

HIV 感染合并恶性肿瘤患者临床资料分析

何 萌, 李云宵, 李 宏, 林昌海, 王亚丽, 吴立翔[△] (重庆市肿瘤研究所临床检验中心, 重庆 400030)

【摘要】 目的 探讨人类免疫缺陷病毒(HIV)感染患者继发恶性肿瘤的危险因素。**方法** 对2003年1月至2013年8月确诊的 HIV 感染患者临床资料进行回顾性分析。**结果** HIV 感染合并恶性肿瘤患者以 50 岁以上的人群为主, 恶性肿瘤类型以非霍杰金淋巴瘤(NHL)为主, 占 25.33%; 其次是宫颈癌, 占 18.67%。HIV 感染合并恶性肿瘤患者 CD4⁺T 淋巴细胞计数、CD4⁺/CD8⁺ 比值和自然杀伤细胞计数明显低于单纯 HIV 感染患者 ($P < 0.05$)。**结论** 年龄和免疫功能缺陷均增加了 HIV 感染者继发恶性肿瘤的风险。

【关键词】 人类免疫缺陷病毒; 恶性肿瘤; 获得性免疫缺陷综合征

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2014.17.021 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2014)17-2392-02

Analysis of clinical data of patients combined with HIV infection and malignant tumor HE Meng, LI Yun-xiao, LI Hong, LIN Chang-hai, WANG Ya-li, WU Li-xiang[△] (Centre of Clinical Laboratory, Cancer Research Institute of Chongqing, Chongqing 400030, China)

【Abstract】 Objective To investigate the risk factors of human immunodeficiency virus (HIV) infection-related malignant tumor. **Methods** The clinical data of patients with HIV infection, diagnosed during January 2003 and August 2013, were collected and analyzed. **Results** Most of patients combined with HIV infection and malignant tumor were more than 50 years old. The most common types of malignant tumor were non-Hodgkin's lymphoma (NHL), accounting for 25.33%, and cervical cancer, accounting for 18.67%. The CD4⁺ cell counts, CD4⁺/CD8⁺ ratio and natural killer cell counts in patients combined with HIV infection and cancer were lower than patients only with HIV infection ($P < 0.05$). **Conclusion** Age and immunodeficiency could increase the risk of HIV infection-related malignant tumor.

【Key words】 immunodeficiency virus; malignant tumor; acquired immune deficiency syndrome

人类免疫缺陷病毒(HIV)属逆转录病科慢病毒亚科, 侵入人体后, 可破坏人体的免疫系统, 导致机体失去免疫防御和免疫监视能力, 从而引起各种机会性感染和恶性肿瘤^[1]。HIV 感染机体后, 首先攻击 CD4⁺T 淋巴细胞, 造成 CD4⁺T 淋巴细胞进行性丧失, 细胞免疫监视功能显著降低, 从而导致恶性肿瘤发病风险增高。随着高效抗逆转录病毒治疗(t-HAART)的疗效逐步提高, HIV/AIDS 患者病死率有所降低, 病程有所延长, 合并恶性肿瘤则成为此类患者死亡的重要原因^[2]。现将 2003 年 1 月至 2013 年 8 月于本院确诊的 HIV/AIDS 患者临床资料进行回顾性分析, 以探讨 HIV 感染与肿瘤发生的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2003 年 1 月至 2013 年 8 月于本院 HIV 抗体初筛阳性、并经重庆市沙坪坝区疾病预防与控制中心确认的 HIV 感染者 143 例, 其中 75 例合并恶性肿瘤。恶性肿瘤均经患者临床症状与体征, 以及 X 线片、CT、鼻咽镜、纤维结肠镜、胃镜、组织病理等检查而确诊。75 例 HIV 感染合并恶性肿瘤患者中, 男 54 例、女 21 例, 年龄 10~82 岁。

