

综述

细菌纳米纤维素制备小口径人工血管的研究进展

孙运平^{1,2,3,4}, 邓华⁵, 张静^{2,3,4}, 黄萃园^{2,3,4}, 李文强^{2,3,4},
刘丽^{2,3,4}, 王伟^{2,3,4}, 杨简^{1,2,3,4}

(三峡大学第一临床医学院/湖北省宜昌市中心人民医院, 1. 心血管内科; 2. 中心实验室, 湖北宜昌, 443000;
3. 缺血性心血管病湖北省重点实验室, 湖北宜昌, 443000;
4. 湖北省缺血性心血管疾病临床医学研究中心, 湖北宜昌, 443000; 5. 湖北三峡实验室, 湖北宜昌, 443000)

摘要: 人工血管作为一种重要的血管替代物,已被广泛应用于血管介入治疗和血管重建手术中。小口径人工血管(直径 <6 mm)由于口径小、流速慢、血压低、血流环境复杂等原因,长期植入时仍面临一些挑战。细菌纳米纤维素(BNC)作为一种天然高分子材料,通过复合改性和表面修饰增强小口径人工血管的再生作用和修复效果。本文综述了BNC制备小口径人工血管的研究进展,并讨论了BNC修饰人工血管的优势和潜在应用前景。

关键词: 血管; 心血管疾病; 人工血管; 细菌纳米纤维素; 生物材料; 组织工程

中图分类号: R 34; R 543.5; R 456 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2024)22-132-05 DOI: 10.7619/jcmp.20242499

Research progress on bacterial nanocellulose in the preparation of small-diameter artificial blood vessels

SUN Yunping^{1,2,3,4}, DENG Hua⁵, ZHANG Jing^{2,3,4}, HUANG Cuiyuan^{2,3,4},
LI Wenqiang^{2,3,4}, LIU Li^{2,3,4}, WANG Wei^{2,3,4}, YANG Jian^{1,2,3,4}

(1. Department of Cardiovascular Medicine, 2. Center Laboratory, the First Clinical Medical College of Three Gorges University/Yichang Central People's Hospital, Yichang, Hubei, 443000; 3. Hubei Key Laboratory of Ischemic Cardiovascular Diseases, Yichang, Hubei, 443000; 4. Hubei Clinical Medical Research Center for Ischemic Cardiovascular Diseases of Hubei Province, Yichang, Hubei, 443000;
5. Hubei Three Gorges Laboratory, Yichang, Hubei, 443000)

Abstract: Artificial blood vessels, serving as crucial vascular substitutes, have been widely utilized in vascular interventional therapies and revascularization surgeries. Small-diameter artificial blood vessels (diameter < 6 mm) pose challenges for long-term implantation due to their small diameter, slow flow velocity, low blood pressure, and complex blood flow environment. Bacterial nanocellulose (BNC), a natural polymer material, enhances the regenerative and repair effects of small-diameter artificial blood vessels through composite modification and surface modification. This article reviewed the research progress in the preparation of small-diameter artificial blood vessels using BNC and discussed the advantages and potential application prospects of BNC artificial blood vessels.

Key words: blood vessels; cardiovascular diseases; artificial blood vessels; bacterial nanocellulose; biomaterials; tissue engineering

人工血管作为一种重要的血管替代物,已被广泛应用于血管介入治疗和血管重建手术中。细菌纳米纤维素(BNC)作为一种天然高分子材料,通过复合改性和表面修饰增强小口径人工血管的再生作用和修复效果。本文综述了BNC制备小口径人工血管的研究进展,并讨论了BNC修饰人工血管的优势和潜在应用前景,现报告如下。

1 BNC 的制备

1.1 BNC 的来源、结构和性质

BNC 是一种由细菌通过发酵产生的纳米级别的细胞外微生物的产物,平均直径 20 ~ 100 nm。BNC 的存在可以保护细菌免受紫外线辐射或有毒化学物质的侵害,同时也可以作为生物催化剂

