

# 艾滋病相关淋巴瘤的临床研究进展

彭敏<sup>1</sup>, 李芳芹<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>延安大学医学院, 陕西 延安

<sup>2</sup>延安大学附属医院检验科, 陕西 延安

收稿日期: 2023年1月16日; 录用日期: 2023年2月13日; 发布日期: 2023年2月20日

## 摘要

非霍奇金淋巴瘤(Non Hodgkin's lymphoma, NHL)是一种最常见的艾滋病相关恶性肿瘤疾病。艾滋病相关淋巴瘤(AIDS related lymphoma, ARL)临床表现无特征性, 发病机制较为复杂, 临床治疗难度高, 因此ARL患者的早诊断、早治疗对其预后具有重要意义。本文综述近期国内外关于ARL的文献, 总结归纳ARL的发病机制, 临床表现, 病理学特征, 治疗及预后等特点, 旨增进对ARL的了解, 改善艾滋病相关NHL患者的预后, 也为该疾病的深入研究提供参考。

## 关键词

艾滋病相关淋巴瘤, 发病机制, 临床表现, 抗反转录病毒治疗

# Clinical Research Progress of AIDS-Related Lymphoma

Min Peng<sup>1</sup>, Fangqin Li<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>School of Medicine, Yan'an University, Yan'an Shaanxi

<sup>2</sup>Laboratory Medicine, Affiliated Hospital, Yan'an University, Yan'an Shaanxi

Received: Jan. 16<sup>th</sup>, 2023; accepted: Feb. 13<sup>th</sup>, 2023; published: Feb. 20<sup>th</sup>, 2023

## Abstract

Non Hodgkin's lymphoma (NHL) is one of the most common AIDS related malignancies; AIDS related lymphoma (ARL) has no characteristic clinical manifestations, complicated pathogenesis and high difficulty of clinical treatment. Therefore, early diagnosis and treatment of ARL patients is of great significance for their prognosis. This paper reviews the recent literature on ARL at home and

\*通讯作者。

abroad, and summarizes the pathogenesis, clinical manifestations, pathological features, treatment and prognosis of ARL, aiming to improve the understanding of ARL, improve the prognosis of AIDS-related NHL patients, and provide reference for further research on the disease.

## Keywords

AIDS Related Lymphoma, Pathogenesis, Clinical Manifestations, Antiretroviral Therapy

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

获得性免疫缺陷综合征(AIDS),是由人免疫缺陷病毒(HIV)感染引起的机体免疫功能缺陷性疾病,简称艾滋病。HIV 可通过多种途径感染,包括性接触、血液传播、母婴传播等。艾滋病常见的并发症有各种机会性感染及肿瘤,晚期患者免疫功能甚至完全丧失,对恶性肿瘤的防御力降低,在艾滋病患者中最常见的恶性肿瘤有艾滋病相关淋巴瘤(AIDS related lymphoma, ARL)、卡波西肉瘤(KS)、皮肤黏膜鳞癌。2020年,ARL 发病率已超过 KS,恶性程度处于 HIV 相关肿瘤的首位,主要亚型为弥漫大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL),偶见伯基特淋巴瘤(BL)、浆母细胞淋巴瘤(PL)等[1]。随着抗逆转录病毒(ART)的普遍应用,AIDS 患者非霍奇金淋巴瘤(NHL)的发病率显著下降,但是仍然高于一般人群,约为一般人群发病率的 11 倍[2],而霍奇金淋巴瘤的发病率只是有较小程度的下降。在联合 ART 时代,ARL 的流行病学正在发生变化。联合 ART 治疗能够抑制 HIV 病毒血症的患者比例并增加 CD4 细胞计数,原发性中枢神经系统淋巴瘤和弥漫性大 B 细胞淋巴瘤的发病率有所下降,而伯基特淋巴瘤的发病率基本保持稳定[3]。

