

专家论坛

成人恶性血液病患者感染 omicron 突变株的防治策略^{*}潘玲 郭文璟 郑以州 冯四洲^{*}中国医学科学院血液病医院(中国医学科学院血液学研究所),实验血液学国家重点实验室,
国家血液系统疾病临床医学研究中心,细胞生态海河实验室,天津 300020

摘要 恶性血液病(HM)患者在 omicron 时期的感染率和死亡率高于其它人群。血液病疾病进展状态、高龄、基础病、造血干细胞移植(HSCT)和嵌合抗原受体 T 细胞治疗等均与 HM 新冠病毒感染患者的预后密切相关,而系统性抗肿瘤治疗(SACT)对患者的预后影响较小,建议在权衡患者血液病状态及新冠病毒感染严重程度的情况下决定是否延迟治疗或更换治疗方案。在预防新冠病毒感染方面,接种疫苗及加强针、加强个人防护是降低感染率和死亡率的重要方式,必要时可以注射 Evusheld 以增强抗感染能力。在治疗方面常采用抗病毒结合免疫调节的方式,但抗 S 单抗、激酶抑制剂、抗 IL-6 单抗、粒细胞集落刺激因子(G-CSF)、抗凝药等药物在 HM 患者中的有效性和安全性还需进一步评估。

关键词 新型冠状病毒; omicron 突变株; 恶性血液病; 防治措施

中图分类号 R552 **文献标识码** A **DOI** 10.11768/nkjwzzzz20230201

Prevention and treatment of adult patients with hematological malignancies infected with Omicron variant PAN Ling, GUO Wen-jing, ZHENG Yi-zhou, FENG Si-zhou^{*}. Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, State Key Laboratory of Experimental Hematology, National Clinical Research Center for Blood Diseases, Haihe Laboratory of Cell Ecosystem, Tianjin 300020, China
Corresponding author: FENG Si-zhou, E-mail: szfeng@ihcams.ac.cn

Abstract Patients with hematological malignancies (HM) have higher infection and mortality rates during the omicron period than other populations. HM progression, advanced age, comorbidities, hematopoietic stem cell transplantation (HSCT), and chimeric antigen receptor T-cell (CAR-T) therapy are all closely associated with the prognosis of HM patients infected with omicron variant, while systemic anti-cancer therapy (SACT) has a smaller impact on patient outcomes. Therefore, it is recommended to weigh the patient's hematological status and the severity of SARS-CoV-2 infection when deciding whether to delay or change treatment plans. Full vaccination and enhanced personal protective measures are important ways to prevent infection and improve outcomes. If necessary, Evusheld can be administered to enhance the anti-infection ability. In terms of treatment, a combination of antiviral therapy and immune modulation is often used, but the efficacy and safety of drugs such as anti-spike monoclonal antibodies, kinase inhibitors, IL-6 antagonists, granulocyte colony-stimulating factor, and anticoagulants in HM patients still need to be further evaluated.

Key words SARS-CoV-2; Omicron variant; Hematological malignancy; Prevention and treatment

新型冠状病毒(以下简称“新冠病毒”)是单链 RNA 病毒,通过刺突(spike,S)蛋白与宿主细胞表面的血管紧张素转化酶 2(angiotensin-converting enzyme 2,ACE2)受体相互作用,从而进入宿主细胞。2021 年 11 月首次于南非地区发现的 omicron (B.1.1.529)突变株及其亚系 omicron BA.1.1、BA.2、BA.3、BA.4、BA.5 等已超越 delta 突变株成

为全球新冠病毒的主要流行株^[1]。Omicron 突变株在 S 蛋白受体结合域(receptor binding domain, RBD)产生大量突变位点,具有 ACE2 受体高亲和力、高复制率等^[1]特点,但致病性较其它突变株下降^[2],再加上人类新冠疫苗接种率提高、治疗方式逐步完善等原因,omicron 时期新冠病毒感染患者的死亡率显著下降,患者的基础病成为了影响感染严

^{*}基金项目:天津市科技计划项目(No:21JCZDJC01170);中国医学科学院医学与健康科技创新工程项目(2021-I2M-C&T-B-080;2021-I2M-I-017);细胞生态海河实验室创新基金(No:22HHXBSS00036)

^{*}通信作者:冯四洲,E-mail:szfeng@ihcams.ac.cn,天津市和平区南京路 288 号

重程度的重要因素^[3],其中,恶性血液病(hematological malignancy, HM)患者由于自身免疫功能受损以及治疗相关的免疫抑制导致其面临更高的感染及死亡风险,本文拟就 omicron 时期 HM 患者新冠病毒感染的流行病学特点、HM 患者在新冠感染后的血液病本病治疗措施、新冠病毒感染防治措施进行综述,以期 为血液病患者及类似的免疫力低下的易感人群提供新冠病毒感染的防治经验。

流行病学特点

普通人群感染 omicron 突变株的死亡率为 0.11%^[4],大部分 HM 患者感染 omicron 突变株后均为轻型感染,但仍属于高危人群,死亡率为 3.3%~9.1%^[5~13],见表 1。Omicron 突变株流行前的多数研究均表明 HM 疾病处于进展状态、高龄、合并症多、入院时中性粒细胞减少或缺乏及 C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)水平升高等提示患者预后不良^[14]。在 omicron 时期的相关研究及样本量较少,但疾病进展状态、高龄、合并症多仍然是 HM 患者感染新冠病毒后住院或死亡的危险因素^[5~7,10],见表 1。