收稿日期: 2024-06-13 修回日期: 2024-08-24

基金项目: 国家自然科学基金项目(82070372, 82170418, 82271618); 湖北省自然科学基金创新群体项目(2022CFA015); 湖北省科技创新基地条件平台专项(2022DCC014); 湖北省重点研发计划(2022BCE001); 湖北省卫生健康委面上项目(WJ2023M151); 湖北三峡实验室开放基金项目(SK231001)

通信作者: 杨简

或纳米级载体,刺激细胞内活动和生物过程^[1]。BNC 可以表现为纯纤维素,其化学结构与生物质纤维素相似,均由许多 β -1, 4-糖苷键组成的天然聚合物,分子式为 $(C_6H_{10}O_5)_n$ 。每个葡萄糖-氢亚基通过氢键和范德华力与链中相邻的葡萄糖单体结合,形成纤维素微纤维。尽管细菌纤维素(BC)与植物纤维素具有相同的化学结构,但 BC 具有高表面积、良好的保水性、弹性、高强度和成型性等优越的物理、化学和机械性能。异常高的纯度、结晶度和含水量是 BC 在生物学中得到广泛应用的原因之一。

不同菌株产生的 BNC 具有不同的性质。通过对与 *Komagataeibacter xylinus* 属相关的醋酸菌株的筛选,不同的 *Komagataeibacterium* 菌株产生 BNC 的结果受到 pH 值、生长培养基的化学成分、培养时间、操作条件等因素影响。最终从香醋中分离出 3 株菌株汉斯氏 K. H3、雷提克氏 K. K4 和 *Komagataeibacter*, 作为 BNC 合成的最佳菌株。然而,BC 的应用也存在一些缺点,包括缺乏抗菌特性、难以调节孔径、体内分解延迟和包装机械强度不足^[2]。目前,最常见的 BC 修饰方法是原位修饰和非原位修饰^[3]。

1.2 BNC 的生产

实验室采用赫斯特林和施拉姆液体介质在气液界面制备了 BNC。BNC 通常在 pH 值 < 5 的发酵条件下产生,当与空气接触时,以膜状形式作为胞外多糖分泌。BNC 的分离是在碱性条件下纯化、压榨和干燥除去水分。强碱处理可能会导致 BNC 分子的降解,最终造成大面积的断裂。因此,实验室从 BNC 中分离纳米原纤维通常采用温和的酶解方法,BNC 采用温和的酸条件有助于纳米原纤维保持高结晶度、聚合度和热稳定性。

静态条件下分批培养仍然是首选方法,可以提供最佳的纤维素结构,具有较高的化学均匀性和物理质量。静态培养的 pH 值通常为 4.5 ~ 6.5,温度为 25 ~ 30 °C,培养时间长达 20 d。pH 值的变化会影响生产力,初始 pH 值较低时可以获得较高的能量,而当 pH 值较高时其产物产量就会下降。BNC 以膜的形式获得,具有水凝胶结构,聚集在培养基的顶部,可以很容易获得。在静态培养的条件下可以获得具有高伸长率、高柔韧性、高孔隙率和厚度的 BNC。此外,BNC 还具有抗拉强度高、结构致密、弹性模量高、尺寸稳定性强、结合力和透水性好、抗撕裂性好的优点。但是静态条件下培养的缺点是低产量,不适用于工业生产,主

要因为缺乏有氧条件下的氧气供应。由于静态条件下的 BNC 仍优于其他方法,人们还可以通过在培养基表面引入空气来提高产量。

动态搅拌及搅拌发酵方法具有较高的产量及较好的悬浮性,但是这 2 种方法生产出的纤维素材料聚合程度较低,机械性能弱,结晶度低。因此,选择合适的搅拌器和配制条件,根据放气法确定耗氧速率,可以影响 BNC 的产率。Max-blend 和带涡轮的 push-her 适用于 BNC 发酵,其能很好地混合发酵液。在搅拌条件下获得的 BNC 的形态与静态培养下的也不一样。动态条件下能形成不规则的球团样或团块样,搅拌培养的 BNC 能形成小的团块和碎片,或者优化后可以形成悬浮颗粒状纤维,而静态培养制备的 BNC 呈膜状。在不同的制备方法下,不同的菌株也表现出不同的适应性。

