

· 现场调查 ·

新疆地区经典型卡波氏肉瘤相关因素的病例对照研究

秦江梅 李锋 谭晓华 郭淑霞 王小波 张万江 谢建新
黄瑾 普雄明 芮东升 杨磊

【摘要】 目的 分析新疆经典型卡波氏肉瘤相关危险因素。**方法** 利用新疆 8 个地州市随访的经典型卡波氏肉瘤病例,按同性别、同民族、年龄相差 ≤ 5 岁、同一个居住地区配对要求,1:4 选取对照,开展病例对照研究,采用条件 logistic 回归进行统计分析。**结果** 单因素分析显示:白细胞介素、血管内皮生长因子、 β_2 微球蛋白(β_2 -MG)、新喋呤和 8 型疱疹病毒(HHV-8)等 5 个相关因素与经典型卡波氏肉瘤有关系。 β_2 -MG 和 HHV-8 两项危险因素进入了多因素条件 logistic 回归模型,其 OR 值分别为 1.002(95% CI:1.000~1.003)、81.041(95% CI:1.790~3669.620)。**结论** β_2 -MG 与经典型卡波氏肉瘤的发生呈正相关关系,HHV-8 感染是经典型卡波氏肉瘤独立的危险因素。

【关键词】 经典型卡波氏肉瘤; 疱疹病毒 8 型; 病例对照研究; 危险因素

A case-control study on risk factors of classic Kaposi's sarcoma in Xinjiang QIN Jiang-mei*, LI Feng, TAN Xiao-hua, GUO Shu-xia, WANG Xiao-bo, ZHANG Wan-jiang, XIE Jian-xin, HUANG Jin, PU Xiong-ming, RUI Dong-sheng, YANG Lei. *Laboratory of Xinjiang Endemic and Ethnic Disease, Shihezi University, Shihezi 832002, China

Corresponding author: YANG Lei, Email: yanglei62@yahoo.com

【Abstract】 Objective To analyse related risk factors of classic Kaposi's sarcoma in Xinjiang. **Methods** A 1:4 case-control study was used and the conditional logistic regression model was performed in this study. Cases were followed up in Xinjiang while controls were selected by the same sex, nation and age within 5 years with cases. **Results** Interleukin-6, vascular endothelial growth factor, β_2 -MG, neopterin, human herpesvirus 8, were found to be associated with Kaposi's sarcoma risk in one-way variance model while β_2 -MG and human herpesvirus 8 entered the multiple conditional logistic regression model, and their ORs were 1.002(95% CI:1.000-1.003), 81.041(95% CI:1.790-3669.620). **Conclusion** There was a correlate relationship between β_2 -MG and classic Kaposi's sarcoma being found that human herpesvirus 8 exposure related factors seemed to have played important roles on classic Kaposi's sarcoma in Xinjiang.

【Key words】 Kaposi's sarcoma; Human herpesvirus 8; Case-control study; Risk factor

卡波氏肉瘤(Kaposi's sarcoma, KS)是一种极罕见好发于老年男性且进展缓慢的血管增生性恶性肿瘤。KS 在临床上分为经典型(classic Kaposi's sarcoma)、非洲地方型(endemic Kaposi's sarcoma)、免疫抑制/器官移植相关型(immunosuppression-associated / transplantation - associated Kaposi's sarcoma)和艾滋病相关型(AIDS-associated Kaposi's

sarcoma)4 型。KS 多见于欧洲意大利人、犹太人。经典型 KS 的病因学目前尚不完全清楚,认为 KS 可能与免疫功能抑制^[1,2]、细胞因子调节网络紊乱^[3-5]、病毒感染等因素有关^[6]。我们利用收集到的 17 例 KS 患者和 68 名对照的调查问卷资料、血清学的免疫水平和传染因子检测资料,从流行病学及分子生物学角度,阐明新疆地区 KS 发病的流行病学特点,分析 KS 发病的相关因素,对于防治经典型 KS 具有重要的意义。

