

- Quantitative monitoring of circulating tumor DNA in patients with advanced pancreatic cancer undergoing chemotherapy[J]. *Cancer Sci*, 2020, 111(1): 266-278.
- [36] KIM M K, WOO S M, PARK B, et al. Prognostic implications of multiplex detection of KRAS mutations in cell-free DNA from patients with pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *Clin Chem*, 2018, 64(4): 726-734.
- [37] WOO S M, KIM M K, JOO J, et al. Induction chemotherapy with gemcitabine and cisplatin followed by simultaneous integrated boost-intensity modulated radiotherapy with concurrent gemcitabine for locally advanced unresectable pancreatic cancer: results from a feasibility study[J]. *Cancer Res Treat*, 2017, 49(4): 1022-1032.
- [38] WATANABE F, SUZUKI K, TAMAKI S, et al. Longitudinal monitoring of KRAS-mutated circulating tumor DNA enables the prediction of prognosis and therapeutic responses in patients with pancreatic cancer[J]. *PLoS One*, 2019, 14(12): e227366.
- [39] LEICK K M, KAZARIAN A G, RAJPUT M, et al. Peritoneal cell-free tumor dna as biomarker for peritoneal surface malignancies[J]. *Ann Surg Oncol*, 2020, 27(13): 5065-5071.
- [40] VAN'T E I, ROVERS K P, CONSTANTINIDES A, et al. Detection of tumor-derived cell-free DNA from colorectal cancer peritoneal metastases in plasma and peritoneal fluid[J]. *J Pathol Clin Res*, 2021, 7(3): 203-208.
- [41] CRISAFULLI G, MUSSOLIN B, CASSINGENA A, et al. Whole exome sequencing analysis of urine trans-renal tumour DNA in metastatic colorectal cancer patients[J]. *ESMO Open*, 2019, 4(6): e000572.
- [42] YAP S A, MUNSTER-WANDOWSKI A, NONNENMA CHER A, et al. Analysis of cancer-related mutations in extracellular vesicles RNA by Droplet Digital PCR[J]. *Biotechniques*, 2020, 69(2): 99-107.
- [43] ALLENSON K, CASTILLO J, SAN L F, et al. High prevalence of mutant KRAS in circulating exosome-derived DNA from early-stage pancreatic cancer patients[J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(4): 741-747.

(收稿日期: 2022-03-20 修回日期: 2022-12-06)

• 综 述 • DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2023.03.032

HIV 感染/AIDS 患者血小板减少和贫血发病机制及临床研究进展*

薛成军¹, 罗效梅², 杨 坤², 李小凤²综述, 王 静^{2△}审校

1. 重庆市两江新区第二人民医院检验科, 重庆 401123; 2. 重庆市公共卫生
医疗救治中心医学检验科, 重庆 400036

关键词: 艾滋病; 血小板减少; 贫血; 中性粒细胞减少

中图分类号: R512.91

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2023)03-0415-04

艾滋病(AIDS)是由人类免疫缺陷病毒(HIV)引起的一类免疫缺陷病。HIV 属于病毒科慢病毒属中的人类慢病毒组, 是一种引起人体多系统疾病的反转录病毒, 主要通过攻击人体免疫系统最重要的 CD4⁺ 辅助性 T 淋巴细胞, 破坏人体免疫系统来发挥其致病作用。2019 年, 世界卫生组织统计报告显示, 全世界约有 3 800 万 HIV 感染者或 AIDS 患者(简称 HIV 感染/AIDS)。国内 HIV 感染/AIDS 患者的数量也呈逐年上升的趋势, 截至 2018 年 7 月 31 日, 全国报告现存活 HIV 感染/AIDS 患者 831 225 例, 死亡 255 995 例^[1]。AIDS 已成为全球最严峻的公共卫生挑战, 并且 HIV 的高致病性和 HIV 感染/AIDS 患者多种并发症所导致的高病死率也给临床诊疗带来了极大的挑战。

血液学的改变是 HIV 感染/AIDS 患者最常见并发症。目前已有研究证实, HIV 可以通过主要受体 CD4 和辅助受体(CCR5、CXCR4)直接进入辅助性 T