## 2. ARL 发病机制

HIV 感染机体,机体免疫失调,从而导致免疫细胞高度突变。HIV 感染者对致癌性病毒普遍易感,可能与人疱疹病毒 8 型、EB 病毒(Epstein-Barr virus, EBV)感染高度相关。50%的弥漫大 B 细胞淋巴瘤病人中可发现 EBV。一研究表明,HIV 感染病人要么发生淋巴瘤要么发生机会性感染。5 例进展为 NHL 的病人 EBV 特异细胞毒 T 淋巴细胞均减少,其中 4 例病人 EBV 负荷在出现 NHL 前逐渐升高,相对地,发生机会性感染的病人 EBV 负荷一直保持较低水平[4]。另有资料表明发生 NHL 的 AIDS 病人中 EBV 特异的 CD8 细胞数并不减少,而在 EBV 病毒负荷增高时,在 EBV 抗原肽的刺激下这类细胞产生干扰素减少了[5]。许多资料表明免疫抑制和 EBV 感染容易使正在发生癌基因或抑癌基因改变的 B 细胞克隆增殖[6],与这一假设相一致的是,有资料表明,慢性 B 细胞刺激是诱导这类淋巴瘤的重要因素[7]。HIV 可通过感染内皮细胞,增加肿瘤性淋巴细胞与内皮细胞间的黏附性,加速肿瘤细胞向组织扩散,这是 ARL 发生、发展和播散的另一重要因素[8]。

## 3. 临床表现

### 3.1. 受累部位及临床表现

HIV 感染病人的系统性 NHL 的临床表现多种多样但没有特征性,和普通淋巴瘤患者相似,大多数 ARL 表现为结外器官受累,如软组织、体腔、胃肠道。发热是常见的临床表现,若侵犯胃肠道,常有腹

痛、恶心呕吐、体重减轻、腹部肿块等不适症状[9]。系统性淋巴瘤病人肝脏、肺和骨髓受累的发生率约占 1/3 [10], 肝脏受累在临床上可以胆道梗阻样疼痛或无症状。软脑脊膜被侵占时临床表现为典型淋巴瘤性脑膜炎的患者仅有 3%~20%, 通常软脑膜病变在检查时不易被发现, 若出现症状, 一般表现为精神状态异常的患者可出现幻听、幻觉、失眠、嗜睡、焦虑性格改变等表现, 脑神经功能障碍时可表现为眼睑下垂、失语、肢体运动障碍、听力功能受损、视力模糊、吞咽困难, 甚至引起颅内压升高, 出现头痛、喷射性呕吐等症状[11]。

### 3.2. 影像学表现

ARL 的影像学表现主要为全身广泛的淋巴结肿大, 多累及结外组织, 结外淋巴瘤表现为与肌肉组织较相似的肿物, 胸部 CT 可有胸腔积液、间质性浸润、块影及肺门纵隔、淋巴结肿大等表现[12]。超声检查示 ARL 血流信号明显减少, 其原因可能为肿瘤浸润破坏淋巴门血流系统, 致使血管发生狭窄甚至闭塞。其次, 与其他恶性肿瘤相比, 细胞更密集, 肿瘤内血管通常细而少, 血供较差, 因此肿瘤组织呈轻中度强化[13]。ARL 是 AIDS 患者常见的恶性肿瘤, 也是晚期 AIDS 患者最主要的病死原因[14], 因此临床上当 AIDS 患者并发肿瘤时, 应及时与淋巴瘤鉴别, 尽早活检或手术, 结合病理学作出诊断, 避免漏诊或误诊, 提高患者总体生存期和生活质量。

### 3.3. 组织病理学特征

镜下可见中等—大淋巴细胞弥漫浸润, 圆形、卵圆形或不规则形, 细胞异型性明显, 胞质少, 可见核仁, 胞核染色深, 部分核呈点彩状, 核染色质粗糙且分布不均, 病理性核分裂象常见, 可见浆细胞样分化及凋亡小体, 肿瘤细胞周围见反应性小淋巴细胞[15]。免疫组化主要表达 B 细胞淋巴瘤的标记, 如 CD10、CD20、干扰素调节因子等[16]。

