

深圳市122例获得性免疫缺陷综合征患者的血液学特点

张文萍¹ 张仲明¹ 张秋萍² 单万水¹ 万彦彬³

【摘要】目的 探讨获得性免疫缺陷综合征(AIDS)患者血液学特点及其影响因素。**方法** 收集2013年1月至2015年6月本院收治的122例AIDS患者的临床资料、骨髓涂片、外周血、HIV RNA病毒载量和T淋巴细胞亚群检测结果,并进一步分析外周血及骨髓象等血液学指标。**结果** 122例AIDS患者中,112例(91.80%)患者出现外周血异常,其中白细胞计数减少者47例(38.52%),淋巴细胞计数减少者102例(83.61%),血红蛋白水平下降者89例(72.95%),血小板计数减少者40例(32.79%);骨髓涂片有核细胞增生减低者57例(46.72%),巨核细胞计数减少者92例(75.41%),部分患者甚至未见巨核细胞;红系比例降低者90例(73.78%),粒系比例增高者79例(64.76%)。骨髓细胞形态未见明显异常,主要表现为感染性骨髓象、粒细胞胞浆内颗粒增多增粗、易见空泡和组织细胞。在CD4⁺ T细胞<10个/μl的患者骨髓中,发现噬血现象8例,马尔尼菲青霉菌感染4例,合并组织胞浆菌感染1例,弓形虫感染1例;另外,在6例可见分类不明细胞的患者中,1例经组织病理活检和免疫组化诊断为淋巴瘤细胞,1例经PET-CT提示为淋巴瘤肾转移,1例全身淋巴结肿大的患者,经形态学和免疫分型诊断为急性白血病;CD4⁺ T细胞水平51~200个/μl组和0~50个/μl组患者的骨髓有核细胞增生减低程度显著高于CD4⁺ T细胞201~500个/μl组(P 均<0.05)。**结论** AIDS患者外周血常规指标改变与HIV RNA病毒载量和是否接受抗病毒治疗相关;骨髓增生程度随着CD4⁺ T细胞计数减少而减低,免疫功能下降时血液系统易合并感染;外周血和骨髓检查方法简单、快速,可直观反映患者骨髓造血功能,且能及时发现真菌和寄生虫感染及肿瘤细胞,对AIDS患者并发症诊断、及时提示临床加强机会性感染的一级预防具有重要的临床意义。

【关键词】 获得性免疫缺陷综合征;外周血;骨髓象;病毒载量

Hematological changes in 122 patients with acquired immunodeficiency syndrome in Shenzhen

Zhang Wenping¹, Zhang Zhongming¹, Zhang Qiuping², Shan Wanshui¹, Wan Yanbin³. ¹Department of Laboratory Medicine, The Third People's Hospital of Shenzhen, Shenzhen 518114, China; ²Obstetrics and Gynecology, Shenzhen Luohu Maternal and Child Health, Shenzhen 518019, China; ³Department of Laboratory Medicine, The People's Hospital of Longgang District of Shenzhen, Shenzhen 51782, China
Corresponding author: Wan Yanbin, Email: atman_tsm@sina.com

【Abstract】 Objective To investigate the hematological changes of patients with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) and to explore the influencing factors. **Methods** Total of 122 patients with AIDS treated in our hospital from January 2013 to December 2014 were collected. The clinical materials, including the results of bone marrow smears and peripheral blood indexes, HIV RNA viral loads and T cell subgroups were analyzed, respectively. All the hematological indexes were compared. **Results** Among the 122 cases with AIDS, 112 patients (91.80%) were with abnormal peripheral blood, among whom, 47 patients (38.52%) with leukocytopenia, 102 patients (83.61%) with lymphocyte reduction, 89

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2016.06.009

基金项目: 深圳市知识创新计划项目 (No. JCYJ20150402111430615)

作者单位: 518114 深圳市, 深圳市第三人民医院检验科¹; 518019 深圳市, 深圳市罗湖区妇幼保健院妇产科²; 517182 深圳市, 深圳市龙岗区人民医院检验科³

