)与非出血组(n=19)。两组患者在性别、年龄、原发病诊断、伊布替尼日剂量、高血压病史、心脏病史及肿瘤家族史等基线特征上,均无显著统计学差异(所有 $P>0.05$)。在安全性方面,共有 24 例患者(70.6%)报告了至少 1 种与伊布替尼相关的不良反应。其中,出血事件(均为 1 ~ 2 级)发生率为 44.1%(15/34)。其他不良反应包括高血压(14.7%)、心房颤动(14.7%)及皮疹(5.9%)。有 1 例患者同时出现高血压和房颤,2 例患者同时出现出血和房颤。具体数据详见 Tab.1。

Tab.1 Comparison of baseline characteristics between the bleeding and non-bleeding groups

Item	Overall (n=34)	Bleeding Group (n=15)	Non-Bleeding Group (n=19)	P-value
Gender/n(%)				0.608
Male	22(64.7)	9(60.0)	13(68.4)	
Female	12(35.3)	6(40.0)	6(31.6)	
Age/years	61.1±7.2	59.9±5.6	62.0±7.8	0.325
Diagnosis/n(%)				0.645
CLL/SLL	21(61.8)	10(66.7)	11(57.9)	
WM	7(20.6)	2(13.3)	5(26.3)	
MCL	6(17.6)	3(20.0)	3(15.8)	
Ibrutinib daily dose/n(%)				1.000
420 mg	29(85.3)	13(86.7)	16(84.2)	
560 mg	4(11.8)	2(13.3)	2(10.5)	
280 mg	1(2.9)	0(0.0)	1(5.3)	
Hypertension history/n(%)				0.231
Yes	8(23.5)	5(33.3)	3(15.8)	
No	26(76.5)	10(66.7)	16(84.2)	
Cardiac disease history/n(%)				0.439
Yes	1(2.9)	1(6.7)	0(0.0)	
No	33(97.1)	14(93.3)	19(100.0)	
Family history of tumors/n(%)				0.439
Yes	1(2.9)	1(6.7)	0(0.0)	
No	33(97.1)	14(93.3)	19(100.0)	
Adverse reactions/n(%)				
Overall	24(70.6)			
Bleeding (Grade 1-2)	15(44.1)			
Hypertension	5(14.7)			
Atrial fibrillation	5(14.7)			
Rash	2(5.9)			

2.2 Hardy-Weinberg 遗传平衡检验 对 17 个 SNP 位点进行 Hardy-Weinberg 平衡检验。结果显

示，除 TP53 基因的 rs1042522 位点（P = 0.015）外，其余位点均符合 HWE 平衡（P > 0.05，见 Tab.2），提示群体代表性良好。TP53 rs1042522 位点（p.Arg72Pro）是调控细胞凋亡和基因组稳定性的关键功能性多态性，其 Pro 等位基因与减弱的凋亡反应相关，这可能导致其在人群分布中出现偏离。尽管存在偏离，鉴于该位点在肿瘤发生中的核心作用及其作为多种癌症风险标志物的重要性[11-12]，本研究仍将其纳入后续的关联分析中。

Tab.2　Hardy-Weinberg equilibrium test results for single nucleotide polymorphism loci

Gene	SNP-ID	HWE Equilibrium Test
BTK	rs1057519825	NA
	rs1603004481	NA
PLCG2	rs1057519831	NA
	rs397514562	NA
	rs763369976	NA
	rs774452862	NA
	rs72824905	NA
CYP3A4	rs72552798	NA
	rs4986913	NA
	rs12721634	NA
	rs1449865051	NA
	rs28371759	0.945
	rs57409622	NA
	rs113667357	NA
	rs2246709	0.215
	rs4646440	0.147
TP53	rs1042522	0.015

NA indicates that the HWE test is not required, as the genotype is homozygous in the population.

