

HIV 相关肿瘤的病毒共感染与免疫代谢机制的研究进展

张欣¹ 孙礼祥¹ 何小梦² 汪进^{1Δ}

(¹复旦大学附属中山医院(厦门)中心实验室 厦门 361000; ²上海市(复旦大学附属)公共卫生临床中心科研中心 上海 201508)

【摘要】 艾滋病(acquired immune deficiency syndrome, AIDS)是一种由人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)引起的严重感染性疾病。尽管抗逆转录病毒治疗(antiretroviral therapy, ART)显著降低了患者死亡率,但HIV相关肿瘤仍是重要并发症。HIV相关肿瘤生成的主要机制是重塑免疫细胞代谢(包括导致CD4⁺ T细胞糖酵解-氧化磷酸化失衡、诱导CD8⁺ T细胞程序性死亡蛋白-1高表达与功能耗竭)和建立慢性炎症微环境等。本文系统阐述HIV与多种致癌病毒共感染的协同致癌机制和免疫代谢交互的核心靶点作用,以期为开发降低HIV感染者肿瘤风险的精准干预策略提供参考。

【关键词】 艾滋病(AIDS); 人类免疫缺陷病毒(HIV); 肿瘤; 病毒感染; 免疫; 代谢

【中图分类号】 R512.91 **【文献标志码】** A **doi:**10.3969/j.issn.1672-8467.2026.01.013

Research progresses on immunometabolic mechanism and viral coinfection in HIV-associated cancer

ZHANG Xin¹, SUN Li-xiang¹, HE Xiao-meng², WANG Jin^{1Δ}

(¹Central Laboratory, Zhongshan Hospital (Xiamen), Fudan University, Xiamen 361000, Fujian Province, China;

²Scientific Research Center, Shanghai Public Health Clinical Center, Fudan University, Shanghai 201508, China.)

【Abstract】 Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) is a severe disease caused by human immunodeficiency virus (HIV) infection. Although antiretroviral therapy (ART) has significantly reduced mortality, HIV-associated malignancies remain a major complication. HIV drives tumorigenesis through two main mechanisms: the first is the remodeling of immunometabolism, such as causing an imbalance between glycolysis and oxidative phosphorylation in CD4⁺ T cells and inducing high expression of programmed cell death protein 1 and functional exhaustion in CD8⁺ T cells, and the second is the establishment of a chronic inflammatory microenvironment. This review systematically delineates the synergistic oncogenic mechanisms underlying HIV and various oncogenic viruses coinfection with a focus on the central role of immunometabolic crosstalk, in order to provide a reference for developing precise interventions aimed at reducing cancer risk in HIV-infected individuals.

【Key words】 acquired immunodeficiency syndrome (AIDS); human immunodeficiency virus (HIV); tumor; viral infection; immunity; metabolism

艾滋病(acquired immune deficiency syndrome, AIDS)是一种由人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)引起的慢性传染病,

主要表现为免疫系统受损并累及多器官功能^[1-2]。艾滋病是全球性公共卫生问题,可导致免疫缺陷,增加机会性感染和肿瘤的发生风险。高效抗逆转

^ΔCorresponding author E-mail: wjincityu@yahoo.com

网络首发时间:2026-01-04 16:34:22 网络首发地址:https://link.cnki.net/urlid/31.1885.r.20251231.1812.002

录病毒治疗(antiretroviral therapy, ART)显著降低了艾滋病定义肿瘤(AIDS-defining cancer, ADC)的发病风险。然而,在HIV感染者(people living with HIV, PLWH)中,非艾滋病定义肿瘤(non-AIDS-defining cancer, NADC)的发病率总体呈上升趋势(如肺癌、肾癌等),并已成为重要的死亡原因之一^[3]。以非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin lymphoma, NHL)为代表的NADC,其发病率现已超过ADC,构成了PLWH肿瘤相关死亡的主要原因^[4]。尽管ART可整体降低NADC的发病风险,但该群体中NADC的疾病负担及发病机制仍需进一步关注与研究^[5]。HIV感染与肿瘤发生发展密切相关,其核心机制涉及免疫系统功能进行性损伤和慢性炎症状态持续存在。一方面,HIV不仅直接破坏宿主的免疫监视能力,更与其他致癌病毒形成协同致瘤网络,通过分子互作共同驱动肿瘤进展;另一方面,病毒共感染导致免疫代谢轴显著失调,表现为T细胞功能耗竭、代谢通路重编程及慢性炎症微环境形成。ART虽可有效抑制病毒复制,但长期治疗可能诱发持续性代谢紊乱,形成治疗干预的新矛盾。因此,深入解析HIV与肿瘤的免疫代谢互作机制,尤其是病毒共感染协同网络及免疫代谢轴失衡在肿瘤微环境重塑中的作用,将为开发靶向干预策略提供关键理论基础,对改善HIV感染者预后具有重要临床意义。

HIV共感染病毒协同促进肿瘤发生发展的机制 HIV感染与多种致瘤病毒的共感染显著提升特定肿瘤的发病风险,这是其致瘤作用的核心特征之一。HIV介导的免疫功能耗竭(尤其是CD4⁺ T细胞的丧失)与慢性炎症状态,削弱了宿主对致癌病毒的免疫监视和清除能力,形成了病毒持续感染、再激活并最终驱动恶性转化的基础。下文将阐述HIV如何通过与这些病毒的相互作用协同促进肿瘤发生发展。