通讯作者: 万彦彬, Email: atman_tsm@sina.com

patients (72.95%) with hemoglobin reduction, 40 patients (32.79%) with thrombocytopenia. The results of bone marrow smears showed that 57 patients (46.72%) were with reduced hyperplasia of the nucleated cells, 92 patients (75.41%) with reduced hyperplasia of the megakaryocytes. Megakaryocytes were hardly seen among patients with AIDS. Furthermore, 90 cases (73.78%) were with lower red blood cell ratio. In contrast, the granulocyte ratio was increased in 79 cases (64.76%). As for bone marrow cell morphology, there was no significant abnormality, except for infectious bone marrow signs, increased and enlarged cytoplasmic granules in granulocyte, bubbles and tissue cells. In patients with $CD4^+$ T cells $< 10/\mu l$, bone marrow smears showed 8 cases with hemophagocytic phenomenon, 4 cases with *Penicillium marneffei* infection, 1 case with *Histoplasma* infection, and 1 case with toxoplasma infection. Among the 6 patients with cells of unknown classification, 1 case was diagnosed as lymphoma cells by histopathological biopsy and immunohistochemistry, 1 case as possibly lymphoma renal metastases as indicated by PET-CT result, 1 case with systemic lymph node enlargement as acute leukemia through morphology and immunological classification. The levels of $CD4^+$ T cell hyperplasia of bone marrow nucleated cells of 51-200/ μl group and 0-50/ μl group were significantly higher than that of 201-500/ μl group (both $P < 0.05$). **Conclusions** Patients with AIDS were easily to be afflicted by abnormal peripheral blood, peripheral blood was associated with whether HIV RNA load or antiviral therapy, moreover, the hyperplasia degree of the bone marrow was found to be reduced with the reduction of both the $CD4^+$ T cell count and immunological functions, AIDS patients with delined immune function were easily complicated with blood system infection. Peripheral blood and bone marrow method was simple, quick and could reflect bone marrow hematopoietic function intuitively, and find *fungi* and parasitic infection and tumor cells timely, and had important clinical significance to complications diagnosis of patients with AIDS, timely reminder to strengthen the primary prevention of opportunistic infections.

【Key words】 Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS); Peripheral blood; Bone marrow; Viral load

获得性免疫缺陷综合征 (acquired immunodeficiency syndrome, AIDS) 是人免疫缺陷病毒 (human immunodeficiency virus, HIV) 感染而引起的一种传染病, 病毒最先侵犯和破坏 $CD4^+$ T淋巴细胞, 导致人体免疫系统严重缺陷和多系统损害, 继发各种机会性感染和肿瘤, 常见的并发症之一为血液学改变, 发生率较高。我国自1985年首次发现AIDS患者以来, 采取了各种措施预防HIV感染, 新发HIV感染者或AIDS患者的人数和死亡人数仍不断上升, 严重威胁着人类的生命健康^[1]。近年来, 多项研究显示HIV可直接或间接影响宿主造血系统, 致使其血液系统出现不同程度的改变, 几乎伴随着HIV感染者病程的所有阶段^[2], 但对急性和早期HIV感染的门诊患者研究较多, 因此, 了解住院AIDS患者血液系统的改变具有重要意义, 本研究回顾性分析本院2013年1月至2015年6月收治的122例AIDS患者的临床资料、骨髓细胞涂片及相关血液学检测数据, 以期为更好地认识AIDS患者血液学变化的总体趋势提供依据, 现报道如下。

资料和方法

一、一般资料

2013年1月至2014年12月深圳市第三人民医院感染科共收治122例AIDS患者, 入组患者的临床资料、实验室检查结果等均记录齐全, AIDS诊断符合中华医学会的《艾滋病诊疗指南》标准^[3], 入选病例均告知患者并征得其本人同意, 为患者保密的原则下, 研究内容符合医学伦理学要求。

二、分组和方法

1. 122例AIDS患者当次住院期间, 进行骨髓穿刺、涂片、瑞氏-姬姆萨染色后镜检, 规范的发出骨髓细胞报告; 抽取约2 ml静脉血在SYSMEX-XE5000血球分析仪上检测血常规项目, 抽取2 ml静脉血在BDFACSCanto™仪器上行流式细胞术检测T淋巴细胞亚群; 抽取2 ml静脉血行实时荧光定量PCR病毒载量测定; 收集患者治疗前的临床资料及实验室检查结果进行研究分析。

2. 将入组AIDS患者白细胞计数按仪器的正常参考值 $(3.5 \sim 9.5) \times 10^9/L$ 从增高到降低

分成4组, 分别为WBC $> 9.5 \times 10^9/L$ 组, WBC $(3.5 \sim 9.5) \times 10^9/L$ 组, WBC $(2.0 \sim 3.5) \times 10^9/L$ 组以及WBC $< 2.00 \times 10^9/L$ 组, 对各组HIV RNA病毒载量行统计分析。

3. 将入组AIDS患者血小板计数按仪器的正常参考值 $(100.0 \sim 300.0) \times 10^9/L$ 从增高到减低分成3组, 分别为PLT $> 300 \times 10^9/L$ 组, PLT $(100 \sim 300) \times 10^9/L$ 组, PLT $< 100 \times 10^9/L$ 组, 对各组HIV RNA病毒载量行统计分析。

4. 根据接受抗病毒治疗对AIDS患者血液指标的影响, 分为治疗组和非治疗组。

5. 将122例AIDS患者中的HIV RNA病毒载量以骨髓有核细胞增生程度分成两组, 即增生活跃组(增生活跃或明显)和增生减低组(增生活跃偏低、减低以及增生极度减低), 比较HIV RNA病毒载量差异。

三、统计学处理

采用统计软件SPSS 19.0进行统计分析, 计量资料数据采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 非正态分布的计量资料则用中位数M、百分位数表示。为便于数据统计, 将病毒载量 < 50 拷贝/ml定为50 拷贝/ml; 为直观制图, 病毒载量以拷贝/L为单位, 以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

一、患者的临床资料及分组

入组122例患者年龄19~62岁, 平均年龄为 (35.80 ± 9.78) 岁, 其中男性107例、女性15例, 82.79%的患者处于WHO临床IV期, 主要临床症

