

· 综述 ·

沙利度胺及其衍生物在人类免疫缺陷病毒感染相关疾病中的应用

任玲 但红霞

【摘要】人类免疫缺陷病毒(HIV)感染者易发生各种机会性感染及肿瘤,临床及病理表现往往较为复杂,临床治疗棘手,预后不佳。沙利度胺及其衍生物在抗炎、免疫调节和抗肿瘤等方面具有广泛药理作用,近些年来越来越多地被应用于黏膜溃疡、结节性痒疹、机会性感染、免疫重建炎症综合征、卡波西肉瘤、非霍奇金淋巴瘤和Castleman病等HIV感染相关疾病中。本文主要对沙利度胺及其衍生物在上述疾病中的应用进行综述。

【关键词】人类免疫缺陷病毒; 获得性免疫缺陷综合征; 沙利度胺; 免疫调节酰亚胺药物

Application of thalidomide and its derivatives in human immunodeficiency virus infection-related diseases Ren Ling, Dan Hongxia. State Key Laboratory of Oral Diseases, National Clinical Research Center for Oral Diseases, Research Unit of Oral Carcinogenesis and Management, Chinese Academy of Medical Sciences, West China Hospital of Stomatology, Sichuan University, Chengdu 610041, China
Corresponding author: Dan Hongxia, Email: hxdan@foxmail.com

【Abstract】Patients infected with human immunodeficiency virus (HIV) are susceptible to various opportunistic infections and tumors. These diseases often have complex clinical and pathological manifestations, poor prognosis and are difficult to manage. Thalidomide and its derivatives have a wide range of pharmacological effects including anti-inflammatory, immunomodulatory and anti-tumor activities. In recent years, thalidomide and its derivatives have been increasingly used in HIV infection-related diseases, mainly including mucosal ulcer, prurigo nodosa, opportunistic infection, immune reconstruction inflammatory syndrome, Kaposi sarcoma, non-Hodgkin lymphoma and Castleman disease. This paper mainly reviews the application of thalidomide and its derivatives in the above diseases.

【Key word】Human immunodeficiency virus; Acquired immune deficiency syndrome; Thalidomide; Immunomodulatory imide drugs

人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)感染是当今世界最严重的公共卫生问题之一。患者感染HIV后,逐渐出现以CD4⁺T淋巴细胞为主的进行性免疫功能缺陷,进而发生各种机会性感染、恶性肿瘤和中枢神经系统病变。沙利度胺及其衍生物在抗炎、免疫调节和抗肿瘤等方面具有广泛的药理作用,在HIV感染相关疾病的治疗中具有较大潜力。本文系统地阐述了沙利度胺及其衍生物在HIV感染相关疾病治疗中的最新研究成果。

一、沙利度胺及其衍生物概述

(一) 沙利度胺及其衍生物的发展

沙利度胺(thalidomide)又名反应停,1954年被合成并

作为镇静剂在全球范围内销售。20世纪60年代初,该药因严重的致畸作用退出市场。此后,由于沙利度胺在麻风结节性红斑(erythema nodosum leprosum, ENL)的治疗中显示出良好疗效,美国食品药品监督管理局于1998年批准将其用于ENL的治疗。沙利度胺在抗炎、抗血管生成以及抗肿瘤等方面的作用也相继被发现,越来越多的学者开始关注这一药物。

沙利度胺是外消旋型谷氨酸类似物,由S(-)和R(+) 2对映体组成,在生理条件下相互转化,且母体化合物在pH为7.0的水溶液中自发水解。对沙利度胺的部分结构进行修饰是沙利度胺衍生物的主要合成方式,主要的修饰位点包括苯环、羧基和二酰亚胺^[1],二代衍生物来那度胺在沙利度胺的苯环上添加了氨基,并从邻苯二甲酰环上去除了一个羧基,三代衍生物泊马度胺则只在沙利度胺的苯环上添加了氨基。沙利度胺与其衍生物来那度胺、泊马度胺具有相似的结构及药理作用,因此被称为免疫调节酰亚胺药物(immunomodulatory imide drugs, IMiDs)^[2]。

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2024.06.001

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(No. 82370965)

作者单位: 610041 成都市,口腔疾病防治全国重点实验室,国家口腔疾病临床医学研究中心,口腔黏膜病国家临床重点专科,中国医学科学院口腔黏膜癌变与防治创新单元,四川大学华西口腔医院口腔黏膜病科