2.3　基因多态性与出血风险的关联　在出血组（n=15）与未出血组（n=19）之间，所有检测的 SNP 位点基因型分布均无统计学显著差异（所有 P> 0.05）。具有多态性的位点分析结果如 Tab.3 所示，TP53 rs1042522 及 CYP3A4 rs2246709、rs4646440 等位点的基因多态性均未显示出与出血风险的相关性。

Tab.3　Association analysis between key gene locus polymorphisms and bleeding risk (n=34)

Gene	SNP ID	Genotype	Bleeding group (n=15)	Non-bleeding group (n=19)	P-value
CYP3A4	rs2246709	GG+AG	9	14	0.490
		AA	6	5	
	rs4646440	AG+AA	9	9	0.527
		GG	6	10	
	rs28371759	AG	0	1	1.000
		AA	15	18	
TP53	rs1042522	CC+CG	12	14	1.000
		GG	3	5	

2.4　血浆 TPO 浓度与出血事件的关联　在 34 例患者中，共有 15 例发生出血事件（出血组），19 例未发生出血事件（未出血组），两组患者的血浆 TPO 浓度分布如 Fig.1 所示。出血组患者的血浆 TPO 浓度为（540.6 ± 94.6）pg/mL，未出血组患者的血浆 TPO 浓度为（483.7 ± 60.5）pg/mL，出血组患者的血浆 TPO 浓度显著高于未出血组，差异具有统计学意义（P= 0.041）。

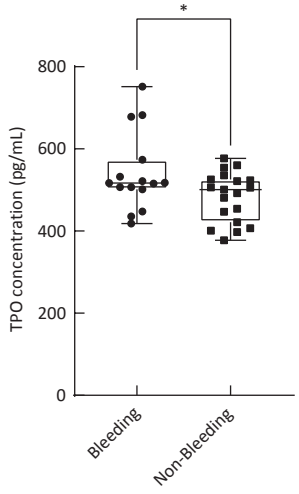


Fig.1　Comparison of plasma TPO concentrations between patients with and without bleeding
*P<0.05.

2.5　基因多态性与血浆 TPO 浓度的关联　在具有多态性的关键位点中，CYP3A4 rs2246709 AA 基因型携带者的 TPO 浓度均值（555.71 ± 108.25）pg/mL 虽高于 GG+AG 基因型携带者（486.38 ± 54.51）pg/mL，但差异未达到统计学显著性（P=

0.067）。同样，CYP3A4 rs4646440 GG 基因型与 AG+AA 基因型携带者间的 TPO 浓度差异亦不显著（532.51 ± 104.19 pg/mL *vs.* 489.14 ± 54.74 pg/mL，*P*=0.135）。TP53 rs1042522 不同基因型（CC+CG *vs.* GG）间的 TPO 浓度亦无显著差异（514.49 ± 89.90 pg/mL *vs.* 490.36 ± 42.60 pg/mL，*P*=0.472）。具体数据详见 Tab.4。

Tab.4 Relationship between polymorphisms of key gene loci and plasma TPO concentrations

Gene	SNP ID	Genotype	*n*	TPO concentrations (pg/mL, $\bar{x}\pm s$)	*P*-value
CYP3A4	rs2246709	GG+AG	23	486.38 ± 54.51	0.067
		AA	11	555.71 ± 108.25	
	rs4646440	AG+AA	18	489.14 ± 54.74	0.135
		GG	16	532.51 ± 104.19	
TP53	rs1042522	CC+CG	26	514.49 ± 89.90	0.472
		GG	8	490.36 ± 42.60	