状为发热, 其次为咳嗽、皮疹、贫血及淋巴结肿大等, 见表1~2。接受高效抗逆转录病毒治疗(highly active antiretroviral therapy, HAART)者83例为治疗组, 未接受HAART抗病毒治疗者39例为非治疗组。

二、血常规检查

122例AIDS患者血常规分析结果见表3和图1, 白细胞计数为 $(5.79 \pm 4.50) \times 10^9/L$, 中性粒细胞计数为 $(4.26 \pm 3.36) \times 10^9/L$, 淋巴细胞计数为 $(0.95 \pm 0.91) \times 10^9/L$, 血红蛋白为 $(103.19 \pm 23.13) g/L$, 血小板计数为 $(161.49 \pm 107.77) \times 10^9/L$ 。红细胞平均指数入组患者均正常, 红细胞沉降率增高者115例(占94.3%), 白细胞计数减少者47例占(38.5%), 淋巴细胞减少者102例(占83.6%), 血红蛋白减低者89例(占73.0%), 血小板减少者40例(占32.7%), 其中仅有10例(8.2%)血常规结果正常, 41例(33.6%)表现为单纯一系(一项血常规指标)异常, 53例(43.4%)表现为两系(两项血常规指标)异常, 18例(14.8%)为三系(三项血常规指标)异常。

三、WBC、PLT计数与HIV RNA载量的关系

入组患者的WBC计数和PLT计数随着HIV RNA病毒载量的增加而减低, 分别见图2和图3。

四、血液学指标受抗病毒治疗的影响

本研究结果显示, 接受抗逆转录病毒(HAART)治疗组WBC计数减低者比例高于非治疗组, 两组其他血常规指标和骨髓增生各程度差异无统计学意义; 122例AIDS患者中, 发现9例患者合并结核病, 其中WBC计数降低者5例, Hb含量降低者6例, PLT计数降低者7例; 其中7例患者合并肝炎, 其中其中WBC计数减低者4例, Hb含量降低

表1 122例AIDS患者的基本临床资料

临床资料	例数	构成比 (%)
性别		
男性	107	87.70
女性	15	12.30
年龄		
19~30岁	41	33.61
31~40岁	44	36.07
40~65岁	37	30.33
WHO临床分期		
II	2	1.64
III	19	15.57
IV	101	82.79

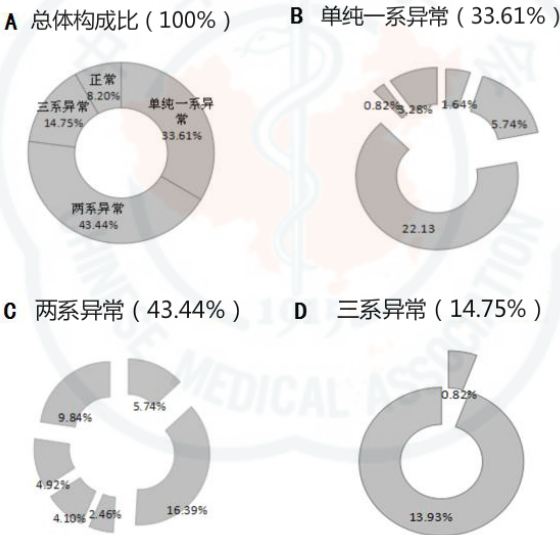
表2 122例AIDS患者的临床症状

临床症状	例数	发生率 (%)
发热	96	78.69
皮疹	45	36.89
咳嗽	41	33.61
头晕	22	18.85
乏力	13	11.47
气促	5	4.91
头痛	4	3.28
腹泻	11	9.01
肝脏肿大	6	4.92
脾脏肿大	4	3.28
淋巴结肿大	51	41.80

表 3 122 例 AIDS 患者血常规指标及红细胞沉降率检测

实验室检测指标	检测值 ($\bar{x} \pm s$)	减少 [例 (%)]	正常 [例 (%)]	增高 [例 (%)]
白细胞计数 ($\times 10^9/L$)	5.79 \pm 4.50	47 (38.5)	60 (49.2)	15 (12.3)
中性粒细胞计数 ($\times 10^9/L$)	4.26 \pm 3.36	37 (30.3)	65 (53.3)	20 (16.4)
淋巴细胞计数 ($\times 10^9/L$)	0.95 \pm 0.91	102 (83.6)	18 (14.8)	2 (1.6)
红细胞计数 ($\times 10^{12}/L$)	3.63 \pm 0.79	85 (69.7)	35 (28.7)	2 (1.6)
MCV (fl)	85.47 \pm 7.67	17 (13.9)	103 (82.8)	4 (3.3)
MCH (pg)	28.49 \pm 2.98	16 (13.1)	103 (84.4)	3 (2.5)
MCHC (g/L)	332.18 \pm 14.28	22 (18.0)	97 (79.5)	3 (2.5)
RDW-CV (%)	15.28 \pm 3.90	0 (0.0)	96 (78.7)	26 (21.3)
血红蛋白 (g/L)	103.19 \pm 23.13	89 (73.0)	33 (27.0)	0 (0.0)
血小板计数 ($\times 10^9/L$)	161.49 \pm 107.77	40 (32.7)	70 (57.4)	12 (9.8)
红细胞沉降率 (mm/h)	72.85 \pm 33.96	0 (0.0)	7 (5.7)	115 (94.3)