通信作者: 但红霞, Email: hxdan@foxmail.com

(二) 沙利度胺及其衍生物的作用机制

1. 抗血管生成及抗肿瘤：沙利度胺可通过抑制血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor, VEGF）和碱性成纤维细胞生长因子（basic fibroblast growth factor, bFGF）分泌而产生抗血管作用^[3]。沙利度胺对内皮细胞的抗增殖作用与E3连接酶复合物中的支架蛋白CUL5有关，可通过调节CUL5的类黄酮化及其在细胞核中的定位，抑制内皮细胞增殖^[4]。沙利度胺及其衍生物具有直接的抗肿瘤作用，可通过增强Fas诱导的凋亡的敏感性、激活半胱天冬酶-8、增强肿瘤坏死因子（tumor necrosis factor, TNF）相关凋亡诱导配体的表达、下调TNF- α 转录的启动子核因子 κ B（nuclear factor- κ B, NF- κ B）的活性以及降低细胞凋亡抑制蛋白-2表达等通路诱导肿瘤细胞凋亡，沙利度胺还可以干扰c-Myb信号通路，从而增加活性氧（reactive oxygen species, ROS）的产生^[5]。来那度胺和泊马度胺对骨髓瘤细胞的细胞毒性还表现在能够促进Ikaros（IKZF1）和Aiolos（IKZF3）两种特异性蛋白的泛素化和蛋白水解，从而影响B细胞分化^[3]。最后，IMiDs还可通过抑制细胞间黏附达到抗肿瘤作用。沙利度胺可使细胞黏附分子CAM-1和LFA-1下调，减少肿瘤细胞与细胞基质的黏附^[5]。体外实验发现来那度胺和泊马度胺可使整合素ITGA4和ITGA8表达下降，从而抑制多发性骨髓瘤细胞与细胞基质的黏附^[3]。

2. 抗炎和免疫调节：IMiDs的抗炎和免疫调节作用主要是通过通过对TNF- α 的调节而实现。沙利度胺可通过抑制NF- κ B激活，抑制TNF- α 的产生。沙利度胺还可通过调节干扰素- γ 和白细胞介素2（interleukin 2, IL-2）等细胞因子的产生，刺激T细胞的活性，增强CD8⁺T细胞毒性效应，影响Th1细胞和Th2细胞的平衡^[5]。来那度胺和泊马度胺的免疫调节活性以增强CD4⁺T和CD8⁺T细胞共刺激为特征，在诱导T细胞增殖和增强IL-2和干扰素 γ 产生方面都比沙利度胺更有效^[3]。

二、沙利度胺及其衍生物在HIV感染相关疾病中的应用

(一) 肿瘤

1. Castleman病（Castleman disease, CD）：CD是一种罕见的淋巴细胞增生性疾病，有单中心和多中心两种临床分型^[6]。对于有症状的单中心CD，手术切除是主要的治疗方案，而多中心CD还没有公认的一线治疗方案。有病例报道显示，沙利度胺单独或与利妥昔单抗联合使用治疗多中心CD取得了较好的疗效^[7-8]。

2. 卡波西肉瘤（Kaposi sarcoma, KS）：KS是一种由卡波西肉瘤相关疱疹病毒（Kaposi sarcoma-associated herpesvirus, KSHV）引起的间充质肿瘤，是一种获得性免疫缺陷综合征（acquired immune deficiency syndrome, AIDS）指征性疾病。高效抗反转录病毒治疗（highly active antiretroviral therapy, HAART）是HIV相关卡波西肉瘤（HIV-associated Kaposi sarcoma, HIV-KS）的主要治疗方

法，不仅可降低HIV感染者KS的发病风险，还可以促使肿瘤消退^[9]。但部分经HAART治疗的患者仍出现肿瘤进展，需要联合化疗、放疗。HIV-KS难以治愈，3年生存率仅为70%。沙利度胺的抗血管生成活性提示其在KS中具有应用潜能。在一项沙利度胺用于HIV-KS的II期临床研究中（100 mg/次、口服、1次/d），患者部分症状缓解率达到35%，且临床反应与外周血中人疱疹病毒8型（human herpes virus 8, HHV8）DNA滴度下降有关^[10]。在一项II期剂量递增临床研究中，沙利度胺剂量由200 mg递增至1 000 mg，中位反应剂量为500 mg（400 mg，1 000 mg），有效率为40%，但有20%的患者因毒性反应停止用药^[11]。一项体外实验发现来那度胺、泊马度胺可修复KSHV有关细胞表面抗原^[12]，还有研究发现泊马度胺可减少KS患者的T细胞衰老并刺激T细胞活化^[13]，提示沙利度胺衍生物在HIV-KS中的应用前景。在一项开放的、剂量递增的I/II期临床试验中，HIV-KS患者分别口服每日剂量10 mg、15 mg、20 mg和25 mg的来那度胺进行治疗，服药21 d天后，25 mg剂量组的患者部分症状缓解率达到60%，停药率低于10%^[14]。一项由国家癌症研究所进行的I/II期临床试验结果表明泊马度胺在HIV-KS中的总有效率为67%，中位无进展生存期为10个月，推荐剂量为5 mg/d，在28 d的周期中口服21 d^[15]。2020年美国食品药品监督管理局批准泊马度胺用于治疗HIV感染相关且对HAART耐药的KS患者以及HIV阴性的KS患者^[16]。

