

炎症因子在艾滋病合并淋巴瘤中的作用研究现况

陈星妤^{1,2}, 闵海燕², 陶鹏飞², 钱川², 王希², 汪习成²

(1.大理大学公共卫生学院,云南 大理 671003;

2.云南省传染病医院感染科,云南 昆明 650301)

摘要:艾滋病相关淋巴瘤(ARL)是当今 HIV/AIDS 患者最常见的恶性肿瘤之一。IL-6 是一种多效免疫调节活性的细胞因子,IL-6 与肿瘤的发生发展、侵袭、转移及预后有密切关系。CRP 是一个敏感的炎症指标,在感染发生早期就可升高,其在肝细胞中合成,主要是由于机体发生感染后通过 IL-6、TNF- α 等细胞因子诱导而合成。PCT 可以作为一种全身炎症反应的生物标志物,临床上常用于鉴别细菌性感染和其他炎症感染。D-二聚体(D-D)是纤维蛋白形成和降解的敏感指标,手术、恶性肿瘤及肾功能不全等因素都可导致 D-D 升高。本文对 IL-6、CRP、PCT 和 D-D 对肿瘤特别是淋巴瘤作用的研究现况做一综述,以期探讨上述炎症因子在艾滋病合并淋巴瘤中的作用提供参考。

关键词:艾滋病;淋巴瘤;白介素 6;C 反应蛋白;降钙素原;D 二聚体

中图分类号:R512.91;R733.1

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2024.02.038

文章编号:1006-1959(2024)02-0180-05

Research Status of the Role of Inflammatory Factors in AIDS Complicated with Lymphoma

CHEN Xing-yu^{1,2}, MIN Hai-yan², TAO Peng-fei², QIAN Chuan², WANG Xi², WANG Xi-cheng²

(1.School of Public Health,Dali University,Dali 671003,Yunnan,China;

2.Department of Infectious Diseases,Yunnan Provincial Infectious Disease Hospital,Kunming 650301,Yunnan,China)

Abstract: AIDS-related lymphoma (ARL) is one of the most common malignant tumors in HIV/AIDS patients. IL-6 is a cytokine with pleiotropic immunomodulatory activity, which is closely related to the occurrence, development, invasion, metastasis and prognosis of tumors. CRP is a sensitive inflammatory marker, which can be increased in the early stage of infection, and is synthesized in hepatocytes, mainly due to the induction of cytokines such as IL-6 and TNF- α after infection. PCT can be used as a biomarker of systemic inflammatory response, which is commonly used to identify bacterial infections and other inflammatory infections. D-dimer (D-D) is a sensitive indicator of fibrin formation and degradation. Factors such as surgery, malignant tumors and renal insufficiency can lead to an increase in D-dimer. This article reviews the effects of IL-6, CRP, PCT and D-D on tumors, especially lymphoma, in order to provide a reference for exploring the role of the above inflammatory factors in AIDS complicated with lymphoma.

Key words: AIDS;Lymphoma;Interleukin-6;C-reactive protein;Procalcitonin;D-dimer

获得性免疫缺陷综合征(acquired immune deficiency syndrome,AIDS)是由人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus,HIV)感染造成机体免疫功能缺陷引起的一种慢性传染病,其会导致一系列机会性感染和恶性肿瘤的发生^[1]。淋巴瘤(lymphoma)是一组起源于淋巴细胞或者组织细胞的血液系统恶性肿瘤,主要发生于淋巴结及其他淋巴组织中。艾滋病相关淋巴瘤(HIV/AIDS related

lymphoma,ARL)是当今 HIV/AIDS 患者最常见的恶性肿瘤之一。艾滋病毒携带者(PLWH)非霍奇金淋巴瘤(NHL)的标准化发病率(SIR)估计比非 HIV 感染人群高 23~353 倍。美国国家癌症研究所 2018 年最新统计数据^[2]显示,NHL 发病率超过卡波西肉瘤(KS),成为发病率最高的 HIV 感染相关肿瘤,其中弥漫大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)和伯基特淋巴瘤(Burkitt)占 HIV 相关淋巴瘤的 60%以上。因而,关于艾滋病患者淋巴瘤的诊疗工作非常重要。白介素-6(IL-6)、C 反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)和 D-二聚体(D-D)是目前临床上常用的炎症指标,研究发现^[3-5],这些炎症相关细胞因子水平与淋巴瘤的严重程度及预后存在一定关系。本文主要探讨 IL-6、CRP、PCT 和 D-D 与艾滋病合并淋巴瘤的相关性,以期在一定程度上为艾滋病合并淋巴瘤早期临床诊断、设计治疗方案及判断预后提供一定参考。

