

生物标志物在艾滋病定义性恶性肿瘤诊断及预后中的作用

白若靖¹ 吕诗韵¹ 王冉¹ 画伟² 吴昊¹ 代丽丽²

¹首都医科大学附属北京佑安医院感染中心 艾滋病研究北京市重点实验室, 北京 100069;²首都医科大学附属北京佑安医院感染中心旅行门诊, 北京 100069

通信作者: 代丽丽, Email: lilydaier@ccmu.edu.cn

【摘要】 AIDS 相关恶性肿瘤与 HIV 感染有密切联系, 尽管抗逆转录病毒治疗可以有效抑制 HIV 在感染者体内的复制, 但 HIV 感染者体内仍然存在慢性炎症和免疫功能紊乱, 增加了 HIV 感染者罹患 AIDS 定义性恶性肿瘤(AIDS-defining malignancies, ADMs) 的风险。本文对 ADMs 具有临床意义的生物标志物进行综述, 包括细胞计数、血液中的核酸、血浆或血清中的蛋白质和遗传多态性等, 希望能够提高 ADMs 的诊断效率和患者的生存预后。

【关键词】 获得性免疫缺陷综合征; 肿瘤; 生物标志物; 诊断; 预后

基金项目: 国家自然科学基金(82272320); 北京市自然科学基金(7222092)

DOI: 10.3760/cma.j.cn331340-20221210-00262

Roles of biomarkers in the diagnosis and prognosis of AIDS-defining malignancies

Bai Ruojing¹, Lyu Shiyun¹, Wang Ran¹, Hua Wei², Wu Hao¹, Dai Lili²

¹Beijing Key Laboratory for HIV/AIDS Research, Center for Infectious Diseases, Beijing Youan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100069, China; ²Travel Clinic, Center for Infectious Diseases, Beijing Youan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100069, China

Corresponding author: Dai Lili, Email: lilydaier@ccmu.edu.cn

【Abstract】 AIDS related malignant tumors are closely related to HIV infection. Although antiretroviral therapy can effectively inhibit HIV replication in infected individuals, chronic inflammation and immune dysfunction still exist in HIV-infected individuals, which may lead to an increase in the risk of AIDS-defining malignancies (ADM). In this article, the biologically significant biomarkers of ADMs are reviewed, including cell counts, nucleic acids in blood, proteins in plasma or serum, and genetic polymorphisms, which can help improve the diagnostic efficiency and survival of ADMs.

【Key words】 Acquired immunodeficiency syndrome; Malignancy; Biomarker; Diagnosis; Prognosis

Fund program: National Natural Science Foundation of China (82272320); Beijing Natural Science Foundation (7222092)

DOI: 10.3760/cma.j.cn331340-20221210-00262

HIV 攻击体内 CD4⁺ T 淋巴细胞, 机体细胞免疫功能存在严重缺陷, 对肿瘤细胞的防御、杀伤能力明显减弱, 导致 HIV 感染者肿瘤发生率高于正常人群^[1-3]。尽管抗逆转录病毒治疗(antiretroviral therapy, ART)可有效抑制 HIV 的复制以及降低感染者的发病率和死亡率, 但 HIV/AIDS 患者体内持续存在慢性炎症及免疫功能紊乱, 这一异常状态增加了罹患肿瘤的风险^[4]。AIDS 相关和非 AIDS 相关的癌症已成为美国

AIDS 患者最常见的潜在死亡原因^[5]。AIDS 相关恶性肿瘤分 AIDS 定义性恶性肿瘤(AIDS-defining malignancies, ADMs) 和 AIDS 非定义性恶性肿瘤(non-AIDS-defining malignancies, NADM), ADMs 包括卡波西肉瘤(Kaposi's sarcoma, KS)、非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin lymphoma, NHL)和侵袭性宫颈癌等; NADMs 则包括肛门肿瘤、胃癌、直肠结肠癌、霍奇金淋巴瘤和肺癌等^[6]。目前, 关于 ADMs 生物标志物的研究工作较

为有限,造成 ADMs 发现较晚、治疗效果较差。本综述将系统讨论生物标志物对 ADMs 的诊断及预后作用,希望有助于改善 HIV 感染者的预后,并降低家庭和社区的医疗与经济负担。