HHV-8共同感染与卡波西肉瘤 卡波西肉瘤(Kaposi's sarcoma, KS)是ADC的代表性类型,主要由人类疱疹病毒8型(human herpes virus 8, HHV-8)引起。HIV感染虽不直接致癌,但通过与HHV-8在多个维度的协同作用,显著增加了KS的发病风险并加速其疾病进展。主要机制包括:HIV感染细胞分泌的外泌体可通过携带的反式激活反应元件RNA激活表皮生长因子受体(epidermal

growth factor receptor, EGFR)通路,从而促进HHV-8的感染与传播^[6];HIV/HHV-8共感染可导致肿瘤微环境中IL-6、IL-10、CXC趋化因子配体10(CXC motif chemokine ligand 10, CXCL10)等细胞因子失衡,通过核因子 κ B(nuclear factor kappa B, NF- κ B)/信号转导和转录激活因子3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)等通路促进肿瘤发生^[7-8]。在接受联合ART(combination ART, cART)并达到病毒抑制后,针对HHV-8的特异性细胞免疫缺陷依然存在,导致免疫监视功能持续受损^[9];此外,HIV的反式激活因子(trans-activator of transcription, Tat)蛋白能直接促进KS的生长、侵袭和血管生成,而抗Tat抗体则可能缓解疾病的严重程度^[10]。综上,HIV通过外泌体介导的病毒互作、慢性炎症微环境、病毒蛋白的直接促瘤作用以及持续的免疫缺陷,在多维度上与HHV-8协同驱动KS的发生与发展。

HPV共同感染与宫颈癌 HIV-1与人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)-16/18共感染显著增加女性浸润性宫颈癌的风险,即使长期接受ART,其风险依然较高^[11]。机制研究表明,HIV诱导的分泌性炎症因子(HIV-induced secretory inflammatory factor, Hi-SIF),如CD14分子、CXCL11等,可通过上调宫颈细胞中AKT蛋白丝氨酸473位点(S473)的磷酸化,模拟PI3K-AKT通路的过度激活效应,从而与HPV致癌蛋白E6/E7协同,促进癌变^[11]。同时,HPV疫苗在HIV感染者中的长期免疫效果受限:CD4<200个/mm³或病毒未完全抑制者的血清阳转率及抗体滴度均低于免疫功能正常人群,保护作用在2~4年后明显衰减^[12]。此外,腺苷脱氨酶1(adenosine deaminase acting on RNA1, ADAR1)介导的先天免疫调控亦参与HPV/HIV共感染的疾病进程,ADAR1低频单倍型AACCAT与复发性HPV相关鳞状上皮内病变显著相关,敲低ADAR1可增强RLR信号及I型干扰素(type I interferon, IFN-I)产生,在体外促进HPV蛋白表达,提示ADAR1可能是连接宿主免疫编辑与HPV持续感染的潜在治疗靶点^[13]。除上述机制外,HIV感染还可通过外泌体途径促进肿瘤进展:HIV-1感染的T细胞分泌富含miR-155-5p的外泌体,经由ARID2/NF- κ B轴直接促进宫颈癌细胞的增殖与侵袭,并刺激IL-6、IL-8等炎症因子的分

泌^[14]。因此,HIV通过多重机制协同HPV促进宫颈癌发生,针对PI3K-AKT通路、ADAR1的治疗以及优化疫苗接种策略,对于降低HIV感染者的宫颈癌发生率具有重要意义。

EBV共同感染与弥漫大B细胞淋巴瘤 在HIV感染者中,EB病毒(Epstein-Barr virus,EBV)DNA阳性率显著高于HIV阴性人群(49.7% vs. 24.7%, $P<0.001$),且随HIV病毒载量升高而进一步增加(>1 000拷贝/mL时风险提高5.8倍)^[15],提示HIV持续复制促进EBV再激活。约半数HIV相关弥漫大B细胞淋巴瘤(HIV-associated diffuse large B-cell lymphoma,HIV-DLBCL)呈EBV阳性,多见于CD4⁺T细胞计数<50个/ μ L的患者;这些肿瘤常为非生发中心B细胞来源,突变负荷较低,但STAT3通路突变频率高达46%,且缺乏BCL2重排,提示JAK/STAT信号异常活化在EBV驱动淋巴瘤中的关键作用^[16]。因此,EBV高载量与STAT3信号突变共同构成HIV感染者EBV相关DLBCL的“病毒-基因-炎症”三联驱动模式,为高危筛查及靶向治疗提供了新思路。

HTLV共同感染与肿瘤 人类嗜T淋巴细胞病毒(human T-lymphotropic virus,HTLV)是一种属于Deltaretrovirus属的逆转录病毒,可导致1型HTLV相关性脊髓病/热带痉挛性截瘫(HTLV type 1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis, HAM/TSP)。研究表明,HIV和HTLV的共同感染可能相互影响其整合位点的分布和病毒感染细胞的克隆性,进而影响病毒相关疾病^[17]。HIV和HTLV的双感染可通过增强CD8⁺T细胞的细胞毒性,降低HIV-1病毒载量和前病毒负荷,对HIV-1感染产生有益影响^[18]。而HTLV-1编码的反式激活因子Tax蛋白可通过激活正性转录延伸因子b复合体(释放CDK9/Cyclin T1),促进HIV-1转录,逆转其潜伏状态,加速疾病进展^[19]。这种相互打破病毒潜伏、促进复制与细胞异常增殖的相互作用可能增加相关肿瘤的发生风险。

HIV感染对细胞免疫的影响 HIV感染会导致CD4⁺T细胞数量减少,从而削弱免疫系统的功能,增加机会性感染和某些癌症的易感性。天然免疫在抵御HIV感染中起着至关重要的作用,单核细胞和自然杀伤细胞(natural killer cell,NK cell)是主要的效应细胞^[20]。此外,HIV感染者的抗肿瘤免疫

反应受到抑制。以免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor,ICI)为代表的癌症免疫疗法,其核心机制在于解除免疫抑制、增强抗肿瘤免疫。然而,这种系统性的免疫激活状态也可能波及HIV潜伏库,导致潜伏病毒的重新激活。例如,通过重新激活被抑制的T细胞功能,理论上可能有助于识别并清除部分携带潜伏HIV病毒的感染细胞^[21]。研究表明,肿瘤坏死因子受体在HIV治疗中的作用与其在肿瘤中的作用类似,显示出其在免疫调节中的关键性^[22]。此外,HIV合并肾癌的基因测序发现差异基因涉及血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor,VEGF)受体激活、IgG结合等重要通路,这些通路对于理解HIV与癌症的关系具有重要意义^[23]。