基金项目:云南省科技厅重大专项计划(编号:202102AA310005-011)

作者简介:陈星妤(1996.6-),女,四川成都人,硕士研究生,主要从事流行病学研究

通讯作者:汪习成(1966.6-),男,江苏徐州人,博士,主任医师,主要从事传染病相关方向研究

1 IL-6 与艾滋病合并淋巴瘤的关系

IL-6 是一种多效免疫调节活性的细胞因子,可由成纤维细胞、单核细胞和 T 细胞等多种细胞产生,具有多重性和复杂性,是功能最为广泛的细胞因子之一。它可以调节多种生理功能,包括淋巴细胞的发育分化、细胞增殖、细胞存活和改善凋亡信号,在免疫调节、炎症和肿瘤形成等方面起到重要作用。由肿瘤细胞自分泌产生的 IL-6 与肿瘤的发生发展、侵袭、转移及预后有着密切关系^[6]。IL-6 是一种人体产生的正常生理物质,但如果它的浓度过高则会导致慢性炎症性疾病的发生,如由病毒性肝炎、肠易激综合征、结肠炎以及胰腺炎引起的疾病,都是与肿瘤疾病密切相关的前驱综合征。上述证据表明 IL-6 与许多类型的癌症存在很强的相关性。

IL-6 可以通过 JAK/STAT 信号通路、Ras/Erk 信号通路和 PI3K 介导的信号通路调控肿瘤细胞周期、调节癌基因表达、促进肿瘤血管的生成、促进肿瘤的侵袭转移,在许多肿瘤的癌变过程中发挥作用^[7]。在肿瘤微环境中,IL-6 可诱导免疫反应,导致淋巴细胞增生异常^[8]。淋巴瘤患者血清 IL-6 水平的高低与肿瘤负荷有关,IL-6 浓度的升高提示肿瘤细胞的高侵袭性和骨髓侵犯,IL-6 水平越高,患者预后情况和生存状况越差,因此血清 IL-6 浓度检测有助于判断患者的临床分期、肿瘤负荷及患者预后^[9-12]。同时,Ndede I 等^[13]通过对 104 例儿童淋巴瘤患者的研究发现,伯基特淋巴瘤患者的 IL-6 水平相对高于非伯基特淋巴瘤患者。李欣^[14]通过病例对照研究发现,HIV 感染者外周血 IL-6 水平与健康人群有所差异,在发生感染后患者外周血 IL-6 水平急剧升高,随着病情的加重,IL-6 水平将继续升高。在多种肿瘤当中 IL-6 均有所升高,且升高水平与肿瘤严重程度相关,IL-6 水平可成为判断患者疾病状态的参考指标。

2 CRP 与艾滋病合并淋巴瘤的关系

CRP 是一个敏感的炎症指标,在感染发生早期就可升高,其在肝细胞中合成,主要是由于机体发生感染后通过 IL-6、TNF- α 等细胞因子诱导而合成。通过 Hs-CRP 水平增高,可以得知炎症相关细胞因子如 IL-6、TNF- α 等的存在。这些炎症因子在多种肿瘤疾病中都具有较高水平,其具有促进肿瘤生长、增殖、转移的作用,并且这些炎症因子也可以刺激肝细胞合成 CRP^[15]。因此,多种肿瘤疾病的患者体内

hs-CRP 水平都可能升高^[16]。通过血清 CRP 水平的动态变化可以在一定程度上预测感染性疾病的预后和复发,CRP 水平恢复正常可以作为停药的指标之一^[17]。

