

云南省 AIDS 相关淋巴瘤患者死亡因素分析

闵海燕, 钱川, 周奇文, 汪习成, 董兴齐, 李侠

[摘要] **目的** 探讨 AIDS 相关淋巴瘤患者的死亡因素, 为降低病死率探索有效措施。**方法** 收集云南省传染病医院 2010 年 10 月—2019 年 4 月收治的 34 例 AIDS 相关淋巴瘤死亡患者的临床资料, 并分析死亡原因。**结果** 临床资料显示 34 例死亡病例表现为: 高 LDH 水平, 合并 EBV 感染率高, 骨髓侵犯易见, 常伴有分子生物学指标异常。导致其死亡的原因依次为: 难治 (70.6%)、感染 (17.7%)、自杀 (5.9%)、复发 (2.9%)、第二肿瘤 (2.9%)。**结论** 难治/复发是 AIDS 相关淋巴瘤患者的主要死亡原因, 减少该类患者死亡除采取更为积极有效的治疗方法外, 应建立以患者为中心的包括心理社会肿瘤学工作者在内的多学科团队, 为患者制定最佳的个体化诊疗方案, 才能切实降低病死率, 提高生存质量。

[关键词] 艾滋病; 恶性淋巴瘤; 死亡原因分析

[中国图书资料分类号] R512.91

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-8134(2020)06-0517-04

DOI: 10.3969/j.issn.1007-8134.2020.06.006

Analysis of death causes of AIDS-related lymphoma in Yunnan Province

MIN Hai-yan, QIAN Chuan, ZHOU Qi-wen, WANG Xi-cheng, DONG Xing-qi, LI Xia*

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

*Corresponding author, E-mail: 1372241652@qq.com

[Abstract] **Objective** To investigate the death causes in patients with AIDS-related lymphoma and explore effective measures to reduce mortality. **Methods** Clinical data of 34 dead patients with AIDS-related lymphoma from October 2010 to April 2018 in Yunnan Provincial Infectious Diseases Hospital were collected. The causes of death were analyzed. **Results** The clinical manifestations of 34 dead patients included high LDH level, high infection rate with EB virus, common bone marrow invasion and abnormal molecular biology. The causes of death in AIDS-related lymphoma patients were: refractory (70.6%), infection (17.7%), suicide (5.9%), recurrence (2.9%) and second tumor (2.9%) by turns. **Conclusions** Refractory condition/recurrence is the main cause of death in patients with AIDS-related lymphoma. In addition to adopting more active and effective treatment methods, a patient-centered multidisciplinary team including psychosocial oncologists should be established to formulate the optimal individualized diagnosis and treatment plan for patients, so as to effectively reduce the mortality of AIDS-related lymphoma and improve the quality of life ultimately.

[Key words] AIDS; malignant lymphoma; death cause analysis

随着 AIDS 抗病毒治疗技术的发展, AIDS 已经成为可以治疗的慢性传染病, 患者有望获得正常人均期望寿命。据联合国艾滋病规划署统计, 2010 年起, 全球年新增 HIV 感染者例数及 AIDS 患者死亡例数逐年下降, 全球防治 AIDS 的行动已经取得了一定成功^[1]。但 AIDS 合并机会性感染和肿瘤性疾病, 仍是严重威胁我国 AIDS 患者生命健康的重要住院和死亡原因^[2]。AIDS 相关淋巴瘤 (AIDS-related lymphoma, ARL) 是 AIDS 患者最常见的恶性肿瘤之一^[3]。由于 AIDS 患者免疫缺陷背景导致淋巴瘤疾病进展和临床治疗受到一定程度的影响, 相比非 AIDS 淋巴瘤患者预后不良^[4]。目前国内关于 ARL 患者的死亡原因分析报道甚少, 为此本研究回顾 2010 年 10 月—2019 年 4 月在云南省传染病医院确诊并随访结局为死亡的 34 例

ARL 患者的临床病例资料, 分析其主要死亡原因, 现报告如下。

1 对象与方法

1.1 对象 将 2010 年 10 月—2019 年 4 月在云南省传染病医院感染科诊疗的 ARL 死亡患者 34 例纳入研究。纳入标准: ①所有 ARL 患者均参照 2008 WHO 血液淋巴瘤诊断标准^[5]并经病理活组织检查确诊; ②按《中国艾滋病诊疗指南 (2018 版)》^[6]并经免疫印迹法确证 HIV 抗体阳性; ③临床资料完整。34 例患者中, 男 27 例, 女 7 例。中位年龄 46 (11~73) 岁, 平均年龄 43.9 岁, 其中 < 40 岁者 12 例, 40~59 岁者 19 例, ≥ 60 岁者 3 例。