淋巴细胞、单核巨噬细胞和树突状细胞, 导致其被感染并最终引发细胞的破坏。同时, 骨髓作为人体的造血器官, 也是 HIV 感染和药物作用的靶器官, 并且 HIV 感染/AIDS 患者体内释放的炎症因子也会对骨髓造血功能产生直接的影响。因此, HIV 感染/AIDS 患者常常会出现血小板减少、贫血和中性粒细胞减少等血液系统并发症, 并且成为患者死亡的风险之一。本文就 HIV 感染/AIDS 患者的血小板减少、贫血和中性粒细胞减少的发病机制及相关临床研究进行综述。

1 HIV 对骨髓系统的影响

骨髓是人体的造血组织, 位于身体的许多骨骼内。造血组织主要由基质细胞和造血干细胞组成。基质细胞又包括成纤维细胞、内皮细胞、脂肪细胞、巨噬细胞、成骨细胞、破骨细胞、网状细胞和间充质干细胞等。基质细胞及其分泌的多种细胞因子[干细胞因子、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子、白细胞介素(IL)-

* 基金项目: 重庆市 2020 年科卫联合医学科研项目(2020FYXX161); 重庆市卫生健康委员会医学科研项目(2022WSJK037)。

△ 通信作者, E-mail: wj13883977403@163.com。

3、IL-4、IL-6、IL-7 等]与细胞外基质共同构成了造血细胞赖以分化发育的造血诱导微环境。造血干细胞包括髓系造血干细胞和淋巴系造血干细胞,相应的干细胞可以分化为有定向增殖能力的祖细胞,包括红系祖细胞、粒-单核祖细胞和巨核-红系祖细胞,以及 T 淋巴系祖细胞和 B 淋巴系祖细胞。除了 T 淋巴系祖细胞在胸腺分化成熟外,其他造血祖细胞均在骨髓内发育成熟。这些细胞中只有巨核细胞分化成熟后仍保留在骨髓中,通过其细胞膜的破裂产生血小板释放到外周血中。

由于造血祖细胞 CD34 细胞亚群可以同时表达 CD4 受体和 HIV 的协同受体 CXCR4 和 CCR5,也就成为 HIV 感染的潜在靶点^[2-3]。然而,无论在体内或体外实验中,HIV 无法直接感染携带这些受体的处于静态的祖细胞亚群,可能存在间接感染途径。有研究显示,HIV 可以通过感染基质细胞并影响细胞因子的生成而破坏造血微环境^[4]。因此,HIV 对造血祖细胞的破坏机制应该包括对骨髓内细胞因子等成分的改变以及病毒或病毒基因产物与造血祖细胞表面受体的直接结合 2 个方面,最终导致造血细胞的功能缺陷。

2 HIV 感染导致的小血小板减少

机体血小板减少的原因是多方面的,主要包括血小板生成减少和消耗或破坏过多 2 个方面。孙黎飞等^[5]的一项研究显示,骨髓巨核细胞、中性粒细胞、幼红细胞和浆细胞的细胞核与细胞质中分泌状高表达 P24,表明 HIV-1 侵入上述细胞,并在其内繁殖释放到细胞外,同时也导致了外周血内的血小板减少。有研究报道,血小板减少作为 HIV 感染/AIDS 患者最早的血液学表现之一,与 CD4⁺ T 淋巴细胞数量、年龄、合并 HBV/HCV 感染、机会性感染及抗病毒治疗相关^[6-7],同时也是 HIV 感染/AIDS 患者病情进展及预后的预测指标^[8]。巴西的一项临床研究显示,在 55 例 HIV 关联性血小板减少患者中,63.6% 的患者患有特发性血小板减少性紫癜,25.5% 的患者属于血小板生成不足^[9]。HIV 感染/AIDS 患者出现特发性血小板减少性紫癜,可能与患者被 HIV 感染后产生相关抗体,并形成抗原-抗体复合物附着于血小板的表面,使血小板容易被单核-巨噬细胞系统吞噬与破坏有关。然而,KYEYUNE 等^[10]的研究结果显示,HIV 感染/AIDS 患者的 CD4⁺ T 淋巴细胞数 < 50 个/微升时,其血小板减少率为 15.3%;CD4⁺ T 淋巴细胞数在 50~200 个/微升时,其血小板减少率为 6.6%;CD4⁺ T 淋巴细胞数在 > 200~350 个/微升时,其血小板减少率为 9.1%;CD4⁺ T 淋巴细胞数 > 350 个/微升时,则未发现血小板减少的情况,说明 HIV 感染患者的血小板减少率与机体免疫缺陷有直接关联。ENAW-GAW 等^[11]的研究也证实了相似的结论,即 HIV 感染/AIDS 患者的 CD4⁺ T 淋巴细胞数 < 200 个/微升时,血小板减少率明显增加。