对象与方法

1. 调查对象:病例组来自 2002-2003 年间对新疆伊犁、乌鲁木齐、昌吉、喀什、和田、阿克苏和库尔

基金项目:国家自然科学基金资助项目(30160082)

作者单位:832002 石河子大学 新疆地方与民族高发病省共建教育部重点实验室(秦江梅、李锋、谭晓华、郭淑霞、王小波、张万江、谢建新、黄瑾、芮东升、杨磊);新疆维吾尔自治区人民医院皮肤科(普雄明)

通讯作者:杨磊, Email: yanglei62@yahoo.com

勒等地区随访到的 17 例经典型 KS 病例,对照按照同性别、同民族、年龄相差 ≤ 5 岁、同一个居住地的原则选择,与病例按 1:4 匹配。

2. 调查内容:病例和对照均采用统一的调查表,由培训合格的石河子大学医学院流行病学教研室教师对病例和对照进行问卷调查,调查项目包括出生地、曾住地、本地居住年、文化、职业、血型等一般情况,发病前后患病情况(包括首次发病时间、发病部位,患 KS 前是否患有其他疾病等)、病前饮食习惯、吸烟、饮酒、吸毒、其他不良嗜好、感染史(包括流行性感、带状疱疹感染等)、接种史、受伤史和家族史等共 24 项。

3. 实验室检测:收集研究对象的血液标本,取全血 5 ml,分离血清,冻存于液氮中保存。血清白细胞介素(IL-6)、血管内皮生长因子(VEGF)、肿瘤坏死因子(TNF- α)、干扰素 γ (IFN- γ)试剂盒均购自晶美生物工程有限公司,在试剂盒有效期内严格按试剂盒说明书操作。新喋呤检测试剂盒购自德国 IBL 公司, β_2 微球蛋白(β_2 -MG)检测试剂盒购自德国 AESKULISA 公司,使用 Bio-Rad 公司的 Bioelisa reader Elx800 全自动酶标仪测定 450 nm 处各孔吸光度(A),利用试剂盒提供的标准品及对应的吸光度,用 SPSS/PC 11.0 软件作曲线估计,得到标准曲线方程(所得标准曲线 r 均大于 0.990),依据标准曲线方程计算各样本细胞因子浓度。

血清 8 型疱疹病毒(HHV-8)和非洲淋巴细胞瘤病毒(Epstein-Barr virus,EBV)的 DNA 检测:血清中 DNA 抽提采用购自上海生工生物工程技术服务有限公司的 UNIQ-10 柱式病毒 DNA 抽提试剂盒,所用引物及 Taq 酶购自大连宝生物工程公司,采用巢式聚合酶链反应(nested-PCR)方法检测。HIV 检测采用酶联免疫吸附法(ELISA),所用试剂盒购自北京金豪制药有限公司。

4. 统计学分析:使用 Epidata 建立数据库,对所有调查项目进行整理和赋值,两分类变量按 0,1 赋值,如吸烟(0=不吸烟,1=吸烟)、饮酒(0=不饮酒,1=饮酒),对多分类变量哑变量化,采用 SPSS 11.0 和 Stata 7.0 软件进行统计分析,先以 $\alpha=0.10$ 水准进行单因素条件 logistic 回归分析,再将单因素分析筛出有意义的变量,引入多因素条件 logistic 回归模型。计算 P 值、OR 值、95% 可信限(CI)。

结 果

1. 一般状况描述分析:17 例患者中,年龄最小

的 31 岁,最大的 81 岁,平均年龄 59.6 岁 ± 14.7 岁;其中男性 14 例,女性 3 例,维吾尔族 15 例,哈萨克族 2 例。对照组 68 人,平均年龄 55.7 岁 ± 15.7 岁;其中男性 56 人,女性 12 人,维吾尔族 60 人,哈萨克族 8 人。病例组与对照组年龄差异无统计学意义($t=0.918, P=0.361$)。