1.2 纳入资料 包括患者的人口学基本资料, 确诊 ARL 时的实验室检查结果: CD4⁺ T 细胞计数、LDH、EBV DNA 检测结果、淋巴瘤的组织病理分型、危险度分组等。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 20.0 统计软件进行分析, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 或中位数表示; 计数资料以百分率 (%) 表示。

[基金项目] 国家“十三五”科技重大专项 (2018ZX10302104-002-002)

[作者单位] 650301 昆明, 云南省传染病医院感染科 (闵海燕、钱川、周奇文、汪习成、董兴齐、李侠)

[通信作者] 李侠, E-mail: 1372241652@qq.com

2 结 果

2.1 ARL 病理分型 34例 ARL 患者中非霍奇金淋巴瘤患者占 94.1% (32/34)，霍奇金淋巴瘤患者占 5.9% (2/34)。非霍奇金淋巴瘤患者中以 B 细胞淋巴瘤最为常见，详见表 1。

表 1 ARL 死亡患者病理亚型分布情况

病理亚型	病例数	构成比 (%)
非霍奇金淋巴瘤	32	94.1
B 细胞淋巴瘤	28	82.4
弥漫大 B 细胞淋巴瘤	23	67.6
黏膜相关淋巴组织结外边缘区淋巴瘤	1	2.9
伯基特淋巴瘤	2	5.9
浆母细胞淋巴瘤	2	5.9
成熟 T/NK 细胞淋巴瘤	4	11.8
外周 T 细胞淋巴瘤	2	5.9
结外 NK/T 细胞淋巴瘤 (鼻型)	2	5.9
霍奇金淋巴瘤	2	5.9
经典型霍奇金淋巴瘤 (混合细胞)	2	5.9
总计	34	100

2.2 实验室检查 本研究 34 例患者的 CD4⁺ T 细胞计数范围为 26 ~ 356 个/μl，平均 177 个/μl，中位数 153 个/μl，< 50 个/μl 者 1 例 (2.9%)，50 ~ 199 个/μl 者 20 例 (58.9%)，≥ 200 个/μl 者 13 例 (38.2%)，免疫功能严重抑制的患者更为多见；LDH 水平为 171 ~ 4014 U/L，平均 888 U/L，中位数 488 U/L，超过正常值上限 32 例 (94.1%)，正常值范围内 2 例 (5.9%)。

21 例患者检测了外周血 EBV DNA，其中 20 例结果阳性。患者的外周血 EBV DNA 载量为 $6.06 \times 10^2 \sim 8.42 \times 10^5$ copies/ml。6 例患者经骨髓细胞学、流式细胞术、骨髓活检确定骨髓侵犯。

23 例弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者中有 9 例进一步检测免疫组化标记 Bcl-2、C-MYC 表达水平和原位荧光杂交 Bcl-2、Bcl-6、MYC 基因重排，发现 4 例双表达、6 例 MYC 基因重排 (2 例双表达同时伴有 MYC 基因重排)、1 例双打击 (同时伴有双表达)，仅有 1 例未发现相关异常。21 例进行细胞培养法 G 显带骨髓染色体核型分析，3 例存在染色体结构和数量异常，其中 1 例染色体异常提示：49, XY, +6, t(8; 14)(q24; q32), +11, +20[4]/46, XY[7]；存在增加 6 号，11 号，20 号染色体，8 号与 14 号染色体易位，核型分析图像见图 1。

2.3 风险分组 对 23 例弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者根据国际预后指数和年龄调整的国际预后指数进行风险分组：低危组 0 例，低中危组 2 例 (8.7%)，高中危组 5 例 (21.7%)，高危组 16 例 (69.6%)。