1.2 方法 对 143 例 HIV 感染患者临床资料进行回顾性分析。

1.3 统计学处理 采用 SPSS13.0 软件进行数据处理和统计学分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 t 检验; 计数资料以百分率表示, 组间比较采用卡方检验。 $P < 0.05$ 为比较差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 单纯 HIV 感染患者与合并恶性肿瘤患者年龄分布 HIV 感染合并恶性肿瘤患者与单纯 HIV 感染患者年龄分布见表 1。

表 1 单纯 HIV 感染患者与合并恶性肿瘤患者年龄分布[n(%)]

患者类型	n	年龄(岁)			
		0~20	>20~40	>40~50	>50
单纯 HIV 感染	68	1(1.47)	20(29.41)	32(47.06)	15(22.06)
合并恶性肿瘤	75	1(1.33)	10(13.33)	24(32.00)	40(53.33)

2.2 HIV 感染合并恶性肿瘤患者肿瘤类型比较 HIV 感染合并恶性肿瘤患者恶性肿瘤共计 17 种, 包括: 非霍杰金淋巴瘤(NHL)19 例(25.33%)、宫颈癌 14 例(18.67%)、颅内肿瘤 9 例(12.00%)、HD 4 例(5.33%)、甲状腺癌 4 例(5.33%)、直肠癌 5 例(6.67%)、肝癌 3 例(4.00%)、肺癌 7 例(9.33%)、胰头癌 1 例(1.33%)、阴茎癌 1 例(1.33%)、鼻咽癌 2 例(2.67%)、乳腺癌 1 例(1.33%)、舌癌 1 例(1.33%)、胃癌 1 例(1.33%)、子宫内膜癌 1 例(1.33%)、腮腺恶性肿瘤 1 例(1.33%)、胆管癌 1 例(1.33%)。

2.3 单纯 HIV 感染患者与合并恶性肿瘤患者免疫细胞水平

作者简介: 何萌, 女, 主管检验师, 本科, 主要从事临床免疫检验研究。

[△] 通讯作者, E-mail: Wlx124610@aliyun.com.

比较 HIV 感染合并恶性肿瘤患者 CD4⁺ T 淋巴细胞水平、CD4⁺/CD8⁺ 比值及自然杀伤(NK)细胞水平均低于单纯 HIV 感染患者($P < 0.05$),见表 2。

表 2 单纯 HIV 感染患者与合并恶性肿瘤患者免疫细胞水平比较($\bar{x} \pm s$)

患者类型	n	CD4 ⁺ T 淋巴 细胞计数($\times 10^6/L$)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺ 比值	NK 细胞计数 ($\times 10^6/L$)
合并恶性肿瘤	75	52.3 \pm 10.38	0.195 \pm 0.026	59.8 \pm 8.03
单纯 HIV 感染	68	225.4 \pm 81.32	0.499 \pm 0.380	189.7 \pm 63.20

3 讨 论

HIV 感染患者极易合并恶性肿瘤,而这可能与 HIV 感染导致机体免疫系统功能紊乱有关^[3-4]。HIV 感染患者继发恶性肿瘤可能涉及启动、促进、转化三个过程。许多因素可以通过干扰免疫系统及免疫器官而启动恶性肿瘤的发生过程。病毒感染后,可通过免疫系统诱导细胞因子(或激素)的产生,促进靶细胞(如内皮细胞、B 细胞或上皮细胞)的增殖,进而启动恶性肿瘤的发生。最终,染色体断裂则导致细胞的恶性转化及自主生长。有些情况下,病毒本身也可能是直接转化因子,对肿瘤的发生有促进作用^[5]。HIV 感染导致肿瘤发生的机制,可能是由于 HIV 感染患者处于免疫抑制状态,阻止了正常的免疫监视功能和对病毒复制或转化细胞生长的抑制能力。某些细胞因子的异常高水平分泌可导致恶性肿瘤的发生,也说明免疫系统功能紊乱与恶性肿瘤的发生密切相关。此类细胞因子可能由免疫系统失调导致的超应答细胞所产生,能够诱发细胞增殖,也可能导致病毒活化。HIV 感染继发恶性肿瘤也有可能源于免疫系统的抑制或增强。与机会性感染一样,HIV 感染所诱发的肿瘤通常伴随着免疫系统功能的紊乱。而且,HIV 感染继发的肿瘤组织比非 HIV 感染患者体内的肿瘤组织具有更强的侵袭性,因而,免疫应答对于抑制肿瘤进展十分必要^[6]。