HIV病毒对免疫细胞功能的影响 HIV通过其RNA和蛋白质产物,如包膜糖蛋白gp120(envelope glycoprotein 120, gp120)、Tat、负调控因子(negative factor, Nef),导致CD4⁺T细胞数量显著减少及功能障碍,严重削弱免疫系统,增加机体对机会性感染和肿瘤的易感性^[24]。同时,HIV感染会损害NK细胞和细胞毒性T淋巴细胞(cytotoxic T lymphocyte,CTL)等关键效应细胞的功能,导致其细胞毒性与免疫监视能力下降^[25]。HIV还能诱导CD8⁺T细胞功能耗竭,表现为程序性死亡受体1(programmed cell death protein 1,PD-1)等免疫检查点分子的上调,导致其细胞毒性逐渐减弱。这种免疫抑制与慢性炎症状态相互交织,形成恶性循环,进一步增加肿瘤风险^[26]。研究显示,HIV相关卡波西肉瘤(epidemic kaposi's sarcoma, EpKS)在肿瘤发生、炎症反应及免疫相关通路的基因表达上,与地方性卡波西肉瘤(endemic Kaposi's sarcoma, EnKS)存在差异,提示HIV感染可通过调控宿主表达基因促进KS的进展^[27]。此外,HIV感染会显著增加HPV、EBV、KSHV等肿瘤相关病毒的共感染风险,这些病毒的协同效应导致感染者恶性肿瘤发生风险的升高^[28]。免疫抑制导致HPV清除能力下降,引发持续性感染,从而显著提高宫颈癌前病变及疾病进展的风险^[29]。HIV可通过诱导多种细胞因子(如TNF、IFN和IL6/8)的产生,促进靶细胞增殖及恶性转化^[30-31]。HIV-1感染还与宫颈组织中环氧氧化物酶2(cyclooxygenase-2, COX-2)及其下游产物前列腺素E₂(prostaglandin E₂, PGE₂)水平升高相关,提示COX-2/PGE₂通路可能在HIV相关宫颈癌

风险增加中发挥重要作用^[32]。尽管联合cART可部分恢复免疫功能,但HIV/HPV共感染者仍面临较高的宫颈病变风险,且对HPV疫苗的免疫应答可能减弱^[33]。

HIV感染对免疫耗竭的影响 HIV通过多种机制导致免疫耗竭,包括CD4⁺T细胞的进行性耗损、慢性免疫激活、持续性炎症、肠道屏障破坏以及免疫记忆功能受损。HIV感染者中,高级别鳞状上皮内病变(high-grade squamous intraepithelial lesion, HSIL)患者的CD4⁺T细胞计数及CD4⁺/CD8⁺比值均显著低于低级别鳞状上皮内病变(low-grade squamous intraepithelial lesion, LSIL)患者,提示免疫抑制程度与病变严重性密切相关^[34]。CD8⁺T细胞和巨噬细胞(macrophage, M ϕ)可通过非细胞毒性机制,调节记忆CD4⁺T细胞的代谢,促进其进入静息状态,从而利于HIV潜伏库的建立^[35]。此外,HIV感染削弱宫颈上皮中M ϕ 功能,并与浆细胞样树突状细胞(plasmacytoid dendritic cell, pDC)功能异常及调节性T细胞(regulatory T cell, Treg)扩增相关,共同促进HPV的持续感染^[36-37]。在HIV/HPV共感染者的鳞状上皮内病变中,CD8⁺CD38⁺T细胞比例而非CD4⁺T细胞比例是预测上皮不典型增生的独立危险因素^[38]。慢性HIV感染均伴随持续的免疫激活,表现为肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、IL-6和IL-1 β 等炎症因子的持续升高^[39]。其中 γ 干扰素(interferon-gamma, IFN- γ)水平与HIV-RNA载量呈负相关,反映抗病毒作用;而IL-1 β 、IL-6和TNF- α 则与病毒复制正相关,反映病毒扩增情况^[40]。HIV蛋白(如gp120、Tat、Nef)可经由NF- κ B信号通路诱导炎症因子释放,加剧免疫失调^[41]。综上,HIV通过直接破坏免疫细胞及诱发慢性炎症,导致免疫系统功能衰竭,从而加速疾病进展。

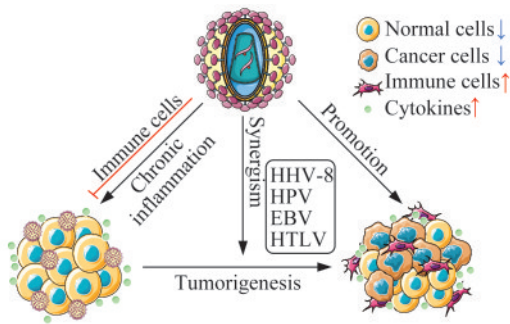
HIV感染与抗肿瘤免疫反应的关联 HIV感染者中NADC的发生率和死亡率已超过ADC。HIV感染通过损害肿瘤抗原识别、诱导慢性免疫激活和抑制,削弱抗肿瘤能力。肺结核、恶性肿瘤和低血小板计数均与高死亡率相关,而入院前接受ART治疗则可能作为降低死亡率的保护因素。高效ART治疗可改善免疫状态,促进部分肿瘤消退并延长生存期。此外,ICI如PD-1抗体Nivolumab展现出双重潜力,不仅在治疗肿瘤中有效,也可能