2 人工血管的需求和挑战

2.1 小口径人工血管的重要性

心血管疾病是全球范围内威胁人类健康的主要疾病之一^[4]。根据世界卫生组织的数据,心脏病是全球死亡的主要原因之一。心肌梗死是造成心血管疾病死亡的主要原因之一。多种因素如吸烟、高血压、血脂异常、糖尿病、肥胖、不良饮食和缺乏运动等被认为是心肌梗死的危险因素。

人工血管是一种用于替代和修复病理性血管损伤的人工构造物,其作用是重建血管的连续性和完整性,以确保正常的血液流动和器官供血。人工血管的发展在很多血管疾病的治疗中起重要作用,如主动脉夹层、腹主动脉瘤,以及冠脉搭桥手术和动静脉造瘘等^[5]。

2.2 制备小口径血管的材料与方法

人工血管材料包括天然材料与合成材料。天然材料因其生物相容性,能提供细胞外基质,促进细胞黏附,因此在人工血管的制造中占据一席之地。常见的天然材料包括胶原蛋白、弹性蛋白、纤维蛋白原、壳聚糖和纤维素。然而,天然材料也有容易降解的缺点。相比之下,合成材料解决了天然材料的这一缺陷,其不仅具有可控的降解率,还具备良好的机械性能和低毒性。在众多合成材料中,聚己内酯(PCL)、聚对苯二甲酸乙二醇酯(PET)、聚乳酸(PLA)、聚碳酸酯聚氨酯(PCU)、热塑性聚氨酯(TPU)、聚甘油癸二酸酯(PGS)和聚乳酸-羟基乙酸共聚物(PLGA)等尤为常用。

现有的人工血管制备方法包括熔融纺丝、静电纺丝、3D 打印和气体发泡等。

2.3 小口径人工血管的挑战和限制

目前,以涤纶、聚氨酯、聚四氟乙烯为代表的商用大口径人工血管已被广泛应用于主动脉置换^[6],抗血栓性能更强的聚四氟乙烯还可用于口径 7~9 mm 的下肢旁路移植。然而,口径 <6 mm 的人工血管仍处于试验阶段,因为其容易在早期形成血栓,导致功能障碍^[7]。人工血管移植后早期通畅率低通常由急性血栓引起,其发生机制与自体血管、同种异体血管血栓形成的机制有相似之处。首先,当血管灌注压低且流速缓慢时,易形成血栓。其次,当移植血管与重建部位血管的口径、吻合角度及顺应性不匹配时,会引发血小板边缘效应,增加该部位形成血栓的风险。此外,手术等客观因素也是导致血管早期形成血栓的因素之一。血管手术是外源性促凝血事件,而患者自身的高危因素如糖尿病、高脂血症、抽烟等内源性因素也可能导致血流缓慢和血液黏稠。中晚期人工血管内膜增生是影响其功能的主要限制因素。与自体血管和同种异体血管相比,人工血管血栓形成最大的差异在于人体防御机制对人工血管异物表面的识别。

