

新型冠状病毒感染对 B 细胞非霍奇金淋巴瘤的影响综述

吴炫璐, 丁心, 郑焱华, 王晓雪

(中国医科大学附属第一医院 血液内科, 辽宁 沈阳, 110000)

摘要: 新型冠状病毒感染 (COVID-19) 是由严重急性呼吸道综合征冠状病毒 2 引起的一种传染病。B 细胞淋巴瘤患者因疾病本身及其治疗可能导致免疫功能低下, 成为 COVID-19 易感及重症的高危人群。因此, 分析确诊 COVID-19 的 B 细胞非霍奇金淋巴瘤患者的基线特征、探究共同易感因素、评估疫苗接种效果及免疫治疗 (尤其是 CD20 单抗) 导致的免疫缺陷问题具有重要意义。针对发生 COVID-19 的 B 细胞非霍奇金淋巴瘤患者, 需要进行个体化风险因素的评估。本综述就淋巴瘤患者对 COVID-19 的免疫应答展开阐述, 总结发生 COVID-19 后的淋巴瘤患者特征, 分析疫苗在这类群体中的有效性, 探讨 COVID-19 对 B 细胞非霍奇金淋巴瘤及抗肿瘤治疗的影响与相关风险因素, 为拟定治疗策略及临床管理提供建议。

关键词: 淋巴瘤; 急性呼吸道综合征冠状病毒 2; 新型冠状病毒感染; CD20 单抗; 风险因素; 病死率

中图分类号: R 551.2; R 563.1; R 329.2 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-2353(2024)22-137-06 **DOI:** 10.7619/jcmp.20241910

Effect of Coronavirus Disease 2019 infection on B-cell non-Hodgkin lymphoma

WU Xuanlu, DING Xin, ZHENG Yanhua, WANG Xiaoxue

(Department of Hematology, the First Hospital Affiliated to China Medical University, Shenyang, Liaoning, 110000)

Abstract: Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) is caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Patients with B-cell lymphoma may experience immunodeficiency due to the disease itself and its treatment, making them a high-risk group for susceptibility and severe outcomes of COVID-19. Therefore, it is crucial to analyze the baseline characteristics of B-cell non-Hodgkin lymphoma patients diagnosed with COVID-19, investigate common risk factors, evaluate the efficacy of vaccination and assess the immune deficiencies induced by immunotherapy, particularly CD20 monoclonal antibodies. For B-cell NHL patients with COVID-19, an individualized assessment of risk factors is necessary. This review discussed the immune response of lymphoma patients to COVID-19, summarized the characteristics of lymphoma patients following COVID-19, analyzed the vaccine effectiveness in this population, and explored the impact of COVID-19 on the onset and anti-tumor treatment of B-cell non-Hodgkin lymphoma, along with associated risk factors, aiming to provide recommendations for formulating treatment strategies and clinical management.

Key words: lymphoma; severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; Coronavirus Disease 2019; CD20 monoclonal antibody; risk factors; mortality rate

新型冠状病毒感染 (COVID-19) 是一种由严重急性呼吸道综合征冠状病毒 2 (SARS-CoV-2) 感染引起的新兴传染病, 首例病例于 2019 年 12 月报告, 随后世界卫生组织在 2020 年 3 月宣布该疾病进入全球大流行阶段^[1]。按照严重程度, 可将 COVID-19 病情分为 3 级: 非重型 (非肺炎或轻度肺炎); 重型 (呼吸窘迫, 呼吸频率 ≥ 30 次/min, 血氧饱和度 $\leq 93\%$, 动脉血氧分压/吸氧浓度 \leq

30 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa), 48 h 肺炎浸润 $> 50\%$; 危重型 (呼吸衰竭、休克以及多器官功能衰竭)。

淋巴瘤是血液系统中较常见的恶性肿瘤, 每年发病人数约为 10.15 万^[2], 通常以无痛性进行性淋巴结肿大或局部肿块为临床表现, 其根据组织病理学分为霍奇金淋巴瘤 (HL) 和非霍奇金淋巴瘤 (NHL)。其中 NHL 大部分为 B 细胞性, 90% 的 NHL

均表达 CD20, 目前, 治疗上主要采用 CD20 单克隆抗体联合化疗的策略^[3]。然而, 由于免疫缺陷和免疫抑制治疗, 淋巴瘤患者成为严重感染的高危人群。相比实体瘤, 发生 COVID-19 的淋巴瘤患者具有更高的死亡风险, 其病死率可达 41%^[4]。