减少体内的HIV潜伏库。例如,在非小细胞肺癌合并HIV感染的患者中,Nivolumab可在HIV感染者中实现病毒储存库的大幅持续下降,并伴随HIV特异性CD8⁺T细胞功能的恢复。这一效应可能源于“休克与杀伤”的协同机制:一方面,药物短暂激活潜伏病毒转录并增强免疫激活;另一方面逆转T细胞耗竭并增强HIV特异性CD8⁺T细胞功能,从而促进潜伏感染病毒的清除。该发现为联合免疫治疗策略用于HIV功能性治愈提供了新的临床依据和研究方向^[42]。此外,越来越多的研究关注ICI在HIV感染中的双重潜力。慢性HIV感染导致T细胞耗竭,伴随PD-1、细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4、T细胞免疫球蛋白黏蛋白分子3、T细胞免疫球蛋白和ITIM结构域蛋白和淋巴细胞激活基因3等多种免疫检查点分子上调。ICI不仅可增强癌症免疫治疗效果,还可能逆转HIV潜伏,为根除病毒储存库提供新策略^[43]。综上,联合抗逆转录病毒治疗与ICI有望协同改善HIV感染者的免疫重建与肿瘤控制。

综上所述,HIV感染通过多维机制促进肿瘤发生发展(图1),构成HIV相关肿瘤的“多重促瘤”模型:(1) HIV编码的Tat和Nef等蛋白可直接激活VEGF/基质金属蛋白酶9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9)和NF- κ B等通路,促进血管生成及肿瘤侵袭转移^[44-45];(2) HIV与HPV等致癌病毒共感染时,通过PI3K/AKT通路维持HPV持续感染、削弱EBV特异性CTL应答或诱导病毒源性IL-6(viral IL-6, vIL-6)表达,协同驱动宫颈癌、淋巴瘤和KS的发展^[11, 46-47];(3) HIV引起CD4⁺T细胞耗竭、NK功能受损及IL-7/STAT5信号减弱,导致T细胞增殖障碍与CTL功能抑制,伴随慢性免疫激活和炎症微环境形成,破坏肿瘤免疫监视^[48-49]。因此,深入阐明HIV相关肿瘤的分子机制,对于开发靶向干预策略及发现新型生物标志物具有关键意义。

HIV感染通过调节细胞免疫代谢促进肿瘤发生的分子机制

HIV感染引起T细胞从免疫监视异常到代谢耗竭 HIV感染建立的慢性免疫环境,其核心特征是免疫细胞代谢网络的系统性重编程。这种重编程在不同细胞亚群中存在差异,共同导致病毒复制增强和免疫细胞耗竭。作为病毒复制工厂的CD4⁺T细胞,其代谢重编程具有双向性:既为病毒提供资



This schematic illustrates the mechanisms of HIV-driven tumorigenesis, involving immune dysfunction and chronic inflammation, pro-oncogenic effects of HIV proteins (Tat, Nef) and synergistic tumorigenesis with oncogenic viruses (HHV-8, HPV, EBV).

图1 HIV感染促肿瘤发生发展的机制

Fig 1 Mechanisms of HIV-induced tumorigenesis and progression

源,也参与免疫病理。HIV-1不仅倾向于感染高代谢活性的 $CD4^+$ T细胞^[50],更在感染后通过激活NLRX1/FASTKD5等通路,主动增强细胞的氧化磷酸化和糖酵解,以掠夺能量和生物合成前体^[51]。值得注意的是,这种代谢增强与病毒蛋白(如Tat)对线粒体的直接损伤并存^[52],揭示了病毒在利用与破坏宿主代谢之间的复杂平衡。更关键的是,感染诱导的缺氧诱导因子 1α (hypoxia-inducible factor- 1α , HIF- 1α)稳定化不仅直接促进病毒复制,还通过触发细胞外囊泡(extracellular vesicle, EV)的释放,将代谢紊乱和炎症信号(如 $IFN-\gamma$)传递给旁观者细胞,从而在组织层面放大代谢-炎症的恶性循环^[53]。因此, $CD4^+$ T细胞的代谢改变不仅是病毒储存库建立和维持的基础,也是慢性免疫激活持续的关键^[50]。相比之下, $CD8^+$ T细胞的代谢重编程则与功能耗竭表型深度耦合。慢性感染导致其线粒体功能受损,并在耗竭阶段表现为糖酵解活性降低^[54-55]。这种代谢缺陷并非孤立事件,其与PD-1、T细胞免疫球蛋白和ITIM结构域蛋白(T cell immunoreceptor with Ig and ITIM domains, TIGIT)等免疫检查点分子的高表达协同,共同定义了经典的耗竭表型($PD-1^{hi}EOMES^{hi}T-bet^{low}TIGIT^+$)^[56]。重要的是,靶向修复代谢缺陷(如通过SHMT2-GSH-ROS轴减轻氧化应激)与阻断免疫检查点,在恢复细胞功能上可能具有协同效应,这为联合治疗策略提供了理论依据^[54]。

HIV感染导致巨噬细胞代谢极化及肿瘤微环境变化 巨噬细胞是HIV感染后炎症微环境的关键塑造者,其向促炎1型巨噬细胞(type 1

macrophage, M1)表型的极化受到核心代谢开关HIF- 1α 的集中调控。多条病毒相关信号通路最终汇聚于HIF- 1α 的稳定化:一方面,HIV感染可直接激活JNK/COX-2信号轴上调HIF- 1α ^[57];另一方面,感染细胞释放的双链DNA可通过诱导线粒体活性氧(reactive oxygen species, ROS)间接稳定HIF- 1α ^[58]。HIF- 1α 作为转录主控因子,进而启动全面的糖酵解程序(上调己糖激酶2、丙酮酸脱氢酶激酶1、乳酸脱氢酶A等),驱动巨噬细胞进入沃伯格效应(Warburg effect)状态^[57]。这一代谢转换具有双重病理意义:既为病毒复制提供了充足的三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)和原料,又促进了IL-6、TNF- α 等炎症因子的分泌^[57]。此外,感染 $CD4^+$ T细胞释放的EV还能进一步放大这一炎症信号环路^[58]。