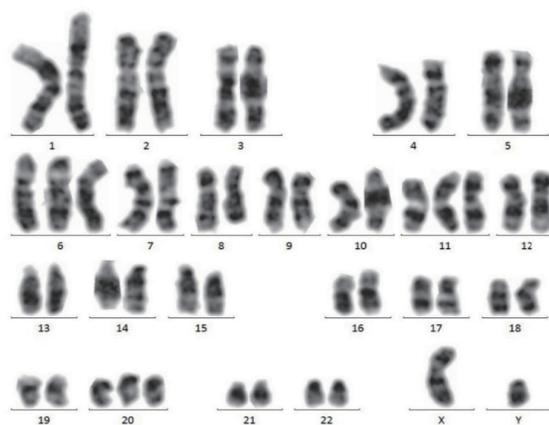


图 1 1 例染色体核型分析图像

Figure 1 Karyotype analysis images of one case

这 23 例患者确诊 ARL 时临床症状明显，体能状况差，已发展至 III、IV 期，侵犯部位广，肿瘤负荷重。

2.4 抗反转录病毒治疗情况 34 例患者诊断恶性淋巴瘤前已确诊 AIDS 有 7 例，其中已经接受抗反转录病毒治疗的 4 例。27 例患者在诊断恶性淋巴瘤同时发现 HIV 抗体阳性，在抗肿瘤治疗同时启动抗病毒治疗，方案为替诺福韦 + 拉米夫定 + 依非韦伦 / 拉替拉维钾片，药物方案选择兼顾了患者治疗的安全性、有效性、耐受性和与淋巴瘤化疗药物之间的相互作用，符合《中国艾滋病诊疗指南 (2018 版)》^[6] 建议。

2.5 抗肿瘤治疗情况 霍奇金淋巴瘤采用“阿霉素 + 博来霉素 + 长春花碱 + 氮烯咪胺”方案，弥漫大 B 细胞淋巴瘤、其他 B 细胞淋巴瘤类型评估患者情况采用“利妥昔单抗联合环磷酰胺 + 阿霉素 + 长春新碱 + 强的松”“利妥昔单抗联合剂量调整的依托泊苷 + 强的松 + 长春新碱 + 环磷酰胺 + 阿霉素”方案，伯基特淋巴瘤采用“高强度的环磷酰胺 + 阿霉素 + 长春新碱 + 地塞米松与大剂量甲氨蝶呤和阿糖胞苷交替应用”方案，NK/T 细胞淋巴瘤采用“培门冬酶 + 吉西他滨 + 米托蒽醌 + 地塞米松”方案。1 例初治高危、双表达伴 MYC 基因重排的弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者经化疗达到完全缓解后序贯自体造血干细胞移植治疗。

2.6 并发症 6 例患者治疗过程中合并细菌性败血症，细菌鉴定 4 例大肠埃希氏菌、1 例肺炎克雷伯杆菌、1 例金黄色葡萄球菌；3 例患者大包块 (直径 ≥ 7.5 cm) 发生瘤体坏死并感染，其中 1 例同时合并金黄色葡萄球菌败血症；1 例初诊时合并肺结核、结核性胸膜炎，1 例并发耶氏肺孢子菌肺炎。感染率 29.4% (10/34)。此外，尚有 4 例

初诊时即合并肠道侵犯的患者并发消化道出血，2例并发肠梗阻。

2.7 生存时间 本研究34例患者从确诊恶性淋巴瘤到死亡的时间为1~28月，平均7.7月。其中1例进行自体造血干细胞移植治疗的双表达伴MYC基因重排的弥漫大B细胞淋巴瘤患者生存时间为15个月。

2.8 死亡原因分析 依据患者临床表现、实验室检查结果、影像学检查、组织学检查结果和AIDS病程等综合判断，本研究患者的死亡原因依次为：难治、感染、自杀、复发、第二肿瘤，见表2。难治性淋巴瘤是指常规标准化疗方案2周期肿瘤缩小不足50%或疾病进展。复发性淋巴瘤是指初次化疗获得完全缓解后复发的淋巴瘤^[5]。25例患者（25/34，73.5%）死亡原因为难治/复发，其中3例出现中枢神经系统占位，死于中枢性呼吸衰竭。6例死于感染，其中1例为肺结核、结核性胸膜炎，5例为化疗后骨髓抑制、粒细胞缺乏伴细菌性败血症、感染性休克。2例自杀患者经治疗后进行疗效评价，1例达到部分缓解、1例经18F-氟脱氧葡萄糖正电子发射断层成像证实已达完全缓解。1例初诊时合并慢性乙型肝炎患者在放化疗达完全缓解后随访14个月出现肝脏占位，经肝脏穿刺活检证实为肝细胞肝癌，3个月后死亡。