3. 非霍奇金淋巴瘤（non-Hodgkin lymphoma, NHL）：NHL是HIV感染者最常见的恶性肿瘤，是致HIV感染者晚期死亡的主要原因。HIV相关NHL有多种亚型，其中以弥漫大B细胞淋巴瘤（diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL）和伯基特淋巴瘤（Burkitt lymphoma, BL）最为多见，原发性积液性淋巴瘤（primary effusion lymphoma, PEL）和浆母细胞淋巴瘤（plasmablastic lymphoma, PBL）较为少见，几乎只发生在HIV感染者中^[17]。HAART联合化疗是HIV相关NHL的一线治疗方案，手术、放疗以及自体造血干细胞移植作为辅助治疗。然而，对化疗毒性不耐受的病例、复发或难治性淋巴瘤病例的存在给临床诊疗带来了挑战。近年来，越来越多的研究者开始关注IMiDs在上述疾病中的应用潜力。

（1）DLBCL：目前，DLBCL以CHOP（cyclophosphamide, hydroxydoxorubicin, oncovin and prednisone）作为一线治疗方案^[17]，但是对于部分复发性和难治性淋巴瘤疗效不佳。一项来自我国的真实世界研究探讨了在真实诊疗环境下，扎努鲁替尼、来那度胺和利妥昔单抗联合治疗对HIV相关DLBCL的治疗效果，总缓解率达到87.5%（7/8）^[18]。Gupta等^[19]报道了1例首次使用来那度胺单药联合ART治疗HIV阳性的DLBCL病例，该患者用药后病损完全消退，且随访期间未发生进展。一项回顾

性研究发现,沙利度胺联合不同化疗方案治疗HIV阳性的DLBCL取得了较好的疗效,且外周神经症状和深静脉血栓的发生率并未增加,该研究结果表明,相较于价格昂贵的来那度胺,沙利度胺可作为低收入HIV阳性DLBCL患者的替代药物选择^[20]。

(2) PEL: PEL是一种罕见的侵袭性B细胞淋巴瘤,通常局限于浆液性体腔,该疾病预后很差,即使积极采取治疗手段,中位生存期仍小于24个月^[21]。HHV8是PEL的致病因子,并且在约80%的PEL病例中还伴随EB病毒(Epstein-Barr virus, EBV)合并感染^[21]。有两项基础研究发现泊马度胺可通过诱导免疫表面分子如B7-2的上调,恢复HHV8和EBV的免疫识别,增加细胞毒性^[22-23]。还有一项细胞实验发现来那度胺和泊马度胺单独使用以及和BRD4抑制剂联合使用均对PEL细胞具有抗增殖活性^[24]。

(3) PBL: PBL是一种罕见的HIV相关的恶性淋巴瘤,生存率低,中位生存期仅为58.6个月^[25],目前PBL广泛采用CHOP作为主要的治疗方案,但是国家癌症综合网络最新版指南推荐使用强化化疗方案DA-EPOCH(dose-adjusted etoposide, prednisone, vincristine, doxorubicin and cyclophosphamide)治疗该疾病^[26]。既往有病例报道显示,1例HIV阳性PBL患者在医疗资源有限的情况下选择CHOP和来那度胺标准剂量联合治疗,疗效显著^[27]。

(二) 机会性感染

机会性感染(opportunistic infections, OIs)是指人感染HIV后处于免疫抑制状态下发生率提高或病情加重的各类感染。随着抗逆转录病毒疗法(antiretroviral therapy, ART)的推广,OIs的发病率和病死率已显著下降,但仍发生在无症状HIV感染者、未及时接受ART或未坚持ART的HIV感染者中。

1. 单纯疱疹病毒2型相关肛门生殖器假瘤:在HIV感染者中,HSV-2感染除表现为生殖器溃疡外,还可能表现为肛门生殖器假瘤,易被误诊为表皮样癌,且常对阿昔洛韦等抗病毒治疗反应不佳^[28]。一项回顾性研究表明,4例采用阿昔洛韦、西多福韦和咪喹莫特等多种治疗无效或治疗后复发的假瘤患者,在口服沙利度胺100~200 mg/d后,病损在1个月内快速消退,仅1例患者出现不良反应^[29]。