除了糖酵解重编程,特定病毒蛋白还可干扰特定的代谢支路,导致独特的病理损伤。例如,病毒蛋白R会扰乱巨噬细胞的谷氨酰胺代谢,可能导致三羧酸循环中断和兴奋性毒性,这被认为是HIV相关神经认知障碍的潜在机制之一^[59]。不同HIV亚型对巨噬细胞的代谢重编程存在差异:与HIV-1相比,HIV-2感染因其病毒蛋白X能降解基质抗原同源结构域和HD结构域包含蛋白1(SAM domain and HD domain-containing protein 1, SAMHD1),而导致更显著的核苷酸前体(如dNTP)积累和神经毒性代谢物喹啉酸的生成^[60]。因此,靶向糖酵解-HIF- 1α 轴或病毒蛋白特异性代谢通路的研究,可能为缓解HIV相关的过度炎症和组织损伤提供精准策略。

HIV感染参与细胞代谢-免疫检查点交叉调控 代谢重编程与免疫检查点表达之间存在双向调控关系,构成了HIV免疫逃逸和功能耗竭关键层面(表1)。在 $CD8^+$ T细胞中,线粒体功能障碍及异常的代谢状态与PD-1、TIGIT等抑制性受体的高表达密切相关^[56]。因此,改善代谢状态可能恢复T细胞功能,如通过补充甘氨酸来增强丝氨酸羟甲基转移酶2(serine hydroxymethyl transferase 2, SHMT2)介导谷胱甘肽(glutathione, GSH)合成,以改善线粒体功能^[54]。此外,色氨酸-犬尿氨酸代谢轴亦在HIV免疫调控中发挥重要作用。在未接受治疗的HIV进展者中,吲哚胺-2,3-双加氧酶(indoleamine-2,3-dioxygenase, IDO)活性及表达上调,并与炎症因子(如TNF- α 、sCD40L)水平升高相关,这共同促进了Treg的扩增,并导致Th17/Treg平衡失调;而成功

的抗逆转录病毒治疗则可逆转上述异常。与之形成鲜明对比的是,精英控制者(elite controller, EC)表现出独特的 Trp 代谢模式:血浆 Trp 水平虽同样偏低,但并未积累免疫抑制性 Kyn,且色氨酸-2,3-

双加氧酶表达显著降低,从而维持正常的 Th17/Treg 平衡^[61]。这些发现提示,IDO 介导的 Trp 代谢紊乱是 HIV 疾病进展的特异性免疫代谢标志,也为免疫干预提供了潜在靶点。

表 1 HIV 感染引起免疫细胞的代谢重编程和功能改变

Tab 1 Metabolic reprogramming and functional alterations in immune cells during HIV infection

Cell	Function	Mechanism
CD4 ⁺ T	Viral replication	Enhance glycolysis and oxidative phosphorylation ^[50-51]
	Inflammation	HIF-1 α activation ^[58]
CD8 ⁺ T	Immunosenescence	Mitochondrial damage ^[54]
	Glycolytic dependency	Shift to glycolysis for energy supply ^[55]
	Immune exhaustion	High expression of PD-1 and TIGIT driven by HIV infection ^[56]
M1	Inflammation	JNK/COX-2/HIF-1 α axis up-regulates glycolytic enzymes and promotes M1 polarization ^[57]
	Immune evasion	HIF-1 α directly induces M1 polarization and enhances glycolysis ^[57]
	Energy supply & cytokine secretion	Glycolysis-dependent ATP production and release of IL-6, TNF- α ^[57-58]
	Intervention	Glycolysis inhibitor suppresses M1 polarization ^[57]

HIF-1 α : Hypoxiainducible factor-1 alpha; COX-2: Cyclooxygenase-2; M1: Type 1 macrophage.

抗逆转录病毒治疗对细胞代谢的影响 ART 在有效抑制 HIV 复制、恢复免疫功能的同时重塑宿主细胞的代谢稳态。这种药物诱导的代谢改变不仅源于 ART 本身的药理作用,还常与 HIV 感染所致的慢性代谢紊乱相互叠加,进一步加剧线粒体功能障碍、氧化应激和免疫细胞功能异常。

线粒体功能障碍与氧化应激 某些 ART 药物(如整合酶抑制剂比克替拉韦)可直接损伤线粒体呼吸链复合物功能,降低细胞氧耗率;同时,通过上调 NADPH 氧化酶 2 表达并抑制 GSH 合成,引发活性氧累积与抗氧化防御失衡,最终导致 T 细胞氧化损伤与早衰^[54,62]。

糖代谢改变 ART 对糖代谢的影响具有细胞与疾病状态的背景依赖性。临床观察发现,合并 2 型糖尿病 HIV 感染者糖酵解活性显著增强;与此不同,在 CD4⁺ T 细胞中,某些 ART 方案会抑制糖酵解,并代偿性激活磷酸戊糖途径。后者的代谢重编程与 HIV 潜伏感染细胞的代谢特征相似,提示通过调控糖代谢来干预潜伏库,或可成为激活+清除策略的新突破口^[63-64]。

脂代谢紊乱 ART 可抑制 ATP 结合盒转运蛋白 A1 等胆固醇外流蛋白的表达,造成抗原提呈细胞内胆固醇蓄积,进而损害其抗原提呈功能,并促进病毒组装与释放;此外,脂毒性代谢物的积累还能通过激活 p53 通路,加剧线粒体活性氧生成,从而

诱导 T 细胞凋亡及加速耗竭^[65-66]。

氨基酸代谢异常 ART 虽能有效抑制病毒复制,却未能完全纠正免疫代谢紊乱。例如,治疗后 IDO 活性持续升高,驱动 Trp 向 Kyn 转化,进而促进 Treg 扩增,最终维持免疫抑制性微环境^[59,61]。

这些多层次的代谢改变不仅是 ART 长期治疗毒副作用的重要基础,也为针对特定代谢途径制定干预策略提供了理论依据。

结语 在 HIV 相关肿瘤的临床治疗中,针对不同肿瘤类型的筛查和治疗方案有所差异。CT 可有效检测 PLWH 的早期肺癌,超声和甲胎蛋白对肝癌筛查同样重要。宫颈癌等 ADC 患者通过辅助治疗或手术,症状可得到改善,且能耐受放疗和药物不良反应;肾癌等非 ADC 患者可通过抗 PD-1 治疗减少病毒载量。

