

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2019.09.006

文章编号: 1005-8982 (2019) 09-0027-07

临床研究 · 论著

利妥昔单抗对 B 细胞非霍奇金淋巴瘤患者 体液免疫的影响 *

许旋旋, 吴凡, 张家奎, 王极宇, 阮燕洁, 朱凤凤, 张秋叶, 王会平, 翟志敏

[安徽医科大学第二附属医院 血液科 (安徽医科大学血液病研究中心),
安徽 合肥 230601]

摘要:目的 探讨利妥昔单抗 (RTX) 治疗 B 细胞非霍奇金淋巴瘤 (B-NHL) 后对患者体液免疫的影响。
方法 回顾性分析安徽医科大学第二附属医院诊治的 86 例 B-NHL 患者, 按治疗方案不同分为观察组和对照组, 其中使用 RTX 联合环磷酰胺、多柔比星、长春新碱、泼尼松 (R-CHOP) 方案治疗为观察组, CHOP 方案治疗为对照组, 比较两组患者治疗前后外周血中 CD20⁺ 正常 B 淋巴细胞比例、血清中免疫球蛋白及其主要亚型的变化以及治疗过程中感染发生情况。**结果** ① 4 个疗程后, 观察组仅 14% (9/64) 的患者外周血中检测出 CD20⁺ 正常 B 淋巴细胞, 而对照组 100% (16/16) 患者外周血中 CD20⁺ 正常 B 淋巴细胞均可测出。② 观察组患者化疗后外周血免疫球蛋白及其主要亚型 IgG、IgA 及 IgM 水平降低 ($P < 0.05$), 而对照组治疗前后比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。其次, 观察组 4 个疗程后低免疫球蛋白血症发生率高于对照组 ($P < 0.05$)。③ 治疗过程中, 观察组患者感染发生率为 45.71%, 感染事件分级以 1、2 级为主, 占 81.25%。4 个疗程后, 与免疫球蛋白正常的患者比较, 出现低免疫球蛋白的患者更易发感染 ($P < 0.05$)。**结论** RTX 治疗 B-NHL 后会损伤患者体液免疫, 同时增加感染事件发生率。因此, 化疗期间应动态检测患者血清中免疫球蛋白及其主要亚型的水平, 避免感染的发生。

关键词: 淋巴瘤, 非霍奇金; 利妥昔单抗; 体液免疫; 免疫球蛋白

中图分类号: R733.4

文献标识码: A

Effect of Rituximab on humoral immunity in patients with B-cell non-Hodgkin's lymphoma*

Xuan-xuan Xu, Fan Wu, Jia-kui Zhang, Ji-yu Wang, Yan-jie Ruan,
Feng-feng Zhu, Qiu-ye Zhang, Hui-ping Wang, Zhi-min Zhai

[Department of Hematology, The Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University,
(Hematologic Disease Research Center), Hefei, Anhui 230601, China]

Abstract: Objective To investigate the effect of Rituximab (RTX) on humoral immunity of patients with B cell Non-Hodgkin lymphoma (B-NHL). **Methods** Eighty-six B-NHL patients who were diagnosed with B-NHL in The Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University were analyzed retrospectively. Patients were divided into observation group and control group. Patients in the observation group received RTX combined with cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone (R-CHOP) regimen, and patients in the control group received CHOP treatment. CD20⁺ B lymphocytes, serum immunoglobulin as well as major subtypes were compared before and after treatment, and the incidence of infection was recorded. **Results** After 4 courses of treatment, CD20⁺

收稿日期: 2018-12-08

* 基金项目: 国家自然科学基金 (No: 81670179)

[通信作者] 翟志敏, E-mail: zzzm889@163.com

B lymphocytes occurred in peripheral blood of 14% (9/64) patients in the observation group, while the number was 100% (16/16) in control group. The levels of serum immunoglobulin, IgG, IgA and IgM in the observation group decreased significantly after chemotherapy, while no significant difference in Ig, IgG, IgA or IgM were witnessed before and after treatment in the control group. Incidence of hypo-immunoglobulinemia was significantly increased in the observation group after 4 courses of treatment compared with control group. Infection rate in the observation group was 45.71% and 81.25% of which were grade 1-to 2 events. Incidence of infection in patients with low immunoglobulin increased significantly compared with those with normal immunoglobulin. **Conclusions** RTX treating B-NHL destroys the humoral immunity and increases the incidence of infection. Dynamical measurement of serum immunoglobulin and its major subtypes is necessary for prevention of infectious complications when receiving RTX.