3 BNC 在人工血管中的应用

3.1 BNC 在生物医学中的应用

生物材料是生物医学应用的首选材料,具有内在结构和组成与细胞和生物体更相似的特点^[8]。BNC 以其机械强度、亲水性、生物相容性、生物降解性、低毒性和可再生性在众多聚合物中脱颖而出。现在, BNC 已被广泛应用于生物医学领域,如伤口敷料、药物传递、人造血管、组织支架工程和生物传感器等^[9-12]。HAKKARAINEN T 等^[13]测试一种基于 BNC 的创新敷料,发现 BNC 在再上皮化时间和材料处理方面优于其他材料,开辟了保守治疗烧伤新前景。此外, BNC 因其良好的生物相容性在一项体内临床研究^[14]中也被证明是一种很有前途的基于纳米纤维素的工具,可用于烧伤患者的皮肤移植供体治疗。MARTÍNEZ ÁVILA H 等^[15]利用 BNC 的多孔特性以及符合耳软骨的力学特性,提出了使用含量为 17% 的 BNC 作为耳软骨置换术的植入材料的方案。此外, BNC 还具有作为鼻和气管支架的潜力。SILVA N H C S 等^[16]利用 BNC 固有的生物相容性和三维纳米多孔结构,发现其可以容纳各种活性物质成分,从而成为局部给药系统的载体。生物传感器在生物医学中既用于诊断检测,也用

于实时监测恢复过程。传感器可以提供关于健康并发症的即时信息,有助于早期发现疾病和治疗需求。生物传感器开发中应用不同级别的纳米纤维素,包括临床医学诊断、标签和生物成像应用^[17]。

3.2 BNC 复合材料在人工血管中的应用优化

血管组织工程利用生物可降解材料制造类似于人体血管的管状材料,以替代病变的血管,促进自体血管再生,在机体中形成原生血管,实现组织替代和功能重建的目标。BNC 纳米结构可提供细胞附着和增殖的支持,其独特的网络结构类似于细胞外基质的胶原蛋白网络,用于传递营养和代谢物。另外, BNC 具有一定的生物降解性和无毒等特点,使其在血管替代方面具备很大的潜力。

理想的人工血管应该具备生物相容性、可生物降解、无炎症、无毒、非致癌等特征,并能在生物环境中保持稳定。人工血管应该具有防止血液渗透和抗感染的能力,并且在血液相容性方面同时具备急性血栓性和长期血液相容性。此外,这种人工血管还必须具备与天然血管相匹配的顺应性和脉动性,具有足够的孔隙率以支持愈合和成纤维细胞的渗透,进而促进血管生成。理想的人工血管还应具备良好的操作性能,包括抗扭曲性、易缝合性和足够的缝线拔出强度等,最重要的是这些特性可以通过实用技术实现。

纯 BNC 构建的人工血管在抗凝性和生物相容性方面仍需进一步改进,并且 BNC 是一种具有三维多孔性结构的纳米材料,能够很好地携带分子,通常需要进行复合改性研究^[18]。纳米纤维素可以与多种材料结合用于制备人工血管,与聚合物的复合材料可以提供良好的力学性能和生物相容性;与生物活性材料的复合材料可以促进细胞黏附和血管再生,提高人工血管的生物活性;与金属材料的复合材料可以增强人工血管的机械强度和耐腐蚀性能。

明胶作为胶原的降解产物,继承了胶原独特的特性,如生物相容性、可加工性、生物降解性以及可以促进细胞分化和增殖。BAO L H 等^[19]将 BNC 作为支架,以鱼明胶(Gel)填充至 BNC 的网络结构中,氢键是明胶和纤维素之间的主要结合力。该研究通过制备纯 BNC 和 BNC/Gel 复合管,并对生化性能、力学性能、血液相容性和细胞相容性进行比较评价,结果表明, BNC/凝胶管在一定程度上改善了力学性能,如拉伸强度和杨氏模量,溶血率均 <1.0%,满足植入式生物医学器械的要求。明胶的引入并没有降低溶血率,但显