本文综述了 HIV 相关肿瘤的免疫和代谢机制: HIV 感染削弱免疫细胞数量与功能,降低其肿瘤清除能力;慢性炎症和免疫激活导致代谢重编程,促进肿瘤进展。HIV 扰乱宿主代谢偏向糖酵解,影响脂质和氮代谢,为肿瘤生长提供条件。ART 虽然可抑制 HIV,但可能引发代谢异常,增加相关疾病的风险。

作者贡献声明 张欣 论文撰写和修订,制图。孙礼祥,何小梦 文献检索,论文构思和修订。汪进 论文构思、指导和修订。

利益冲突声明 所有作者均声明不存在利益冲突。

参 考 文 献

- [1] 汪进,沈银忠.HIV相关肿瘤诊疗进展和实践[M].上海:上海科学技术出版社,2023:2837.
- [2] KISHIMOTO N, YAMAMOTO K, ABE T, *et al.* Glucose-dependent aerobic glycolysis contributes to recruiting viral components into HIV-1 particles to maintain infectivity [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2021, 549:187-193.
- [3] PARK B, AHN KH, CHOI Y, *et al.* Cancer incidence among adults with HIV in a population-based cohort in Korea[J]. *JAMA Netw Open*, 2022, 5(8):e2224897.
- [4] DEEKEN JF, TJEN ALA, RUDEK MA, *et al.* The rising challenge of non-AIDS-defining cancers in HIV-infected patients[J]. *Clin Infect Dis*, 2012, 55(9):1228-1235.
- [5] GHEORGHITĂ V, CONEA IF, RADU AMC, *et al.* Epidemiological trends and therapeutic challenges of malignancies in adult HIV-1-infected patients receiving combination antiretroviral therapy in a tertiary hospital from Romania: an observational retrospective study [J]. *J Infect Public Health*, 2019, 12(2):182-189.
- [6] CHEN L, FENG Z, YUAN G, *et al.* Human immunodeficiency virus-associated exosomes promote Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus infection via the epidermal growth factor receptor[J]. *J Virol*, 2020, 94(9):e01782-19.
- [7] SILVA DMD, GONÇALES JP, SILVA JÚNIOR JVJ, *et al.* Evaluation of IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, TNF- α , and IFN- γ cytokines in HIV/HHV-8 coinfection [J]. *J Med Virol*, 2021, 93(6):4033-4037.
- [8] RAMASWAMI R, LURAIN K, MARSHALL VA, *et al.* Elevated IL-13 in effusions of patients with HIV and primary effusion lymphoma as compared with other Kaposi sarcoma herpesvirus-associated disorders[J]. *Aids*, 2021, 35(1):53-62.
- [9] PALICH R, MAKINSON A, VEYRI M, *et al.* Kaposi's sarcoma in virally suppressed people living with HIV: an emerging condition[J]. *Cancers*, 2021, 13(22):5702.
- [10] BROCCA-COFANO E, SGADARI C, PICCONI O, *et al.* Kaposi's sarcoma lesion progression in BKV-Tat transgenic mice is increased by inflammatory cytokines and blocked by treatment with anti-Tat antibodies[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(4):2081.
- [11] OLWAL CO, FABIUS JM, ZULIANI-ALVAREZ L, *et al.* Network modeling suggests HIV infection phenocopies PI3K-AKT pathway mutations to enhance HPV-associated cervical cancer [J]. *Mol Omics*, 2023, 19(7):538-551.
- [12] LOSADA C, SAMAHA H, SCHERER EM, *et al.* Efficacy and durability of immune response after receipt of HPV vaccines in people living with HIV [J]. *Vaccines*, 2023, 11(6):1067.
- [13] PUJANTELL M, BADIA R, GALVÁN-FEMENÍA I, *et al.* ADAR1 function affects HPV replication and is associated to recurrent human papillomavirus-induced dysplasia in HIV coinfecting individuals[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1):19848.
- [14] LI H, CHI X, LI R, *et al.* HIV-1-infected cell-derived exosomes promote the growth and progression of cervical cancer[J]. *Int J Biol Sci*, 2019, 15(11):2438-2447.
- [15] ZEALIYAS K, TESHOME S, BERHE N, *et al.* The burden of Epstein-Barr virus (EBV) and its determinants among adult HIV-positive individuals in Ethiopia [J]. *Viruses*, 2023, 15(8):1743.
- [16] CHAPMAN JR, BOUSKA AC, ZHANG W, *et al.* EBV-positive HIV-associated diffuse large B cell lymphomas are characterized by JAK/STAT (STAT3) pathway mutations and unique clinicopathologic features [J]. *Br J Haematol*, 2021, 194(5):870-878.
- [17] KATSUYA H, COOK LBM, ROWAN AG, *et al.* Clonality of HIV-1- and HTLV-1-infected cells in naturally coinfecting individuals[J]. *J Infect Dis*, 2022, 225(2):317-326.
- [18] ABAD-FERNÁNDEZ M, HERNÁNDEZ-WALIAS FJ, RUIZ DE LEÓN MJ, *et al.* HTLV-2 enhances CD8⁺ T cell-mediated HIV-1 inhibition and reduces HIV-1 integrated proviral load in people living with HIV-1 [J]. *Viruses*, 2022, 14(11):2472.
- [19] GEDDES VEV, JOSÉ DP, LEAL FE, *et al.* HTLV-1 Tax activates HIV-1 transcription in latency models [J]. *Virology*, 2017, 504:45-51.
- [20] ALTFELD M, GALE M JR. Innate immunity against HIV-1 infection [J]. *Nat Immunol*, 2015, 16(6):554-562.
- [21] PAIARDINI M, DHODAPKAR K, HARPER J, *et al.* Editorial: HIV and cancer immunotherapy: similar challenges and converging approaches [J]. *Front Immunol*, 2020, 11:519.
- [22] PANAAMPON J, KUDO E, KARIYA R, *et al.* Ephedrine enhances HIV-1 reactivation from latency through elevating tumor necrosis factor receptor II (TNFR II) expression [J]. *Helvion*, 2019, 5(9):e02490.
- [23] BAO J, YE J, XU J, *et al.* Comprehensive RNA-seq reveals molecular changes in kidney malignancy among people living with HIV [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2022, 29:91-101.