Keywords: lymphoma, non-Hodgkin; Rituximab; humoral immunity; immunoglobulin

所有非霍奇金淋巴瘤 (non-Hodgkin lymphoma, NHL) 患者中, B 细胞来源约占 85% 以上^[1]。针对 B 细胞非霍奇金淋巴瘤 (B-NHL), 尤其是侵袭性 B-NHL 的治疗, 单纯化疗效果不甚满意。自 1997 年由美国食品和药物管理局批准使用静脉注射的利妥昔单抗 (Rituximab, RTX) 治疗复发/难治 B-NHL 后, 治疗效果显著提高^[2]。现 RTX 联合环磷酰胺、多柔比星、长春新碱、泼尼松 (R-CHOP 方案) 已成为多种 B-NHL 一线标准化疗方案。随着 RTX 的应用推广, 其治疗的不良反应也逐渐显现出来, 尤其是输注后会导致外周血 B 细胞消耗, 一定程度上可能会造成机体体液免疫的缺陷^[3]。笔者在临床应用过程中也观察到患者在接受 R-CHOP 方案治疗后, 合并呼吸道、疱疹病毒等感染概率较高。迄今为止关于 RTX 治疗 B-NHL 疗效和安全性方面的研究报告较多, 但有关不良反应的临床报道很少。本研究即对 RTX 治疗 B-NHL 后患者体液免疫的状况及其临床意义进行回顾性分析和总结。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析 2012 年 2 月—2018 年 1 月安徽医科大学第二附属医院血液科收治的 B-NHL 患者 156 例。按以下标准筛选后共入组患者 86 例, 根据治疗方案的不同分为 R-CHOP 组 (观察组) 70 例和 CHOP 组 (对照组) 16 例, 部分指标数据以实际检测例数来分析。筛选入组标准: ①经病理组织学诊断为 B-NHL, 免疫组织化学检测提示 CD20 阳性; ②均为初诊患者, 且入组前未经过其他任何相关治疗; ③至少完成 2 个疗程的 R-CHOP 或者 CHOP 方案化疗; ④研究内容经过本院医学伦理委员会批准, 患者已签署知情同意书。排除标准: ①肿瘤已经侵犯中枢神经系统; ②合并严重的心、肝、肾及内分泌系统疾病或其他恶性肿

瘤; ③自身免疫系统疾病。

1.2 治疗方法

对照组予以 CHOP 方案化疗, 具体用药为环磷酰胺 750 mg/m² 静脉滴注, 多柔比星 60 ~ 80 mg/m² 静脉滴注, 长春新碱 1.4 mg/m² 静脉注射, 均为第 1 天给予; 地塞米松 20 mg 第 1 ~ 5 天静脉滴注。观察组给予 R-CHOP 方案化疗, CHOP 方案治疗前 1 天使用利妥昔单抗, 用法为利妥昔单抗 375 mg/m² 在生理盐水中稀释至 1 mg/ml 静脉滴注, 每 3 周为 1 个疗程。两组患者均未行丙种球蛋白替代治疗。

1.3 试剂和仪器

藻红蛋白 (PE) 标记的 CD20 (克隆号: B9E9) 和叶绿素蛋白偶联物 (PC5) 标记的 CD45 (克隆号: J.33) 购自美国 Beckman-Coulter 公司, 流式细胞仪 (FC500-MCL, FCM) 购自美国 Beckman-Coulter 公司, 荧光激发光波长为 488 和 633 nm, 分析系统软件为 CXP 系统。