3 讨论

伊布替尼的主要不良反应包括出血和房颤，其机制与 BTK 的脱靶作用相关[13]。多项临床研究显示[13-14]，伊布替尼治疗 B 细胞恶性肿瘤患者时，所有级别出血事件的总体发生率在 40% ~ 48%，其中 3 级及以上出血发生率通常低于 5%。这些事件的发生主要归因于伊布替尼对血小板信号通路的脱靶抑制，影响血小板活化和聚集功能。在本研究的 34 例患者中，有 15 例出现 1 ~ 2 级出血，发生率为 44.1%，与文献报道 40% ~ 48% 的出血事件发生率一致。本研究结果进一步印证了出血是伊布替尼治疗的常见安全性问题。值得注意的是，伊布替尼的血药浓度在患者间存在较大个体差异，这可能导致不良反应风险的差异。本课题组前期研究表明，即使服用相同剂量（420 mg/d）伊布替尼的患者，其血药浓度检测值波动在 15.341 至 279.628 ng/mL 之间[15]。这种血药浓度个体化差异提示，除了遗传因素外，血药浓度本身也可能是影响不良反应发生的关键变量，值得在后续研究中结合药物暴露量进行综合评估。

伊布替尼的出血副作用的机制研究主要集中于药物的脱靶激酶抑制（特别是 TEC 激酶）以及由此导致的血小板功能障碍（如影响胶原受体 GPVI 等通路）[3,16]。然而，从药物直接靶点（BTK）及其核心下游通路（如 PLCG2）的遗传多态性角度进行的研究尚不充分。为探索新的机制，本研究创新性地从直接靶点与核心通路角度，检测了 BTK、PLCG2、CYP3A4 及 TP53 基因的关键功能性 SNP。结果显示，在本研究样本中，这些 SNP 的基因型分布在出血组与未出血组间均无显著统计学差异。这提示，在排除了用药依从性和合并用药等混杂因素后，本研究关注的靶点通路遗传多态性可能并非本患者群体发生 1 ~ 2 级出血的主要决定因素。出血的发生可能更依赖于其他机制，如药物对靶点通路的选择性增强抑制，而非特定基因位点的遗传多态性，这一发现与我们课题组前期的研究结论相一致[17]，该研究从功能和药理学层面证实，相较于高选择性的泽布替尼，伊布替尼通过对 BTK/PLCγ2/PKCθ 通路更强的抑制，能更显著地影响血小板整合素 αⅡbβ3 的双向信号传导，从而在整体上增加出血风险。本研究中，所选取的基因多态性位点与出血风险并发现有显著性的关联，提示未来研究需扩大基因筛查范围，特别是纳入与血小板活化及血管功能相关的遗传标记。

TPO 是肝脏产生的、调控巨核细胞增殖与血小板生成的核心细胞因子。其水平通常与血小板数量呈负反馈关系，在血小板减少时升高以促进其生成。有研究显示[18]，在治疗有效的免疫性血小板减少症（ITP）患者中，瑞扎布鲁替尼可通过抑制 FcγR 介导的血小板破坏和 B 细胞活化，提升血小板计数，从而可能减弱对 TPO 生成的刺激，导致其水平下降。目前暂无文献报道服用伊布替尼后引起 TPO 水平变化的研究。本研究发现，在使用伊布替尼治疗后出现出血并发症的患者组中，TPO 水平反而显著升高。这一看似矛盾的结果提示，在复杂的临床背景下，BTK 抑制剂对 TPO 的调节可能受到出血这一强效刺激因素的显著影响。我们推测，活动性出血导致的血小板急性大量消耗和血管内皮损伤，可能触发了远超免疫调节强度的、强烈的 TPO 代偿性分泌信号，从而掩盖了 BTK 抑制剂本身可能带来的 TPO 下降趋势。这揭示了 BTK 抑制剂治疗中，出血事件不仅是临床表现，也可能反过来影响血小板生成的内分泌调控

轴，其具体机制值得进一步研究。其次，TPO 升高与所选基因多态性无关，暗示其调控机制可能更为复杂，涉及其他遗传位点、表观遗传调控或与伊布替尼直接/间接的药理相互作用。