血液病治疗策略

系统性抗肿瘤治疗 感染新冠病毒前使用细胞毒性化疗、免疫治疗、靶向治疗等系统性抗肿瘤治疗(systemic anti-cancer therapy, SACT)^[15]会加重 HM 患者的免疫抑制状态,影响感染新冠病毒后对病毒的清除能力,但同时也限制了免疫系统的过度活化,避免新冠病毒诱发机体的高度炎症反应^[16],因此部分研究发现 HM 治疗方案对新冠病毒感染的预后影响较小,见表 1。然而,也有研究表明近期使用细胞毒性治疗、抗 CD20 单抗等与 HM 患者感染新冠病毒后的死亡率增加有关^[17,18],但多数报道于 omicron 突变株流行以前,说明 SACT 在 omicron 突变株感染高发期对 HM 患者预后的影响趋于减弱。

因此,不建议所有感染新冠病毒的 HM 患者均常规推迟 SACT^[19],对于无症状或轻至中度感染的患者,若合并急性白血病(acute leukemia, AL)、侵袭性淋巴瘤等死亡风险较高的疾病,建议推迟 SACT 直至症状好转^[15,20],慢性髓系白血病(chronic myelocytic leukemia, CML)、骨髓增殖性肿瘤(myeloproliferative neoplasms, MPN)患者则可以继续当前治疗

表 1 Omicron 突变株感染高发时期感染新冠病毒的成人 HM 患者的临床研究

	HM 人数	Omicron 死亡率(%) 感染 omicron 突变株死亡人数/ HM 人数	年龄, 岁(IQR) [范围]	新冠病毒毒株 感染情况(%) omicron	接种疫苗率 (%)	住院率 (%)
[5]	1548	41/517 (7.9)	66 (55 ~ 75) [18 ~ 96]	68.7	100.0	53.2
[6]	131	7/131 (5.3)	68 (57 ~ 68)	100	87.1	26.7
[7]	593	54/593 (9.1)	66 (54 ~ 75) [18 ~ 97]	100	83.1	52.1
[10]	75	—	70 [18 ~ 91]	72.0	86.7	49.3
[11]	22	0	53 [29 ~ 83]	100	86.4	4.5
[12]	11	0	38 [28 ~ 65]	100	63.6	27.3
[13]	115	9/115 (7.8)	50 (35 ~ 63)	100	77.2	46.1
感染严重程度		住院/死亡危险因素		保护/无关因素		
[5]	18.3% 无症状; 39.0% 轻型; 32.9% 重型; 9.8% 危重型	高龄(<i>HR</i> 1.042); HM 进展状态(<i>HR</i> 1.981); ≥2 种合并症(<i>HR</i> 1.503)		使用抗 S 单抗(<i>HR</i> 0.155); 抗 S 单抗 + 抗病毒药物(<i>HR</i> 0.407); 血液病治疗与预后无关		
[6]	85.5% 轻至中度; 14.5% 危重型;	CLL (<i>OR</i> 2.7); HM 疾病进展(<i>OR</i> 2.9)		使用抗 CD20 单抗(无论 1 年内或 1 年之前); 抗 S 单抗与住院率无关		
[7]	8.9% 危重型	高龄(<i>HR</i> 1.044); HM 疾病进展(<i>HR</i> 2.473)		使用抗 CD20 单抗与住院率、重症率无关		
[10]	—	年龄 ≥ 70 岁(<i>RR</i> 5.9)		Omicron BA.1 感染(<i>RR</i> 0.5); 接种 ≥ 2 剂疫苗(<i>RR</i> 0.5); 6 月内抗 CD20 单抗、血液病情况、近期粒细胞缺乏、有无使用 sotrovimab 与住院率无关		
[11]	100% 轻型	—		—		
[12]	100% 轻型	—		—		
[13]	52.6% 轻型; 9.7% 中度; 28.0% 危重型	—		近 30 d 内化疗、瑞德西韦对病情进展无明显影响		

注:CLL:慢性淋巴细胞白血病

或减低药物剂量。对于重度新冠病毒感染患者, SACT 则应至少推迟 20 d。若 HM 疾病进展较快, 则应根据患者一般情况、新冠病毒感染严重程度、药物耐受程度、医疗资源等具体情况综合评定, 谨慎选择血液病治疗方案及用药时机, 并避免使用高强度化疗药物及淋巴细胞耗竭药物。

造血干细胞移植及嵌合抗原受体 T 细胞疗法造血干细胞移植(hematopoietic stem cell transplantation, HSCT)和嵌合抗原受体 T 细胞(chimeric antigen receptor T-cell, CAR-T)疗法会长期严重抑制患者的免疫功能, 增加患者的新冠病毒感染及死亡风险。在 omicron 时期, HSCT 及 CAR-T 患者的死亡率较前明显下降^[5], 采用合适的预防及治疗措施(如注射抗 S 单抗 Evusheld、移植后重新接种疫苗^[21])甚至能够将 HSCT 患者感染后的死亡率降低至 0%^[22], 但 CAR-T 患者的死亡率仍明显高于其它 HM 患者(20%~25%)^[5,23], 可能与 B 细胞长期耗竭、低 γ 球蛋白血症以及加剧新冠病毒引起的炎症因子风暴有关^[24]。