由于 HIV 感染/AIDS 患者常常存在免疫缺陷,当患者发生机会性细菌感染时,一些抗菌药物的使用,如氯霉素类、 β -内酰胺类、喹诺酮类和磺胺类抗菌药物都可能会加速患者的血小板减少。但是,通过规范的抗病毒治疗可以明显降低 HIV 感染/AIDS 患者血小板减少的发生率。最近的一项研究表明,HIV 感染/AIDS 患者未经过抗病毒治疗前,其血小板减少的发生率为 64.6%,而经过抗病毒治疗后,HIV 感染/AIDS 患者血液中的 HIV 载量明显降低,其血小板减少的发生率则下降至 6.9%^[12]。

3 HIV 感染导致的贫血

HIV 感染/AIDS 患者贫血的发病机制与血小板减少有相似之处,主要与外周免疫抑制和骨髓造血功能降低有关。多项研究显示,当 HIV 感染/AIDS 患者 CD4⁺ T 淋巴细胞数 < 200 个/微升时,贫血的发生率处于较高水平^[13-15]。HARDING 等^[16]通过回顾性研究发现,HIV 感染/AIDS 患者 CD4⁺ T 淋巴细胞数量与贫血的严重程度相关联且有性别差异,当 CD4⁺ T 淋巴细胞数 < 100 个/微升时,女性 HIV 感染/AIDS 患者患贫血的风险较男性明显增加。除 CD4⁺ T 淋巴细胞数,HIV 病毒载量同样与贫血的发生率有关^[17-18]。有研究报道,HIV 病毒载量 > 1 000 copy/mL 的 HIV 感染/AIDS 患者贫血发生率明显增高^[19]。

贫血是 HIV 感染/AIDS 患者在抗病毒治疗过程中常见的并发症,特别是晚期 AIDS 患者贫血的发生率更高^[20]。然而,由于研究对象不一样,世界各地报道的 HIV 感染/AIDS 患者贫血发生率有明显的差异。一方面,西方发达国家报道的 HIV 感染/AIDS 患者贫血发生率处于较低水平。美国的一项多中心联合研究显示,通过接受抗病毒治疗的 HIV 感染/AIDS 患者随访,只有 7.2% 的随访对象在 7 年后出现贫血^[16]。丹麦的 AKDAG 等^[21]通过纵向研究发现,接受抗病毒治疗的 HIV 感染/AIDS 患者,当体内病毒载量无法检测时,贫血发生率只有 6.4%。另一方面,发展中国家的 HIV 感染/AIDS 患者的贫血发生率则处于较高水平。印度尼西亚的 WAHYUWI-BOWO 等^[22]研究显示,HIV 感染/AIDS 患者的贫血发生率为 38.8%。非洲的研究者在两项回顾性分析中发现,HIV 感染/AIDS 患者接受抗病毒治疗前,贫血的发生率分别为 44.2% 和 42.9%,但经过治疗后,贫血发生率显著下降^[23-24]。在中国,王丽娜等^[25]对 517 例 HIV 感染/AIDS 患者接受抗病毒治疗后的不良反应进行随访观察,发现贫血的发生率为 12.6%。以上研究数据显示,世界各地 HIV 感染/AIDS 患者贫血的发生率存在较大差异,并与当地居民的生活水平和国家的发展程度存在较高的关联性,而通过规范的抗病毒治疗可以明显降低 HIV 感染/AIDS 患者贫血的发生率。