COVID-19 大流行给淋巴瘤患者的临床管理和治疗策略选择带来了巨大挑战。然而, 关于 COVID-19 在不同亚型的淋巴瘤及在同一疾病各阶段影响的数据仍不充分。本文以 B 细胞非霍奇金淋巴瘤 (B-NHL) 为视角, 贯穿 COVID-19 在肿瘤诊断、治疗及预后的整个过程, 探讨发生 COVID-19 的淋巴瘤患者的基线特征与共同易感因素, 评估疫苗接种和相关免疫治疗对疾病严重程度及预后的影响, 并总结影响住院时间及病死率的风险因素, 为临床诊疗提供依据。

1 淋巴瘤患者合并 COVID-19 的特征

淋巴瘤患者由于疾病本身或免疫治疗干预, 常处于免疫抑制状态, 属于 COVID-19 的高风险群体, 其生物学特征包括低丙种球蛋白血症、中性粒细胞减少及淋巴细胞减少等^[5-6]。此外, 男性、年龄 > 60 岁以及合并糖尿病、高血压或心脏病等基础疾病的患者, 感染风险进一步增加^[7]。在一项针对 21 690 名弥漫大 B 细胞淋巴瘤 (DLBCL) 幸存者的大型回顾性队列研究^[8]中, 研究者已经证实淋巴瘤诊断后 5 ~ 10 年内病毒性和真菌性肺炎的风险显著增加。在 COVID-19 大流行期间, 中国湖北省 2020 年 5 月发布的一项针对 205 例癌症患者的多中心研究报告^[9]显示, 恶性血液病 (HM) 患者的预后较实体瘤患者差。该研究纳入的 22 例 HM 患者病死率为 41%, 显著高于实体瘤患者。研究表明, 淋巴瘤患者感染 SARS-CoV-2 的概率和严重程度较高, 确诊 COVID-19 后的住院时间延长且死亡风险增加。此外, 与惰性淋巴瘤相比, 侵袭性淋巴瘤患者的感染相关预后更差, 死亡风险更高^[10-11]。一项纳入 177 例 COVID-19 的淋巴瘤患者的研究^[10]数据表明, 滤泡性淋巴瘤 (FL) 患者的 30 d 总生存率为 80%, 而 DLBCL 仅为 50%, 且后者感染后持续阳性的比例更高。

B 细胞淋巴瘤合并 COVID-19 可能影响原发疾病的严重程度和患者预后。VISCO C 等^[12]纳入 856 例淋巴瘤病例, 包括 29% 的 DLBCL 和 21% 的 FL, 其中 63% 的患者合并轻度 COVID-19。该研究发现在发生 COVID-19 前 3 年或 3 年以上首次诊断为 B 细胞淋巴瘤的患者与良好的临床预后和较

低的病死率显著相关。相关研究^[13-14]记录了 2020 年 3 月—2020 年 12 月 HM 患者的 COVID-19 事件, 其中 NHL 占比 28.5%。统计结果表明, 58.1% 病例的主要死亡原因是 COVID-19, 14.6% 为 HM, 仅 13.1% 为二者组合, 即死亡原因主要与 COVID-19 控制不佳有关。

2 B-NHL 患者治疗前对 COVID-19 的免疫应答

2.1 疫苗接种

COVID-19 疫苗接种是针对 B 细胞淋巴瘤全程管理的重要组成部分, 可通过诱导血清学和免疫细胞应答有效降低 COVID-19 的严重程度。然而, 必须考虑到 B 细胞淋巴瘤患者的疫苗接种效果可能不及健康个体, 这部分患者仍存在较高的 COVID-19 发生风险。

对于 CD20⁺ 的 B-NHL, 治疗时均可选用抗 CD20 单克隆抗体 (利妥昔单抗或奥妥珠单抗)。这类单克隆抗体可诱导 95% 以上的 CD20⁺ 成熟 B 细胞快速耗竭。但 B 细胞耗竭可能会损害适应性抗病毒免疫反应, 延迟病毒清除并延长病毒脱落时间^[15]; 亦可能会损害机体对 SARS-CoV-2 mRNA 疫苗的体液反应^[16]。GAGELMANN N 等^[17]研究发现, 疫苗接种前 1 年内接受过抗 CD20 治疗与抗 CD20 治疗 > 1 年的患者相比, 体内抗 SARS-CoV-2 抗体显著降低。同年 JURGENS E M 等^[18]提出初治 NHL 患者或停止治疗 2 年以上的患者对疫苗接种有反应, 而正在接受或近期接受抗 CD20 治疗的患者对疫苗接种无反应。这些结果均证实了在暴露于 B 细胞耗竭剂后, 机体对疫苗的应答降低。即使抗 CD20 治疗在疫苗接种前停止超过 12 个月, 其他持续的积极治疗也会损害疫苗应答^[11]。由此可知, 接受免疫抑制治疗是导致该人群疫苗反应迟钝的重要因素之一。