总之, CAR-T 或 HSCT 后的 HM 患者是高危人群, 应在血象恢复、临床状态较好的情况下尽快注射抗 S 单抗进行暴露前预防, 并在 CAR-T 或 HSCT 后 3~6 个月后重新接种疫苗(无论既往有无接种)^[25], 发生感染后应尽早进行抗病毒治疗以避免病情进展, 已确诊新冠病毒感染的 HM 患者应慎重考虑是否进行 CAR-T 或 HSCT, 若病情紧急, 则应至少推迟 14~20d 再行细胞输注^[15,26]。

预防感染措施

疫苗接种 HM 患者的新冠病毒感染率、重症率和死亡率均明显高于其他人群, 应该优先接种新型冠状病毒疫苗, 有助于防控感染、避免延误血液病治疗、构建群体免疫屏障。Leuva 等^[27]于 2020 年 12 月至 2022 年 1 月开展的癌症患者大型前瞻性队列研究(13.6% 为 HM 患者)中, 未接种新冠疫苗的癌症患者的新冠病毒感染率和死亡率分别为 47% 和 10%, 而接种疫苗后患者的感染率和死亡率明显下降(8%, 5%)。Pagano 等^[5]纳入了 1548 例从 2021 年至 2022 年接种新冠疫苗后发生突破性感染的 HM 患者, 其中 68.7% 为 omicron 突变株感染, 患者的呼吸道症状、住院率和重症率均显著低于疫苗前阶段, 感染 omicron 突变株的 HM 患者死亡率(7.9%) 低于感染其它毒株的 HM 患者(10.5%)。上述研究提示接种新冠疫苗是改善 HM 新冠病毒感

染患者预后的关键因素, 而且对 omicron 突变株仍然有效。

然而, 由于 HM 患者体液免疫受损, 接种疫苗后的血清学转换[即产生抗新冠病毒刺突(S)蛋白抗体]较普通人群及实体瘤患者低或延迟发生(85% vs 94% vs 98%)^[28], 淋系恶性肿瘤^[29]以及接受抗 CD20 单抗、CAR-T、HSCT 治疗后的患者血清学转换率更低^[30]。尽管有无血清学转换并非衡量疫苗有效性的可靠指标^[29], 但 HM 患者接种疫苗后发生突破性感染的风险高于其它人群^[31]。后续关于接种疫苗加强针的研究发现 55% 接种疫苗后无反应的 HM 患者在接种加强针后可发生血清学转换^[32], Blennow 等^[7]对 309 例感染 omicron 突变株的 HM 住院患者的临床资料分析表明, 接种加强针可以改善预后($OR = 0.29$, 95% $CI: 0.13 \sim 0.64$, $P = 0.003$)。因此, 建议 HM 患者接种疫苗加强针(第 3 剂)以进一步提高疫苗应答率和中和抗体水平, 减少突破性感染的发生^[33], 接种一次加强针后中和抗体滴度低或仍无应答的患者可以在 3 月后再次接种加强针(第 4 剂)^[34]。

综上, 在 omicron 突变株感染高发时期, 接种新冠疫苗仍是 HM 患者避免新冠病毒感染的重要方式, 但 HM 患者接种疫苗后的血清学转换率较低、突破性感染率较高, 而接种加强针可以使超过一半的疫苗无反应的 HM 患者产生抗体, 提高防护效果。

抗新冠病毒刺突(S)蛋白单抗 抗新冠病毒刺突(S)蛋白单抗通过靶向结合新冠病毒的 S 蛋白起到阻止病毒感染、加速病毒清除的作用。长效抗 S 单抗 Evusheld(AZD7442, 西加韦单抗联合替沙格韦单抗)可以作为一种补充性的预防措施, 在病毒暴露前后用于免疫缺陷、新冠疫苗应答不佳或不适合接种疫苗的患者。虽然 Evusheld 对 omicron 突变株不同亚系的中和能力具有较大的异质性, 但将注射剂量从 150 mg 调整为 300 mg 后可以提高 HM 患者对 omicron 突变株的中和能力、降低感染率、改善预后^[2], 且无明显不良事件发生。REGEN-COV(casirivimab-imdevimab)、bamlanivimab-etesevimab 也具有预防新冠病毒感染的作用, 但对 omicron 突变株的预防效果有限^[35], 且在 HM 患者中尚无相关研究。

在全球 omicron 突变株流行的背景下, 建议 HM 患者在不影响血液病本病治疗的前提下优先接种新冠疫苗及加强针, 并做好个人防护, 患者家属等密切接触者也应接种疫苗及加强针, 以降低患者的感染

风险。免疫缺陷、疫苗应答不佳或因严重不良反应无法接种疫苗的患者可以注射 Evusheld 等抗 S 单抗以加强抗感染能力。

新冠病毒感染的治疗

通常来说,轻度新冠病毒感染、无高危因素的 HM 患者应对症支持治疗,无需抗病毒治疗,对于感染症状重、有疾病进展风险(即有高龄、合并症多、HM 疾病进展等高危因素)的 HM 患者,新冠病毒感染相关治疗可以改善预后^[36]。由于新冠病毒在体内最初以病毒复制为特征,随后引发高炎症状态,后者是导致重症率增加的重要原因^[19],因此,新冠病毒感染的治疗基于最初的抗病毒以及随后对于高炎症反应的控制,见表 2。