## 4. 治疗及预后

关于 ARL 的治疗方案, 首先, 需针对 HIV 病毒, 进行正规的抗逆转录病毒治疗; 其次, 在抗逆转录病毒的基础上同时联合免疫化疗[17]。据联合国艾滋病规划署(UNAIDS)估计, 至 2017 年底全球约有 AIDS/HIV 存活病例 3690 万例, 有 2170 万例正在接受高效联合抗反转录病毒治疗(highly active antiretroviral therapy, HAART)即“鸡尾酒疗法”[18], HAART 的应用能最大限度地抑制 HIV 在体内复制, 减少 AIDS 患者机会性感染的发生, 能一定程度上恢复机体被破坏的免疫功能, 从而延长患者生存期及提高生活质量[19]。

抗反转录病毒药物在化疗时也可安全使用, HAART 联合化疗可以减少化疗后机会性感染的风险, 可明显改善患者预后[20], 因此在确诊患者感染 HIV 时应尽早进行多种抗病毒药物联合使用来治疗艾滋病, 当前 ARL 的治疗多参照非 HIV 感染人群的方案, 根据患者自身情况, 实施以化疗为主, 手术、放射治疗及 AHSCT 等为辅的个体化治疗策略[21]。复发和难治性淋巴瘤可以应用高剂量二线化疗, 利妥昔单抗根据 CD20 的表达情况决定, 如阳性, 考虑联合使用[22]。

## 5. 展望

目前国内指南仍推荐自体造血干细胞移植(ASCT)用于部分淋巴瘤的一线治疗或巩固治疗, 常见类型的 ARL 诊疗有一定进展, 但罕见类型的临床试验病例较少, 治疗方案尚不明确, 多种化疗方案及新药的运用受到限制, 因此进行大样本量的临床试验研究对 ARL 的诊治有重要意义。如今新药和新型治疗手段都在不断发展, 越来越多的研究者相信未来艾滋病可以被治愈, 目前研究出副作用更小, 更安全的药物, 是治愈艾滋病的“希望之光”。