通过测定一部分儿童尤文肉瘤、早期乳腺癌和肝癌等实体瘤患者血清 CRP 后发现,CRP 增高的肿瘤患者的生存率低于 CRP 正常的患者^[18-20]。因此,CRP 可以作为一项判断患者生存率的指标。一项大样本的前瞻性队列研究显示^[21],血清 CRP 水平与恶性肿瘤发生风险与不同遗传风险有关,主要影响低、中遗传风险人群,这类人群中随着 CRP 水平升高,恶性肿瘤发生风险随之增加,而在高遗传风险人群中 CRP 与恶性肿瘤发病风险的关联效应较弱。在结外 NK/T 淋巴瘤患者中,血清 CRP 水平升高与其不良临床特征有关^[22]。在一项 120 例 NHL 患者的血清学研究发现^[23],CRP 是总生存期(OS)和无进展生存期(PFS)的独立预测因子,具有高灵敏度和特异性,CRP 能够预测 NHL 患者的生存状态。NHL 患者血清 CRP 水平与健康人群相比有所升高。

CRP 是一种急性时相反应蛋白,是机体炎症反应的非特异性标记物,在肿瘤形成早期,炎性细胞释放生长和生存因子,促进血管和淋巴管生成,产生促肿瘤作用。CRP 水平升高,患者发生恶性肿瘤风险随之增加。对于淋巴瘤患者而言,血清 CRP 水平与疾病临床特征及预后有关,其可能作为淋巴瘤发生发展的监测指标,病理学与血清学指标联合运用可提升临床诊断效率。

3 PCT 与艾滋病合并淋巴瘤的关系

PCT 是无激素活性的降钙素前体物质,由 116 个氨基酸组成,主要由甲状腺 C 细胞合成分泌。同时,PCT 也由肺和肠的神经内分泌细胞产生,以应对机体发生的炎症或感染,所以它可以作为一种全身炎症反应的生物标志物,临床上常用于鉴别细菌性和其他炎症感染。在慢性非特异性炎症、自身免疫性疾病、肿瘤等疾病当中,PCT 浓度一般不升高或轻度升高。

淋巴瘤患者可能会因局部或血液感染而出现感染性发热,特别是在接受化疗后出现免疫抑制时,或者也可能出现由淋巴瘤本身引起的非感染性发热。感染性发热与非感染性发热的临床症状有所差异,出现非感染性发热的患者对抗生素不太敏感,如果错误使用抗生素可能会导致患者出现更剧烈的发

热。Matzaraki V 等^[24]通过前瞻性研究,将患者分为淋巴瘤组和感染组,发现 PCT 是区分感染性发热与和肿瘤相关发热的可靠标志物。感染性发热组 PCT 升高明显,而非感染性发热组 PCT 升高不明显。由于 PCT 水平在受到刺激后 4 h 内增加,在大约 6 h 达到峰值,所以医生可以根据其水平变化在短时间内做出判断,并且它的半衰期约为 25~30 h,其水平的迅速下降表明感染对治疗有反应,从而帮助临床医生更早做出停用抗生素的决定。

PCT 作为一种免疫调节蛋白,是目前临床上较为常用的炎症检测指标之一,当患者血清 PCT 水平显著升高时,可能提示发生感染。同时,在淋巴瘤诊治过程中,患者经常出现发热症状,PCT 水平能帮助临床医生判断其发热性质并指导合理用药。因此,临床上测定血清 PCT 水平对疾病的诊断、治疗与预后具有重要意义。研究表明^[25],PCT 血清水平与癌症患者疾病分期有关,并且其水平在有转移的癌症患者中显著升高,特别是在有全身转移疾病的患者中。可见,PCT 血清水平可以作为肿瘤疾病进展的早期指标。神经内分泌肿瘤,如髓样甲状腺癌、肺小细胞癌、类癌、嗜铬细胞瘤和胰岛肿瘤可能表现出血清 PCT 升高,并且已发现血清 PCT 水平与肿瘤的临床病程有关^[26]。近年来研究发现,PCT 在肺癌、肝癌等肿瘤诊断中存在一定价值,并且它可以通过促进增殖基因的表达,导致肿瘤细胞转移复发的风险增加。Carmino L 等^[27]发现 PCT 虽然不是血液肿瘤的有效预测标志物,但它可能有助于临床评估患者肿瘤风险。同时,NHL 患者血清 PCT 浓度增加提示感染发生,其显著增高往往预示着血流感染或脓毒症性休克等不良结果^[28]。PCT 水平与淋巴瘤细胞类型、恶性程度相关,PCT 低的患者预后和生存结局较好^[29]。