抗病毒治疗

1. 小分子抗病毒药物:目前常用的小分子抗病毒药物是需静脉注射给药的瑞德西韦、口服药物 Paxlovid(奈玛特韦联合利托纳韦)^[37]和莫奈普韦^[15,38],在感染新冠病毒的普通人群中可以降低住院率、严重不良事件发生率和死亡率^[39],也可以改善 HM 新冠病毒感染患者的预后^[40]。上述抗病毒药物的作用靶点与 S 蛋白无关,体外实验结果表明这些药物对多种新冠病毒突变株(包括 omicron)均有效^[41],是 omicron 时期新冠病毒感染患者的重要

治疗药物。另外,Cao 等^[42]发现轻中度新冠病毒感染伴高进展风险的患者使用抗病毒药物 VV116 或 Paxlovid 后的临床恢复时间无明显差别(4 d vs 5 d, $HR = 1.17, 95\% CI : 1.02 \sim 1.36$),且不良事件发生率更低(67.4% vs 77.3%),有望应用到 HM 患者中改善其临床结局。

但由于 Paxlovid 中的利托纳韦是 CYP3A4 的强抑制剂,会干扰 HM 患者常用的环孢素、维奈托克等药物的代谢,增加药物不良反应甚至引起生命危险^[43],因此, HM 新冠病毒感染患者在选择治疗方案时需要注意药物相互作用引发的不良事件。

2. 抗新冠病毒刺突(S)蛋白单抗:大部分抗 S 单抗主要用于新冠病毒感染患者的早期治疗阶段,发挥抗病毒免疫作用^[44],少数如上文提到的 Evusheld 等可以用于预防新冠病毒及突变株的感染。Weinbergerová 等^[45]发现 HM 患者感染早期使用 REGEN-COV、bamlanivimab 可以缓解新冠病毒感染症状、缩短病程及改善预后,但对 omicron 等突变株的疗效不佳。安巴韦单抗/罗米司韦单抗联合疗法可以用于轻至普通型且伴有高进展风险的新冠病毒感染患者^[38],对包括 omicron 在内的多种突变株仍保留中和能力^[46],但目前暂无 HM 患者相关的研究。然而,一项跨国、双盲、随机、安慰剂对照临床试验^[47]将 536 例因新冠病毒感染而住院的成人患者

表 2 Omicron 突变株感染高发时期成人 HM 患者防治的主要药物及使用建议

防治方式	药物	建议
预防	疫苗	①优先接种;②建议接种加强针(第 3、4 剂);③CAR-T、HSCT 后 3 ~ 6 个月,B 细胞耗竭治疗后 6 个月重新接种;④患者家属等密切接触者也应接种疫苗及加强针
抗病毒 (有高危因素的患者 在感染早期使用)	抗 S 单抗(Evusheld)	高危患者于新冠病毒暴露前后使用
	小分子抗病毒药物	①建议使用;②注意药物相互作用;③可与其它新冠病毒感染治疗药物联合使用
	CP	①建议使用;②尤其建议体液免疫严重受损的患者使用
免疫调节 (重度感染患者使用)	抗 S 单抗	①非突变株感染建议使用 REGEN-COV、bamlanivimab 等,但国内尚未获批;②暂不推荐 sotrovimab、安巴韦单抗/罗米司韦单抗联合疗法
	激素	感染症状加重时小剂量[$\leq 0.5\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$]使用
	激酶抑制剂	①巴瑞替尼:个体化治疗;②伊马替尼、芦可替尼:不建议
辅助治疗	抗 IL-6 单抗 (托珠单抗)	个体化治疗
	G-CSF	①未感染新冠病毒:可以使用;②中重度感染新冠病毒:避免使用
	抗凝治疗	个体化治疗

注:CP:恢复期血浆;抗 S 单抗:抗刺突蛋白单克隆抗体;抗 IL-6 单抗:抗白细胞介素-6 单克隆抗体;G-CSF:粒细胞集落刺激因子

随机分配到 sotrovimab (182 例)、安巴韦单抗/罗米司韦单抗(176 例)或安慰剂(178 例)组中,除了使用抗 S 单抗治疗外,超过 90% 的患者在随机分组前后使用过瑞德西韦,超过 60% 的患者使用过激素。结果发现 3 组患者的 90 d 死亡率分别为 8%、9% 和 7%,sotrovimab 和安巴韦单抗/罗米司韦单抗未能改善新冠病毒感染住院患者的病情,这一研究结果说明普通人群在使用瑞德西韦和激素的基础上加用抗 S 单抗所产生的抗病毒能力较微弱,但无法产生内源性抗新冠病毒抗体的患者(比如 HM 患者)更有可能受益于抗 S 单抗治疗^[24]。总之,抗 S 蛋白单抗虽然在防治新冠病毒感染方面初见成效,但对 omicron 突变株的中和能力有限,亟需研发针对新冠病毒多种突变株均有效的新型中和抗体。