1.4 观察指标

1.4.1 血清中免疫球蛋白及其主要亚型的检测 每次化疗前抽取患者空腹静脉血, 离心获取血清, 免疫比浊法测定患者外周血中免疫球蛋白及其主要亚型的含量。本中心正常参考值范围: 球蛋白 20.0 ~ 40.0 g/L, IgG 7.0 ~ 16.6 g/L, IgA 0.7 ~ 3.5 g/L, IgM 0.5 ~ 2.6 g/L。

1.4.2 外周血 B 细胞的检测 取肝素钠抗凝的静脉血液 2 ~ 3 ml, 4℃ 冰箱下放置 (3 h 内检测)。检测前, 对流式细胞仪进行光流路质量和荧光补偿调控, 使仪器的各项指标在质量控制允许值范围。然后根据流式细胞术标准操作流程进行检测, 检测后数据以 Listmode 文件的形式保存。

1.4.3 感染病例记录 如实记录患者在临床药物治疗期间发生与药物有关的感染。感染的临床病例定义^[4]:

金标准是血液或分泌物中检测出细菌、真菌或病毒等微生物。若临床未送检标本进行微生物培养,满足下列条件之一视为感染:①新出现的发热高于37.3℃;②需要换抗菌性更强的抗生素或由局部用药改为全身性抗感染疗法;③导致患者立即入院;④导致癌症治疗方案的强度降低。感染性事件(IE)分级参考不良事件通用术语标准修订第四版(CTCAE4.3 National Cancer Institute, NIH, DHHS, June 14, 2010)^[5]。IE分级如下:①I级为无症状或症状轻微,无需干预;②II级为中度感染,需要进行局部或非侵入性干预;③III级为严重但不能立即危及生命,住院治疗;④IV级为危及生命,需要紧急干预;⑤V级为死亡。

1.5 统计学方法

数据分析采用SPSS 19.0统计软件,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本 t 检验,治疗前后比较采用配对样本 t 检验。计数资料以例(%)表示,比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者基本资料

86例患者中,观察组70例:弥漫大B细胞淋巴瘤47例,滤泡性淋巴瘤8例,套细胞淋巴瘤7例,边缘区淋巴瘤4例,毛细胞白血病2例,淋巴浆细胞淋巴瘤/华氏巨球蛋白血症2例;对照组16例:其中弥漫大B细胞淋巴瘤12例,套细胞淋巴瘤4例。两组患者在年龄、性别、不同年龄段患者数、肿瘤分期、

预后评分、治疗前HBV感染和治疗前血清中免疫球蛋白及其主要亚型基线水平等方面差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表1。

2.2 两组治疗前后外周血中CD20⁺正常B淋巴细胞的变化情况

治疗4个疗程后,因部分患者未完成全部治疗,观察组仅14%(9/64)患者外周血中可检出CD20⁺正常B细胞,其余均为阴性,而对照组100%(16/16)患者外周血中CD20⁺正常B细胞均可检出,两组比较差异有统计学意义($\chi^2 = 44.000, P = 0.000$)。见图1。

2.3 两组患者治疗前后血清中免疫球蛋白、IgG、IgA及IgM变化和免疫球蛋白血症发生率

观察组治疗后,血清中免疫球蛋白、IgG、IgA及IgM均降低,治疗4疗程后与治疗前水平比较,分别下降21.45%,30.69%,29.02%及31.90%,差异有统计学意义($P < 0.05$)。且随着疗程数的增加,下降程度大于20%的例数也增加(见图2)。而对照组使用4个疗程CHOP化疗后免疫球蛋白、IgG、IgA及IgM虽然略有降低,但与治疗前比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表2。

以健康正常人检测指标下限值为标准,进一步分析比较两组患者治疗前后免疫球蛋白水平变化情况,结果显示:虽然治疗前两组之间免疫球蛋白水平差异无统计学意义($P > 0.05$),但4个疗程治疗后,两组比较,观察组患者低免疫球蛋白血症的发生率高于对照组($P < 0.05$)。见表3。