4 D-D 与艾滋病合并淋巴瘤的关系

D-D 是交联纤维蛋白经纤溶酶水解后一种特异性的降解产物,是纤维蛋白形成和降解的敏感指标。手术、恶性肿瘤及肾功能不全等因素都可导致 D-D 升高。目前其主要用于临床诊断和监测弥漫性血管内凝血(DIC)及血栓性疾病病情。

D-D 已经被证明可以预测慢性 HIV-1 感染的临床疾病结果。在 SMART 研究中,D-D 与全因死亡率密切相关,ART 中断后 D-D 水平升高从而进一步增加死亡风险。停止 ART 可能导致 D-D 水平升高,这为那些中断慢性感染治疗而出现不良后果的

案例提供了解释^[30]。在晚期 HIV 患者中,治疗前 D-D 水平的升高可以预测开始 ART 后患者早期死亡率和艾滋病事件的发生^[31]。

近年来有研究显示^[32],D-D 可以预测脓毒症患者菌血症的存在,并且其水平与脓毒症的严重程度相关,脓毒症患者由于全身炎症反应导致血液高凝状态,凝血和纤溶系统激活可导致体内大量 D-D 的产生。恶性肿瘤通常伴有凝血活化和生长过程中血液高凝状态的发生。肿瘤细胞通过释放促炎症和促血管生成细胞因子或直接与血管壁和血细胞相互作用,引起凝血功能的紊乱^[33]。也有证据表明抗凝治疗可以降低癌症的发病率和死亡率^[34]。在一些恶性肿瘤中,过度凝血的程度与肿瘤分期和预后有关。

通过分析 113 例 DLBCL 患者的临床资料发现^[35],D-D 水平与病情严重程度成正比,在第一个化疗周期结束后,D-D 和 LDH 水平急剧下降,可能是由于化疗后肿瘤负荷减轻导致。D-D 可作为 DLBCL 患者高肿瘤负荷的标志物和潜在的预后筛查工具,特别是对于 LDH 值异常的老年人,D-D 可以更准确地预测预后。Ay C 等^[36]的研究发现,D-D 水平升高将导致多种肿瘤患者的不良预后以及死亡风险增加,包括乳腺癌、肺癌、胃癌、结肠癌、胰腺癌、前列腺癌等实体瘤以及血液系统恶性肿瘤,如急性髓系白血病。HIV 感染免疫抑制程度越高,hs-CRP 和 D-D 越高^[37]。NHL 患者血液中 CRP 和 D-D 升高,并且 D-D 水平与病情严重程度相关^[38]。可见,D-D 水平升高会导致淋巴瘤患者产生不良预后。

5 总结

淋巴瘤是发病率最高的艾滋相关肿瘤,由于淋巴瘤发病隐匿、早期表现不明显等导致诊治目前依然存在诸多困难。在评估患者预后方面,以 DLBCL 为例,IPI 评分作为金标准为制定患者治疗方案等提供参考,在诊断过程中起到重要作用。目前国内外相关研究表明血清 IL-6、CRP、PCT、D-D 水平与多种肿瘤存在相关性,其在淋巴瘤中的作用也有相关研究,IL-6、CRP、PCT 和 D-D 可能成为评估机体肿瘤负荷及预后的指标,在诊疗过程中可以与 IPI 评分结合进行判断,具有一定临床意义。随着 cART 治疗的运用,艾滋病患者生存时间显著延长,由于生存时间延长,多种恶性肿瘤的发病率也在增加。在开始抗逆转录病毒治疗(ART)之前,血清 IL-6、CRP 和 D-D 的升高会导致艾滋病相关事件发生和死亡风

险增加,预示患者的不良结局。因此,在治疗前测定它们的水平有助于对患者进行风险分层。临床上通过血清 IL-6、CRP、PCT、D-D 水平的高低判断 HIV 感染者淋巴瘤肿瘤负荷、预后情况等具有一定可行性。但是目前针对艾滋病合并淋巴瘤患者血清炎症因子水平研究的相关文献较少,具体作用还有待进一步探索。

参考文献:

[1]张仁芳,沈杨,卢洪洲,等.AIDS 相关性淋巴瘤诊治专家共识[J].中国艾滋病性病,2017,23(8):678-682.