著延长了原始 BNC 管的血浆再钙化时间和全血凝固时间。

由于未修饰的 BNC 上的内皮细胞黏附和扩散受到限制,研究人员引入丝素蛋白(SFNP)增强人工血管腔壁的特性,并实现快速内皮化。BAO L H 等^[20]通过加压和固定,将丝素纳米颗粒引入含有和不含有肝素(Hep)的 BNC 导管的管腔壁表面。体外血液相容性结果显示,BNC-Hep 和 BNC-SFNP-Hep 均表现出较低的溶血率、较少的小板黏附和较长的血浆再钙化时间,表现出更好的抗凝血性能。此外,BNC-SFNP-Hep 管比其他管引起更好的人脐静脉血管内皮细胞(HUVEC)增殖,表明其有效促进内皮化。然而,作为血管植入时,较低的人血管平滑肌细胞(HAVSMC)增殖导致了由平滑肌细胞过度生长引起的增生减少。因此,BNC-SFNP-Hep 管是一种很有前途的血管方案。

促进损伤血管区域的再内皮化,不仅可以重建天然血管的组织结构和结构,还可以保护移植的血管免受血小板活化和高血栓形成的影响。过去的研究使用衍生细胞(如内皮细胞、平滑肌细胞和成纤维细胞)引导活性细胞构建具有抗血栓形成表面的组织工程血管。然而,病变部位的高血流动力学剪切应力导致细胞在组织工程血管中脱落,最初 24 h 内细胞丢失率达 95%,这延缓并损害了体内的再内皮化。由于再内皮化的有效性依赖于时间和剪切流,通过磁性手段局部靶向可用于提供细胞保留所需的力,加速血管重塑,同时防止组织工程血管的炎症反应和血栓形成。磁性局部靶向是通过在细胞内加载磁性纳米颗粒来实现的。BNC 含有丰富的羟基,可以吸附金属离子或金属纳米颗粒^[21]。ARIAS S L 等^[22]将 Fe^{3+} 和 Fe^{2+} 铁盐沉淀到 BC 的膜中,铁盐沿 BC 的原纤维形成 Fe_3O_4 纳米颗粒,然后应用葡聚糖涂层保护嵌入的纳米颗粒不被氧化,调整了合成磁性细菌纤维素(MBC)所用的铁盐浓度,以平衡磁性水凝胶的磁性和细胞相容性。结果显示,MBC 加速了血管在内皮化所需的力,在体外动态流动条件下成功捕获磁功能细胞,有助于抵抗血栓,表明 MBC 适用于血管移植。

3.3 纳米纤维素表面修饰与内皮化在构建人工血管中的优化

BNC 可以通过原位修饰和非原位修饰来改变其特性和功能^[23]。原位修饰是指在 BNC 形成之前,通过改变培养基培养条件或者添加某些原料如聚合物、纳米材料和微生物等进行修饰。非

原位修饰是指对已经合成的 BNC 进行化学或物理改性。

BNC 可以通过不同的表面改性方法制备人工血管。其中一种常见的表面改性方法是利用化学处理或物理处理,此外,也可以利用生物活性分子的修饰来增强 BNC 的生物相容性和生物活性,例如通过共价键或非共价键的方法引入特定的细胞黏附分子或生长因子。这些表面改性方法可以提高人工血管的生物相容性、机械性能和血液相容性,从而更好地满足临床需求。

近年来使用的 4 种表面改性方法的进展包括物理固定化、层接层自组装表面吸附、等离子体处理和化学固定化。由于物理固定可以完全保留生物大分子的生物活性,并且无毒、制备简单,因此被广泛应用于修饰和优化心血管移植物的表面性质。以 BNC 和壳聚糖共混为例,LI X 等^[24]在双硅管生物反应器中制备了 BNC 管,并将壳聚糖(CH)沉积在 BNC 管的纤维网络中,然后使用 EDC/NHS 交联,将 Hep 化学移植到 BNC 基管中,以提高抗凝和内皮化的性能。通过比较复合前后的理化性能、血液相容性和细胞相容性,结果显示复合后壳聚糖的氨基与 Hep 的羧基结合形成酰胺键,使得 2 种材料分子相互交联,EDC/NHS 交联体系可以催化 BNC/CH-Hep 复合管中酰胺键和酯键的形成。壳聚糖与 BNC 复合后,理化性能尤其是力学性能得到显著改善,有效提高了 Hep 接枝率。Hep 移植对血液相容性和细胞相容性有显著改善。BNC-Hep 管具有较好的生物相容性,在人工血管中具有较大的应用潜力。然而,壳聚糖对细胞增殖有轻微的抑制作用,由于壳聚糖在体内是可降解的,可能有利于植入后 Hep 的缓慢释放,这需要进一步的研究探讨。