早期研究^[19]表明, CD8⁺ T 细胞对于介导急性感染中的抗病毒反应至关重要, 而 B 细胞和 CD4⁺ T 细胞在预防病毒感染和最终病毒清除方面脱颖而出。对于接受 B 细胞耗竭疗法 [包括抗 CD20 抗体或 CD19 靶向嵌合抗原受体 T 细胞 (CAR-T)] 治疗的个体, 尽管存在严重的体液和细胞免疫缺陷, 但在接种疫苗后仍可保留部分体液免疫并产生记忆反应^[20], 在一定程度上可减少 SARS-CoV-2 感染。PIECHOTTA V 等^[21]发现, 在接种疫苗后 6 个月内, 接受抗 CD20 治疗的个体具有强大的 T 细胞反应。因此, 可以考虑在免

疫治疗开始前,进行 SARS-CoV-2 疫苗接种。而对于抗 CD20 治疗期间接种疫苗的淋巴瘤患者,LIM S H 等^[22]建议这类群体在治疗完成后 6 个月重新接种。对于 B 细胞淋巴瘤这一脆弱队列,应重视“早期”“多次”的疫苗接种策略。

既往研究^[23]表明,反应性接种后淋巴结病可在相关疫苗中出现,比如流感、天花等,并且往往继发于接种部位同侧的腋窝或颈部。近期 ZAMFIR M A 等^[24]报告了 1 例第 2 剂疫苗接种后出现可疑宫颈肿物的女患者,经病理分析后确认为 DLBCL。MIZUTANI M 等^[25]报道了 2 例患者在 COVID-19 疫苗接种后不久确诊 DLBCL。但 COVID-19 疫苗接种是否会导致 B 细胞淋巴瘤病情进展或复发这一问题暂不明确,目前暂时没有证据支持 COVID-19 疫苗接种与淋巴瘤发病风险增加有关。

2.2 淋巴瘤起病与 COVID-19 的相关性

通常抗 SARS-CoV-2 IgG 和 IgM 的产生时间分别为症状发作后 11 d 和 12 d^[26]。MARCACCI G 等^[27]报告 1 名感染 SARS-CoV-2 的套细胞淋巴瘤(MCL)患者在首次出现呼吸道症状后 3 d,检测到了抗 SARS-CoV-2 IgG,但 COVID-19 确诊后 15 d 内从未检测到抗 SARS-CoV-2 IgM,考虑 MCL 疾病本身可能涉及 CD4⁺ T 细胞缺陷,导致抗病毒免疫力受损。

淋巴瘤的发病可能与多种病毒长期慢性刺激相关,比如 DLBCL 和 NK-T 细胞淋巴瘤起病与 EB 病毒/人类免疫缺陷病毒激活相关;边缘区淋巴瘤(MZL)被认为与幽门螺杆菌(Hp)、丙型肝炎病毒(HCV)相关;成人 T 细胞淋巴瘤可能与 1 型人类 T 细胞白血病病毒有关。目前,针对 COVID-19 对淋巴瘤发病影响的研究有限,但有文献^[28]合理推测 NHL 和 COVID-19 可能存在共同的易感因素。CHEN Q N 等^[29]的一项孟德尔随机化研究提示,严重的呼吸道症状伴随的 SARS-CoV-2 感染可能是 DLBCL 发病的潜在危险因素。既往研究发现,当 MZL 合并 HCV 感染,经干扰素和利巴韦林治疗 HCV RNA 转阴时,以及 Hp 阳性的 MZL,经抗 Hp 治疗后转阴时,淋巴瘤可获得部分或完全缓解。基于上述证据,推测 COVID-19 可能与肿瘤发病有关。

3 B-NHL 患者治疗后对 COVID-19 的免疫应答

相关研究^[30]报道,规律治疗期间发生 COVID-19 的 B 细胞淋巴瘤患者的严重感染和死

亡风险增加。化疗药物能够损害上皮屏障的完整性,导致微生物易位和感染的风险增加。抗 CD20 单抗以及化学治疗,对机体先天性及适应性免疫反应造成损伤。早期研究^[31]已经证明,利妥昔单抗能降低血清免疫球蛋白水平,引起持续性中性粒细胞计数减少。一项前瞻性研究^[32]监测了 45 例 HM 患者对 SARS-CoV-2 的免疫应答动力学,其中所有经利妥昔单抗预处理的患者未能产生抗-核衣壳(N)和抗-刺突蛋白(S)抗体。