[2]Yarchoan R,Uldrick TS.HIV-Associated Cancers and Related Diseases[J].N Engl J Med,2018,378(11):1029-1041.

[3]Pernot B,Gyan E,Mailhot F,et al.Lymphomas diagnosed in an internal medicine department compared to lymphomas diagnosed in other departments: Clinical and outcome differences[J].Medicine (Baltimore),2018,97(47):e13228.

[4]Qin W,Yuan Q,Wu J,et al.Prognostic value of pre-therapy C-reactive protein level in diffuse large B-cell lymphoma: a meta-analysis[J].Leuk Lymphoma,2019,60(2):358-366.

[5]Wang XJ,Tan TT,Lim ST,et al.Role of Procalcitonin in Differentiating between Infectious and Noninfectious Fevers among Patients with Lymphoma [J].Pharmacotherapy,2017,37 (8):908-915.

[6]Chen Z,You L,Wang L,et al.Dual effect of DLBCL-derived EXOs in lymphoma to improve DC vaccine efficacy in vitro while favor tumorigenesis in vivo [J].J Exp Clin Cancer Res, 2018,37(1):190.

[7]刘徽,朱波,林治华.IL-6 信号通路和肿瘤[J].细胞与分子免疫学杂志,2011,27(3):353-355.

[8]Wang L,Zhao Y,Qian J,et al.Toll-like receptor-4 signaling in mantle cell lymphoma: effects on tumor growth and immune evasion[J].Cancer,2013,119(4):782-791.

[9]沈静,张永超,杨融辉,等.血清 IL-6 及 IL-10 在非霍奇金淋巴瘤患者血清中的表达及临床意义[J].现代肿瘤医学,2022,30 (6):1076-1079.

[10]王欣,赵化荣,顾霞,等.血浆白细胞介素 6 和 10 水平与不同类型淋巴瘤的关系及其临床意义 [J].南方医科大学学报, 2011,31(8):1360-1364.

[11]马鸣,焦文静,王延海,等.弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者血清 IL-24 及 IL-6 浓度检测的临床意义 [J].癌变·畸变·突变, 2019,31(3):227-230.

[12]Nacinovic-Duletic A,Stifter S,Dvornik S,et al.Correlation of serum IL-6, IL-8 and IL-10 levels with clinicopathological features and prognosis in patients with diffuse large B-cell lymphoma[J].Int J Lab Hematol,2008,30(3):230-239.

[13]Ndede I,Mining SK,Patel K,et al.Cytokines associated with Burkitt's lymphoma in western Kenya [J].BMC Res Notes, 2017,10(1):519.

[14]李欣.HIV/AIDS 患者外周血 IL-2、IL-4、IL-6、IL-21 及 IFN 检测结果分析[J].现代诊断与治疗,2021,32(23):3773-3775.

[15]Guthrie GJ,Roxburgh CS,Horgan PG,et al.Does interleukin-6 link explain the link between tumour necrosis, local and systemic inflammatory responses and outcome in patients with colorectal cancer?[J].Cancer Treat Rev,2013,39(1):89-96.

[16]陈叶龙,谢万灼,马珊珊,等.超敏 C 反应蛋白水平对外周 T 细胞淋巴瘤患者预后意义的临床研究 [J].中国肿瘤临床, 2017,44(17):851-856.

[17]中国医药教育协会感染疾病专业委员会.感染相关生物标志物临床意义解读专家共识[J].中华结核和呼吸杂志,2017,40 (4):243-257.

[18]Del Baldo G,Abbas R,De Ioris MA,et al.The Prognostic Role of the C-Reactive Protein and Serum Lactate Dehydrogenase in a Pediatric Series of Bone Ewing Sarcoma [J].Cancers (Basel),2022,14(13):3064.

[19]Wang L,Zhang YL,Jiang C,et al.Novel Signatures Based on the Lymphocyte-to-C-Reactive Protein Ratio Predict the Prognosis of Patients with Early Breast Cancer: A Retrospective Study[J].J Inflamm Res,2022,15:3957-3974.