注：以上项目的减少、正常及增高依据本科室规范制定的各项参考范围进行判定，项目结果低于参考值下限为减少，高于参考值上限为增高，参考值范围内为正常



注：A：三系正常占8.20%，单纯一系异常占33.61%，两系异常占43.44%，三系异常占14.75%；B：白细胞计数升高占1.64%，白细胞计数下降占5.74%，血红蛋白下降占22.13%，血小板计数升高占0.82%，血小板计数下降占3.28%；C：白细胞升高血红蛋白下降占5.74%，白细胞和血红蛋白下降占16.39%，白细胞↑血小板↑占2.46%，白细胞和血小板均下降占4.10%，血红蛋白下降血小板升高占4.92%，血红蛋白和血小板均占9.84%；D：白细胞升高血、红蛋白和血小板下降占0.82%，全血细胞减少占13.93%

图1 122例AIDS患者血常规检查结果

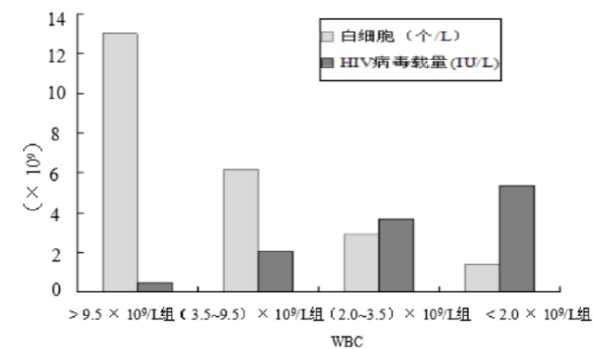


图 2 AIDS 患者白细胞计数与 HIV RNA 病毒载量的相关性

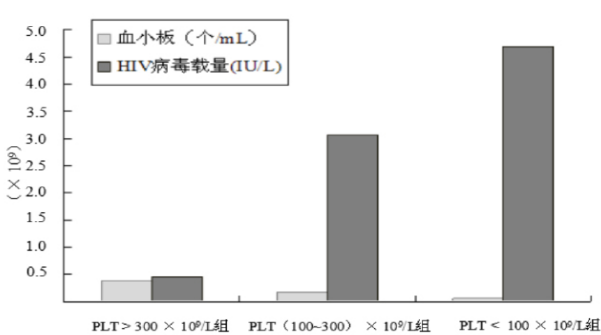


图 3 AIDS 患者血小板计数与 HIV RNA 病毒载量的相关性

者5例,PLT计数减低者4例;合并感染发展成败血症者21例,其中其中WBC计数减低者10例,Hb含量降低者15例,PLT计数减低者14例,见表4。

五、骨髓细胞形态检查

1. 骨髓细胞形态分析结果:骨髓有核细胞主要为增生活跃和增生减低,分别占49.18% (60/122)和46.72% (57/122)。巨核细胞减低者占75.41% (92/122),且以颗粒巨核细胞和裸核巨核细胞为主,其中未见巨核细胞者占51.64% (63/122),红系(原始红细胞、早幼红细胞、中幼红细胞、晚幼红细胞统称红系)比例减低者占73.78% (90/122),以晚幼红细胞为主,胞体较小,核深染,边缘不整,粒系(原始粒细胞、早幼粒细胞、中幼粒细胞、晚幼粒细胞、杆状核

和分叶核粒细胞统称粒系)比例增高者占64.76% (79/122),见表5。骨髓细胞形态未见明显异常,主要表现为感染性骨髓象,早、中幼粒细胞胞体较大,胞体不规则,胞浆内颗粒增多增粗,易见空泡,中幼粒细胞比例减低,易见核肿胀、不规则及胞体溶解,可见巨大晚幼粒细胞;成熟粒细胞中性粒细胞易见大杆状核,可见Pelger-Huet核畸形,偶见Döhle小体,在骨髓增生活跃时易见嗜酸性粒细胞,浆细胞和组织细胞等非造血细胞,退化细胞和核碎裂;其中在外周血中易见异型淋巴细胞情况下骨髓中也可见少许,血小板大小不一,易见大血小板,核染色质较疏松;入组AIDS患者中有8例患者骨髓片中找到噬血细胞,吞噬了粒细胞、红细胞或血小板等血液细胞,3例患者发现有马尔尼菲青霉

表4 AIDS患者中接受HAART治疗对血液系统的影响[例(%)]