适应性抗病毒反应损伤不仅出现在初期感染阶段。一项研究^[33]报告了 17 例伴有 B 细胞严重耗竭及长期 COVID-19 症状的患者,其中 15 例曾接受过抗 CD20 单克隆抗体治疗。相关研究^[34]明确了 SARS-CoV-2 特异性 T 细胞应答在 COVID-19 临床诊治过程以及远期预后中的核心作用。几乎所有 SARS-CoV-2 感染患者的机体内检测到 T 细胞应答,且 CD4⁺ T 细胞应答比 CD8⁺ T 细胞应答更显著^[35-36]。然而抗 CD20 治疗可能会阻碍功能性记忆 CD8⁺ T 细胞的形成和滤泡辅助性 CD4⁺ T 细胞应答的维持^[37]。在 B 细胞大量消耗后,免疫系统恢复需要治疗后约 1 年的时间^[38],这提示在 B 细胞淋巴瘤合并严重 COVID-19 的患者中,实时荧光定量聚合酶链反应(RT-PCR)检测到的病毒载量往往表现为持续阳性^[10],并且经 B 细胞耗竭治疗后存在 SARS-CoV-2 的持续复制,导致 COVID-19 病程延长。

此外,GAFTER-GVILI A 等^[39]发现,苯达莫司汀治疗与病毒、细菌或真菌感染的风险增加相关,推测其可能与骨髓抑制和 T-CD4⁺ 淋巴细胞减少相关。已知 GB 方案可诱导严重的淋巴细胞减少症,造成细胞和体液免疫损害持续约 1 年^[40]。青岛大学附属医院血液科汇报了 1 例 FL 合并 COVID-19 的中年女性^[41],6 个月前接受过 BR 方案治疗。虽然临床上没有明显低氧血症的表现,但是发热、咳嗽等症状反复发作,病程迁延不愈,持续时间长达近 3 个月。未经治疗的惰性淋巴瘤患者接受 BR 方案治疗后 6 个月,CD4⁺ T 细胞和 CD8⁺ T 细胞计数恢复受损^[42],且骨髓抑制程度比同期使用 R-CHOP 方案治疗的患者更严重^[43]。文献^[44]报道,1 年内有苯达莫司汀治疗史的 COVID-19 患者与较高的病死率相关。大多数接受苯达莫司汀治疗的患者通常患有复发或难治性淋巴瘤。研究表明,复发或难治性淋巴瘤是该类患者在发生 COVID-19 后高病死率的风险因素。然而,现有证据尚不足以将苯达莫司汀暴露

视为独立的不良预后因素。基于上述发现,暂时中断患有 COVID-19 的淋巴瘤患者的原发病治疗具有一定的合理性。然而,一项针对 MCL 的回顾性研究^[13]显示,大多数患者未因 COVID-19 发生而停止治疗。REGALADO-ARTAMENDI I 等^[10]研究结果显示,患有 COVID-19 的淋巴瘤患者在接受积极治疗后的生存率未见显著差异,但疾病缓解后重症感染的致死风险可能降低。

4 影响生存率和病死率的风险因素

年龄和性别是已知的肿瘤预后不良的风险因素。在疾病方面,HM 患者通常表现出更严重的免疫抑制^[45]。在 COVID-19 大流行背景下,HM 患者的 ICU 入住率、机械通气支持率及病死率均高于非 HM 患者^[46-47]。此外,侵袭性淋巴瘤患者的疾病进展更快,化疗后的完全缓解率较低,且 COVID-19 相关死亡风险更高^[10]。

当感染 COVID-19 以后,VISCO C 等^[12]研究发现,从确诊淋巴瘤到确诊 COVID-19 的时间间隔与病死率呈负相关,即间隔时间越长,病死率越低。一项多中心回顾性研究^[10]提出,合并心脏病或慢性肾脏疾病、CURB-65 评分 ≥ 2 分、COVID-19 发生后 6 周聚合酶链反应持续阳性与高死亡率显著相关。在客观指标方面,高 C 反应蛋白、淋巴细胞减少及中性粒细胞减少等被用作评估 HM 患者发生 COVID-19 后风险的因素^[4, 10]。VISCO C 等^[12]认为,年龄 ≥ 65 岁、男性、绝对淋巴细胞计数低于 $650 \times 10^9/L$ 和血小板低于 $100 \times 10^9/L$ 与较差的总生存率显著相关。与上述实验室参数相对应,PAGANO L 等^[14]发现,中性粒细胞计数大于 $0.5 \times 10^9/mm^3$ 或淋巴细胞计数大于 $0.2 \times 10^9/mm^3$ 是保护因素。