表1 两组患者的基线特征比较

组别	n	男/女/例	年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	不同年龄段患者 例(%)		分期 例(%)	
				<60岁	≥60岁	I、II期	III、IV期
观察组	70	37/33	57.81 ± 13.25	33 (47.14)	37 (52.86)	18 (25.71)	52 (74.29)
对照组	16	11/5	61.13 ± 10.83	5 (31.25)	11 (68.75)	6 (37.5)	10 (62.5)
t/χ^2 值		1.334	0.026		-0.930		0.409
P值		0.248	0.979		0.355		0.523

组别	IPI评分 例(%)		治疗前HBV感染 例(%)		治疗前球蛋白基线值/(g/L, $\bar{x} \pm s$)			
	0~2	3~5	有	无	免疫球蛋白	IgG	IgA	IgM
观察组	34 (48.57)	36 (51.43)	8 (11.43)	62 (88.57)	29.27 ± 7.56	13.88 ± 5.7	2.15 ± 1.38	1.77 ± 4.46
对照组	5 (31.25)	11 (68.75)	3 (18.75)	13 (81.25)	26.49 ± 3.36	12.64 ± 3.15	2.33 ± 1.05	1.12 ± 0.49
t/χ^2 值		1.577		0.142	1.433	0.838	-0.518	0.585
P值		0.209		0.707	0.156	0.404	0.606	0.560