指标	非治疗组(83例)			治疗组(39例)		
	增高	正常	减低	增高	正常	减低
WBC	4 (4.82)	40 (41.19)	39 (46.99)	11 (28.21)	19 (48.72)	9 (23.08)
RBC	0 (0.00)	34 (40.96)	49 (59.04)	0 (0.00)	18 (6.15)	21 (53.85)
Hb	1 (1.20)	17 (20.48)	65 (78.31)	0 (0.00)	19 (48.72)	20 (51.28)
PLT	7 (8.43)	49 (59.04)	27 (32.53)	6 (15.38)	22 (56.41)	11 (28.21)
骨髓增生程度	2 (2.41)	39 (46.99)	42 (50.60)	2 (5.13)	20 (51.28)	17 (43.59)

表5 122例AIDS患者的骨髓细胞形态[例(%)]

组别	例数	粒系占有核细胞比例			红系占有核细胞比例		
		增高	正常	减低	增高	正常	减低
有核细胞增生明显活跃	3	2 (1.64)	1 (0.82)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.82)	2 (1.64)
有核细胞增生活跃	60	42 (34.43)	17 (13.93)	1 (0.82)	4 (3.28)	15 (12.3)	41 (33.61)
有核细胞增生减低	57	35 (28.69)	19 (15.57)	3 (2.46)	3 (2.46)	9 (7.38)	45 (36.89)
有核细胞增生极度减低	2	0 (0.00)	1 (0.82)	1 (0.82)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (1.64)
合计	122	79 (64.76)	38 (31.14)	5 (4.10)	7 (5.74)	25 (20.5)	90 (73.78)

组别	例数	全片巨核细胞比例			淋巴细胞占有核细胞比例		
		增高	正常	减低	增高	正常	减低
有核细胞增生明显活跃	3	1 (0.82)	2 (1.64)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (1.64)	1 (0.82)
有核细胞增生活跃	60	1 (0.82)	24 (19.67)	35 (28.69)	7 (5.74)	24 (19.67)	29 (23.77)
有核细胞增生减低	57	0 (0.00)	2 (1.64)	55 (45.08)	2 (16.39)	19 (15.57)	18 (14.75)
有核细胞增生极度减低	2	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (1.64)	2 (1.64)	0 (0.00)	0 (0.00)
合计	122	2 (1.64)	28 (22.95)	92 (75.41)	29 (23.77)	45 (36.89)	48 (39.34)

表6 不同基线CD4⁺T细胞水平组患者骨髓有核细胞增生情况[例(%)]

组别	例数	增生明显活跃	增生活跃	增生减低	增生极度减低
0~50个/μl组	76	0 (0.00)	34 (44.73)	40 (52.63)	2 (2.63)
51~200个/μl组	36	1 (2.78)	19 (52.78)	16 (44.44)	0 (0.00)
201~500个/μl组	10	2 (20.00)	7 (70.00)	1 (10.00)	0 (0.00)
合计	122	3 (2.46)	60 (49.2)	57 (46.72)	2 (1.64)

菌(PM), 其中1例患者同时感染马尔尼菲青霉菌和组织胞浆菌, 后经骨髓培养鉴定证实; 1例患者发现形似弓形虫体, 后经免疫血清学证实, 6例患者骨髓片可见分类不明细胞(其中1例经组织病理活检找到瘤细胞, 后经免疫组化证实为淋巴瘤细胞; 1例患者未见肿大淋巴结, PET-CT提示淋巴瘤肾转移; 1例患者全身淋巴结肿大, 经形态学和流式细胞学诊断为急性白血病), 见图4。

2. 不同基线CD4⁺ T细胞水平骨髓有核细胞的增生及整体基线CD4⁺ T细胞水平: 201~500个/ μ l组患者中有核细胞增生减低占10.0%(1/10), 51~200个/ μ l组和0~50个/ μ l组患者中有核细胞增生减低占的比例分别为44.44%(16/36)和52.63%(40/76), 显著高于201~500个/ μ l组(P 均<0.05), 见表6。