- [24] FENWICK C, JOO V, JACQUIER P, *et al.* T-cell exhaustion in HIV infection [J]. *Immunol Rev*, 2019, 292(1):149-163.
- [25] DE MARIA A, MAVILIO D, COSTA P, *et al.* Multiple HLA-class I-specific inhibitory NK receptor expression and IL-4/IL-5 production by CD8+ T-cell clones in HIV-1 infection [J]. *Immunol Lett*, 2000, 72(3):179-182.
- [26] GUO AL, ZHAO JF, GAO L, *et al.* HIV-1-specific CD11c (+) CD8 (+) T cells display low PD-1 expression and strong anti-HIV-1 activity [J]. *Front Immunol*, 2021, 12:757457.
- [27] LIDENGE SJ, KOSENKOV AV, TSO FY, *et al.* Comparative transcriptome analysis of endemic and epidemic Kaposi's sarcoma (KS) lesions and the secondary role of HIV-1 in KS pathogenesis [J]. *PLoS Pathog*, 2020, 16(7):e1008681.
- [28] CASTLE PE, EINSTEIN MH, SAHASRABUDDHE VV. Cervical cancer prevention and control in women living with human immunodeficiency virus [J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(6):505-526.
- [29] BOWDEN SJ, DOULGERAKI T, BOURAS E, *et al.* Risk factors for human papillomavirus infection, cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer: an umbrella review and follow-up Mendelian randomisation studies [J]. *BMC Med*, 2023, 21(1):274.
- [30] HAGA T, EFIRD JT, TUGIZOV S, *et al.* Increased TNF- α and sTNFR2 levels are associated with high-grade anal squamous intraepithelial lesions in HIV-positive patients with low CD4 level [J]. *Papillomavirus Res*, 2017, 3:1-6.
- [31] LEE YW, HIRANI AA, KYPRIANOU N, *et al.* Human immunodeficiency virus-1 Tat protein up-regulates interleukin-6 and interleukin-8 expression in human breast cancer cells [J]. *Inflamm Res*, 2005, 54(9):380-389.
- [32] FITZGERALD DW, BEZAK K, OCHERETINA O, *et al.* The effect of HIV and HPV coinfection on cervical COX-2 expression and systemic prostaglandin E2 levels [J]. *Cancer Prev Res (Phila)*, 2012, 5(1):34-40.
- [33] LACEY CJ. HPV vaccination in HIV infection [J]. *Papillomavirus Res*, 2019, 8:100174.
- [34] BRITO MJ, SEQUEIRA P, SILVA I, *et al.* CD4 (+) and CD8 (+) cell populations in HIV-positive women with cervical squamous intra-epithelial lesions and squamous cell carcinoma [J]. *Int J Infect Dis*, 2021, 103:370-377.
- [35] MUTASCIO S, MOTA T, FRANCHITTI L, *et al.* CD8 (+) T cells promote HIV latency by remodeling CD4 (+) T cell metabolism to enhance their survival, quiescence, and stemness [J]. *Immunity*, 2023, 56(5):1132-1147.e1136.
- [36] XU XQ, ZHANG B, GUO L, *et al.* Exosomes transport anti-human immunodeficiency virus factors from human cervical epithelial cells to macrophages [J]. *J Innate Immun*, 2021, 13(5):269-279.
- [37] MÁRQUEZ-COELLO M, MONTES DE OCA ARJONA M, MARTÍN-ASPAS A, *et al.* Antiretroviral therapy partially improves the abnormalities of dendritic cells and lymphoid and myeloid regulatory populations in recently infected HIV patients [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1):11654.
- [38] MONDATORE D, BAI F, AUGELLO M, *et al.* Persistence of high percentage of peripheral activated CD8+ T cells predict cytologic hpv-related dysplasia in cART-treated, HIV-positive subjects [J]. *Open Forum Infect Dis*, 2022, 9(4):ofac046.
- [39] OKAY G, KOC MM, GULER EM, *et al.* The effect of antiretroviral therapy on IL-6, IL-1 β , TNF- α , IFN- γ levels and their relationship with HIV-RNA and CD4+ T cells in HIV patients [J]. *Curr HIV Res*, 2020, 18(5):354-361.
- [40] MU W, PATANKAR V, KITCHEN S, *et al.* Examining chronic inflammation, immune metabolism, and T cell dysfunction in HIV infection [J]. *Viruses*, 2024, 16(2):219.
- [41] SUN Y, ZHANG C, LEI T, *et al.* HIV1 gp120 activates microglia via TLR2-nf- κ b signaling to up-regulate inflammatory cytokine expression and induce neuropathic pain [J]. *Neuropharmacology*, 2024, 260:110136.
- [42] GUIHOT A, MARCELIN AG, MASSIANI MA, *et al.* Drastic decrease of the HIV reservoir in a patient treated with nivolumab for lung cancer [J]. *Ann Oncol*, 2018, 29(2):517-518.
- [43] BENITO JM, RESTREPO C, GARCÍA-FONCILLAS J, *et al.* Immune checkpoint inhibitors as potential therapy for reverting T-cell exhaustion and reverting HIV latency in people living with HIV [J]. *Front Immunol*, 2023, 14:1270881.
- [44] DAS JR, GUTKIND JS, RAY PE. Circulating fibroblast growth factor-2, HIV-Tat, and vascular endothelial cell growth factor-A in HIV-infected children with renal disease activate Rho-A and Src in cultured renal endothelial cells [J]. *PLoS One*, 2016, 11(4):e0153837.
- [45] HUANG W, CHEN L, ZHANG B, *et al.* PPAR agonist-mediated protection against HIV Tat-induced cerebrovascular toxicity is enhanced in MMP-9-deficient mice [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2014, 34(4):646-653.
- [46] PIETERSMA F, PIRIOU E, VAN BAARLE D. Immune surveillance of EBV-infected B cells and the development of non-Hodgkin lymphomas in immunocompromised patients [J]. *Leuk Lymphoma*, 2008, 49(6):1028-1041.
- [47] ZHOU F, XUE M, QIN D, *et al.* HIV-1 Tat promotes Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (KSHV) vIL-6-