2. 马尔菲尼篮状菌病:马尔菲尼篮状菌病常见于东亚、东南亚、南亚地区,且大部分马尔菲尼篮状菌病伴随HIV感染^[30]。一项体外实验发现沙利度胺对感染马尔菲尼篮状菌的巨噬细胞具有双重作用,可增加细胞内TNF- α 的合成,并抑制TNF- α 向细胞外分泌^[31]。该研究表明,沙利度胺可通过促进NLRP3/Caspase-1介导的巨噬细胞焦亡,来增强机体抵御细胞内真菌感染的能力,另一方面,沙利度胺可通过减少细胞外炎症因子的分泌,降低机体的炎症损害。

3. 隐孢子虫病:慢性腹泻是HIV感染者的常见症状,

大部分发展中国家发生的HIV感染相关的慢性腹泻仍由隐孢子虫感染引起^[30]。针对该疾病目前尚无有效的治疗药物和疫苗,加强水体中隐孢子虫的净化处理、加强对感染重点地区的防控管理和对易感人群积极开展健康教育是我国主要的防控措施^[32]。在一项针对阿苯达唑难治性微孢子虫病和慢性腹泻的开放性研究中,所有接受沙利度胺治疗的患者(12例)症状均得到改善,且体重明显增加^[33]。

(三) 免疫重建炎症综合征

免疫重建炎症综合征(immune reconstruction inflammatory syndrome, IRIS)是在ART治疗增强患者免疫反应后机体组织中针对感染性抗原或非感染性抗原的炎症。HIV感染者在开始ART治疗前,往往Th2细胞及Th17细胞过度活跃而Th1细胞受抑制,ART治疗后则易发生Th1细胞的免疫过度补偿,引发IRIS^[34]。短期皮质类固醇的应用是该疾病的主要治疗方案,但皮质类固醇的长期使用会产生难以耐受的毒副作用及药物依赖性。在这一背景下,免疫调节剂沙利度胺及其衍生物在IRIS的治疗中展现出了不错的前景。

1. 隐球菌性脑膜炎相关免疫重建炎症综合征(cryptococcal meningitis-associated IRIS, CM-IRIS):隐球菌性脑膜炎(cryptococcal meningitis, CM)是一种亚急性脑膜炎,在HIV感染人群中普遍存在,临床表现为头痛、眼部和软组织炎症、淋巴结炎、颅内压升高和局灶性神经体征,严重时危及生命。研究表明,约25%的HIV相关CM(HIV-associated cryptococcal meningitis, HCM)在治疗后出现复发^[35],约13%的患者在接受ART后发生IRIS^[36],主要表现为颅内高压、脑水肿加重以及中枢损伤如认知障碍等。一项回顾性研究发现所有HCM治疗后复发的患者(包括IRIS、持续性颅内压升高以及其他持续性症状)使用沙利度胺治疗后均获得临床改善,其中40%的IRIS完全缓解,未发生严重不良反应^[37]。有病例报道显示,来那度胺用于HCM-IRIS可得到快速的临床缓解和认知功能改善^[38]。在3项前瞻性研究以及一项回顾性研究中,来那度胺用于HCM-IRIS患者的治疗,临床症状缓解迅速,认知障碍明显改善,且表现出良好的安全性^[39-42]。

2. 结核相关免疫重建综合征(tuberculous-associated IRIS, TB-IRIS):TB-IRIS是发生在结核患者中的一种危及生命的并发症,表现为局灶性运动障碍、脑神经麻痹及小脑功能障碍等。有病例报道1例合并HIV感染的TB-IRIS患者,使用糖皮质激素后疗效不佳,联合使用沙利度胺治疗后神经症状迅速缓解,且糖皮质激素逐渐减量至停药,6个月随访期间未复发,虽该患者出现感觉异常,但在沙利度胺减量后得到缓解^[43]。一项大型回顾性研究发现,低剂量沙利度胺($3\sim 5\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$)用于儿童中枢神经系统结核相关IRIS表现出较高的反应率(97%),其中8例伴HIV感染,且未观察到不良反应^[44]。一项关于沙利度胺治疗中枢

神经系统结核的Meta分析表明,沙利度胺对82%的HIV阳性TB-IRIS病例有效果,并且低剂量沙利度胺对于皮质醇治疗无效的患者有效果^[45]。

(四) HIV消耗综合征

HIV消耗综合征是HIV感染者的常见表现,通常表现为患者短期的体重快速减轻。HIV消耗综合征的致病机制尚不明确,目前已知的主要原因有新陈代谢的变化和多种原因导致的热量摄入不足(抑郁、机会性感染和慢性腹泻等)^[46]。一项安慰剂RCT发现沙利度胺100 mg/d服用8周可显著增加HIV消耗综合征患者的体重,同时观察到HIV载量的短暂增加,患者主要的不良反应是皮疹及发热^[47]。