本研究存在一定的局限性。首先，样本量较小（n=34）且为单中心设计，可能导致统计效力不足，影响结果的稳定性与可推广性。其次，研究仅检测了预先选定的有限 SNP 位点，未能全面覆盖全基因组或开展功能验证，可能遗漏与出血风险相关的其他遗传变异。尽管如此，根据《中国慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤的诊断与治疗指南（2025 年版）》和《套细胞淋巴瘤诊断与治疗中国指南（2022 年版）》，伊布替尼作为首个不可逆 BTK 抑制剂，仍是 CLL/SLL 及 MCL 的一线治疗选择之一，其安全性问题具有持续关注的临床价值。未来研究应着眼于扩大样本量、开展多中心合作，并整合药物基因组学与动态药效学监测，系统探索伊布替尼相关出血的预测模型。此外，结合新型 BTK 抑制剂的安全性比较数据，进一步明确不同抑制剂在出血风险方面的差异，也将为临床个体化用药提供更全面的依据。

4　结论

本研究在探索伊布替尼相关出血风险的预测因素时发现，所选 BTK、PLCG2、CYP3A4 及 TP53 基因的常见多态性，在本研究人群中与出血风险无显著关联。然而，血浆 TPO 浓度升高与出血事件显著相关，提示其可能作为预测伊布替尼治疗出血风险的潜在生物标志物。未来需要更大规模的研究来验证这一发现，并阐明其生物学机制，以期为临床实施个体化的出血风险评估与预防策略提供新依据。

参考文献

[1] 王晓晖, 费越, 王先火, 等. 复发/难治性套细胞淋巴瘤治疗进展 [J]. 肿瘤药学, 2024, 14(1): 1-8+143.

[2] 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.

[3] Quartermaine C, Ghazi SM, Yasin A, et al. Cardiovascular toxicities of BTK Inhibitors in chronic lymphocytic leukemia: JACC: cardiooncology state-of-the-art review [J]. JACC Cardio Oncol, 2023, 5(5): 570-590.

[4] 宋丽霞, 康虹阳, 韩国将, 等. 布鲁顿酪氨酸激酶抑制剂介导的出血机制及临床管理 [J]. 中国肿瘤临床, 2024, 51(14): 737-741.

[5] Salvaris RT, Brennan J, Lewis KL. BTK is the target that keeps on giving: a review of btk-degrader drug development, clinical data, and future directions in CLL [J]. Cancers (Basel), 2025, 17(3): 557.

[6] Hoang T, Cheung MC, Juurlink DN, et al. Outcomes following exposure to drug interactions with ibrutinib in patients with chronic lymphocytic leukaemia [J]. Br J Haematol, 2025, 207(5): 1893-1901.

[7] Lazarian G, Cymbalista F, Baran-Marszak F. Impact of low-burden TP53 mutations in the management of CLL [J]. Front Oncol, 2022, 12: 841630.

[8] Gruessner C, Wiestner A, Sun C. Resistance mechanisms and approach to chronic lymphocytic leukemia after BTK inhibitor therapy [J]. Leuk Lymphoma, 2025, 66(7): 1176-1188.

[9] Mei J, Jiao F, Li Y, et al. Application of thrombopoietic agents in cancer therapy-induced thrombocytopenia: a comprehensive review [J]. Blood Rev, 2025, 70: 101257.

[10] Jacobs L, Habringer S, Slawska J, et al. Functional imaging in combination with mutation status aids prediction of response to inhibiting B-cell receptor signaling in lymphoma [J]. Oncotarget, 2017, 8(45): 78917-78929.

[11] Helal EA, Hassan NM, Kamel MM, et al. Contribution of TP53 and MDM4 genetic polymorphisms as a risk factor in non-hodgkin lymphoma in adult egyptian patients [J]. Clin Med Insights Oncol, 2025, 19: 11795549251352047.

[12] Kampouraki E, Lourou M, Zervou MI, et al. Role of CXCL12, TP53 and CYP1A1 gene polymorphisms in susceptibility to pediatric acute lymphoblastic leukemia [J]. Oncol Lett, 2021, 22(3): 659.