## 参考文献

- [1] 王红慧, 刘耀, 陶鹏飞, 等. HIV 相关淋巴瘤诊治进展[J]. 传染病信息, 2022, 35(3): 264-270. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1007-8134.2022.03.016>
- [2] 黄海妹, 朱加文, 王敏, 张云, 田韦毅, 莫金莉, 宁传艺. HIV/AIDS 患者合并慢性非传染性疾病的研究进展[J]. 中国艾滋病性病, 2023, 29(1): 115-118. <https://doi.org/10.13419/j.cnki.aids.2023.01.26>
- [3] 周婧, 闵海燕, 周泽平. 艾滋病相关非霍奇金淋巴瘤的治疗研究进展[J]. 肿瘤药学, 2022, 12(5): 560-568.
- [4] Carbone, A., Vaccher, E. and Ghio, A. (2022) Hematological Cancers in Individuals Infected by HIV. *Blood*, **139**, 995-1012. <https://doi.org/10.1182/blood.2020005469>
- [5] Sun, J.-J., Liu, L., Wang, J.-R., et al. (2020) Clinical Outcomes of People Living with Human Immunodeficiency Virus (HIV) with Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) in Shanghai, China. *Chinese Medical Journal*, **133**, 2796-2802. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000001180>
- [6] Sandler, A.S. and Kaplan, L. (1996) AIDS Lymphoma. *Current Opinion in Oncology*, **8**, 377-385. <https://doi.org/10.1097/00001622-199609000-00008>
- [7] Ariela, N. (2020) HIV Lymphoma and Burkitts Lymphoma. *Cancer Journal (Sudbury, Mass.)*, **26**, 260-268. <https://doi.org/10.1097/PPO.0000000000000448>
- [8] Nolen, B.M., Breen, E.C., Bream, J.H., Jenkins, F.J., Kingsley, L.A., Rinaldo, C.R. and Lokshin, A.E. (2014) Circulating Mediators of Inflammation and Immune Activation in AIDS-Related Non-Hodgkin Lymphoma. *PLOS ONE*, **9**, e99144. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0099144>
- [9] 覃春乐, 黎瑜, 潘世荣, 卢亦波. 艾滋病相关腹部淋巴瘤的临床特征与 CT 表现分析[J]. 新发传染病电子杂志, 2020, 5(3): 165-168. <https://doi.org/10.19871/j.cnki.xfcbzz.2020.03.005>
- [10] 罗京, 岑云云, 孙岩波, 闵海燕, 钱川, 徐鹏远. 76 例艾滋病合并淋巴瘤患者临床特征分析[J]. 中国艾滋病性病, 2021, 27(9): 975-977. <https://doi.org/10.13419/j.cnki.aids.2021.09.14>
- [11] 郭娜, 姜太一, 汪雯, 粟斌, 吴昊. 44 例艾滋病合并淋巴瘤患者临床特征及转归分析[J]. 中国病毒病杂志, 2018, 8(5): 359-363. <https://doi.org/10.16505/j.2095-0136.2018.0061>
- [12] 李雪芹, 潘子昂, 郑梅竹, 刘晋新, 施欲新, 王杏, 李莉, 叶雯, 胡天丽, 夏爽, 李宏军. 艾滋病合并弥漫大 B 细胞淋巴瘤和艾滋病合并伯基特淋巴瘤的临床影像特征[J]. 临床放射学杂志, 2020, 39(12): 2532-2536. <https://doi.org/10.13437/j.cnki.jcr.2020.12.038>
- [13] 梁惠颖, 张舒眉, 钟健, 廖宝林, 刘长珠. 艾滋病相关淋巴瘤的超声表现[J]. 中国超声医学杂志, 2020, 36(3): 258-260.
- [14] 钟明, 宋毅杰, 王宁, 蒋良双, 姚晓军. 719 例 HIV 感染/AIDS 合并恶性肿瘤的流行病学特征分析[J]. 新发传染病电子杂志, 2022, 7(3): 60-63+2. <https://doi.org/10.19871/j.cnki.xfcbzz.2022.03.013>
- [15] 吕亮, 宋玉燕, 李同心, 张英. 艾滋病相关性弥漫大 B 细胞淋巴瘤 4 例临床病理分析[J]. 中国中西医结合皮肤性病杂志, 2022, 21(4): 319-321.
- [16] Sethi Ashish, K. and Bushra, H. (2021) A Patient with Regressed Diffuse Large B-Cell Lymphoma and Aggressive Follicular Lymphoma. *Cureus*, **13**, e15275. <https://doi.org/10.7759/cureus.15275>
- [17] 张仁芳, 沈杨, 卢洪洲, 梁晓华. 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. <https://doi.org/10.13419/j.cnki.aids.2017.08.02>
- [18] 马合木热·艾则孜, 哈力木拉提·阿布都沙拉木. 高效抗逆转录病毒治疗对艾滋病合并淋巴瘤患者远期预后的影响[J]. 热带医学杂志, 2022, 22(8): 1074-1078.
- [19] 冯理智, 陈志敏, 廖宝林, 赵涵, 刘波, 张坚生, 蔡卫平, 何浩岚. 艾滋病相关淋巴瘤患者不良预后发展的危险因素[J]. 中外医学研究, 2021, 19(20): 156-159. <https://doi.org/10.14033/j.cnki.cfmr.2021.20.055>
- [20] 赵涵, 张坚生, 陈志敏, 刘波, 廖宝林, 蔡卫平, 何浩岚. 艾滋病相关非霍奇金淋巴瘤 38 例治疗及预后分析[J]. 肿瘤学杂志, 2020, 26(10): 902-906.
- [21] Plamen, N. (2022) Risk Compensation and HIV Therapy: A Field Experiment in South Africa. *The Journal of Development Studies*, **58**, 1711-1731. <https://doi.org/10.1080/00220388.2022.2075732>
- [22] 周婧, 闵海燕, 周泽平. 艾滋病相关非霍奇金淋巴瘤的治疗研究进展[J]. 肿瘤药学, 2022, 12(5): 560-568.