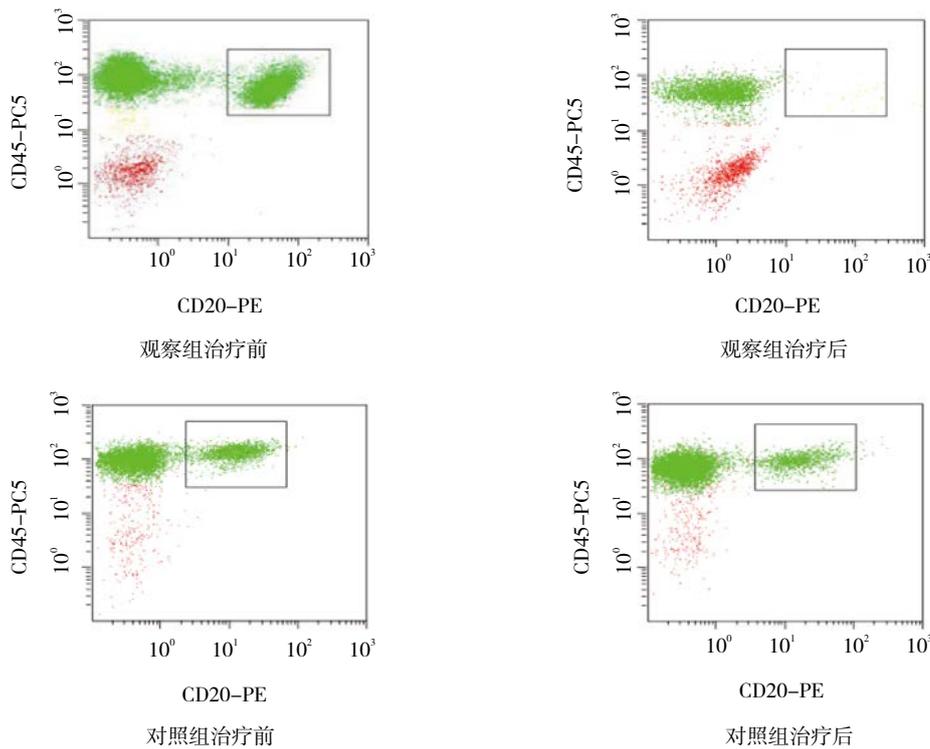


图 1 两组治疗前后外周血中 CD20⁺ 正常 B 淋巴细胞检测结果

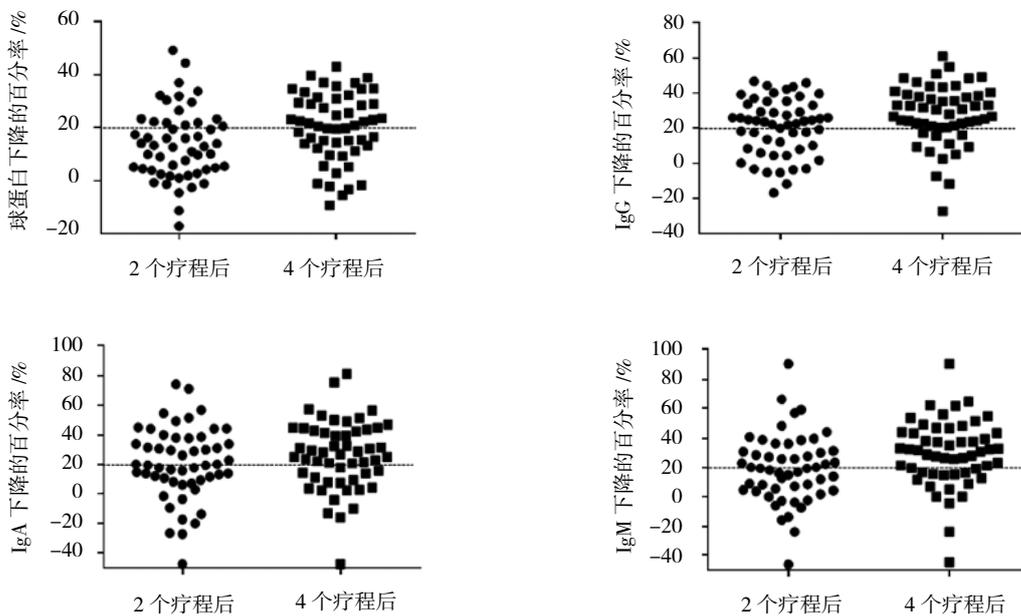


图 2 观察组患者治疗 2、4 个疗程后免疫球蛋白及其主要亚型的变化情况

2.4 观察组治疗后感染发生情况以及与免疫球蛋白、IgG、IgA 及 IgM 之间的关系

在治疗期间,有 26 例发生 32 次 (45.71%) 感染,其中,6 例发生 1 次以上感染。感染事件分级以 I、II 级为主,占 81.25%, III、IV 级感染占 18.75%,未出现引起死亡的 V 级感染事件;从感染部位上分,上呼

吸道感染 13 例,肺部感染 7 例,消化道感染 4 例,泌尿系感染 4 例,皮肤感染 1 例,疱疹病毒感染 3 例(见表 4)。以血清中免疫球蛋白正常参考值的低限将患者分为免疫球蛋白正常组和低水平组,其中免疫球蛋白、IgG、IgM 与易发感染有关 ($P < 0.05$)。见表 5。

表2 两组患者治疗前后血清免疫球蛋白及其主要亚型的比较 (g/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	治疗前	治疗后	t 值	P 值
观察组				
免疫球蛋白	28.63 ± 6.61	22.49 ± 4.32	9.415	0.000
IgG	14.37 ± 6.16	9.96 ± 2.90	7.129	0.000
IgA	2.24 ± 1.50	1.59 ± 0.93	5.789	0.000
IgM	1.16 ± 0.70	0.79 ± 0.52	6.136	0.000
对照组				
免疫球蛋白	26.49 ± 3.36	26.26 ± 4.05	0.301	0.768
IgG	12.64 ± 3.15	11.75 ± 2.89	2.024	0.061
IgA	2.33 ± 1.05	2.27 ± 1.08	0.467	0.647
IgM	1.12 ± 0.49	0.94 ± 0.32	1.850	0.084