一、ADMs 相关生物标志物的分类

生物标志物多来源于人体组织或体液,因其高灵敏度和特异性、可预测性,广泛应用于慢性病和肿瘤等多种疾病的诊断和分类、监测疾病的发展和严重程度、检验临床治疗效果,在预测个体发病的风险或疾病高危人群的筛查方面同样有效^[7-11]。Ambinder 等^[12]根据生物标志物的生物学来源,将当前罹患癌症的 HIV 感染者具有临床价值的生物标志物分为以下几类:细胞层面的生物标志物(CD4 淋巴细胞计数)、血浆或血清中的各种蛋白质(如细胞因子、受体衍生蛋白、免疫球蛋白)、病毒[HIV、EB 病毒、KS 相关疱疹病毒(Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus, KSHV)] 核酸和多种基因中的种系多态性。具体的生物标志物及其归属类型、适用的 ADMs 如表 1 所示^[13-20]。

二、具有临床价值的 ADMs 相关生物标志物

1.KS 的生物标志物

KS 是最常见的 ADMs, 与人类疱疹病毒 8 (human herpesvirus-8, HHV8)/KSHV 的感染有关^[3],目前关于 AIDS 定义性 KS 的生物标志物研究较多。CD4⁺ T 淋巴细胞计数是最早发现的与 HIV 感染相关的生物标志物,有多项研究针对 CD4⁺ T 淋巴细胞计数与罹患 KS 的风险进行了讨论。一项来自欧洲、澳大利亚、加拿大和撒哈拉以南非洲的 25 项同性恋男性队列研究显示,HIV 感染诊断后 6 个月内 CD4⁺ T 淋巴细胞计数降低与罹患 KS 显著相关,但 HIV 感染的持续时间、年龄或历史最低 CD4 淋巴细胞计数与 KS 无关^[4]。另一项法国的队列研究也表明,CD4⁺ T 淋巴细胞计数是 HIV 感染者罹患 KS 最佳预测指标;同时,与病毒载量受控的患者相

比,当前血浆 HIV RNA>10⁶ 拷贝/mL 时,KS 的风险会增加^[21]。

血清、血浆中淋巴细胞的 KSHV DNA,以及对 KSHV 的体液免疫应答产物,已被确定为 KSHV 感染的标志物^[12]。美国 AIDS 恶性肿瘤协会(AIDS Malignancy Consortium, AMC)的一项临床报告显示,KSHV DNA 能够表明 KSHV 感染,但无法用于确定 KSHV 感染者是否发生病毒相关疾病(如 KS)^[22]。尽管如此,血浆中的 KSHV DNA 在临床诊断与治疗等方面发挥作用。此外,在一项关于 AIDS 定义性 KS 治疗的研究中,预处理血浆 HHV-8 DNA 水平<660 拷贝/mL 与更高的生存率(OR=2.83,95% CI:1.07~7.53)和更好的临床结局(OR=6.38,95% CI:1.68~24.19)相关,HHV-8 或有助于确定哪些患者将从早期开始联合 ART 的治疗中受益^[15]。

NF-κB 信号转导在不同的组织、发育和疾病组织中形态各异,在肿瘤研究中,少见靶向 NF-κB 通路的生物标志物。Ramos 等^[16]通过实时荧光定量 PCR (quantitative polymerase chain reaction, qPCR),获得了靶向 NF-κB 信号的基因表达阵列,最终确定了 IL-1b、细胞周期蛋白 D3 和 CD48 是 NF-κB 通路调节的 KS 特异性生物标志物,且这些生物标志物在 AIDS 相关的伯基特淋巴瘤和成人 T 细胞白血病中未表达,这证实了其在 AIDS 定义性 KS 诊断的特异性。

2.NHL 的生物标志物

NHL 是 HIV 感染者最常见的机会性肿瘤之一。虽然 ART 后 HIV 感染者 NHL 的发病率明显下降,但仍显著高于一般人群,罹患风险约为 HIV 阴性人群的 11.5 倍,且 NHL 风险与编码调节炎症过程或 B 细胞激活相关细胞因子的基因遗传变异有关^[23]。在对 HIV 定义性 NHL 的研究中,细胞因子相关标志物的研究开展较早。HIV 定义性 B 细胞 NHL 患者与无恶性肿瘤的 HIV 感染对照组、相对健康 HIV 感染组、HIV 血清阴性对照组相比,诊断前血清中可溶性细胞表面分