3. 恢复期血浆:新冠病毒感染患者恢复期血浆(convalescent plasma, CP)中含有高水平的新冠病毒中和抗体,早期输注 CP 有助于降低病毒载量、避免继发细菌和真菌感染、中和促炎细胞因子。临床实际应用过程中,输注 CP 的不良反应发生率较低^[48],更适用于体液免疫严重受损的 HM 患者使用^[49]。

体外研究发现,在 omicron 时期,来自接种过疫苗的新冠病毒感染患者的 CP(Vax-CP)的中和抗体滴度比普通 CP 高 10 倍以上,对 omicron 突变株及其亚系的中和率接近 100%^[50],而且这种中和能力与供者既往是否接触过病毒突变株无关^[51],提示 omicron 时期 Vax-CP 在免疫抑制患者中的潜在应用前景。

免疫调节

1. 糖皮质激素:糖皮质激素具有强大的抗炎作用,可改善重型和危重型新冠病毒感染患者的预后。Piñana 等^[14]对 367 例 HM 新冠病毒感染患者的临床资料分析表明小剂量激素[$\leq 0.5 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$]可以降低 HM 患者死亡率($OR = 0.31, 95\% CI: 0.11 \sim 0.87, P = 0.020$),而 $> 0.5 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 的激素对死亡率无影响($OR = 0.75, 95\% CI: 0.34 \sim 1.6, P = 0.4$)。HM 患者作为免疫受损人群,在使用激素的时机、剂量方面应格外慎重,建议当呼吸困难严重、炎症标志物升高时,在原有血液病治疗方案的基础上加用小剂量地塞米松^[19]。

2. 激酶抑制剂:巴瑞替尼是唯一一种在随机临床试验中被证明能够有效缩短新冠病毒感染患者病程、降低死亡率的 JAK (Janus tyrosine kinase) 抑制剂,能够阻断新冠病毒感染患者免疫病理中涉及的多种细胞因子信号通路^[44],避免高炎状态对组织的损

害,还可以通过其它多种机制发挥抗病毒作用^[52],通常与糖皮质激素联合使用。但在新冠病毒感染患者中使用巴瑞替尼时,面临着和激素同样的问题,急性感染期使用巴瑞替尼会使病毒清除延迟,增加继发感染的可能性,而且巴瑞替尼能增加血栓栓塞事件的发生风险^[52],目前也尚无 HM 患者使用巴瑞替尼治疗新冠病毒感染的临床研究。

伊马替尼(口服 TKI)是 CML 患者常用的药物,具有降低炎症刺激引起的毛细血管渗漏的作用,CML 患者相对较低的新冠病毒感染率和死亡率可能与 TKIs 的潜在保护作用有关^[53]。MPN 患者常用的芦可替尼(口服 JAK 抑制剂)除了可以抑制 JAK 通路以外,还可以抑制 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 等细胞因子,虽然在普通新冠病毒感染人群中未观察到芦可替尼的疗效^[54],但感染新冠病毒的 MPN 患者突然停用芦可替尼后的死亡风险增加^[55],可见还需进一步的临床研究以评估伊马替尼、芦可替尼等其它激酶抑制剂在 HM 新冠病毒感染患者中的作用。

3. 抗 IL-6 单抗:由于 IL-6 是新冠病毒引发炎症因子风暴的关键细胞因子,合并危重型新冠病毒感染的 HM 患者(包括 CLL、多发性骨髓瘤)使用抗 IL-6 单抗(托珠单抗)可改善缺氧症状及预后^[56],且短期使用不会增加继发感染风险^[57]。但也有研究发现合并轻中度新冠病毒感染的 HM 患者使用托珠单抗后死亡风险增加($HR = 5.94, 95\% CI: 1.80 \sim 19.6, P = 0.002$)^[36]。由于样本量不足,抗 IL-6 单抗在 HM 群体中的有效性及安全性仍需进一步探究。

辅助治疗

1. 粒细胞集落刺激因子:粒细胞集落刺激因子(granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF)不仅可以促进中性粒细胞的产生,还能刺激 IL-1、IL6 等促炎性因子的表达从而加剧炎性肺损伤,导致新冠病毒感染患者的肺部情况恶化、死亡率增加^[58]。因此未感染新冠病毒的 HM 患者可以使用 G-CSF 避免粒细胞缺乏从而降低感染率及死亡率,但中重度新冠病毒感染的 HM 患者应避免使用^[59]。

2. 抗凝治疗:静脉血栓栓塞症是新冠病毒感染患者的常见并发症, HM 患者由于血液病本身、卧床时间长、中心静脉导管留置、基础疾病等进一步增加了静脉血栓栓塞的风险^[60]。研究表明, HM 患者预防性使用低分子肝素后,静脉血栓栓塞率仍较高^[60],死亡率无明显改善^[40],而且同时进行抗凝和 SACT 的风险较大,因此,需要进一步研究以识别高