本研究分析了 HIV 感染合并恶性肿瘤患者和单纯 HIV 感染患者年龄,发现 HIV 感染合并恶性肿瘤患者以 50 岁以上的人群为主,年龄明显大于单纯 HIV 感染患者。由此可见,随着 HIV 感染患者生存期的延长,恶性肿瘤发病率呈增加的趋势。因此,可以认为与机会性感染相比,AIDS 合并肿瘤的发生率,具有更强的随患者年龄增长而升高的趋势^[7]。

本研究结果显示,HIV 感染合并恶性肿瘤中,以 NHL 最为多见,占 25.33%;其次是宫颈癌,占 18.67%。在 HIV 感染患者中,卡氏肉瘤、NHL 及宫颈癌的发生率均较高^[8]。NHL 为 AIDS 相关恶性肿瘤中的一种,本质上为免疫细胞的恶变,与 AIDS 具有共同的发病基础,即免疫功能缺陷,且两者也有相似的非特异性的临床表现,如发热、淋巴结肿大、体质量减轻等。加之 AIDS 的临床表现错综复杂,而且在其治疗过程中可能导致非 HIV 感染所致继发性免疫缺陷,进一步加快了 NHL 的进程^[9]。

非 AIDS 相关恶性肿瘤的发生除了与前文所提到的 HIV 感染导致免疫功能紊乱,免疫抵抗力和免疫监视能力降低有关外,可能也与其他因素有关,例如细胞基因组不稳定而导致基因突变^[10]、宫颈癌与人乳头状瘤病毒(HPV)感染有关^[8]、吸烟而引发的肺癌^[11]、多次 HPV 感染导致阴茎癌等^[12]。

HIV 侵入人体后,首先与 CD4⁺ T 淋巴细胞结合,进入细胞后进行复制,部分病毒染色体整合于细胞染色体 DNA 中成为潜伏型,从而导致 CD4⁺ T 淋巴细胞数量的明显减少和 CD4⁺/CD8⁺ 比值的降低^[13]。本研究结果显示,HIV 感染合并恶性肿瘤患者 CD4⁺ T 淋巴细胞数量和 CD4⁺/CD8⁺ 比值均明显低于单纯 HIV 感染患者($P < 0.05$),说明 CD4⁺ T 淋巴细胞减少与 HIV 感染患者继发恶性肿瘤关系密切。有研究表明,外周血 CD4⁺ T 淋巴细胞水平超过 $500 \times 10^6/L$ 的患者,非 AIDS 相关恶性肿瘤的发生率较 CD4⁺ T 淋巴细胞水平小于 $50 \times 10^6/L$ 的患者升高 10 倍^[14]。

NK 细胞是机体重要的免疫细胞之一,其杀伤作用既不依赖于特异性抗体,也不需要抗原的预刺激,是免疫防御的第一道防线,在抗病毒、抗肿瘤方面起着重要的作用^[15]。NK 细胞可通过以下两种途径发挥作用:(1)与靶细胞直接结合或者通过抗体依赖的细胞介导的细胞毒效应发挥细胞杀伤功能;(2)通过分泌干扰素 γ (IFN- γ)、肿瘤坏死因子(TNF)、白细胞介素 2(IL-2)等细胞因子发挥免疫调节功能^[16]。本研究结果显示,HIV 感染合并恶性肿瘤患者 NK 细胞水平明显低于单纯 HIV 感染患者($P < 0.05$)。HIV 可以感染并潜伏于 NK 细胞,并直接导致细胞死亡,严重影响机体免疫监视功能,进而导致某些细胞恶性增殖,增加恶性肿瘤的发病风险^[17-18]。