表2 ARL患者死亡原因

Table 2 Root causes of death in patients with ARL

根本原因	病例数	构成比(%)
淋巴瘤进展(难治)	24	70.6
复发	1	2.9
感染	6	17.6
自杀	2	5.9
第二肿瘤	1	2.9

3 讨论

中国国家癌症中心数据显示，淋巴瘤的病死率位列中国所有恶性肿瘤中的第10位^[7]。近年来，随着化疗、放疗以及综合治疗手段的发展，规范化治疗可让大多数恶性淋巴瘤患者得到较好的预后^[8]。同样，对于ARL患者，免疫缺陷背景、占比最多的弥漫大B细胞淋巴瘤具有高度异质性等因素均对治疗结局产生影响，规范开展淋巴瘤的综合治疗结合抗HIV治疗，亦有望获得和非ARL患者同样的临床疗效，得到长期生存。

本研究的34例死亡ARL患者中男性多于女性，年龄跨度大，但以40~59岁人群为主。非霍奇金淋巴瘤患者居多，高LDH水平，高EBV感染率，骨髓侵犯易见，常伴有分子生物学指标异常。其中合并EBV感染通常提示ARL预后不

良^[9]，临床上尚须探索治疗EBV感染的有效方案，以期改善患者预后。

难治/复发性淋巴瘤是导致本研究患者死亡的第一位原因，且分子生物学指标异常检出率高。Bhatt等^[10]对2284例进行过自体干细胞移植的淋巴瘤及多发性骨髓瘤患者进行回顾性研究发现，在所有导致死亡的原因中，淋巴瘤/骨髓瘤疾病进展占73.4%。对于难治/复发ARL患者，初诊时应全面评估病情，甄别影响预后的危险因素，治疗过程中按时评估疗效，及时调整治疗策略。初诊时高危组、高中危组的患者有条件的应制定包含自体造血干细胞移植在内的强化疗方案，改善预后^[11]。Alvarnas等^[12]关于ARL的前瞻性队列研究中对难治/复发患者行自体造血干细胞移植，1年与2年的总生存率分别为87.3%和82.0%，1年内移植相关病死率为5.2%，与非HIV感染患者比较无显著差异，显示出良好的治疗前景。而对于伴有分子生物学指标异常的患者甚至需要进行异基因造血干细胞移植才能获得缓解。未来随着对疾病机制的进一步研究，bortezomib、lenalidomide、CC122、MYC抑制剂、Bcl-2抑制剂及Bcl-6抑制剂等新药的应用，嵌合抗原受体T细胞免疫疗法的应用等，为改善此类患者的不良预后提供了新思路和新方向^[13-14]。

感染是本研究患者的第二位死因，化疗后骨髓抑制，发生粒细胞缺乏，继发细菌性败血症，病原微生物以革兰阴性菌居多。恶性血液病化疗后粒细胞缺乏期间医院感染发生率高，以革兰阴性菌为主^[15]，与非HIV感染人群相比，本研究患者感染率并没有明显增高。及时识别感染的发生，尽早开始合理应用抗菌药物治疗可减少相关死亡的发生^[16]。

此外，肿瘤性疾病患者常常伴焦虑、抑郁，AIDS患者亦然。对于ARL患者来说，往往承受疾病和社会歧视的双重压力，心理社会因素在疾病的发生及治疗中的作用应受到更多重视^[17]。本研究中2例治疗有效的患者自杀身亡。对于ARL患者来说，2种疾病的预后均不乐观，来自周围亲友及经济上的压力产生的心理问题如果没有及时得到干预、解决，往往采取极端方式。故该类人群在诊疗的过程中，配合心理治疗是非常必要的。但心理社会肿瘤学在我国起步较晚，有关的研究报道不多，医务人员和患者对此了解甚少，临床医生在初诊时对患者进行心理痛苦筛查和心理支持需求评估，为存在中重度心理痛苦和/或强烈心理支持需求的高危患者提供转诊，接受由精神科医生和心理治疗师专业的精神治疗

或心理干预^[18],使更多的患者得到帮助,达到更好的康复^[19]。

非霍奇金淋巴瘤患者随着生存期的延长,第二原发肿瘤和心血管病的风险可能有所增加^[20]。本研究患者中有1例获得淋巴瘤完全缓解后出现第二肿瘤,除与患者合并慢性乙型肝炎有关外,恶性淋巴瘤的化疗、放疗手段可能也是导致第二肿瘤发生的诱因。如何监测并采取有效措施防止第二肿瘤的发生须要进一步的探索。