4 HIV 感染导致的中性粒细胞减少

健康成年人外周血中的中性粒细胞通常占白细胞总数的 70% 左右,并且在人体的免疫防御系统和机体应急反应中起着非常重要的作用。外周血的中性粒细胞减少根据严重程度可分为中性粒细胞减少($<1.5 \times 10^9$ 个/升)和中性粒细胞缺乏($<0.5 \times 10^9$ 个/升)。在 HIV 感染/AIDS 患者中,中性粒细胞减少是常见的血液系统并发症,其发病原因是多方面的,包括 HIV 对骨髓的直接破坏和治疗药物的骨髓抑制作用,继发感染和恶性肿瘤也会导致其数量减少。一项荟萃分析显示,未经治疗的 HIV 感染/AIDS 患者中性粒细胞减少的发生率为 0%~28.3%($M:12.1\%$; $IQR:1.5\% \sim 26.2\%$)^[26]。文献[27]报道, HIV 感染/AIDS 患者中性粒细胞的减少程度与其机会性感染的概率呈正相关,特别是中性粒细胞计数 $<1.0 \times 10^9$ 个/升时, HIV 感染/AIDS 患者机会性感染的风险显著增加。在晚期 HIV 感染/AIDS 患者中,中性粒细胞减少也非常普遍,通常与 CD4⁺T 淋巴细胞减少或全血细胞减少并发,同时伴有高 HIV 病毒载量^[28]。由于晚期 HIV 感染/AIDS 患者病情的复杂性,因此精准判断其中性粒细胞减少的原因对后续治疗方式的选择显得尤为重要。一般情况下,高效抗反转录病毒治疗对缓解晚期 HIV 感染/AIDS 患者的骨髓抑制具有一定作用,同时采用粒细胞集落刺激因子进行辅助治疗将有利于逆转中性粒细胞减少和控制严重机会性感染。

5 小 结

血小板减少、贫血和中性粒细胞减少作为 HIV 感染/AIDS 患者常见的并发症,其发病机制较为复杂,可能是由多种影响因素协同作用的结果,这些影响因素包括骨髓造血功能、体内炎症因子、患者基础营养状况、HIV 病毒载量和用药情况等。虽然血小板计数、血红蛋白和中性粒细胞计数是 HIV 感染/AIDS 患者临床诊疗过程中的常规检验项目,但是如何判断其减少的具体原因,进一步行更全面的检验和检查必不可少,包括骨髓穿刺、炎症因子检测、免疫功能检测和既往病史的询问等。通过及时评估 HIV 感染/AIDS 患者血小板减少、贫血和中性粒细胞减少的程度和原因,特别是在 CD4⁺T 淋巴细胞数 <200 个/微升时,重点监测血小板、血红蛋白和中性粒细胞水平,积极对症治疗,对改善患者生存质量及降低病死率有着重要意义。

参考文献

[1] 中国疾病预防控制中心性病预防控制中心. 2018 年 7 月全国艾滋病性病疫情[J]. 中国艾滋病性病, 2018, 24(9): 865-865.
[2] TSUKAMOTO T. Hematopoietic stem/progenitor cells and the pathogenesis of HIV/AIDS[J]. Front Cell Infect

Microbiol, 2020, 10: 60.