(五) 溃疡

溃疡是HIV感染者较为常见的临床表现,部分溃疡病因明确,包括感染(念珠菌、单纯疱疹病毒和巨细胞病毒等)、卡波西肉瘤和淋巴瘤等;部分溃疡病因不明,称为特发性溃疡。在HIV感染者中,溃疡最常见于口咽部和食道,也可见于直肠和外阴,在口腔主要表现为复发性阿弗他溃疡(recurrent aphthous ulcer, RAU)。

1. 消化道溃疡: HIV感染者的溃疡以口咽部和食道最为常见,往往因疼痛造成进食障碍,结肠溃疡可导致频繁腹泻、发热以及体重减退等,甚至还可造成肠道穿孔,严重影响患者的健康和生活质量。HIV感染者,尤其是CD4⁺ T淋巴细胞计数低的有症状HIV感染者,其RAU通常表现为复发频繁、病情严重的疱疹型或重型溃疡,且溃疡更易发生在口咽后部如软腭、舌根等。两项沙利度胺治疗HIV相关RAU的安慰剂随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)均显示出良好的疗效,且不良反应较少,主要表现为嗜睡和皮疹^[48-49]。一项剂量递增安慰剂对照试验表明,在50~150 mg/d的剂量下,患者对沙利度胺具有良好的耐受性,不良反应的发生率与沙利度胺的剂量以及基线CD4⁺ T淋巴细胞计数有关^[50]。一项安慰剂RCT验证了沙利度胺在治疗特发性食管溃疡的有效性和安全性,口服沙利度胺(200 mg/d) 4周后,试验组患者有效率显著高于对照组^[51]。沙利度胺在HIV相关特发性结肠溃疡中的应用尚无RCT报道,有病例报道显示,沙利度胺在各种抗感染治疗及皮质类固醇治疗应用无效的病例中观察到较好的疗效^[52-53]。

2. 生殖器溃疡: HIV相关生殖器溃疡常伴随单纯疱疹病毒2型(Herpes simplex virus type 2, HSV-2)感染,有病例报道1例HIV相关HSV-2阳性的生殖器溃疡患者对抗病毒治疗无反应,且患者有皮质类固醇使用禁忌,口服沙利度胺100 mg/d后,溃疡在10天内迅速愈合^[54]。

(六) 皮肤病

AIDS相关性皮疹是AIDS常见的炎症性皮肤病损,其发病率为12%~46%,在发展中国家发病率较高,尤其是撒哈拉以南的非洲地区^[55]。传统治疗如局部外用类固醇及

口服抗组胺药疗效不佳且易复发。有病例报道沙利度胺在多种传统治疗失败或复发的AIDS相关性皮疹患者中,表现出良好的疗效和重复性,且无不良反应^[56]。一项回顾性研究评估了沙利度胺用于治疗AIDS相关性皮疹的有效性和安全性,87.5%患者在治疗后皮损面积明显变小、瘙痒明显缓解,虽然有部分患者出现了周围神经病变,但在停药后均得到缓解^[57]。

三、沙利度胺及其衍生物的药物不良反应

沙利度胺的主要药物不良反应(adverse drug reaction, ADR)包括致畸、疲劳、周围神经病变、皮疹、发热、头晕头痛、情绪变化、便秘和震颤^[58],少数研究报道沙利度胺和一些化疗药物如多柔比星、多西他赛联合使用会增加深静脉血栓形成的风险^[59-60]。周围神经病变的症状、体征和电生理数据与沙利度胺的总累积剂量相关,故治疗过程中计算神经病变总分有助于确定适当的给药剂量,以防止永久性神经损伤。有一项针对沙利度胺在HIV感染者中安全性的报告显示:不良反应(皮疹、发热)的发生与CD4⁺ T淋巴细胞计数呈负相关,其中皮疹的发生率高于HIV阴性患者^[61]。来那度胺的ADR主要是骨髓移植、皮疹、静脉血栓,由于其疗效及毒性均具有剂量依赖性,因此高剂量治疗方案是可行的,但需要根据患者的耐受性调整用药剂量。泊马度胺的ADR为中性粒细胞减少、疲劳、贫血、静脉血栓、呼吸道感染和发热等。最近有研究发现,泊马度胺用于治疗多发性骨髓瘤出现了一些药物说明书未记载的ADR,如肺损伤、进行性多灶性白质脑病、甲状腺功能减退和急性肾损伤等^[62]。

四、总结与展望

沙利度胺及其衍生物在多种HIV感染相关疾病的治疗中发挥着重要作用,尤其是在难治性淋巴瘤的治疗中展现出巨大的潜力,为HIV感染相关疾病的临床困境提供了新的研究方向。部分疾病由于发病率的限制尚无RCT报道,仅有观察性研究甚至病例报道,但仍然提示沙利度胺及其衍生物的多样化治疗潜能,有待于更多大样本、多中心的研究予以进一步证实。