表 1 AIDS 定义性恶性肿瘤相关的生物标志物及归属类型

类型	价值	生物标志物	适用的 AIDS 定义性恶性肿瘤
细胞计数	诊断	CD4 淋巴细胞计数	KS ^[13-14]
血液中的核酸	诊断	HIV 病毒载量	KS ^[14]
	诊断 治疗有效性预测	HHV-8 病毒载量	KS ^[15]
血浆或血清中的蛋白质, 包括细胞因子和相关分子	患病风险预测	IL-1b	KS ^[16]
	患病风险预测	IL-10	NHL ^[17]
	诊断	细胞周期蛋白 D3	KS ^[16]
	诊断	CD48	KS ^[16]
	诊断	sCD30	NHL ^[18]
遗传(种系核酸)多态性	患病风险预测	C-C 趋化因子受体类型 5 Δ32 基因突变	NHL ^[19]
	患病风险预测	C-C 趋化因子受体类型 2 变异型 64I	侵袭性宫颈癌 ^[20]

注: sCD30:可溶性细胞表面分化抗原 30;HHV8:人类疱疹病毒 8;KS:卡波西肉瘤;NHL:非霍奇金淋巴瘤

化抗原 30(soluble cluster of differentiation 30, sCD30)的水平更高^[18]。另一项研究同样发现,sCD30 的诊断前血清浓度与 AIDS 患者罹患 NHL 的风险增加有关^[24]。对 234 例感染 HIV 的癌症患者与 234 名健康对照者的研究发现,预诊断 sCD30 浓度与 NHL 风险之间存在强烈的剂量反应关系。另有研究表明,普通人群中 sCD30 水平的升高,同样意味着 NHL 相对风险显著增加^[19]。随着 sCD30 水平的升高,淋巴瘤的相对风险显著增加,且样条分析显示,血浆 sCD30 浓度的增加与罹患淋巴瘤的关系是单调增加。

ADMs 相关遗传多态性作为生物标志物的研究源自于 HIV 抵抗力的基因多态性。C-C 趋化因子受体类型 5- Δ 32 基因突变 (C-C chemokine receptor type 5 delta 32 mutation, CCR5 Δ 32)是 CCR5 基因中一个 32 个核苷酸片段的缺失,这会阻断 HIV 用于入侵细胞所需的 CCR5 辅助受体的表达。研究表明,与其他人相比,CCR5- Δ 32 杂合子 HIV 感染者罹患 NHL 的风险会降低至 1/3^[17]。以 CCR5 配体活化调节的正常 T 细胞表达和分泌的化学因子 (regulated upon activation, normal T cell expressed and secreted,RANTES)辅助刺激正常佛波醇 12-肉豆蔻酸酯 13-乙酸盐处理的 B 细胞,会诱导增殖反应。CCR5 基因可能通过降低 B 细胞对 RANTES 促有丝分裂活性的反应机制,进而影响 HIV 感染者罹患 NHL 的风险^[17]。此外,与 IL-10 表达增加相关的 IL-10 多态性也与 AIDS 定义性 NHL 相关^[20]。在一项对 IL-10 基因启动子区单核苷酸多态性的独立遗传分析中(1 157 名多中心 AIDS 队列研究受试者)发现,患有 B 细胞 NHL 受试者中具有高表达 IL-10 基因型(-592 C/C)的比例显著高于对照组($P = 0.006$)。