危人群、探索不同患者的抗凝剂量以降低血栓栓塞和出血风险。

结 语

HM 患者由于基础免疫受损以及治疗相关的免疫抑制,感染新冠病毒后重症率及死亡率高于其它人群。血液病疾病进展状态、高龄、基础病等均与预后密切相关,除此之外,HSCT、CAR-T 治疗的患者感染新冠病毒后死亡率较高,SACT 对患者的预后影响较小,建议在权衡患者血液病状态及新冠病毒感染严重程度的情况下决定是否延迟治疗或更换治疗方案。在预防新冠病毒感染方面,鼓励患者及其家属接种疫苗及加强针、加强个人防护,免疫缺陷、疫苗应答不佳或因严重不良反应无法接种疫苗的患者可以注射 Evusheld 以增强抗感染能力。在治疗方面,对于有感染进展风险的 HM 患者,应尽早使用小分子抗病毒药物、CP,重度感染患者可以使用小剂量糖皮质激素,但由于 HM 患者很少被纳入新冠病毒感染治疗药物有效性的评估中,抗 S 单抗、激酶抑制剂、抗 IL-6 单抗相关数据较少,难以得出一致结论。另外,在早期的抗病毒免疫和随后抑制过强的炎症反应对组织的损伤中,寻找最佳的免疫抑制时机尤为关键,提示还需相关免疫机制的基础研究以及进一步的临床研究来指导治疗。

参 考 文 献

- Meng B, Abdullahi A, Ferreira IATM, et al. Altered TMPRSS2 usage by SARS-CoV-2 Omicron impacts infectivity and fusogenicity[J]. *Nature*, 2022, 603(7902): 706-714.
- Stuver R, Shah GL, Korde NS, et al. Activity of AZD7442 (tixagevimab-cilgavimab) against Omicron SARS-CoV-2 in patients with hematologic malignancies[J]. *Cancer Cell*, 2022, 40(6): 590-591.
- Zhang X, Zhang W, Chen S. Shanghai's life-saving efforts against the current omicron wave of the COVID-19 pandemic[J]. *Lancet*, 2022, 399(10340): 2011-2012.
- Nyberg T, Ferguson NM, Nash SG, et al. Comparative analysis of the risks of hospitalisation and death associated with SARS-CoV-2 omicron (B.1.1.529) and delta (B.1.617.2) variants in England: a cohort study[J]. *Lancet*, 2022, 399(10332): 1303-1312.
- Pagano L, Salmanton-García J, Marchesi F, et al. Breakthrough COVID-19 in vaccinated patients with hematologic malignancies: results from EPICOVIDEHA survey[J]. *Blood*, 2022, 140(26): 2773-2787.
- Bronstein Y, Gat R, Levi S, et al. COVID-19 in patients with lymphoproliferative diseases during the Omicron variant surge[J]. *Cancer Cell*, 2022, 40(6): 578-580.
- Blennow O, Salmanton-García J, Nowak P, et al. Outcome of infection with omicron SARS-CoV-2 variant in patients with hematological malignancies: An EPICOVIDEHA survey report[J]. *Am J Hematol*, 2022, 97(8): E312-E317.
- Lee M, Quinn R, Pradhan K, et al. Impact of COVID-19 on case fatality rate of patients with cancer during the Omicron wave[J]. *Cancer Cell*, 2022, 40(4): 343-345.
- Pinato DJ, Aguilar-Company J, Ferrante D, et al. Outcomes of the

- SARS-CoV-2 omicron (B.1.1.529) variant outbreak among vaccinated and unvaccinated patients with cancer in Europe: results from the retrospective, multicentre, OnCovid registry study[J]. *Lancet Oncol*, 2022, 23(7): 865-875.
- Shaw B, Shortt J, Low M, et al. Low mortality in vaccinated immunocompromised haematology patients infected with SARS-CoV-2[J]. *Intern Med J*, 2022[Online ahead of print].
- Ali EA, Khamees I, Alshurafa A, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 omicron variant in patients with Philadelphia-Negative myeloproliferative neoplasm: a single center experience[J]. *Oncology*, 2022, 100(8): 460-466.
- Ali EA, Khamees I, Abu-Tineh M, et al. SARS-CoV-2 omicron variant in patients with chronic myeloid leukemia: a retrospective study[J]. *Cureus*, 2022, 14(4): e23863.
- Martin-Onraët A, Barrientos-Flores C, Vilar-Compte D, et al. Use of remdesivir for COVID-19 in patients with hematologic cancer[J]. *Clin Exp Med*, 2022;1-8.
- Piñana JL, Martino R, García-García I, et al. Risk factors and outcome of COVID-19 in patients with hematological malignancies[J]. *Exp Hematol Oncol*, 2020, 9:21.
- NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology-Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections. <https://www.nccn.org/home>.
- Vijenthira A, Gong IY, Fox TA, et al. Outcomes of patients with hematologic malignancies and COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 3377 patients[J]. *Blood*, 2020, 136(25): 2881-2892.
- Chavez-Macgregor M, Lei X, Zhao H, et al. Evaluation of COVID-19 mortality and adverse outcomes in US patients with or without cancer[J]. *JAMA Oncol*, 2022, 8(1): 69-78.
- Pagano L, Salmanton-García J, Marchesi F, et al. COVID-19 infection in adult patients with hematological malignancies: a European Hematology Association Survey (EPICOVIDEHA)[J]. *J Hematol Oncol*, 2021, 14(1): 168.
- Cesaro S, Ljungman P, Mikulska M, et al. Recommendations for the management of COVID-19 in patients with haematological malignancies or haematopoietic cell transplantation, from the 2021 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 9)[J]. *Leukemia*, 2022, 36(6): 1467-1480.
- Núñez-Torrón C, García-Gutiérrez V, Tenorio-Núñez MC, et al. Poor outcome in patients with acute leukemia on intensive chemotherapy and COVID-19[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2021, 56(1): 267-269.
- Haggenburg S, Hofsink Q, Lissenberg-Witte BI, et al. Antibody response in immunocompromised patients with hematologic cancers who received a 3-dose mRNA-1273 vaccination schedule for COVID-19[J]. *JAMA Oncol*, 2022, 8(10): 1477-1483.
- Jondreville L, D'aveni M, Labussière-Wallet H, et al. Pre-exposure prophylaxis with tixagevimab/cilgavimab (AZD7442) prevents severe SARS-CoV-2 infection in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation during the omicron wave: a multicentric retrospective study of SFGM-TC[J]. *J Hematol Oncol*, 2022, 15(1): 169.
- Jarisch A, Wiercinska E, Huenecke S, et al. Immune responses to SARS-CoV-2 Vaccination in Young Patients with Anti-CD19 chimeric antigen receptor T cell-induced B cell aplasia[J]. *Transplant Cell Ther*, 2022, 28(7): 366.e1-366.e7.
- Luque-Paz D, Sesques P, Wallet F, et al. The burden of SARS-CoV-2 in patients receiving chimeric antigen receptor T cell immunotherapy: everything to lose[J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2022, 20(9): 1155-1162.
- Perram J, Purtill D, Bajel A, et al. Australia and New Zealand transplant and cellular therapies (ANZTCT) position statement: COVID-19 management in haematopoietic stem cell transplant and chimeric antigen receptor T cell patients[J]. *Intern Med J*, 2023, 53(1): 119-125.