YANG K Y 等^[9]提出男性以及症状出现前 4 周内接受过化学治疗,有助于临床医生评估癌症患者发生 COVID-19 的预后。DULÉRY R 等^[11]认为,年龄 ≥ 70 岁、复发/难治性淋巴瘤和过去 1 年内接受抗 CD20 单克隆抗体治疗为淋巴瘤患者因 COVID-19 住院时间延长和死亡的风险因素。与之相类似,TILCH M K 等^[13]记录了 2020 年 2 月—2021 年 10 月 63 例 MCL 合并 COVID-19 的病例数据,结果显示,接受利妥昔单抗治疗的患者生存率显著低于未接受利妥昔单抗治疗的患者。LAMURE S 等^[44]发现,近期使用苯达莫司汀和淋巴瘤未缓解往往与预后差及病死率增高密切相关。一项回顾性研究^[48]收集 59 例 2017 年 12

月—2023 年 2 月接受 CAR-T 细胞治疗后,首次发生 COVID-19 的复发难治 B-NHL 患者数据,分析影响重症 COVID-19 发生的因素。结果显示,年龄 >55 岁,接受过自体造血干细胞移植、发生感染时处于疾病进展状态和 B 细胞再生障碍的患者发生重症 COVID-19 的风险更高,持续时间更长。XIAO X 等^[49]在一项针对 154 例接受 CAR-T 治疗的复发/难治性 B 细胞淋巴瘤患者的多中心研究报告提出,年龄 >60 岁或伴糖尿病、COVID-19 发生前 6 个月内接受 CAR-T 治疗的患者预后不佳,其 ICU 入住率为 39.3%,病死率达 41.1%。

目前,国内有关淋巴瘤合并 COVID-19 的特征及预后相关的文献较少,关于 SARS-CoV-2 治愈与淋巴瘤预后的研究尚不充足,以及从 COVID-19 确诊到新型冠状病毒咽拭子 RT-PCR 转阴的时间间隔与淋巴瘤治疗的疗效是否具有相关性仍不确定。尽管已有文献探讨了淋巴瘤患者感染 SARS-CoV-2 后的临床症状及其免疫机制,但关于发生 COVID-19 后确诊淋巴瘤的缓解程度及病情影响的研究较少。此外,许多感染后的幸存者面临持续性 COVID-19 相关问题(即新冠后遗症)。与初次感染相比,HM 患者再次发生 COVID-19 后的病死率显著降低^[41]。然而,感染 SARS-CoV-2 后的患者在接受抗病毒治疗后能否获得保护、接种 SARS-CoV-2 疫苗后能否产生有效的免疫记忆及其作用机制,均是亟待探讨的问题。

5 小结

由于疾病本身或免疫治疗的影响,B-NHL 患者属于 COVID-19 易感及重症的高风险群体。CD20 靶向治疗联合化疗可能损害机体预防病毒感染、急性期抗病毒反应及病毒清除的能力,从而升高 COVID-19 的发生率和致死率。总体而言,对于 B-NHL 患者,临床实践中可以考虑采取“早期”“多次”的疫苗接种策略,并在持续进行抗病毒和抗肿瘤治疗的同时,权衡相关风险因素。

参考文献

- [1] ZHU N, ZHANG D Y, WANG W L, *et al.* A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(8): 727-733.
- [2] LIU W P, LIU J M, SONG Y Q, *et al.* Burden of lymphoma in China, 1990-2019: an analysis of the global burden of diseases, injuries, and risk factors study 2019[J]. *Aging*, 2022, 14(7): 3175-3190.
- [3] PARDOLL D M. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy[J]. *Nat Rev Cancer*, 2012, 12(4): 252-264.
- [4] PASSAMONTI F, CATTANEO C, ARCAINI L, *et al.* Clini-