聚乙烯醇(PVA)是一种合成的聚合物^[25],因其高强度、耐负荷变形、保水能力和多孔结构,在生物医学领域得到广泛应用。PVA 可通过化学或物理交联制成弹性水凝胶,与 BNC 复合后,可以提高力学性能和生物相容性等特性。PVA 的添加削弱了 BNC 分子间的氢键作用,从而增强了韧性。热循环物理法是制备 BNC/PVA 常用的方法。TANG J 等^[26]利用 2 个不同的生物反应器制备了 PVA 管和 PVA-BNC 管进行比较,评估了导管的形态、透水性、细胞毒性以及机械性能,包括轴向拉伸强度、缝合线保持力、爆裂压力和顺应性。结果显示,PVA 浸渍到 BNC 管中后,显著改善了 BNC 的性能,尤其是机械性能。然而,原始

的 BNC 管作为人工血管仍存在缝线保留率低和漏水等问题。BNC 与 PVA 复合后,其力学性能、透水性和顺应性显著提高,更适合静脉注射,并展示了 BNC-PVA 管在动脉移植方面的巨大潜力。

BNC 复合材料具有良好的体内细胞相容性和生物相容性,通过物理相分离得到了 PVA 掺杂的 BNC 管,避免了有毒的化学交联试剂的残留,有效地提高了 BNC 管的顺应性。聚乙烯醇可以在碱性溶液中沉淀,这种特性与纤维素的碱丝光作用相关。HU G Q 等^[27]将 PVA 溶解在 95 ℃ 的超纯水中,得到不同浓度的 PVA 水溶液,并冷却至室温。将每根 BNC 管在 30 ℃ 下浸泡在 PVA 水溶液中过夜,然后在 20% 的 NaOH 溶液中浸泡 1 h。经过处理后,最终得到的导管称为丝光 BNC/PVA 复合管,其壁厚比原 BNC 管薄很多。MBP 导管具有更好的缝线保留性、顺应性、血液相容性和对内皮细胞增殖的支持,这表明在临床操作中 MBP 导管更加方便。在大鼠皮下植入实验中,第 1 周出现细胞黏附和材料周围轻度炎症反应,第 2 周成纤维细胞在移植物附近正常增殖,第 4 周可以观察到更多的胶原纤维和细胞外基质包裹在移植物附近,这表明移植物没有引起炎症反应,可以支持细胞增殖和组织再生,此外采用大鼠腹主动脉模型评价了血管移植物在体内的性能。多普勒超声检查显示,植入 32 周期间血流正常,这表明该导管长期通畅。

4 结语与展望

BNC 作为一种天然高分子材料,可用于纺织、化妆品、食品、医药等多个领域。天然材料具有良好的生物相容性,可以与供体组织良好地相互作用^[28],并且具有低毒性,可以保证其作为人工血管材料的安全性^[29]。然而,纯 BNC 制备的人工血管存在问题,如降解速度快、易形成血栓、长期通畅率低以及缺乏表面功能分子,从而不能满足理想人工血管的要求。研究^[30]证实,对 BNC 进行表面功能化不仅有利于植入材料、伤口愈合和生物电子平台的应用,而且还有益于血管系统。下一代 BNC 生物活性材料的研究将聚焦于表面改性技术方面,以进一步提高与细胞的相互作用和引入额外的功能。除了传统的化学改性方法外,其他物理改性方法(如等离子体、微波)也已经应用,但这些处理方法的长期稳定性需要进一步研究。纳米纤维素修饰技术在人工血管领域的研究仍然面临一些挑战,需要进一步提高材料制