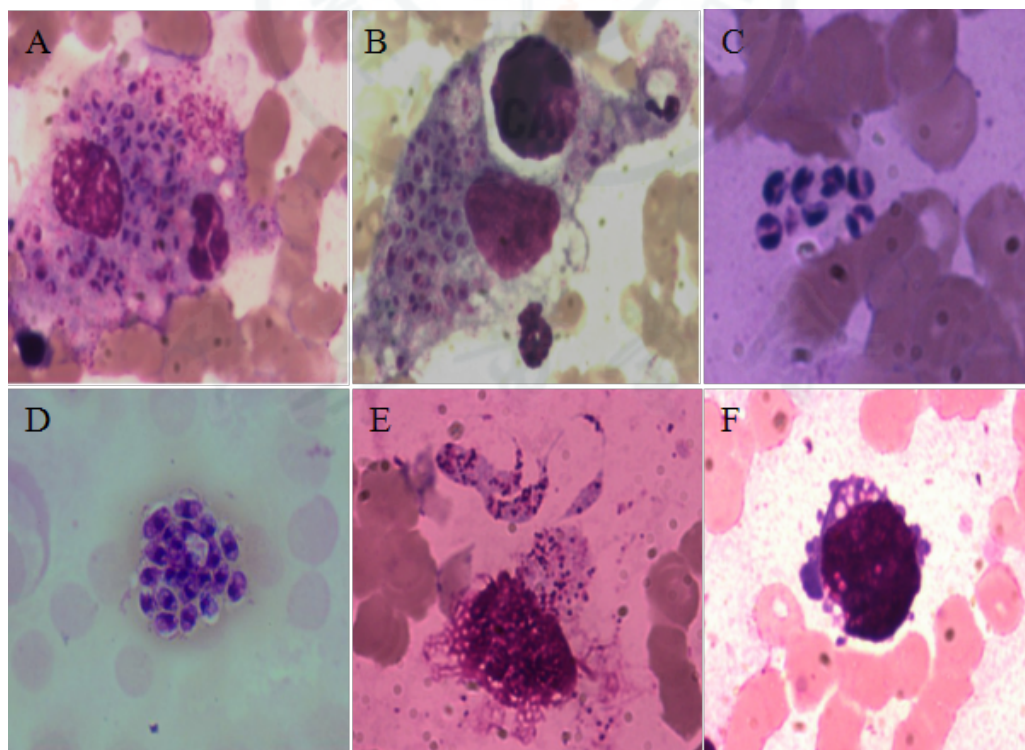
122例AIDS患者治疗前基线CD4⁺ T细胞水平为0.44~468.81个/ μ l, 平均72.44个/ μ l, 见表5, 其中8例患者发生噬血现象和3例合并感染马尔尼菲青霉菌的CD4⁺ T细胞水平均<10个/ μ l, 合并淋巴瘤和急性白

血病转移患者CD4⁺ T细胞水平均<50个/ μ l。同时发现HIV RNA病毒载量增高且CD4⁺ T细胞水平减低的患者WBC计数和PLT计数均降低。

讨 论

本研究122例AIDS患者均为住院、症状明显的晚期患者, 其中不明原因的淋巴结肿大占41.8%, 与顾丽华等^[4]报道AIDS患者是淋巴结反应性增生, 考虑可能为免疫重建炎症反应综合征相关。

122例患者出现不同程度的外周血异常, 显示造血系统普遍受抑制, 外周血WBC计数、血小板计数减低原因受多方因素的影响, 其中与HIV RNA载量的增加而降低。122例AIDS患者中合并感染的标本量不少见, 但仍可看出AIDS合并感染者WBC计数、Hb含量以及PLT计数未见明显变化, WBC和PLT计数的变化主要还是与HIV感染直接相关, 与肖敏敏等^[5]报道的HIV感染者血细胞减少与大多数血液病患者表现相似相符; 由此进一步证实



注: A: 组织细胞吞噬了中性粒细胞, 胞浆内大量的马尔尼菲青霉菌感染; B: 组织细胞吞噬3个中性粒细胞, 胞浆内马尔尼菲青霉菌及组织胞浆菌并存; C: 图为分布于细胞外的马尔尼菲青霉菌, 菌体中央透明分隔带明显; D: 组织胞浆菌, 卵圆形, 内有淡紫色圆形核, 边缘有未着色的空晕, 形似荚膜; E: 刚地弓形虫相对较大, 呈新月形; F: 淋巴瘤细胞, 核呈网状, 浆易见空泡, 边缘可见伪足

图4 AIDS患者骨髓细胞形态的特殊改变(瑞氏-吉姆萨染色, $\times 1000$)

了HIV直接感染骨髓造血祖细胞,HIV及其基因产物扰乱辅助细胞的造血调节功能,影响造血干细胞的增殖和分化,也可以感染造血基质细胞和炎性介质的作用^[6];笔者认为,临床可通过WBC和PLT计数判断AIDS患者体内HIV病毒载量,预测AIDS患者病情发展的一个有效指标,从而根据患者个体情况给予相应治疗预防措施^[7]。

本研究入组患者血常规指标中除WBC和PLT计数与接受HAART抗病毒治疗有关,其他指标以及骨髓的增生程度在治疗组与非治疗组患者差异无统计学意义,治疗组患者WBC和PLT计数减低比例低于非治疗组,提示AIDS患者抗病毒治疗时应尤其注意WBC和PLT计数,随时监测血常规指标;有报道显示,使用抗病毒治疗前,白细胞和血小板减少是HIV感染者的常见表现,约40%的患者病程中有此表现^[8],且在普遍应用HAART治疗的情况下,白细胞和血小板减少的发病率大幅降低^[9]。

122例患者中有84%伴淋巴细胞计数减低,是因HIV的主要靶细胞为CD4⁺T淋巴细胞,HIV通过影响细胞凋亡等方式杀死患者体内CD4⁺T淋巴细胞^[10],引起T淋巴细胞免疫功能缺陷,而B淋巴细胞功能和体液免疫均正常,机体会分泌大量的免疫球蛋白,导致红细胞出现缗线状排列,使得红细胞沉降率加快^[11-12]。72.95%的患者有贫血,多数为轻度贫血,贫血的原因与红细胞生成减少、破坏增加和失血等相关^[13]。因此,早期发现贫血并行有效治疗对AIDS患者至关重要,提示输血或者促红细胞生成素治疗可改善患者的生活质量,提高其生存率^[14]。