- cal characteristics and risk factors associated with COVID-19 severity in patients with haematological malignancies in Italy: a retrospective, multicentre, cohort study [J]. *Lancet Haematol*, 2020, 7(10): e737 – e745.
- [5] AVERBUCH D, ORASCH C, CORDONNIER C, *et al.* European guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in the era of growing resistance: summary of the 2011 4th European Conference on Infections in Leukemia[J]. *Haematologica*, 2013, 98(12): 1826 – 1835.
- [6] MASCHMEYER G, GREEF J D, MELLINGHOFF S C, *et al.* Infections associated with immunotherapeutic and molecular targeted agents in hematology and oncology. A position paper by the European Conference on Infections in Leukemia (ECIL)[J]. *Leukemia*, 2019, 33(4): 844 – 862.
- [7] WILLIAMSON E J, WALKER A J, BHASKARAN K, *et al.* Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY[J]. *Nature*, 2020, 584(7821): 430 – 436.
- [8] SHREE T, LI Q, GLASER S L, *et al.* Impaired immune health in survivors of diffuse large B-cell lymphoma [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(15): 1664 – 1675.
- [9] YANG K Y, SHENG Y H, HUANG C L, *et al.* Clinical characteristics, outcomes, and risk factors for mortality in patients with cancer and COVID-19 in Hubei, China: a multicentre, retrospective, cohort study[J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(7): 904 – 913.
- [10] REGALADO-ARTAMENDI I, JIMÉNEZ-UBIETO A, HERNÁNDEZ-RIVAS J Á, *et al.* Risk factors and mortality of COVID-19 in patients with lymphoma: a multicenter study [J]. *HemaSphere*, 2021, 5(3): e538.
- [11] DULÉRY R, LAMURE S, DELORD M, *et al.* Prolonged in-hospital stay and higher mortality after Covid-19 among patients with non-Hodgkin lymphoma treated with B-cell depleting immunotherapy[J]. *Am J Hematol*, 2021, 96(8): 934 – 944.
- [12] VISCO C, MARCHESELLI L, MINA R, *et al.* A prognostic model for patients with lymphoma and COVID-19: a multicentre cohort study[J]. *Blood Adv*, 2022, 6(1): 327 – 338.
- [13] TILCH M K, VISCO C, KINDA S, *et al.* Outcome of COVID-19 in patients with mantle cell lymphoma-report from the European MCL registry [J]. *Hemasphere*, 2022, 6(5): e0711.
- [14] PAGANO L, SALMANTON-GARCÍA J, MARCHESI F, *et al.* COVID-19 infection in adult patients with hematological malignancies: a European Hematology Association Survey (EPI-COVIDEHA)[J]. *J Hematol Oncol*, 2021, 14(1): 168.
- [15] GAITZSCH E, PASSERINI V, KHATAMZAS E, *et al.* COVID-19 in patients receiving CD20-depleting immunochemotherapy for B-cell lymphoma[J]. *HemaSphere*, 2021, 5(7): e603.
- [16] GADANI S P, REYES-MANTILLA M, JANK L, *et al.* Discordant humoral and T cell immune responses to SARS-CoV-2 vaccination in people with multiple sclerosis on anti-CD20 therapy[J]. *EBioMedicine*, 2021, 73: 103636.
- [17] GAGELMANN N, PASSAMONTI F, WOLSCHKE C, *et al.* Antibody response after vaccination against SARS-CoV-2 in adults with hematological malignancies: a systematic review and meta-analysis[J]. *Haematologica*, 2022, 107(8): 1840 – 1849.
- [18] JURGENS E M, KETAS T J, ZHAO Z, *et al.* Serologic response to mRNA COVID-19 vaccination in lymphoma patients[J]. *Am J Hematol*, 2021, 96(11): E410 – E413.
- [19] DEWOLF S, LARACY J C, PERALES M A, *et al.* SARS-CoV-2 in immunocompromised individuals [J]. *Immunity*, 2022, 55(10): 1779 – 1798.
- [20] WALTI C S, LOES A N, SHUEY K, *et al.* Humoral immunogenicity of the seasonal influenza vaccine before and after CAR-T-cell therapy: a prospective observational study[J]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9(10): e003428.
- [21] PIECHOTTA V, MELLINGHOFF S C, HIRSCH C, *et al.* Effectiveness, immunogenicity, and safety of COVID-19 vaccines for individuals with hematological malignancies: a systematic review[J]. *Blood Cancer J*, 2022, 12(5): 86.
- [22] LIM S H, CAMPBELL N, JOHNSON M, *et al.* Antibody responses after SARS-CoV-2 vaccination in patients with lymphoma[J]. *Lancet Haematol*, 2021, 8(8): e542 – e544.
- [23] CAVANNA L, GRASSI S O, RUFFINI L, *et al.* Non-hodgkin lymphoma developed shortly after mRNA COVID-19 vaccination: report of a case and review of the literature[J]. *Medicina*, 2023, 59(1): 157.
- [24] ZAMFIR M A, MORÁRU L, DOBREA C, *et al.* Hematologic malignancies diagnosed in the context of the mRNA COVID-19 vaccination campaign: a report of two cases[J]. *Medicina*, 2022, 58(7): 874.
- [25] MIZUTANI M, MITSUI H, AMANO T, *et al.* Two cases of axillary lymphadenopathy diagnosed as diffuse large B-cell lymphoma developed shortly after BNT162b2 COVID-19 vaccination [J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2022, 36(8): e613 – e615.
- [26] LONG Q X, LIU B Z, DENG H J, *et al.* Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19 [J]. *Nat Med*, 2020, 26(6): 845 – 848.
- [27] MARCACCI G, FIORENTINO G, VOLZONE F, *et al.* Atypical COVID-19 dynamics in a patient with mantle cell lymphoma exposed to rituximab[J]. *Infect Agent Cancer*, 2021, 16(1): 38.
- [28] SARA M, MINELLI C, BROCCIA G, *et al.* COVID-19 and non-Hodgkin's lymphoma: a common susceptibility pattern? [J]. *PLoS One*, 2023, 18(3): e0277588.
- [29] CHEN Q N, LU C Y, JIANG F, *et al.* The association of COVID-19 with diffuse large B-cell lymphoma: a Mendelian randomization study[J]. *Int J Environ Health Res*, 2024, 34(5): 2378 – 2386.
- [30] LANGERBEINS P, HALLEK M. COVID-19 in patients with hematologic malignancy[J]. *Blood*, 2022, 140(3): 236 – 252.
- [31] EVENS A M, JOVANOVIC B D, SU Y C, *et al.* Rituximab-associated hepatitis B virus (HBV) reactivation in lymphoproliferative diseases: meta-analysis and examination of FDA safety reports[J]. *Ann Oncol*, 2011, 22(5): 1170 – 1180.
- [32] CATTANEO C, CANCELLI V, IMBERTI L, *et al.* Production and persistence of specific antibodies in COVID-19 patients with hematologic malignancies: role of rituximab [J]. *Blood Cancer J*, 2021, 11(9): 151.
- [33] HUESO T, POUDEROUX C, PÉRE H, *et al.* Convalescent plasma therapy for B-cell-depleted patients with protracted COVID-19[J]. *Blood*, 2020, 136(20): 2290 – 2295.
- [34] BILICH T, ROERDEN M, MARINGER Y, *et al.* Preexisting and post-COVID-19 immune responses to SARS-CoV-2 in patients with cancer [J]. *Cancer Discov*, 2021, 11(8): 1982 – 1995.
- [35] GRIFONI A, WEISKOPF D, RAMIREZ S I, *et al.* Targets of T cell responses to SARS-CoV-2 coronavirus in humans with COVID-19 disease and unexposed individuals [J]. *Cell*, 2020, 181(7): 1489 – 1501. e15.
- [36] SEKINE T, PEREZ-POTTI A, RIVERA-BALLESTEROS O,