表3 两组患者治疗前后低免疫球蛋白血症发生率的比较 %

组别	n	治疗前	2 疗程后	4 疗程后
观察组	70	1.43 (1/70)	12.90 (8/62)	35.85 (19/53)
对照组	16	0.00 (0/16)	0.00 (0/16)	6.25 (1/16)
χ^2 值		-	1.112	3.892
P 值		1.000	0.292	0.049

表4 R-CHOP 组患者的感染类型及分级

感染类型	次数	感染分级				
		I	II	III	IV	V
上呼吸道感染	13	3	10	0	0	0
肺部感染	7	0	2	4	1	0
消化道感染	4	0	3	1	0	0
泌尿系感染	4	0	4	0	0	0
皮肤感染	1	0	1	0	0	0
疱疹病毒	3	0	3	0	0	0
合计	32	3	23	5	1	0

注:所有患者开始治疗时无任何活动性感染临床表现和检验证据,有11例合并乙肝病毒携带,常规予以抗乙肝病毒预防治疗后,均未出现乙肝病毒激活

表5 观察组患者低免疫球蛋白血症与感染的关系 (n=53, 感染次数/例数)

组别	免疫球蛋白	IgG	IgA	IgM
正常组	7/34	15/46	16/46	12/40
低水平组	14/19	6/7	5/7	9/13
χ^2 值	14.364	5.114	2.051	6.312
P 值	0.000	0.024	0.152	0.012

3 讨论

B-NHL 是成人淋巴瘤中常见的一种类型,传统的以蒽环类为基础的 CHOP 治疗方案往往难以达到满意的临床疗效。随着 RTX 时代的来临,R-CHOP 方案以其良好的疗效及耐受性在临床上得到推广,并极大地延长患者的生存率^[6]。

RTX 是一种人鼠嵌合性单克隆抗体,能特异性地与跨膜抗原 CD20 结合,并通过抗体依赖的细胞毒性(antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC)、补体依赖的细胞毒性(complement-dependent cytotoxicity, CDC)和细胞凋亡的直接信号转导方式而发挥靶向抗肿瘤的作用^[7]。CD20 是一种非糖基化磷酸蛋白,广泛表达于正常和恶性 B 细胞表面^[8]。正因为如此,RTX 在抗肿瘤的同时也会杀伤正常的 B 淋巴细胞。本研究发现,观察组在治疗后仅 14% 的患者外周血中检测到正常的 B 淋巴细胞,而对照组则不受影响,提示 RTX 对 B 细胞强大的耗竭作用。早期动物试验即表明单次输注 1.6 mg/kg RTX 就可以导致猕猴外周血中 B 细胞消耗超过 98%^[9],I、II 期临床研究也表明,B-NHL 患者输注 RTX 后外周血 CD20⁺ B 细胞迅速消耗,这种作用是剂量依赖性的,且在大多数患者中持续至少 2 ~ 3 个月^[1]。

虽然 RTX 治疗后会引发 B-NHL 患者外周血 B 淋巴细胞缺失,损伤患者的体液免疫,但有研究发现,RTX 并未导致血清中免疫球蛋白水平的降低,多数患者的 IgG 水平仍然在正常范围^[10-12]。而本研究中,观察组 4 个疗程治疗结束后,免疫球蛋白及其主要亚型较治疗前均有下降,且随着疗程的增加下降幅度增大,而对照组治疗前后则无差异。另在观察组中 4 个疗程后观察到约 35.85% 的患者出现低免疫球蛋白血症。笔者推测可能由于 RTX 消耗外周血 B 细胞,导致浆细胞来源减少,而免疫球蛋白由浆细胞分泌,故 RTX 间接导致外周血免疫球蛋白减少。同时笔者观察到治

疗 4 个疗程后 IgM 下降的程度大于 IgG 和 IgA 下降的程度, 据文献报道, B 细胞分化过程中先出现胞浆膜 IgM, 而后通过类别转化才分化为分泌 IgG、IgA 的浆细胞, 而 CD20 的表达从 B 细胞到浆细胞的分化过程中逐渐减弱, 故 RTX 对分泌 IgM 细胞的杀伤作用大于分泌 IgG、IgA 的细胞^[13-14]。