HIV 感染合并恶性肿瘤属于 AIDS 的晚期阶段,二者具有相同的发病基础和某些相似的临床表现,但治疗方案确有所不同,因此对疾病的临床诊治造成了一定的难度^[19]。本研究结果证实,年龄和免疫功能紊乱均增加了 HIV 感染患者继发恶性肿瘤的风险。因此,如果对年龄超过 50 岁、存在免疫功能紊乱的 HIV 感染患者尽早进行干预,逆转 HIV 造成的免疫功能紊乱,保护和重建免疫功能,清除病毒及各种致病微生物,能有效延长患者的生命,提高其生活质量。

参考文献

- [1] 中华人民共和国卫生部,联合国艾滋病规划署,世界卫生组织. 2011 年中国艾滋病评估报告[EB/OL]. 2011-12-20 [2014-04-13], <http://www.moh.gov.cn/cmsresources/mohyzs/cmsrdocument/doc13944.pdf>.
- [2] Bonnet F, Lewden C, May T, et al. Malignancy-related causes of death in human immunodeficiency virus-infected patients in the era of high active antiretroviral therapy[J]. *Cancer*, 2004, 101(2):317-324.
- [3] Allardice GM, Hole DJ, Brewster DH, et al. Incidence of malignant neoplasms among HIV-infected persons in Scotland[J]. *Br J Cancer*, 2003, 89(3):505-507.
- [4] Cottrill CP, Bottomley DM, Phillips RH, et al. Cancer and HIV infection[J]. *Clin Oncol(R Coll Radiol)*, 1997, 9(6):365-380.
- [5] Robertson P, Seadden DT. Immune reconstitution in HIV injection and its relationship to cancer[J]. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2003, 14(17):703-716.
- [6] Karl W, Ryan T, Jacqueline CD, et al. Cutaneous malignancy and human immunodeficiency virus disease[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2006, 24(51):189-206.
- [7] Cockerell CJ. Mucocutaneous neoplasms(下转第 2396 页)

险^[8]。治疗 2 周,联合治疗患者脑膜刺激征缓解率为 77.05%,优于药物单独治疗患者($P < 0.05$),但头痛缓解率、呕吐缓解率比较差异无统计学意义($P > 0.05$),说明腰椎穿刺脑脊液置换可清除蛛网膜下腔积血,减轻积血对脑膜表面血管壁的机械刺激,减轻血细胞分解产物和炎症递质对脑干、下丘脑血管调节中枢的干扰,降低脑血管痉挛发生风险^[9]。此外,本研究对疗效的比较分析结果表明,联合治疗患者血管痉挛、梗阻性脑积液、再出血发生率低于对照组($P < 0.05$),说明脑脊液置换术具有一定的优势:(1)减少脑脊液总量,降低颅内压;(2)清除红细胞及其产物,减轻对脑膜的刺激,有效缓解头痛等症状;(3)清除血管活性物质,防止或减轻脑血管痉挛;(4)注入生理盐水有助于使颅内压保持相对稳定,又能稀释血性脑脊液,且无不良反应;(5)注入地塞米松可降低炎性反应程度,减少渗出,防止蛛网膜粘连,减轻脑水肿^[10]。

综上所述,采用尼莫地平联合脑脊液置换治疗 SAH,能及时清除蛛网膜下腔积血,改善脑部血液循环,降低血管痉挛、梗阻性脑积液、再出血发生率,提高患者生存质量。但在临床应用中,需严格掌握腰椎穿刺的适应证,严格控制放出脑脊液的速度。

参考文献

[1] Salunke P, Gupta SK. Symptomatic bilateral isolated perforator infarction following aneurismal subarachoid hemorrhage[J]. J Neurosci Rural Pract, 2013, 4(1): 45-47.

[2] Saramma P, Menon RG, Srivastava A, et al. Hyponatremia after aneurysmal subarachoid hemorrhage: implications and outcomes[J]. J Neurosci Rural Pract, 2013, 4(1): 24-

(上接第 2393 页)

in patients with human immunodeficiency virus infection [J]. Semin Diagn Pathol, 1996, 13(1): 19-39.