参 考 文 献

- [1] 段青松. 双环吡啶酮与沙利度胺类衍生物的合成探究[J]. 湘潭大学, 2022, 4: 95.
- [2] Kopp KO, Greer ME, Glotfelty EJ, et al. A new generation of IMiDs as treatments for neuroinflammatory and neurodegenerative disorders[J]. Biomolecules, 2023, 13(5): 747.
- [3] Engelhardt M, Ajayi S, Reinhardt H, et al. Pomalidomide[J]. Recent Results Cancer Res, 2018, 212: 169-185.
- [4] Kunkler B, Salamango D, DeBruine ZJ, et al. CUL5 is required for thalidomide-dependent inhibition of cellular proliferation[J]. PLoS One, 2018, 13(5): e0196760.
- [5] 陈小青. 沙利度胺衍生物的设计合成及抗肿瘤活性研究[D]. 江苏:

- 南京师范大学,2011.
- [6] Lomas OC, Streetly M, Pratt G, et al. The management of Castleman disease[J]. *Br J Haematol*,2021,195(3):328-337.
- [7] Jung CP, Emmerich B, Goebel FD, et al. Successful treatment of a patient with HIV-associated multicentric Castleman disease (MCD) with thalidomide[J]. *Am J Hematol*,2004,75(3):176-177.
- [8] Sary G, Kohgruber N, Herneth AM, et al. Complete regression of HIV-associated multicentric Castleman disease treated with rituximab and thalidomide[J]. *AIDS*,2008,22(10):1232-1234.
- [9] 王闪, 张永喜. 难治性艾滋病相关性卡波西肉瘤的治疗现状[J]. *武汉大学学报(医学版)*,2023,44(9):1103-1108.
- [10] Fife K, Howard MR, Gracie F, et al. Activity of thalidomide in AIDS-related Kaposi's sarcoma and correlation with HHV8 titre[J]. *Int J STD AIDS*,1998,9(12):751-755.
- [11] Little RF, Wyvill KM, Pluda JM, et al. Activity of thalidomide in AIDS-related Kaposi's sarcoma[J]. *AIDS*,2000,18(13):2593-2602.
- [12] Davis DA, Mishra S, Anagho HA, et al. Restoration of immune surface molecules in Kaposi sarcoma-associated herpes virus infected cells by lenalidomide and pomalidomide[J]. *Oncotarget*, 2017,8(31):50342-50358.
- [13] Lurain K, Polizzotto MN, Krug LT, et al. Immunophenotypic analysis in participants with Kaposi sarcoma following pomalidomide administration[J]. *AIDS*,2023,37(11):1693-1703.
- [14] Reid EG, Shimabukuro K, Moore P, et al. AMC-070: Lenalidomide is safe and effective in HIV-associated Kaposi sarcoma[J]. *Clin Cancer Res*,2022,28(12):2646-2656.
- [15] Ramaswami R, Polizzotto MN, Lurain K, et al. Safety, activity, and long-term outcomes of pomalidomide in the treatment of Kaposi sarcoma among individuals with or without HIV infection[J]. *Clin Cancer Res*,2022,28(5):840-850.
- [16] 彭词艳, 陈景, 李斯妮, 等. 治疗卡波西肉瘤口服药物--泊马度胺[J]. *临床药物治疗杂志*,2021,19(3):81-83.
- [17] 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.
- [18] Sun J, Liu L, Chen J, et al. Zanubrutinib, lenalidomide, and rituximab (ZR2 regimen) for HIV-associated diffuse large B-cell lymphoma: a real-world analysis from China[J]. *AIDS*,2023,37(12):1909-1911.
- [19] Gupta NK, Wang CC, Mannis GN, et al. Regression of methotrexate-resistant AIDS-related primary central nervous system lymphoma with lenalidomide plus combination anti-retroviral therapy[J]. *Leuk Lymphoma*,2017,58(11):2748-2751.
- [20] Tao PF, Qian C, Zhou QW, et al. Efficacy and safety of different chemotherapy regimens combined with thalidomide in the treatment of diagnosed HIV-associated diffuse large B-cell lymphoma[J]. *Leuk Res Rep*,2024,21:100450.
- [21] Gathers DA, Galloway E, Kelemen K, et al. Primary effusion lymphoma: a clinicopathologic perspective[J]. *Cancers (Basel)*,2022,14(3):722.
- [22] Shrestha P, Davis DA, Jaeger HK, et al. Pomalidomide restores immune recognition of primary effusion lymphoma through upregulation of ICAM-1 and B7-2[J]. *PLoS Pathog*,2021,17(1):e1009091.
- [23] Jaeger HK, Davis DA, Nair A, et al. Mechanism and therapeutic implications of pomalidomide-induced immune surface marker upregulation in EBV-positive lymphomas[J]. *Sci Rep*,2023,13(1):11596.