[3] SEBASTIAN N T, ZAIKOS T D, TERRY V, et al. CD4 is expressed on a heterogeneous subset of hematopoietic progenitors, which persistently harbor CXCR4 and CCR5-tropic HIV proviral genomes in vivo[J]. PLoS Pathog, 2017, 13(7): e1006509.
[4] COSTANTINI A, GIULIODORO S, MANCINI S, et al. Impaired in-vitro growth of megakaryocytic colonies derived from CD34 cells of HIV-1-infected patients with active viral replication[J]. AIDS, 2006, 20(13): 1713-1720.
[5] 孙黎飞, 范荣军, 吴强强, 等. HIV-1 感染骨髓造血细胞致血小板显著减少为首发症状一例[J]. 中华医学杂志, 2020, 100(36): 2875-2876.
[6] TAREMWA I M, MUYINDIKE W R, MUWANGUZI E, et al. Prevalence of HIV-related thrombocytopenia among clients at Mbarara Regional Referral Hospital, Mbarara, Southwestern Uganda[J]. J Blood Med, 2015, 6: 109-113.
[7] 何清辉, 黄勃华, 罗育勤, 等. 高效抗逆转录病毒治疗 AIDS 伴有严重血小板低下的疗效观察[J]. 数理医药学杂志, 2019, 32(3): 334-336
[8] 戴国瑞, 种雪静, 肖江, 等. 成人 HIV/AIDS 病人 HAART 前血小板减少的发生率及相关因素分析[J]. 中国艾滋病性病, 2016, 22(11): 860-863.
[9] NASCIMENTO F G, TANAKA P Y. Thrombocytopenia in HIV-infected patients[J]. Indian J Hematol Blood Transfus, 2012, 28(2): 109-111.
[10] KYEYUNE R, SAATHOFF E, EZEAMAMA A E, et al. Prevalence and correlates of cytopenias in HIV-infected adults initiating highly active antiretroviral therapy in Uganda[J]. BMC Infect Dis, 2014, 14: 496.
[11] ENAWGAW B, ALEM M, ADDIS Z, et al. Determination of hematological and immunological parameters among HIV positive patients taking highly active antiretroviral treatment and treatment naive in the antiretroviral therapy clinic of gondar university hospital, gondar, northwest ethiopia: a comparative cross-sectional study[J]. BMC Hematol, 2014, 14(1): 8
[12] NKA A D, SOSSO S M, FOKAM J, et al. Thrombocytopenia according to antiretroviral drug combinations, viremia and CD4 lymphocytes among HIV-infected patients in Cameroon: a snapshot from the city of Yaounde[J]. BMC Res Notes, 2019, 12(1): 632.
[13] DERESSA T, DAMTIE D, WORKINEH M, et al. Anemia and thrombocytopenia in the cohort of HIV-infected adults in northwest Ethiopia: a facility-based cross-sectional study[J]. EJIFCC, 2018, 29(1): 36-47.
[14] KATEMBA C, MUZOORA C, MUWANGUZI E, et al. Hematological abnormalities in HIV-antiretroviral therapy naive clients as seen at an immune suppression syndrome clinic at Mbarara Regional Referral Hospital, southwestern Uganda[J]. J Blood Med, 2018, 9: 105-110.
[15] VAUGHAN J L, WIGGILL T M, ALLI N, et al. The prevalence of HIV seropositivity and associated cytopeni-

- as in full blood counts processed at an academic laboratory in Soweto, South Africa[J]. S Afr Med J, 2017, 107(3):264-269.
- [16] HARDING B N, WHITNEY B M, NANCE R M, et al. Anemia risk factors among people living with HIV across the United States in the current treatment era: a clinical cohort study[J]. BMC Infect Dis, 2020, 20(1):238.
- [17] 向海平, 吴昊, 汪习成, 等. HIV/AIDS 患者血浆病毒载量及外周血 T 淋巴细胞亚群的变化对病情评估的探讨[J]. 中华实验与临床病毒学杂志, 2017, 19(2):145.
- [18] 赵勤, 张会芬, 李丽华, 等. 40 例艾滋病患者外周血细胞及骨髓细胞异常改变[J]. 实用医技杂志, 2017, 14(34):4682-4684.
- [19] HUIBERS H W, BATES I, MCKEY S, et al. Severe anaemia complicating HIV in Malawi; multiple co-existing aetiologies are associated with high mortality[J]. PLoS One, 2020, 15(2):e0218695.
- [20] 刘雯, 张萍, 邵丽芳, 等. 综合医院住院患者合并 AIDS/HIV 感染 85 例临床特征分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2018, 28(22):3405-3409.
- [21] AKDAG D, KNUDSEN A D, THUDIUM R F, et al. Increased risk of anemia, neutropenia, and thrombocytopenia in people with human immunodeficiency virus and well-controlled viral replication[J]. J Infect Dis, 2019, 220(11):1834-1842.
- [22] WAHYUWIBOWO J, HARUMSARI S, ZULAIKHA S T, et al. Age and CD4 count are dominant factors in the prediction of anaemia in Javanese HIV patients[J]. Asia Pac J Clin Nutr, 2018, 27(3):649-654.
- [23] TAMIR Z, ALEMU J, TSEGAYE A. Anemia among HIV infected individuals taking ART with and without zidovudine at Addis Ababa, Ethiopia[J]. Ethiop J Health Sci, 2018, 28(1):73-82.
- [24] ASSEFA M, ABEGAZ W E, SHEWAMARE A, et al. Prevalence and correlates of anemia among HIV infected patients on highly active anti-retroviral therapy at Zewditu memorial hospital, ethiopia[J]. BMC Hematol, 2015, 15:6.
- [25] 王丽娜, 徐青龙, 蔡莉莉, 等. 临床 517 例艾滋病患者接受 HARRT 治疗后严重不良反应的观察[J/CD]. 临床医药文献电子杂志, 2020, 61(7):52-54.
- [26] DURANDT C, POTGIETER J C, MELLET J, et al. HIV and haematopoiesis[J]. S Afr Med J, 2019, 109(8):40-45.
- [27] VISHNU P, ABOULAFIA D M. Haematological manifestations of human immune deficiency virus infection[J]. Br J Haematol, 2015, 171(5):695-709.
- [28] KATEMBA C, MUZOORA C, MUWANGUZI E, et al. Hematological abnormalities in HIV-antiretroviral therapy naïve clients as seen at an immune suppression syndrome clinic at mbarara regional referral hospital, south-western Uganda[J]. J Blood Med, 2018, 9:105-110.
- (收稿日期:2022-04-11 修回日期:2022-11-08)
- 综 述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.03.033