综上所述,ARL患者中难治/复发是死亡的主要原因,感染、自杀、第二肿瘤是常见死亡原因。降低ARL的死亡风险除采取更为积极有效的治疗方法外,应建立以患者为中心的包括心理社会肿瘤学工作者在内的多学科团队,综合各学科诊疗建议,为患者制定最佳的个体化诊疗方案,才能切实降低该人群的死亡风险,提高生存质量。

【参考文献】

- [1] UNAIDS. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. UNAIDS DATA[R/OL]. [2017-10-02]. <http://www.unaids.org/en/resources/documents/2017/2017>.
- [2] 唐琪, 卢洪洲. 艾滋病流行现状及防治策略探讨 [J]. 复旦学报(医学版), 2017, 44(6):744-751.
- [3] Long JL, Engels EA, Moore RD, *et al*. Incidence and outcomes of malignancy in the HARRT era in an urban cohort of HIV-infected individuals [J]. AIDS, 2008, 22(4):489-496.
- [4] Little RF, Gutierrez M, Jaffe ES, *et al*. HIV-associated non-Hodgkin lymphoma: incidence, presentation, and prognosis [J]. JAMA, 2001, 285(14):1880-1885.
- [5] Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, *et al*. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues [M]. Lyon: IARC, 2008.
- [6] 中华医学会感染病学分会艾滋病丙型肝炎学组, 中国疾病预防控制中心. 中国艾滋病诊疗指南(2018版) [J]. 传染病信息, 2018, 31(6):481-504.
- [7] 陈万青, 李贺, 孙可欣, 等. 2014年中国恶性肿瘤发病和死亡分析 [J]. 中华肿瘤杂志, 2018, 40(1):5-13.
- [8] 石远凯, 孙燕, 刘彤华. 中国恶性淋巴瘤诊疗规范(2015年版) [J]. 中华肿瘤杂志, 2015, 37(2):148-158.
- [9] 谷晓宇, 谢彦晖. Epstein-Barr病毒相关淋巴瘤的研究进展[J]. 微生物与感染, 2018, 13(1):2-7.
- [10] Bhatt VR, Loberiza FR, Jing H, *et al*. Mortality patterns among recipients of autologous hematopoietic stem cell transplantation for lymphoma and myeloma in the past three decades [J]. Clin Lymph Myelo Leuk, 2015, 15(7):409-415.
- [11] 王希, 夏冰, 张翼鹭. 自体造血干细胞移植治疗弥漫大B细胞淋巴瘤进展 [J]. 中国实验血液学杂志, 2018, 26(6):1841-1846.
- [12] Alvarnas JC, Le Rademacher J, Wang Y, *et al*. Autologous hematopoietic cell transplantation for HIV-related lymphoma: results of the BMT CTN 0803 /AMC 071 trial [J]. Blood, 2016, 128(8):1050-1058.
- [13] 张娜, 高广勋. 复发/难治弥漫性大B细胞淋巴瘤治疗进展 [J]. 临床荟萃, 2017, 32(12):1027-1036.
- [14] 吕慧娟, 董玲, 张会来, 等. Double-hit淋巴瘤诊治新进展 [J]. 中国肿瘤临床, 2016, 43(14):594-597.
- [15] 敬雪明, 李铃, 敬雨佳, 等. 恶性血液病化学药物治疗后粒细胞缺乏症并发医院感染的相关性研究 [J]. 重庆医学, 2016, 45(7):957-961.
- [16] 中华医学会血液学分会, 中国医师协会血液科医师分会. 中国中性粒细胞缺乏伴发热患者抗菌药物临床应用指南(2016版) [J]. 中华血液学杂志, 2016, 37(5):353-359.
- [17] 陈庆玲. EMDR用于艾滋病患者心理康复研究 [J]. 西华大学学报(哲学社会科学版), 2012, 31(6):12-17.
- [18] 唐丽丽. 《中国肿瘤心理治疗指南》解读 [J]. 医学与哲学, 2016, 37(11B):21-23.
- [19] 于正洪. 心理因素与癌症的发生、发展及其转归 [J]. 中国临床康复, 2006, 10(30):137-139.

(2019-09-10 收稿 2020-07-14 修回)

(本文编辑 赵雅琳)