[8] Baillargeon J, Pollock BH, Leach CT, et al. The neoplasms and HIV infection in the correctional setting [J]. Int J STD AIDS, 2004, 15(5): 348-351.

[9] Bonnet F, Morlat P. Cancer and HIV infection: any association[J]. Rev Med Interne, 2006, 27(3): 227-229.

[10] Frith M, Robert J, Eric A, et al. Association of cancer with AIDS-related immunosuppression in adults [J]. JAMA, 2001, 285(13): 1736-1740.

[11] Mani D, Haight M Jr, Aboulaflia DM, et al. Lung cancer in HIV Infection [J]. Clin Lung Cancer, 2012, 13(1): 6-13.

[12] Stebbing J, Duru O, Bower M. Non-AIDS-defining cancers [J]. Curr Opin Infect Dis, 2009, 22(1): 7-10.

[13] Lau B, Gange SJ, Phair JP, et al. Use of total lymphocyte count and hemoglobin concentration for monitoring progression of HIV infection [J]. J Acquir Immune Defic Syndr, 2005, 39(5): 620-625.

[14] Clifford GM, Franceschi S. Cancer risk in HIV-infected persons; influence of CD4(+) count [J]. Future Oncol,

28.

[3] 冯霞,周长青,侯泉,等.尼莫地平联合脑脊液置换治疗蛛网膜下腔出血的系统评价[J].重庆医学,2013,42(25): 2977-2980.

[4] 冯伟坚,陈汉明,夏俊标.脑脊液置换联合尼莫地平治疗 70 例外伤性蛛网膜下腔出血的疗效[J].中国实用神经疾病杂志,2013,16(23): 26-28.

[5] 田志强,牛延良,祈萌,等.尼莫地平加脑脊液置换治疗蛛网膜下腔出血的预后[J].中国实用神经疾病杂志,2011, 14(13): 27-28.

[6] 张明.蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛的最新研究进展 [J].国际神经病学神经外科学杂志,2006,33(4): 386-390.

[7] Jethwa PR, Punia V, Patel TD, et al. Cost-effectiveness of digital subtraction angiography in the setting of computed tomographic an angiography negative subarachnoid hemorrhage [J]. J Neuros, 2013, 72(4): 511-519.

[8] 周业旺,梁振业.脑脊液置换联合尼莫地平治疗蛛网膜下腔出血 30 例疗效观察 [J].医药论坛杂志,2010,31(22): 172-173.

[9] 陈月英.尼莫地平联合脑脊液置换治疗蛛网膜下腔出血的疗效观察 [J].实用心脑血管病杂志,2012,20(10): 1651-1652.

[10] 王如贵.脑脊液置换联合尼莫地平治疗蛛网膜下腔出血疗效观察 [J].河北医药,2011,33(4): 533-534.

(收稿日期:2014-05-27 修回日期:2014-07-13)

2009, 5(5): 669-678.

[15] Papamiehail M, Perez SA, Gritzapis AD, et al. Natural killer lymphocytes: biology, development, and function [J]. Cancer Immunol Immunother, 2004, 53(3): 176-186.

[16] Oliva A, Kinter AL, Vaccarezza M, et al. Natural killer cells from human immunodeficiency virus(HIV)-infected individuals are an important source of CC-chemokines and suppress HIV-1 entry and replication in vitro [J]. Clin Invest, 1998, 102(1): 223-225.

[17] Valentin A, Rosati M, Patenaude DJ, et al. Persistent HIV-1 infection of natural killer cells in patients receiving highly active antiretroviral therapy [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2002, 99(10): 7015-7020.

[18] Chehimi J, Bandyopadhyay S, Prakash K, et al. In vitro infection of natural killer cells with different human immunodeficiency virus type 1 isolates [J]. Virol, 1991, 65(4): 1812-1822.

[19] 刘明恒,陈旭.艾滋病相关性恶性肿瘤 8 例临床特点分析 [J].实用预防医学,2008,15(3): 930-931.

(收稿日期:2014-01-19 修回日期:2014-05-01)