备和修饰技术的可操作性和可重复性。此外,对于纳米纤维素修饰人工血管的长期生物相容性和安全性的评估也需要更加深入的研究。

参考文献

- [1] CACICEDO M L, CASTRO M C, SERVETAS I, *et al.* Progress in bacterial cellulose matrices for biotechnological applications[J]. *Bioresour Technol*, 2016, 213: 172 - 180.
- [2] LAHIRI D, NAG M, DUTTA B, *et al.* Bacterial cellulose: production, characterization, and application as antimicrobial agent[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(23): 12984.
- [3] GORGIEVA S, TRGEK J. Bacterial cellulose: production, modification and perspectives in biomedical applications[J]. *Nanomaterials (Basel)*, 2019, 9(10): 1352.
- [4] 单片固定剂量复方制剂在心血管疾病防控中应用的中国专家共识工作组. 单片固定剂量复方制剂在心血管疾病防控中应用的中国专家共识[J]. *中国循环杂志*, 2023, 38(9): 901 - 910.
- [5] ZHANG J H, GUO Y S, BAI Y, *et al.* Application of biomedical materials in the diagnosis and treatment of myocardial infarction[J]. *J Nanobiotechnology*, 2023, 21(1): 298.
- [6] VIRANI S S, ALONSO A, BENJAMIN E J, *et al.* Heart disease and stroke statistics-2020 update: a report from the American heart association[J]. *Circulation*, 2020, 141(9): e139 - e596.
- [7] OBIWELUOZOR F O, EMECHEBE G A, KIM D W, *et al.* Considerations in the development of small-diameter vascular graft as an alternative for bypass and reconstructive surgeries: a review[J]. *Cardiovasc Eng Technol*, 2020, 11(5): 495 - 521.
- [8] MOORE M J, TAN R P, YANG N J, *et al.* Bioengineering artificial blood vessels from natural materials[J]. *Trends Biotechnol*, 2022, 40(6): 693 - 707.
- [9] NAVYA P V, GAYATHRI V, SAMANTA D, *et al.* Bacterial cellulose: a promising biopolymer with interesting properties and applications[J]. *Int J Biol Macromol*, 2022, 220: 435 - 461.
- [10] BERGLUND L, SQUINCA P, BAŞ Y, *et al.* Self-assembly of nanocellulose hydrogels mimicking bacterial cellulose for wound dressing applications[J]. *Biomacromolecules*, 2023, 24(5): 2264 - 2277.
- [11] ZENG J S, JIA L T, WANG D, *et al.* Bacterial nanocellulose-reinforced gelatin methacryloyl hydrogel enhances biomechanical property and glycosaminoglycan content of 3D-bioprinted cartilage[J]. *Int J Bioprint*, 2023, 9(1): 631.
- [12] SHARMA C, BHARDWAJ N K. Bacterial nanocellulose: Present status, biomedical applications and future perspectives[J]. *Mater Sci Eng C*, 2019, 104: 109963.
- [13] HAKKARAINEN T, KOIVUNIEMI R, KOSONEN M, *et al.* Nanofibrillar cellulose wound dressing in skin graft donor site treatment[J]. *J Control Release*, 2016, 244(pt b): 292 - 301.
- [14] AJDARY R, ABIDNEJAD R, LEHTONEN J, *et al.* Bacterial nanocellulose enables auxetic supporting implants[J]. *Carbohydr Polym*, 2022, 284: 119198.
- [15] MARTÍNEZ ÁVILA H, SCHWARZ S, FELDMANN E M, *et al.* Biocompatibility evaluation of densified bacterial nanocellulose hydrogel as an implant material for auricular cartilage regeneration[J]. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2014, 98(17): 7423 - 7435.

- 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)