[13] 娄安琦, 余俊先, 程子昭, 等. 布鲁顿氏酪氨酸激酶 (BTK) 抑制剂与难治性套细胞淋巴瘤 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2021, 26(6): 680-686.

[14] Brown JR, Moslehi J, Ewer MS, et al. Incidence of and risk factors for major haemorrhage in patients treated with ibrutinib: an integrated analysis [J]. Br J Haematol, 2019, 184(4): 558-569.

[15] 韩功伟, 张腾, 赵营莉, 等. 伊布替尼血药浓度检测方法的建立及临床应用 [J]. 中国药房, 2023, 34(22):

2756-2759.

[16] Zheng TJ, Lofurno ER, Melrose AR, et al. Assessment of the effects of Syk and BTK inhibitors on GPVI-mediated platelet signaling and function [J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2021, 320(5): C902-C915.

[17] Zhang T, Du S, Han G, et al. Differential modulation of Bruton's tyrosine kinase inhibitor selectivity on platelet GPVI and integrin αIIbβ3 bidirectional signalling via BTK/PLCγ2/PKCθ affects haemostasis and thrombosis [J]. Br J Haematol, 2025, 207(4): 1334-1347.

[18] Labanca C, Martino EA, Vigna E, et al. Rilzabrutinib for the treatment of immune thrombocytopenia [J]. Eur J Haematol, 2025, 115(1): 4-15.

Correlation between BTK, PLCG2, CYP3A4, and TP53 gene polymorphisms, and TPO concentration, and bleeding risk associated with ibrutinib

QIAN Lei[1], HAN Gongwei[1], RUAN Xiaomin[1], LI Yufang[2], LIU Qinhua[3], XIA Quan[1]

[1] Department of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022, Anhui, China; [2] School of Pharmacy, Anhui Medical University, Hefei 230032, Anhui, China; [3] Department of Hematology, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022, Anhui, China

ABSTRACT **AIM**: To explore the association between common single nucleotide polymorphisms (SNPs) in Bruton's tyrosine kinase (BTK), phospholipase Cγ2 (phospholipase C gamma 2, PLCG2), CYP3A4 (cytochrome), and tumor protein p53 (TP53) genes, plasma thrombopoietin (TPO) concentration, and ibrutinib treatment-related bleeding events, and to provide reference for individualized risk management. **METHODS**: A retrospective analysis was conducted on 34 patients with B-cell non-Hodgkin lymphoma who received ibrutinib treatment at the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University from January 2022 to February 2024. Genotyping of 17 selected SNP sites across the four genes was performed using matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS). Plasma TPO concentration was measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Treatment-related bleeding adverse reactions were assessed according to CTCAE 5.0 criteria. Statistical analyses included the χ^2 test, Fisher's exact test, independent samples *t*-test, and Spearman correlation analysis. **RESULTS**: Among the 34 patients, 24 (70.6%) experienced adverse reactions, with bleeding (grades 1-2) being the most common (15 cases, 44.1%). Genetic analysis revealed no significant differences in genotype distribution for all detected SNP loci (including TP53 rs1042522, CYP3A4 rs2246709, etc.) between the bleeding and non-bleeding groups (all P>0.05). However, plasma TPO concentration was significantly higher in patients with bleeding compared to those without bleeding (540.6 ± 94.6 pg/mL *vs.* 483.7±60.5 pg/mL, P=0.041). Further analysis found no significant association between the polymorphisms at the studied SNP site and TPO concentration (all P> 0.05). **CONCLUSION**: The common polymorphisms in the BTK, PLCG2, CYP3A4, and TP53 genes were not major determinants of ibrutinib-associated bleeding risk. Elevated plasma TPO concentration was significantly correlated with bleeding events, suggesting it may serve as a potential biomarker for predicting bleeding risk during ibrutinib therapy. This marker requires validation in larger-scale prospective studies.

KEYWORDS ibrutinib; bleeding; single nucleotide polymorphism; thrombopoietin; correlation study