2. 单因素分析:将文化、职业、血型、吸烟、饮酒、吸毒史、感染史等及细胞因子、传染因子的检测指标引入方程。单因素分析有统计学意义的见表 1。可见经典型 KS 患者的血清 IL-6、VEGF、 β_2 -MG、新喋呤的含量均高于对照人群,差异有统计学意义,病例组 HHV-8 暴露比例均高于对照组,差异亦有统计学意义。

表1 经典型 KS 单因素条件 logistic 回归分析

因素	β	s_{β}	χ^2 值	P 值	OR 值(95% CI)
血清 IL-6	0.023	0.011	4.420	0.036	1.023(1.002~1.046)
VEGF	0.008	0.003	5.708	0.017	1.008(1.001~1.014)
新喋呤	0.330	0.157	4.452	0.035	1.392(1.024~1.892)
β_2 -MG	0.001	0.000	7.259	0.007	1.001(1.000~1.002)
HHV-8	3.463	1.055	10.768	0.001	31.919(4.034~252.592)

3. 多因素分析:将单因素分析 $P<0.05$ 的项目进行多因素条件 logistic 回归分析。结果显示: β_2 -MG 指标的偏回归系数 $\beta=0.002$,其 OR 值为 1.002,OR 值 95% CI:1.000~1.003, β_2 -MG 含量与经典型 KS 的发生呈正相关关系,HHV-8 感染是最重要的危险因素,其 OR 值为 81.041,OR 值 95% CI:1.790~3669.620(表 2)。

表2 经典型 KS 多因素条件 logistic 回归分析

因素	β	s_{β}	χ^2 值	P 值	OR 值(95% CI)
血清 IL-6	0.030	0.019	2.422	0.120	1.030(0.992~1.069)
VEGF	0.003	0.004	0.614	0.433	1.003(0.996~1.101)
新喋呤	0.459	0.257	3.178	0.075	1.582(0.955~2.619)
β_2 -MG	0.002	0.001	4.239	0.040	1.002(1.000~1.003)
HHV-8	4.395	1.945	5.104	0.024	81.041(1.790~3669.620)

讨 论

我国经典型 KS 好发于维吾尔族和哈萨克族人群,但即使是在该两民族人群中经典型 KS 发病的概率也很低,属于罕见肿瘤。本课题组于 2002-2003 年间对新疆维吾尔自治区人民医院和新疆医科大学一附属医院历年来经病理学确诊 36 例患者进行随访,2 年间在全疆范围内共随访到 17 例患者,其他 19 例中有 2 例随访时已死亡,1 例随访时不在本地。其余未随访到的患者主要因提供地址不

详。对照的选择主要是患者的同事、邻居和好朋友,所以除外配对的条件外,对照在地理环境背景与饮食习惯与病例基本相似。

本研究的 17 例患者 HIV 全部阴性,属于经典 KS。国外报道的经典 KS 患者,第二原发肿瘤的发生率高达 30%,尤其是淋巴瘤和白血病,而新疆地区 KS 患者至今并无第二原发肿瘤的报道,内脏损害也相对较少,随访的 17 例无一人发生第二原发肿瘤,也未见内脏受损害。

经典 KS 的发病机制尚不明确,研究认为可能与某些病毒感染、细胞因子调节紊乱和免疫失常有关。因 KS 是一种以血管增生为主要表现,又在病变部位有炎性细胞聚集形成类似炎症的表现,故选取促血管增生的细胞因子 VEGF 和前炎症因子 IL-6 等为检测指标。将 IL-6 和 VEGF 等引入方程,在单因素条件 logistic 回归分析中为有统计学意义的危险因素,但未进入多因素条件 logistic 回归模型。已有不少研究发现在艾滋病相关型 KS 中 IL-6 能促使血管内皮细胞转变成 KS 的特征细胞——梭形细胞^[7], VEGF 可能在 KS 发病中发挥重要作用^[8]。