3. 侵袭性宫颈癌的生物学标志物

相比于 AIDS 定义性 KS 和 NHL,对 AIDS 定义性侵袭性宫颈癌相关生物学标志物的研究相对较少。南非人群中进行的一项调查表明,C-C 趋化因子受体类型 2 变异型 64I(C-C chemokine receptor type 2 variant 64I,CCR2-V64I)多态性与罹患侵袭性宫颈癌风险增加有关^[25]。将鳞状上皮内瘤样性患者与对照组进行哈代-温伯格(Hardy-Weinberg)平衡定律分析,发现 CCR2-64I 变异与宫颈癌显著相关($P = 0.001$)。这项研究的受试者包括了 HIV 感染者,但只占其中的一小部分,其组间差异是否反映了两种不同人群(HIV 感染与未感染的非洲人群)共同罹患侵袭性宫颈癌风险仍有待确定。

三、总结

ADMs 患者的生存预后较差,因此 ADMs 高危人群或 ADMs 患者与其他 HIV 感染者的生物学差异识别是 ADMs 研究中的重要方向。选择具有敏感性、特异性的 ADMs 生物标志物,可尽早对 ADMs 高危人群进行临床干预及有效预防^[12],

也是实现对 ADMs 患者精准医疗的前提^[26]。目前已有细胞计数、血液中的核酸、血浆或血清中细胞因子、遗传多态性等多种对 ADMs 具有临床价值的生物标志物。然而,ADMs 相关的生物标志物数量有限,特别是针对 AIDS 定义的 NHL 和侵袭性宫颈癌数量更少,且部分生物标志物的检测难度大,对其应用于 ADMs 的诊断、治疗、预后带来了一定的挑战。今后有待开展更多的医学研究,识别可靠、有效的,对 ADMs 具有临床价值的生物标志物。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Dubrow R, Silverberg MJ, Park LS, et al. HIV infection, aging, and immune function: implications for cancer risk and prevention[J]. *Curr Opin Oncol*, 2012, 24(5): 506-516. DOI: 10.1097/CCO.0b013e328355e131.
- [2] Shiels MS, Cole SR, Kirk GD, et al. A meta-analysis of the incidence of non-AIDS cancers in HIV-infected individuals[J]. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2009, 52(5): 611-622. DOI: 10.1097/QAI.0b013e3181b327ca.
- [3] Shiels MS, Engels EA. Evolving epidemiology of HIV-associated malignancies[J]. *Curr Opin HIV AIDS*, 2017, 12(1): 6-11. DOI: 10.1097/COH.0000000000000327.
- [4] Yarchoan R, Uldrick TS. HIV-associated cancers and related diseases[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(11):1029-1041. DOI: 10.1056/NEJMra1615896.
- [5] Blattner WA, Nowak RG. Epidemiology of AIDS-defining malignancies[M]//Yarchoan R. *Cancers in people with HIV and AIDS: progress and challenges*. New York, NY: Springer New York. 2014: 17-30.
- [6] Gobert A, Mounier N, Lavole A, et al. HIV-related malignancies: state of art[J]. *Bull Cancer*, 2014, 101(11): 1020-1029. DOI: 10.1684/bdc.2014.2032.
- [7] Strimbu K, Tavel JA. What are biomarkers? [J]. *Curr Opin HIV AIDS*, 2010, 5(6): 463-466. DOI: 10.1097/COH.0b013e32833ed177.
- [8] Baines KJ, Pavord ID, Gibson PG. The role of biomarkers in the management of airways disease[J]. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2014, 18(11): 1264-1268. DOI: 10.5588/ijtld.14.0226.
- [9] Ehrlich JR, Kaluzny M, Baumann S, et al. Biomarkers of structural remodelling and endothelial dysfunction for prediction of cardiovascular events or death in patients with atrial fibrillation[J]. *Clin Res Cardiol*, 2011, 100(11): 1029-1036. DOI: 10.1007/s00392-011-0337-9.
- [10] Galazis N, Iacovou C, Haoula Z, et al. Metabolomic biomarkers of impaired glucose tolerance and type 2 diabetes mellitus with a potential for risk stratification in women with polycystic ovary syndrome[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2012, 160(2): 121-130. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2011.11.005.
- [11] Justice AC, Erlandson KM, Hunt PW, et al. Can biomarkers