口服索马鲁肽治疗 2 型糖尿病的研究进展

陈 晴 综述, 方 明[△] 审校

浙江省义乌市中心医院内分泌科, 浙江金华 322000

关键词: 口服; 索马鲁肽; 胰高血糖素样肽-1 受体激动剂; 2 型糖尿病; 糖化血红蛋白; 体质量
中图分类号: R977.1 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2023)03-0418-06

胰高血糖素样肽-1 受体激动剂(GLP-1 RA)是 2 型糖尿病(T2DM)患者实现良好血糖控制的有效药物。GLP-1 RA 可诱导葡萄糖依赖性刺激胰岛素分泌、减少胰高血糖素释放、减少肝葡萄糖输出、延迟胃排空和增加饱腹感,从而使糖化血红蛋白(HbA_{1c})、体质量和收缩压适度降低,同时低血糖发生风险较低^[1-2]。美国糖尿病协会推荐 GLP-1 RA 作为已确诊动脉粥样硬化性心血管疾病的 T2DM 患者的首选二线药物^[3],欧洲心脏病学会(ESC)已将 GLP-1 RA 视为降低 T2DM 患者心血管风险的一线治疗药物^[4]。目前我国已上市了多种 GLP-1 RA,包括长效度拉糖肽、中效利拉鲁肽、短效贝那鲁肽等,均通过皮下注射途径给药。即使 GLP-1 RA 在降糖及心血管获益方面有明显优势,GLP-1 RA 治疗在患者中的接受度仍

较低,主要与胃肠道不良反应及皮下注射给药途径有关^[5]。口服索马鲁肽是全球首个被批准用于口服治疗 T2DM 的 GLP-1 RA,随着这种药物的出现,即使是不愿通过注射方式使用 GLP-1 RA 的 T2DM 患者,也可以在糖尿病治疗早期中使用索马鲁肽,为患者提供有价值的口服药物选择^[6]。目前该药在我国尚未上市,现对口服索马鲁肽治疗 T2DM 的最新研究进展综述如下。

1 口服索马鲁肽的药理学

GLP-1 RA 是多肽类药物,大分子在胃肠道黏膜穿透性差,易被蛋白水解酶的降解及受酸性环境的影响,因此它在胃黏膜中的吸收较差,口服时生物利用度通常较低,与吸收促进剂相结合可有助于减轻这些障碍^[7]。8-(2-羟基苯甲酰胺基)辛酸钠(SNAC)是一

[△] 通信作者, E-mail: s17816435565@163.com。