- induced angiogenesis and tumorigenesis by regulating PI3K/PTEN/AKT/GSK-3 β signaling pathway [J]. *PLoS One*, 2013, 8(1):e53145.
- [48] MACHMACH K, N'GUESSAN KF, FARMER R, *et al.* NK cell activation and CD4 T cell α 4 β 7 expression are associated with susceptibility to HIV-1 [J]. *J Clin Invest*, 2025, 135(15):e187992.
- [49] VRANJKOVIC A, CRAWLEY AM, PATEY A, *et al.* IL-7-dependent STAT-5 activation and CD8+ T cell proliferation are impaired in HIV infection [J]. *J Leukoc Biol*, 2011, 89(4):499-506.
- [50] VALLE-CASUSO JC, ANGIN M, VOLANT S, *et al.* Cellular metabolism is a major determinant of HIV-1 reservoir seeding in CD4 (+) T cells and offers an opportunity to tackle infection [J]. *Cell Metab*, 2019, 29(3):611-626.
- [51] GUO H, WANG Q, GHNEIM K, *et al.* Multi-omics analyses reveal that HIV-1 alters CD4 (+) T cell immunometabolism to fuel virus replication [J]. *Nat Immunol*, 2021, 22(4):423-433.
- [52] RODRIGUEZ-MORA S, MATEOS E, MORAN M, *et al.* Intracellular expression of Tat alters mitochondrial functions in T cells: a potential mechanism to understand mitochondrial damage during HIV-1 replication [J]. *Retrovirology*, 2015, 12:78.
- [53] DUETTE G, PEREYRA GERBER P, RUBIONE J, *et al.* Induction of HIF-1 α by HIV-1 infection in CD4+ T cells promotes viral replication and drives extracellular vesicle-mediated inflammation [J]. *MBio*, 2018, 9(5):e00757-18.
- [54] ZHANG QS, WANG JN, YANG TL, *et al.* SHMT2 regulates CD8+ T cell senescence via the reactive oxygen species axis in HIV-1 infected patients on antiretroviral therapy [J]. *EBioMedicine*, 2025, 112:105533.
- [55] RAHMAN AN-U, LIU J, MUJIB S, *et al.* Elevated glycolysis imparts functional ability to CD8+ T cells in HIV infection [J]. *Life Sci Alliance*, 2021, 4(11):e202101081.
- [56] ALRUBAYYI A, MORENO-CUBERO E, HAMEIRI-BOWEN D, *et al.* Functional restoration of exhausted CD8 T cells in chronic HIV-1 infection by targeting mitochondrial dysfunction [J]. *Front Immunol*, 2022, 13:908697.
- [57] ZHANG J, YUAN Z, LI X, *et al.* Activation of the JNK/COX-2/HIF-1 α axis promotes M1 macrophage via glycolytic shift in HIV-1 infection [J]. *Life Sci Alliance*, 2023, 6(12):e202302148.
- [58] DUETTE G, GERBER PP, RUBIONE J, *et al.* Induction of HIF-1 α by HIV-1 infection in CD4+ T cells promotes viral replication and drives extracellular vesicle-mediated inflammation [J]. *mBio*, 2018, 9(5):e00757-00718.
- [59] DATTA PK, DESHMANE S, KHALILI K, *et al.* Glutamate metabolism in HIV-1 infected macrophages: role of HIV-1 Vpr [J]. *Cell Cycle*, 2016, 15(17):2288-2298.
- [60] HOLLENBAUGH JA, MONTERO C, SCHINAZI RF, *et al.* Metabolic profiling during HIV-1 and HIV-2 infection of primary human monocyte-derived macrophages [J]. *Virology*, 2016, 491:106-114.
- [61] JENABIAN MA, PATEL M, KEMA I, *et al.* Distinct tryptophan catabolism and Th17/Treg balance in HIV progressors and elite controllers [J]. *PLoS One*, 2013, 8(10):e78146.
- [62] KAUR H, MINCHELLA P, ALVAREZ-CARBONELL D, *et al.* Contemporary antiretroviral therapy dysregulates iron transport and augments mitochondrial dysfunction in HIV-infected human microglia and neural-lineage cells [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(15):12242.
- [63] BUTTERFIELD TR, HANNA DB, KAPLAN RC, *et al.* Elevated CD4+ T-cell glucose metabolism in HIV+ women with diabetes mellitus [J]. *AIDS*, 2022, 36(10):1327-1336.
- [64] SHYTAJ IL, PROCOPIO FA, TAREK M, *et al.* Glycolysis downregulation is a hallmark of HIV-1 latency and sensitizes infected cells to oxidative stress [J]. *EMBO Mol Med*, 2021, 13(8):e13901.
- [65] OKPAISE D, SLUIS-CREMER N, RAPPOCCIOLO G, *et al.* Cholesterol metabolism in antigen-presenting cells and HIV-1 trans-infection of CD4+ T cells [J]. *Viruses*, 2023, 15(12):2347.
- [66] LI SY, YIN LB, DING HB, *et al.* Altered lipid metabolites accelerate early dysfunction of T cells in HIV-infected rapid progressors by impairing mitochondrial function [J]. *Front Immunol*, 2023, 14:1106881.

(收稿日期:2024-12-21; 编辑:段佳)