- 26 Dioverti V, Boghdadly ZE, Shahid Z, et al. Revised guidelines for coronavirus disease 19 management in hematopoietic cell transplantation and cellular therapy recipients (August 2022) [J]. *Transplant Cell Ther*, 2022, 28 (12) : 810-821.
- 27 Leuva H, Zhou M, Brau N, et al. Influence of cancer on COVID-19 incidence outcomes and vaccine effectiveness: a prospective cohort study of U. S. Veterans [J]. *Semin Oncol*, 2022, 49 (5) : 363-370.
- 28 Thakkar A, Gonzalez-Lugo JD, Goradia N, et al. Seroconversion rates following COVID-19 vaccination among patients with cancer [J]. *Cancer Cell*, 2021, 39 (8) : 1081-1090.
- 29 Pagano L, Salmanton-García J, Marchesi F, et al. COVID-19 in vaccinated adult patients with hematological malignancies: preliminary results from EPICOVIDEHA [J]. *Blood*, 2022, 139 (10) : 1588-1592.
- 30 Maneikis K, Šablauskas K, Ringelevi čiūt ė U, et al. Immunogenicity of the BNT162b2 COVID-19 mRNA vaccine and early clinical outcomes in patients with haematological malignancies in lithuania: a national prospective cohort study [J]. *Lancet Haematol*, 2021, 8 (8) : e583-e592.
- 31 Song Q, Bates B, Shao YR, et al. Risk and outcome of breakthrough COVID-19 infections in vaccinated patients with cancer: real-world evidence from the national COVID cohort collaborative [J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40 (13) : 1414-1427.
- 32 Greenberger LM, Saltzman LA, Senefeld JW, et al. Anti-spike antibody response to SARS-CoV-2 booster vaccination in patients with B cell-derived hematologic malignancies [J]. *Cancer Cell*, 2021, 39 (10) : 1297-1299.
- 33 中国康复医学会血液病康复专业委员会, 中华医学会血液学分会. 成人血液病患者接种新型冠状病毒疫苗中国专家共识 (2022 年版) [J]. *中华血液学杂志*, 2022, 43 (5) : 359-364.
- 34 Krekeler C, Reitnauer L, Bacher U, et al. Efficacy of COVID-19 booster vaccines in patients with hematologic malignancies: experiences in a real-world scenario [J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14 (22) : 5512.
- 35 Owen C, Robinson S, Christofides A, et al. A Canadian perspective: monoclonal antibodies for pre- and post-exposure protection from COVID-19 in vulnerable patients with hematological malignancies [J]. *Curr Oncol*, 2022, 29 (6) : 3940-3949.
- 36 García-Suárez J, De La Cruz J, Cedillo Á, et al. Impact of hematologic malignancy and type of cancer therapy on COVID-19 severity and mortality: lessons from a large population-based registry study [J]. *J Hematol Oncol*, 2020, 13 (1) : 133.
- 37 Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A, et al. Oral nirmatrelvir for high-risk nonhospitalized adults with Covid-19 [J]. *N Engl J Med*, 2022, 386 (15) : 1397-1408.
- 38 中华人民共和国国家卫生健康委员会办公厅, 中华人民共和国国家中医药管理局办公室. 新型冠状病毒肺炎诊疗方案 (试行第九版) [J]. *中国医药*, 2022, 17 (4) : 481-487.
- 39 Sommer I, Dobrescu A, Ledinger D, et al. Outpatient treatment of confirmed COVID-19 : a living rapid review for the American college of physicians [J]. *Ann Intern Med*, 2023, 176 (1) : 92-104.
- 40 Levy I, Lavi A, Zimran E, et al. COVID-19 among patients with hematological malignancies: a national Israeli retrospective analysis with special emphasis on treatment and outcome [J]. *Leuk Lymphoma*, 2021, 62 (14) : 3384-3393.
- 41 Vangeel L, Chiu W, De Jonghe S, et al. Remdesivir molnupiravir and nirmatrelvir remain active against SARS-CoV-2 Omicron and other variants of concern [J]. *Antiviral Res*, 2022, 198 : 105252.
- 42 Cao Z, Gao W, Bao H, et al. VV116 versus nirmatrelvir-ritonavir for oral treatment of Covid-19 [J]. *N Engl J Med*, 2023, 388 (5) : 406-417.
- 43 Fishbane S, Hirsch JS, Nair V. Special Considerations for paxlovid treatment among transplant recipients with SARS-CoV-2 Infection [J]. *Am J Kidney Dis*, 2022, 79 (4) : 480-482.