- [24] Gopalakrishnan R, Matta H, Tolani B, et al. Immunomodulatory drugs target IKZF1-IRF4-MYC axis in primary effusion lymphoma in a cereblon-dependent manner and display synergistic cytotoxicity with BRD4 inhibitors[J]. *Oncogene*,2016,35(14):1797-810.
- [25] Hansen AR, Vardell VA, Fitzgerald LA. Epidemiologic characteristics, treatment patterns, and survival analysis of plasmablastic lymphoma in the United States: A SEER and NCDB analysis[J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*,2024,24(4):e152-e160. e3.
- [26] Bibas M. Plasmablastic Lymphoma. A state-of-the-art review: Part 2-focus on therapy[J]. *Mediterr J Hematol Infect Dis*,2024,16(1):e2024015.
- [27] Yanamandra U, Sahu KK, Jain N, et al. Plasmablastic lymphoma: successful management with CHOP and lenalidomide in resource constraint settings[J]. *Ann Hematol*,2016,95(10):1715-1717.
- [28] Levin MJ, Bacon TH, Leary JJ. Resistance of herpes simplex virus infections to nucleoside analogues in HIV-infected patients[J]. *Clin Infect Dis*,2004,39(Suppl 5):S248-S257.
- [29] Sbidian E, Battistella M, Legoff J, et al. Recalcitrant pseudotumoral anogenital herpes simplex virus type 2 in HIV-infected patients: evidence for predominant B-lymphoplasmocytic infiltration and immunomodulators as effective therapeutic strategy[J]. *Clin Infect Dis*,2013,57(11):1648-1655.
- [30] 吴亮, 赵红心. 艾滋病相关机会性感染的诊疗进展[J]. *中国艾滋病性病*,2022,28(5):608-616.
- [31] Dong RJ, Li J, Zhang Y, et al. Thalidomide promotes NLRP3/caspase-1-mediated pyroptosis of macrophages in *Talaromyces marneffei* infection[J]. *Microb Pathog*,2023,181:106168.
- [32] 王旭, 沈玉娟, 曹建平. 我国隐孢子虫病流行现状与防控进展[J]. *热带病与寄生虫学*,2022,20(3):136-148.
- [33] Sharpstone D, Rowbottom A, Nelson M, et al. The treatment of microsporidial diarrhoea with thalidomide[J]. *AIDS*,1995,9(6):658-659.
- [34] Balasko A, Keynan Y. Shedding light on IRIS: from pathophysiology to treatment of Cryptococcal meningitis and immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-infected individuals[J]. *HIV Med*,2019,20(1):1-10.
- [35] Li Y, Lu Y, Nie J, et al. Potential predictors and survival analysis of the relapse of HIV-associated Cryptococcal meningitis: A retrospective study[J]. *Front Med (Lausanne)*,2021,8:626266.
- [36] Jarvis JN, Bicanic T, Loyse A, et al. Determinants of mortality in a combined cohort of 501 patients with HIV-associated Cryptococcal meningitis: implications for improving outcomes[J]. *Clin Infect Dis*,2014,58(5):736-745.
- [37] Qi T, Chen F, Ma S, et al. Thalidomide for recurrence of symptoms following HIV-associated Cryptococcal meningitis[J]. *Infect Dis Ther*,2023,12(6):1667-1675.
- [38] Tao R, Peng X, Liu X, et al. Lenalidomide improves cognitive function and reduces immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-1-related Cryptococcal meningitis[J]. *J Inflamm Res*,2022,15:2891-2899.
- [39] Liu X, Zhu X, Peng X, et al. Lenalidomide potentially reduced the level of cell-associated HIV RNA and improved persistent inflammation in patients with HIV-associated cryptococcal meningitis a pilot study[J]. *Front Cell Infect Microbiol*,2022,12:954814.
- [40] Tao R, Peng X, Liu X, et al. Outcome of lenalidomide treatment for cognitive impairment caused by immune reconstitution inflammatory syndrome in patients with HIV-related Cryptococcal meningitis[J]. *J Inflamm Res*,2022,15:5327-5336.
- [41] Wan Z, Tao R, Hui J, et al. Efficacy and safety of lenalidomide in HIV-associated cryptococcal meningitis patients with persistent