免疫状态异常也被认为是 KS 发病的重要因素。IFN- γ 主要由活化的 T 细胞和 NK 细胞产生,具有抗病毒感染、抗肿瘤等多种生物学活性。在移植排斥、肿瘤、感染等疾病状态, T 细胞被激活并分泌 IFN- γ , 后者激活单核/巨噬细胞产生新喋呤。因此,检测新喋呤浓度可以反映细胞免疫激活程度。 β_2 -MG 是人血清中的一种小分子蛋白,所有有核细胞都能产生,以间皮细胞和上皮细胞合成较多,最主要是由淋巴细胞产生,存在于有核细胞的细胞膜上,是细胞中完整 HLA 分子的一部分, β_2 -MG 增加可间接反映体液免疫的激活状态。本研究检测血清 IFN- γ 、新喋呤和 β_2 -MG 水平以反应免疫状态。结果显示:病例组血清 IFN- γ 水平与对照组相比差异无统计学意义,新喋呤明显高于对照组。单因素分析和多因素分析发现 β_2 -MG 与经典 KS 的发生呈显著正相关。也就是说新疆地区 KS 患者没有出现明显的免疫功能障碍,这提示经典 KS 患者可能存在免疫激活。

HIV、EBV 等病毒都曾认为可能是 KS 的病因。

1994 年 Chang 等从艾滋病相关型 KS 组织中扩增出一种疱疹病毒序列命名为 KS 相关病毒(Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus, KSHV)—HHV-8^[1],在以后的研究中发现,在 4 种类型的 KS 病例中多可检测到 HHV-8 的序列,故 HHV-8 被认为可能是 KS 的病原。近年的多数研究支持 HHV-8 是 KS 发病的必不可少的因素,对于 HIV、EBV 在 KS 发病中作用,有研究者认为可能是作为“辅助病毒”(helper virus)发挥作用。在本研究中 17 例患者中 EBV 检测全部阴性,对照人群 EBV 检测阳性 3 例,阳性率 4.4%,EBV 暴露未进入单因素和多因素条件 logistic 回归模型。17 例患者中 HHV-8 检测 13 例阳性,阳性率 76.5%,对照人群(68 人)HHV-8 检测阳性 15 例,阳性率 22.1%,单因素分析与多因素分析均显示 HHV-8 是新疆地区典型 KS 独立的危险因素。

参 考 文 献

- 1 Touloum G, Hatzakis A. The role of immunosuppression and immune-activation in classic Kaposi's sarcoma. *Int J Cancer*, 1999, 82:817-821.
- 2 朱彪,吴南屏, Hoxterm Ann Stefan, 等. 艾滋病相关型卡波氏肉瘤免疫激活状态研究. *浙江大学学报(医学版)*, 2003, 32:101-103.
- 3 Iscovich J, Boffetta P, Franceschi S, et al. Classic Kaposi sarcoma—epidemiology and risk factors. *Cancer*, 2002, 88:500-517.
- 4 Antman K, Chang Y. Kaposi's sarcoma. *N Eng J Med*, 2000, 342:1027-1036.
- 5 Moore PS, Boshoff C, Weiss RA, et al. Molecular mimicry of human cytokine and cytokine response pathway genes by KSHV. *Science*, 1996, 274:1739-1744.
- 6 Chang Y, Cesarman E, Pessin MS, et al. Identification of herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *Science*, 1994, 266:1865-1869.
- 7 Moore PS, Boshoff C, Weiss RA, et al. Molecular mimicry of human cytokine and cytokine response pathway genes by KSHV. *Science*, 1996, 274:1739-1744.
- 8 Liu CQ, Okuzhnow Y, Li H. Human herpesvirus 8 (HHV-8)-encoded cytokines induce expression of and autocrine signal by vascular endothelial growth factor (VEGF) in primary-effusion lymphoma cell lines and mediated VEGF-independent anti apoptotic effects. *J Virol*, 2001, 75:10933-10940.

(收稿日期:2005-02-05)

(本文编辑:张林东)