- advance HIV research and care in the antiretroviral therapy era? [J]. *J Infect Dis*, 2018, 217(4): 521-528. DOI: 10.1093/infdis/jix586.
- [12] Ambinder RF, Bhatia K, Martinez-Maza O, et al. Cancer biomarkers in HIV patients[J]. *Curr Opin HIV AIDS*, 2010, (6): 531-537. DOI: 10.1097/COH.0b013e32833f327e.
- [13] Markazi A, Meng W, Bracci PM, et al. The role of bacteria in KSHV infection and KSHV-induced cancers[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(17): 4269. DOI: 10.3390/cancers13174269.
- [14] Lodi S, Guiguet M, Costagliola D, et al. Kaposi sarcoma incidence and survival among HIV-infected homosexual men after HIV seroconversion[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2010, 102(11): 784-792. DOI: 10.1093/jnci/djq134.
- [15] Borok M, Fiorillo S, Gudza I, et al. Evaluation of plasma human herpesvirus 8 DNA as a marker of clinical outcomes during antiretroviral therapy for AIDS-related Kaposi sarcoma in Zimbabwe[J]. *Clin Infect Dis*, 2010, 51(3): 342-349. DOI: 10.1086/654800.
- [16] Ramos JC, Sin SH, Staudt MR, et al. Nuclear factor kappa B pathway associated biomarkers in AIDS defining malignancies[J]. *Int J Cancer*, 2012, 130(11): 2728-2733. DOI: 10.1002/ijc.26302.
- [17] Dean M, Jacobson LP, McFarlane G, et al. Reduced risk of AIDS lymphoma in individuals heterozygous for the CCR5-delta32 mutation[J]. *Cancer Res*, 1999, 59(15): 3561-3564.
- [18] Breen EC, Fatahi S, Epeldegui M, et al. Elevated serum soluble CD30 precedes the development of AIDS-associated non-Hodgkin's B cell lymphoma[J]. *Tumour Biol*, 2006, 27(4): 187-194. DOI: 10.1159/000093022.
- [19] Vermeulen R, Hosnijeh FS, Portengen L, et al. Circulating soluble CD30 and future risk of lymphoma; evidence from two prospective studies in the general population[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2011, 20 (9): 1925-1927. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-11-0396.
- [20] Breen EC, Boscardin WJ, Detels R, et al. Non-Hodgkin's B cell lymphoma in persons with acquired immunodeficiency syndrome is associated with increased serum levels of IL10, or the IL10 promoter -592 C/C genotype[J]. *Clin Immunol*, 2003, 109(2): 119-129. DOI: 10.1016/s1521-6616(03)00214-6.
- [21] Guiguet M, Boué F, Cadranet J, et al. Effect of immunodeficiency, HIV viral load, and antiretroviral therapy on the risk of individual malignancies (FHDH-ANRS CO4): A prospective cohort study[J]. *Lancet Oncol*, 2009, 10(12): 1152-1159. DOI: 10.1016/s1470-2045(09)70282-7.
- [22] Lin L, Lee JY, Kaplan LD, et al. Effects of chemotherapy in AIDS-associated non-Hodgkin's lymphoma on Kaposi's sarcoma herpesvirus DNA in blood[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(15): 2496-2502. DOI: 10.1200/JCO.2008.20.1707.
- [23] Wang Z, Zhang R, Gong Z, et al. Real-world outcomes of AIDS-related Burkitt lymphoma: A retrospective study of 78 cases over a 10-year period[J]. *Int J Hematol*, 2021, 113(6): 903-909. DOI: 10.1007/s12185-021-03101-1.
- [24] Purdue MP, Lan Q, Martinez-Maza O, et al. A prospective study of serum soluble CD30 concentration and risk of non-Hodgkin lymphoma[J]. *Blood*, 2009, 114(13): 2730-2732. DOI: 10.1182/blood-2009-04-217521.
- [25] Chatterjee K, Dandara C, Hoffman M, et al. CCR2-V64I polymorphism is associated with increased risk of cervical cancer but not with HPV infection or pre-cancerous lesions in African women [J]. *BMC Cancer*, 2010, 10(1): 278. DOI: 10.1186/1471-2407-10-278.
- [26] Galati D, Zanotta S. The role of cancer biomarkers in HIV infected hosts [J]. *Curr Med Chem*, 2016, 23 (22): 2333-2349. DOI: 10.2174/0929867323666160530145102.

(收稿日期:2022-12-10)