- et al.* Robust T cell immunity in convalescent individuals with asymptomatic or mild COVID-19[J]. *Cell*, 2020, 183(1): 158–168. e14.
- [37] CHOI Y S, KAGEYAMA R, ETO D, *et al.* ICOS receptor instructs T follicular helper cell versus effector cell differentiation via induction of the transcriptional repressor Bcl6[J]. *Immunity*, 2011, 34(6): 932–946.
- [38] GHIEMINI M, SCHMITZ S F, COGLIATTI S B, *et al.* Prolonged treatment with rituximab in patients with follicular lymphoma significantly increases event-free survival and response duration compared with the standard weekly x 4 schedule[J]. *Blood*, 2004, 103(12): 4416–4423.
- [39] GAFTER-GVILI A, POLLIACK A. Bendamustine associated immune suppression and infections during therapy of hematological malignancies[J]. *Leuk Lymphoma*, 2016, 57(3): 512–519.
- [40] NAKAJIMA Y, OGAI A, FURUKAWA K, *et al.* Prolonged viral shedding of SARS-CoV-2 in an immunocompromised patient[J]. *J Infect Chemother*, 2021, 27(2): 387–389.
- [41] 武智敏, 顾华丽, 袁海峰, 等. 淋巴瘤合并新型冠状病毒肺炎 1 例并文献复习[J]. *青岛大学学报: 医学版*, 2024, 60(2): 1–4.
- [42] MANCUSO S, MATTANA M, CARLISI M, *et al.* Effects of B-cell lymphoma on the immune system and immune recovery after treatment: the paradigm of targeted therapy[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(6): 3368.
- [43] GARCÍA MUÑOZ R, IZQUIERDO-GIL A, MUÑOZ A, *et al.* Lymphocyte recovery is impaired in patients with chronic lymphocytic leukemia and indolent non-Hodgkin lymphomas treated with bendamustine plus rituximab[J]. *Ann Hematol*, 2014, 93(11): 1879–1887.
- [44] LAMURE S, DULÉRY R, BLASI R D, *et al.* Determinants of outcome in Covid-19 hospitalized patients with lymphoma: a retrospective multicentric cohort study[J]. *EClinicalMedicine*, 2020, 27: 100549.
- [45] CHEMALY R F, GHOSH S, BODEY G P, *et al.* Respiratory viral infections in adults with hematologic malignancies and human stem cell transplantation recipients: a retrospective study at a major cancer center[J]. *Medicine*, 2006, 85(5): 278–287.
- [46] YIGENOGLU T N, ATA N, ALTUNTAS F, *et al.* The outcome of COVID-19 in patients with hematological malignancy[J]. *J Med Virol*, 2021, 93(2): 1099–1104.
- [47] MEHTA V, GOEL S, KABARRITI R, *et al.* Case fatality rate of cancer patients with COVID-19 in a New York hospital system[J]. *Cancer Discov*, 2020, 10(7): 935–941.
- [48] 葛童, 刘辉, 王镇灏, 等. 接受 CAR-T 细胞治疗的复发/难治性 B 细胞非霍奇金淋巴瘤患者新型冠状病毒感染特点及其影响因素[J]. *中华血液学杂志*, 2023, 44(10): 825–831.
- [49] XIAO X B, CHEN P P, ZHONG Y D, *et al.* Outcomes and risk factors of SARS-CoV-2 omicron variant in B-cell lymphoma patients following CD19 targeted CAR-T therapy[J]. *Cancer Med*, 2023, 12(22): 20838–20846.