本研究中33%的患者血小板减少,与Morris等^[8]报道的血小板减少是HIV感染个体的常见表现,约40%的患者病程中有此表现,可能跟其整体预防条件改善有关,骨髓涂片中发现巨核细胞减低者占75.41%,其中未见巨核细胞者占51.64%,表明PLT计数也随患者体内的HIV病毒载量的增高而降低,HIV感染者发生血小板减少的病因较为复杂,主要原因可能是HIV感染后到达骨髓中与巨核细胞的CD4受体结合,继而感染巨核细胞并直接破坏巨核细胞,骨髓巨核细胞产血小板减少、血小板破坏增加和血小板寿命缩短等所致^[15],Karpatkin等^[16]使用来自HIV感染者放射标记的自体血小板进行动力学研究,结果显示两种因素均有促进作用:血小板存活时间减少超过50%,血小板生成数量降低50%。

Thompson等^[17]证明了HIV蛋白和血小板GP II b/IIIa间的分子相似性,可能在HIV相关性血小板减少的发病机制中具有重要作用;无效的血小板生成,已通过原位杂交技术在HIV相关性血小板减少患者的巨核细胞中检出了HIV转录产物,表明HIV能直接感染血小板祖细胞^[18-19]。网织内皮系统巨噬细胞是破坏血小板的主要介质,通过吞噬作用被清除,HIV感染时Fc清除异常,可能是与细胞结合的抗体与血细胞减少之间缺乏直接一致性的原因^[20-21]。

HIV感染者骨髓巨核细胞的程序性细胞凋亡增加,也是促进血小板减少的因素;研究显示,从HIV阳性的血小板减少患者的骨髓中提取的糖蛋白II b/IIIa阳性巨核细胞的凋亡程度与循环中的血小板计数呈负相关^[22]。

122例AIDS患者骨髓涂片检查中骨髓有核细胞增生减低者占46.72%,与文献中^[12]报道的HIV感染者/AIDS患者骨髓有核细胞增生情况以增生活跃为主的结果不一致,可能是因入组患者所处的疾病阶段不同所致。73.78%的患者骨髓红系增生减低,而引起贫血症状,75.41%的患者巨核系增生减低,64.76%的患者粒系增生明显、胞浆内颗粒增多增粗,有报道显示,病毒感染可能引起造血干细胞数量减少和骨髓造血微环境的破坏导致整个造血系统受抑制。有研究表明,HIV膜蛋白可导致造血干细胞的增殖减少和干细胞死亡^[23-24],AIDS患者的骨髓微血管内皮细胞能被HIV感染,进而影响造血生长因子的产生^[25]。本研究表明骨髓增生程度也与HIV病毒载量呈负相关,与病程的发展相关性并不显著。本研究结果显示,随着CD4⁺T淋巴细胞计数的下降,骨髓有核细胞增生减低发生率增高,提示AIDS发展过程中,骨髓造血功能逐渐衰减,且易合并机会感染,尤其在CD4⁺T淋巴细胞计数极低的情况下^[26-27],患者免疫力下降血液系统注意噬血现象、真菌感染以及注意淋巴瘤、血液病的发生。同时发现HIV RNA病毒载量增高且CD4⁺T细胞水平减低者WBC计数和PLT计数均减低,与李在村等^[28]报道的粒细胞减少的HIV/AIDS患者感染的发生率为17%,且粒细胞计数和CD4⁺越低越容易发生感染相一致,提示临床加强HIV感染者机会性感染的一级预防。适当的给予粒细胞集落刺激因子增加粒细胞,可减少晚期HIV病患者的感染发生率^[29]。

骨髓形态学检查简单、快速,可反映患者血

液系统造血情况及有无条件致病菌的感染,对晚期AIDS患者发展为隐藏较深不易被发现的淋巴瘤、且在全身无明显特征,但转移到骨髓中可见到特征性瘤细胞,有助于临床医生及时调整治疗方案具有重要意义,如伴发白血病则更离不开骨髓形态学检查。