[20]Akkiz H,Carr BI,Bag HG,et al.Serum levels of inflammatory markers CRP, ESR and albumin in relation to survival for patients with hepatocellular carcinoma [J].Int J Clin Pract,2021,75 (2):e13593.

[21]朱梦怡,汪天培,颜财旺,等.血清 C 反应蛋白和遗传风险在恶性肿瘤发病中的联合作用 [J].中华疾病控制杂志,2021,25 (9):1008-1013.

[22]Huang H,Chen LM,Fang XJ,et al.Prognostic Value of the Modified Systemic Inflammation Score in Patients With Extracranial Natural Killer/T-Cell Lymphoma [J].Front Pharmacol, 2020,11:593392.

[23]Lu J,Wu Y,Li B,et al.Predictive value of serological factors, maximal standardized uptake value and ratio of Ki67 in patients diagnosed with non-Hodgkin's lymphoma [J].Oncol Lett, 2020,20(4):47.

[24]Matzaraki V,Alexandraki KI,Venetsanou K,et al.Evaluation of serum procalcitonin and interleukin-6 levels as markers of liver metastasis[J].Clin Biochem,2007,40(5-6):336-342.

[25]Silva OL,Broder LE,Doppman JL,et al.Calcitonin as a marker for bronchogenic cancer: a prospective study [J].Cancer, 1979,44(2):680-684.

(上接第 183 页)

- [26] Soeroso NN, Tanjung MF, Afiani D, et al. Procalcitonin Level in Non-Small Cell Lung Cancer Patients among Indonesian Population[J]. Open Access Maced J Med Sci, 2018, 6(11): 2123-2127.
- [27] Carnino L, Betteto S, Loiacono M, et al. Procalcitonin as a predictive marker of infections in chemoinduced neutropenia[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2010, 136(4): 611-615.
- [28] 陈丽妹, 陈宁斌, 陈岩松, 等. 降钙素原在非霍奇金淋巴瘤合并感染中的诊断价值[J]. 福建医药杂志, 2021, 43(3): 67-69.
- [29] 姜燕燕. 降钙素原(PCT)对于淋巴瘤患者的临床意义[D]. 沈阳: 中国医科大学, 2018.
- [30] Kuller LH, Tracy R, Bellosso W, et al. Inflammatory and coagulation biomarkers and mortality in patients with HIV infection[J]. PLoS Med, 2008, 5(10): e203.
- [31] Ledwaba L, Tavel JA, Khabo P, et al. Pre-ART levels of inflammation and coagulation markers are strong predictors of death in a South African cohort with advanced HIV disease[J]. PLoS One, 2012, 7(3): e24243.
- [32] Fan SL, Miller NS, Lee J, et al. Diagnosing sepsis - The role of laboratory medicine[J]. Clin Chim Acta, 2016, 460: 203-210.
- [33] Abdol Razak NB, Jones G, Bhandari M, et al. Cancer-Associated Thrombosis: An Overview of Mechanisms, Risk Factors, and Treatment[J]. Cancers (Basel), 2018, 10(10): 380.
- [34] Zanetto A, Campello E, Spiezia L, et al. Cancer-Associated Thrombosis in Cirrhotic Patients with Hepatocellular Carcinoma[J]. Cancers (Basel), 2018, 10(11): 450.
- [35] Geng YD, Chen YR, Jin J, et al. Prognostic Value of D-Dimer in Patients with Diffuse Large B-cell Lymphoma: A Retrospective Study[J]. Curr Med Sci, 2019, 39(2): 222-227.
- [36] Ay C, Dunkler D, Pirker R, et al. High D-dimer levels are associated with poor prognosis in cancer patients[J]. Haematologica, 2012, 97(8): 1158-1164.
- [37] Kiefer EM, Hoover DR, Shi Q, et al. Longitudinal evaluation of markers of inflammation in HIV-positive and HIV-negative Rwandan women[J]. HIV Med, 2018, 19(10): 734-744.
- [38] 敖继红. CRP 及 D 二聚体在淋巴瘤或白血病中临床应用[J]. 现代预防医学, 2013, 40(5): 978-979, 981.

收稿日期: 2023-06-14; 修回日期: 2023-07-24

编辑/王萌