- intracranial inflammation: an open-label, single-arm, prospective interventional study[J]. *J Neuroinflammation*, 2023, 20(1):38.
- [42] 徐小可. 艾滋病相关隐球菌性脑膜炎中枢免疫损伤的研究[D]. 浙江: 浙江大学, 2021.
- [43] Fourcade C, Mauboussin JM, Lechiche C, et al. Thalidomide in the treatment of immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV patients with neurological tuberculosis[J]. *AIDS Patient Care STDS*, 2014, 28(11):567-569.
- [44] van Toorn R, Solomons RS, Seddon JA, et al. Thalidomide use for complicated central nervous system tuberculosis in children: insights from an observational cohort[J]. *Clin Infect Dis*, 2021, 72(5):e136-e145.
- [45] Panda PK, Panda P, Dawman L, et al. Efficacy and safety of thalidomide in patients with complicated central nervous system tuberculosis: A systematic review and Meta-analysis[J]. *Am J Trop Med Hyg*, 2021, 105(4):1024-1030.
- [46] Badowski M, Pandit NS. Pharmacologic management of human immunodeficiency virus wasting syndrome[J]. *Pharmacotherapy*, 2014, 34(8):868-881.
- [47] Kaplan G, Thomas S, Fierer DS, et al. Thalidomide for the treatment of AIDS-associated wasting[J]. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 2000, 16(14):1345-1355.
- [48] Ramirez-Amador VA, Esquivel-Pedraza L, Ponce-de-Leon S, et al. Thalidomide as therapy for human immunodeficiency virus-related oral ulcers: a double-blind placebo-controlled clinical trial[J]. *Clin Infect Dis*, 1999, 28(4):892-894.
- [49] Jacobson JM, Greenspan JS, Spritzler J, et al. Thalidomide for the treatment of oral aphthous ulcers in patients with human immunodeficiency virus infection. National Institute of Allergy and Infectious Diseases AIDS Clinical Trials Group[J]. *N Engl J Med*, 1997, 336(21):1487-1493.
- [50] Wohl DA, Aweeka FT, Schmitz J, et al. National institute of Allergy and Infectious Diseases AIDS Clinical Trials Group 267. Safety, tolerability, and pharmacokinetic effects of thalidomide in patients infected with human immunodeficiency virus: AIDS Clinical Trials Group 267[J]. *J Infect Dis*, 2002, 185(9):1359-1363.
- [51] Jacobson JM, Spritzler J, Fox L, et al. Thalidomide for the treatment of esophageal aphthous ulcers in patients with human immunodeficiency virus infection. National Institute of Allergy and Infectious Disease AIDS Clinical Trials Group[J]. *J Infect Dis*, 1999, 180(1):61-67.
- [52] Ramos JM, Masiá M, Durán R, et al. Idiopathic ileocolitis with perforation associated with HIV infection: thalidomide treatment[J]. *Int J STD AIDS*, 2012, 23(11):830-832.
- [53] Johnson L, Jarvis JN, Wilkins EG, et al. Thalidomide treatment for refractory HIV-associated colitis: a case series[J]. *Clin Infect Dis*, 2008, 47(1):133-136.
- [54] Verberkmoes A, Boer K, Wertheim PM, et al. Thalidomide for genital ulcer in HIV-positive woman[J]. *Lancet*, 1996, 347(9006):974.
- [55] 魏春波, 伦文辉. 艾滋病相关性痒疹[J]. *中国艾滋病性病*, 2011, 17(6):717-719.
- [56] Wernham AG, Vydianath B, Chua SL. Thalidomide-A novel therapeutic approach for pruritic papular eruption of HIV[J]. *JAAD Case Rep*, 2015, 1(3):109-111.
- [57] Maurer T, Poncelet A, Berger T. Thalidomide treatment for prurigo nodularis in human immunodeficiency virus-infected subjects: efficacy and risk of neuropathy[J]. *Arch Dermatol*, 2004, 140(7):845-849.
- [58] Franks ME, Macpherson GR, Figg WD. Thalidomide[J]. *Lancet*, 2004, 363(9423):1802-1811.
- [59] Zangari M, Siegel E, Barlogie B, et al. Thrombogenic activity of doxorubicin in myeloma patients receiving thalidomide: implications for therapy[J]. *Blood*, 2002, 100(4):1168-1171.
- [60] Horne MK 3rd, Figg WD, Arlen P, et al. Increased frequency of venous thromboembolism with the combination of docetaxel and thalidomide in patients with metastatic androgen-independent prostate cancer[J]. *Pharmacotherapy*, 2003, 23(3):315-318.
- [61] Haslett P, Tramontana J, Burroughs M, et al. Adverse reactions to thalidomide in patients infected with human immunodeficiency virus[J]. *Clin Infect Dis*, 1997, 24(6):1223-1227.
- [62] 刘梦颖, 姚瑶, 徐喜慧. 泊马度胺不良反应文献分析[J]. *中国医院药学杂志*, 2022, 42(17):1817-1820.
- (收稿日期: 2024-08-28)
(本文编辑: 孙荣华)

任玲, 但红霞. 沙利度胺及其衍生物在人类免疫缺陷病毒感染相关疾病中的应用 [J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志 (电子版), 2024, 18(6):321-326.