- 44 Van De Veerdonk FL, Giamarellos-Bourboulis E, Pickkers P, et al. A guide to immunotherapy for COVID-19 [J]. *Nat Med*, 2022, 28 (1) : 39-50.
- 45 Weinbergerová B, Demel I, Višek B, et al. Successful early use of anti-SARS-CoV-2 monoclonal neutralizing antibodies in SARS-CoV-2 infected hematological patients - A Czech multicenter experience [J]. *Hematol Oncol*, 2022, 40 (2) : 280-286.
- 46 Hao X, Zhang Z, Ma J, et al. Randomized placebo-controlled, single-blind phase 1 studies of the safety tolerability, and pharmacokinetics of BRII-196 and BRII-198 SARS-CoV-2 spike-targeting monoclonal antibodies with an extended half-life in healthy adults [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13 : 983505.
- 47 ACTIV-3/Therapeutics for Inpatients with COVID-19 (TICO) Study Group. Efficacy and safety of two neutralising monoclonal antibody therapies, sotrovimab and BRII-196 plus BRII-198, for adults hospitalised with COVID-19 (TICO) : a randomised controlled trial [J]. *Lancet Infect Dis*, 2022, 22 (5) : 622-635.
- 48 Thompson MA, Henderson JP, Shah PK, et al. Association of convalescent plasma therapy with survival in patients with hematologic cancers and COVID-19 [J]. *JAMA Oncol*, 2021, 7 (8) : 1167-1175.
- 49 Gharbharan A, Geurtsvankessel CH, Jordans CCE, et al. Effects of treatment of coronavirus disease 2019 with convalescent plasma in 25 B-Cell-Depleted patients [J]. *Clin Infect Dis*, 2022, 74 (7) : 1271-1274.
- 50 Sullivan DJ, Franchini M, Joyner MJ, et al. Analysis of anti-SARS-CoV-2 Omicron-neutralizing antibody titers in different vaccinated and unvaccinated convalescent plasma sources [J]. *Nat Commun*, 2022, 13 (1) : 6478.
- 51 Ripoll JG, Gorman EK, Juskewitch JE, et al. Vaccine-boosted convalescent plasma therapy for patients with immunosuppression and COVID-19 [J]. *Blood Adv*, 2022, 6 (23) : 5951-5955.
- 52 Jorgensen SCJ, Tse CLY, Burry L, et al. Baricitinib : a review of pharmacology safety and emerging clinical experience in COVID-19 [J]. *Pharmacotherapy*, 2020, 40 (8) : 843-856.
- 53 Morales-Ortega A, García De Tena J, Frutos-Pérez B, et al. COVID-19 in patients with hematological malignancies: Considering the role of tyrosine kinase inhibitors [J]. *Cancer*, 2021, 127 (11) : 1937-1938.
- 54 Rein L, Calero K, Shah R, et al. Randomized phase 3 trial of ruxolitinib for COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome [J]. *Crit Care Med*, 2022, 50 (12) : 1701-1713.
- 55 Barbu T, Vannucchi AM, Alvarez-Larran A, et al. High mortality rate in COVID-19 patients with myeloproliferative neoplasms after abrupt withdrawal of ruxolitinib [J]. *Leukemia*, 2021, 35 (2) : 485-493.
- 56 Bouchlarhem A, Es-Saad O, Haddar L, et al. Special case of a patient in the blast phase of chronic myeloid leukemia successfully treated with tocilizumab during critical SARS-CoV-2 infection [J]. *J Int Med Res*, 2022, 50 (3) : 3000605221082875.
- 57 Frigault MJ, Nikiforow S, Mansour MK, et al. Tocilizumab not associated with increased infection risk after CAR T-cell therapy: implications for COVID-19? [J]. *Blood*, 2020, 136 (1) : 137-139.
- 58 Gur I, Giladi A, Isenberg YN, et al. COVID-19 in patients with hematologic malignancies: clinical manifestations persistence and immune response [J]. *Acta Haematol*, 2022, 145 (3) : 297-309.
- 59 Malek AE. Time to revisit the use of G-CSF after allogeneic hematopoietic cell transplantation in COVID-19 era? [J]. *Br J Cancer*, 2021, 124 (7) : 1183.
- 60 Fox TA, Troy-Barnes E, Kirkwood AA, et al. Clinical outcomes and risk factors for severe COVID-19 in patients with haematological disorders receiving chemo- or immunotherapy [J]. *Br J Haematol*, 2020, 191 (2) : 194-206.

(2023-02-11 收稿)