R-CHOP 方案使患者体液免疫受损, 因此感染也成为大家关注的重点。早期研究表明在 CHOP 方案中加入 RTX 会导致感染发生率增加, 尤其是多次使用含 RTX 化疗方案之后^[15]。一项来自观察队列的数据显示, 接受 R-CHOP 方案化疗的弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者的感染发生率 10% ~ 42%^[16]。本研究中详细记录观察组感染的发生情况, 治疗过程中感染发生率高达 45.71%, 其中 III、IV 级占 18.75%。可能与入组的 60 岁以上及 III、IV 期患者比例较高有关。同时临床观察中记录到更多上呼吸道感染案例, 并有 3 例疱疹感染案例, 上述病原体以病毒多见, 推测接受 RTX 治疗的患者可能存在细胞免疫功能的受损, 而 RTX 选择性地消耗 B 细胞, 是否对 T 细胞也有影响, 最近的研究发现这种 B 细胞亚群的大量缺失, 会造成机体 T 细胞在淋巴系统的重定位及表面趋化因子受体的表达改变 (如 CCR7), 限制 T 细胞参与淋巴细胞再循环的过程^[17]。此外, MISUMI 等发现 CD4⁺ T 细胞和 B 细胞之间的相互作用是机体体液免疫和记忆性 CD4⁺ T 细胞产生的必要条件, 当用抗 CD20 单抗消耗掉小鼠体内的成熟 B 细胞时, 与对照小鼠比较, 缺乏成熟 B 细胞的小鼠产生的抗病毒记忆性 CD4⁺ T 细胞的数量大大减少, 且在病毒播散期, CD4⁺ T 细胞和 CD8⁺ T 细胞被大量消耗, 机体抗病毒感染的能力大大降低^[18]。因此后续笔者也将对使用 RTX 后患者的细胞免疫功能进行监测。同时笔者观察到低血清免疫球蛋白与感染有关, 在发生 IgG 降低的 7 例患者中 6 例出现感染, 较未降低的患者感染率升高, 提示低丙种球蛋白患者感染风险大, 因此临床上常予输注丙种球蛋白替代治疗。另外, 所有患者治疗期间均未发现乙肝病毒激活。有研究发现, 对乙肝病毒携带的 NHL 患者应用 RTX 化疗时会诱发乙肝病毒再激活^[19], 因此, 笔者对该患者在治疗期间均常规给予恩替卡韦预防性抗病毒治疗。KOO 等进行一项回顾性分析显示, 预防使用抗病毒药物后乙肝病毒再激活率仅为 2.2%^[20]。

本项目研究表明, RTX 会损伤患者体液免疫, 并增加感染的风险, 因此在关注疗效的同时, 提醒临床

医生也需要注意潜在感染的发生。但由于本组病例数少, 随访时间短, 仍有待增加样本量并继续随访观察, 同时需进一步明确严重感染的危险因素, 识别高危患者以及可能的特异性免疫监测。

参 考 文 献:

- [1] SALLES G, BARRETT M, FOÀ R, et al. Rituximab in B-cell hematologic malignancies: a review of 20 years of clinical experience[J]. *Adv Ther*, 2017, 34(10): 2232-2273.
- [2] SMOLEWSKI P, WITKOWSKA M. Development of anti-CD20 antigen-targeting therapies for B-cell lymphoproliferative malignancies-the state of the art[J]. *Current Drug Targets*, 2016, 17(9): 1072-1082.
- [3] ITO K, OKAMOTO M, INAGUMA Y, et al. Influence of R-CHOP therapy on immune system restoration in patients with B-cell lymphoma[J]. *Oncology*, 2016, 91(6): 302-310.
- [4] LANINI S, MOLLOY A C, PRENTICE A G, et al. Infections in patients taking Rituximab for hematologic malignancies: two-year cohort study[J]. *BMC Infectious Diseases*, 2013, 13: 317.
- [5] TUDESQ J J, CARTRON G, RIVIÈRE S, et al. Clinical and microbiological characteristics of the infections in patients treated with rituximab for autoimmune and/or malignant hematological disorders[J]. *Autoimmunity Reviews*, 2018, 17(2): 115-124.
- [6] COIFFIER B, THIEBLEMONT C, van den NESTE E, et al. Long-term outcome of patients in the LNH-98. 5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte[J]. *Blood*, 2010, 116(12): 2040-2045.
- [7] DAVIES A, BERGE C, BOEHNKE A, et al. Subcutaneous Rituximab for the treatment of B-cell hematologic malignancies: a review of the scientific rationale and clinical development[J]. *Advances in Therapy*, 2017, 34(10): 2210-2231.
- [8] PÉREZ-CALLEJO D, GONZÁLEZ-RINCÓN J, SÁNCHEZ A, et al. Action and resistance of monoclonal CD20 antibodies therapy in B-cell non-Hodgkin lymphomas[J]. *Cancer Treatment Reviews*, 2015, 41(8): 680-689.
- [9] REFF M E, CARNER K, CHAMBERS K S, et al. Depletion of B-cells in vivo by a chimeric mouse human monoclonal antibody to CD20[J]. *Blood*, 1994, 83(2): 435-445.
- [10] MALONEY D G, GRILLO-LÓPEZ A J, WHITE C A, et al. IDEC-C2B8 (Rituximab) anti-CD20 monoclonal antibody therapy in patients with relapsed low-grade non-Hodgkin's lymphoma[J]. *Blood*, 1997, 90(6): 2188-2195.
- [11] COIFFIER B, HAIOUN C, KETTERER N, et al. Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) for the treatment of patients with relapsing or refractory aggressive lymphoma: a multicenter phase II study[J]. *Blood*, 1998, 92(6): 1927-1932.
- [12] KOO S, BADEN L R. Infectious complications associated with immunomodulating monoclonal antibodies used in the treatment of hematologic malignancy[J]. *The Journal of the National*

- Comprehensive Cancer Network, 2008, 6(2): 202-213.
- [13] REHNBERG M, AMU S, TARKOWSKI A, et al. Short- and long-term effects of anti-CD20 treatment on B cell ontogeny in bone marrow of patients with rheumatoid arthritis[J]. *Arthritis Research & Therapy*, 2009, 11(4): R123.
- [14] LEBIEN T W, TEDDER T F. B lymphocytes: how they develop and function[J]. *Blood*, 2008, 112(5): 1570-1580.
- [15] SHANEHBANDI D, MAJIDI J, KAZEMI T, et al. CD20-based immunotherapy of B-cell derived hematologic malignancies[J]. *Curr Cancer Drug Targets*, 2017, 17(5): 423-444.
- [16] DENDLE C, GILBERTSON M, SPELMAN T, et al. Infection is an independent predictor of death in diffuse large B cell lymphoma[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 4395.
- [17] KAP Y S, van DRIEL N, LAMAN J D, et al. CD20⁺ B cell depletion alters T cell homing[J]. *The Journal of Immunology*, 2014, 192(9): 4242-4253.
- [18] MISUMI I, WHITMIRE J K. B cell depletion curtails CD4⁺T cell memory and reduces protection against disseminating virus infection[J]. *The Journal of Immunology*, 2014, 192(4): 1597-1608.
- [19] XIE W, ZHOU D, HU K, et al. Clinical analysis and prognostic significance of hepatitis B virus infections for diffuse large B-cell lymphoma with or without rituximab therapy[J]. *Exp Ther Med* 2013, 6(1): 109-114.
- [20] JI D, CAO J, HONG X, et al. Low incidence of hepatitis B virus reactivation during chemotherapy among diffuse large B-cell lymphoma patients who are HBsAg-negative/HBcAb-positive: a multicenter retrospective study[J]. *Eur J Haematol*, 2010, 85(3): 243-250.

(王荣兵 编辑)