(本文编辑: 周娟 钱锋; 校对: 陆文娟)

(上接第 136 面)

- [16] SILVA N H C S, MOTA J P, ALMEIDA T S, *et al.* Topical drug delivery systems based on bacterial nanocellulose: accelerated stability testing[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(4): 1262.
- [17] KUMAR S, NGASAINAO M R, SHARMA D, *et al.* Contemporary nanocellulose-composites: a new paradigm for sensing applications[J]. *Carbohydr Polym*, 2022, 298: 120052.
- [18] WAHID F, HUANG L H, ZHAO X Q, *et al.* Bacterial cellulose and its potential for biomedical applications[J]. *Biotechnol Adv*, 2021, 53: 107856.
- [19] BAO L H, LI C, TANG M, *et al.* Potential of a composite conduit with bacterial nanocellulose and fish gelatin for application as small-diameter artificial blood vessel[J]. *Polymers*, 2022, 14(20): 4367.
- [20] BAO L H, HONG F F, LI G L, *et al.* Improved performance of bacterial nanocellulose conduits by the introduction of silk fibroin nanoparticles and heparin for small-caliber vascular graft applications[J]. *Biomacromolecules*, 2021, 22(2): 353–364.
- [21] RAZAVI R, MOLAEI R, MORADI M, *et al.* Biosynthesis of metallic nanoparticles using mulberry fruit (*Morus alba L.*) extract for the preparation of antimicrobial nanocellulose film[J]. *Appl Nanosci*, 2020, 10(2): 465–476.
- [22] ARIAS S L, SHETTY A, DEVORKIN J, *et al.* Magnetic targeting of smooth muscle cells in vitro using a magnetic bacterial cellulose to improve cell retention in tissue-engineering vascular grafts[J]. *Acta Biomater*, 2018, 77: 172–181.
- [23] CHOI S M, SHIN E J. The nanofication and functionalization of bacterial cellulose and its applications[J]. *Nanomaterials* (Basel), 2020, 10(3): 406.
- [24] LI X, TANG J Y, BAO L H, *et al.* Performance improvements of the BNC tubes from unique double-silicone-tube bioreactors by introducing chitosan and heparin for application as small-diameter artificial blood vessels[J]. *Carbohydr Polym*, 2017, 178: 394–405.
- [25] NATHAN K G, GENASAN K, KAMARUL T. Polyvinyl alcohol-chitosan scaffold for tissue engineering and regenerative medicine application: a review[J]. *Mar Drugs*, 2023, 21(5): 304.
- [26] TANG J, BAO L, LI X, *et al.* Potential of PVA-doped bacterial nano-cellulose tubular composites for artificial blood vessels[J]. *J Mater Chem B*, 2015, 3(43): 8537–8547.
- [27] HU G Q, LI G L, CHEN L, *et al.* Production of novel elastic bacterial nanocellulose/polyvinyl alcohol conduits via mercerization and phase separation for small-caliber vascular grafts application[J]. *Int J Biol Macromol*, 2023, 239: 124221.
- [28] BAO L H, TANG J Y, HONG F F, *et al.* Physicochemical properties and in vitro biocompatibility of three bacterial nanocellulose conduits for blood vessel applications[J]. *Carbohydr Polym*, 2020, 239: 116246.
- [29] JI C Y, WANG Y X. Nanocellulose-stabilized Pickering emulsions: fabrication, stabilization, and food applications[J]. *Adv Colloid Interface Sci*, 2023, 318: 102970.
- [30] BARJA F. Bacterial nanocellulose production and biomedical applications[J]. *J Biomed Res*, 2021, 35(4): 310–317.

(本文编辑: 吕振宇 钱锋; 校对: 陆文娟)