参 考 文 献

- 1 中国疾病预防控制中心,性病艾滋病预防控制中心,性病控制中心. 2014年10月全国艾滋病性病疫情及主要防治工作进展[J]. 中国艾滋病性病,2014,20(12):885.
- 2 熊陈岭,牛力,宋志波,等. AIDS患者血常规及血脂水平变化的临床分析[J]. 中国实验诊断学,2014,18(9):1501-1504.
- 3 中华医学会感染病学分会艾滋病学组. 艾滋病诊疗指南[M]. 中华传染病杂志,2011,29(10):632.
- 4 顾丽华,俞冲,徐海峰,等. 15例艾滋病患者合并肿块的临床分析[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志:电子版,2015,9(2):66-70.
- 5 肖敏敏,邵慧,王毅,等. 人类免疫缺陷病毒感染合并感染及白细胞计数结果分析[J]. 临床输血与检验,2014,16(3):256-257.
- 6 姚慧巨. HIV感染的血液学改变[J]. 临床荟萃,1999,14(12):569-571.
- 7 邓磊,王永鸿. 艾滋病相关血小板减少和CD4细胞数量的关系[J]. 中国医学创新,2013,10(1):36-37.
- 8 Morris L, Distenfeld A, Amorosi E, et al. Autoimmune thrombocytopenic purpura in homosexual men[J]. Ann Intern Med,1982,96(6 Pt1):714-717.
- 9 Ambler KL, Vickars LM, Leger CS, et al. Clinical features, treatment, and outcome of HIV-associated immune thrombocytopenia in the HAART era[J]. Adv Hematology,2012,28(5):954-960.
- 10 Holm GH, Gabuzda D. Distinct mechanisms of CD4⁺ and CD8⁺ T-cell activation and bystander apoptosis induced by human immunodeficiency virus type 1 virions[J]. Virol,2005,79(10):6299-6311.
- 11 李倩. 艾滋病患者外周血象及骨髓象的临床研究[J]. 临床医学,2013,39(3):30-31.
- 12 章忠明,赖永榕,周吉成,等. 以血液系统表现为首发症状的HIV/AIDS患者14例临床分析[J]. 广西医学,2011,33(9):1230-1231.
- 13 Phillips KD, Groer M. Differentiation and treatment of anemia in HIV disease[J]. J Assoc Nurses AIDS Care,2002,13(3):47-68.
- 14 张延清,陈曦,刘娟,等. HIV/AIDS患者的血液学异常表现[J]. 临床血液学杂志,2010,23(11):684-686.
- 15 Voulgaropoulou F, Tan B, Soares M, et al. Distinct human immunodeficiency virus strains in the bone marrow are associated with the development of thrombocytopenia[J]. J Virol,1999,73(4):3497-3504.
- 16 Karparkin S, Nardi M, Lennette ET, et al. Anti-human immunodeficiency virus type 1 antibody complexes on platelets of seropositive thrombocytopenic homosexuals and narcotic addicts[J]. Proc Natl Acad Sci USA,1988,85(24):9763-9767.
- 17 Thompson GR 3rd, Lawrence VA, Crawford GE. HIV infection increases the risk of heparin-induced thrombocytopenia[J]. Clin Infect Dis,2007,45(10):1393-1396.
- 18 Bouldouyre MA, Charreau I, Marchou B, et al. Incidence and risk factors of thrombocytopenia in patients receiving intermittent antiretroviral therapy: a substudy of the ANRS 106-window trial[J]. J Acquir Immune Defic Syndr,2009,52(5):531-537.
- 19 Singh A, Hemal A, Agarwal S, et al. A prospective study of haematological changes after switching from stavudine to zidovudine-based antiretroviral treatment in HIV-infected children[J]. Int J STD AIDS,2016,27(13):1145-1152.
- 20 Tolt LJ, Arnold DM. Pathophysiology and management of chronic immune thrombocytopenia: focusing on what matters[J]. Br J Haematol,2011,152(1):52-60.
- 21 Ananworanich J, Phanuphak N, Nuesch R, et al. Recurring thrombocytopenia associated with structured treatment interruption in patients with human immunodeficiency virus infection[J]. Clin Infect Dis,2003,37(5):723-725.
- 22 Bonadies G, Buonomo AR, Minei G, et al. Resolution of autoimmune thrombocytopenia associated with raltegravir use in an HIV-positive patient[J]. Platelets,2013,24(7):574-577.
- 23 Tripathi AK, Kalra P, Misra R, et al. Study of bone marrow abnormalities in patients with HIV disease[J]. J Assoc Physicians India,2005,53:105-110.
- 24 Zauli G, Re MC, Furlini G, et al. Human immunodeficiency virus type 1 envelope glycoprotein gp120-mediated killing of human haematopoietic progenitors (CD34⁺ cells)[J]. J Gen Virol,1992,73(2):417-421.
- 25 Moses AV, Williams S, Heneveld ML, et al. Human immunodeficiency virus infection of bone marrow endothelium reduces induction of stromalhematopoietic growth factors[J]. Blood,1996,87(3):919-925.
- 26 Corti M, Villafañe M, Minue G, et al. Clinical features of AIDS patients with Hodgkin's lymphoma with isolated bone marrow involvement: report of 12 cases at a single institution[J]. Cancer Biol Med,2015,12(1):41-50.
- 27 张红,熊勇高,高世成,等. 艾滋病合并中枢神经系统病变的临床分析[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志:电子版,2015,9(2):46-50.
- 28 李在村,董培玲,张可,等. 325例艾滋病患者和人类免疫缺陷病毒感染患者血象变化特点[J]. 临床荟萃,2004,19(14):810-811.
- 29 Kuritzkes DR, Parenti D, Ward DJ, et al. Filgrastim prevents severe neutropenia and reduces infective morbidity in patients with advanced HIV infection: results of a randomized, multicenter, controlled trial. G-CSF 930101 Study Group[J]. AIDS,1998,12(1):65-74.

(收稿日期: 2015-12-23)

(本文编辑: 孙荣华)

张文萍,张仲明,张秋萍,等. 深圳市122例获得性免疫缺陷综合征患者的血液学特点[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志:电子版,2016,10(6):690-697.