

DOI: 10.20135/j.issn.1006-8147.2025.03.0268

论著

新型冠状病毒感染对恶性周围神经鞘瘤复发的观察性研究

李兆雪^{1,2}, 杨吉龙³, 朱泽¹

(1.天津医科大学基础医学院病原生物学系,天津 300070;2.天津市津南医院检验科,天津 300350;3.天津医科大学肿瘤医院骨与软组织肿瘤科,天津 300060)

摘要 目的:探讨新型冠状病毒(SARS-CoV-2)感染对恶性周围神经鞘瘤(MPNST)患者的影响,为 MPNST 患者的个体化治疗提供科学依据。方法:收集并分析天津医科大学肿瘤医院 2018 年 1 月至 2023 年 12 月经病理确诊为 MPNST 的患者数据,共纳入 48 例,根据是否感染 SARS-CoV-2 分为感染组(19 例)与对照组(29 例),通过电话的方式对两组患者进行随访。卡方检验及 Fisher 确切检验用于患者生存、复发、转移等指标的对比,Kaplan-Meier 法用于计算生存曲线,Log-rank 检验比较不同组间生存曲线的差异,Cox 回归分析检验 SARS-CoV-2 感染是否为 MPNST 患者疾病进展的独立危险因素。结果:本研究对 48 例 MPNST 患者进行了分析,发现肿瘤原发部位以四肢最常见,占比 43.7%。组织学分级以高级别肿瘤为主,占比 79.2%。肿瘤平均最大直径约为 6.3 cm。病理学上,MPNST 主要表现为恶性梭形细胞肉瘤,且 S-100 阳性表达率 77.1%。在复发与转移方面,感染组复发率(57.9%)显著高于对照组(24.1%),差异具有统计学意义($\chi^2=5.581, P=0.018$)。然而,在总死亡、总疾病进展、单纯转移及特定部位转移等方面,两组间未观察到差异具有统计学意义(均 $P>0.05$)。单因素分析结果显示,SARS-CoV-2 感染与 MPNST 复发有显著相关性($\chi^2=5.581, P=0.018$),然而,年龄、肿瘤大小、S-100 表达状态、组织学分级等因素与 MPNST 复发无关(均 $P>0.05$)。感染组从 SARS-CoV-2 检测阳性后发生疾病进展的中位时间较对照组短(11 个月 vs. 15 个月, $P=0.047$)。但多因素 Cox 回归分析显示,SARS-CoV-2 感染并非 MPNST 患者疾病进展的独立危险因素($P=0.186$)。结论:SARS-CoV-2 感染可能增加 MPNST 患者的复发风险,加速疾病进展,但对总生存期没有影响。

关键词 恶性周围神经鞘瘤;新型冠状病毒感染;复发;生存曲线

中图分类号 R739.43

文献标志码 A

文章编号 1006-8147(2025)03-0268-07

An observational study on the effect of SARS-CoV-2 infection on the recurrence of malignant peripheral nerve sheath tumors

LI Zhaoxue^{1,2}, YANG Jilong³, ZHU Ze¹

(1. Department of Pathogen Biology, School of Basic Medical Sciences, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China; 2. Clinical Laboratory, Tianjin Jinnan Hospital, Tianjin 300350, China; 3. Department of Bone and Soft Tissue Oncology, Tianjin Medical University Cancer Institute & Hospital, Tianjin 300060, China)

Abstract Objective: To investigate the impact of SARS-CoV-2 infection on patients with malignant peripheral nerve sheath tumor (MPNST), aiming to provide a scientific basis for individualized treatment of patients with MPNST. **Methods:** Data from patients with pathologically confirmed MPNST at Tianjin Medical University Cancer Institute & Hospital between January, 2018 and December, 2023 were collected and analyzed, with a total of 48 patients included. The patients were divided into infected group (19 patients) and control group (29 patients) based on their COVID-19 infection status. Follow-up on the conditions of patients in both groups was conducted via telephone. *Chi-square* test and *Fisher's* exact test were used to compare survival, recurrence, metastasis, and other indicators. *Kaplan-Meier* method was employed to calculate survival curves, and *Log-rank* test was used to compare differences in survival curves between different groups. *Cox* regression analysis was conducted to test whether SARS-CoV-2 infection was an independent risk factor for disease progression in patients with MPNST. **Results:** This study analyzed 48 MPNST patients and found that the primary tumor site was most commonly located in the extremities, accounting for 43.7% of cases. The histological grading was predominantly high-grade tumors, accounting for 79.2% of the cases. The average maximum diameter of the tumors was approximately 6.3 cm. Pathologically, MPNST mainly manifests as a malignant spindle cell sarcoma, with an S-100 positive expression rate of 77.1%. In terms of recurrence and metastasis, the recurrence rate in the infected group (57.9%) was significantly higher than that in the control group (24.1%), with a statistically significant difference ($\chi^2=5.581, P=0.018$). However, no statistically significant differences were observed between the two groups in terms of overall mortality, overall disease progression, pure metastasis, and metastasis to specific sites (all $P>0.05$). The results of univari-

基金项目 国家自然科学基金(81672650)

作者简介 李兆雪(1994-),女,硕士在读,研究方向:病原生物学;通信作者:朱泽, E-mail: zhuze@tmu.edu.cn。

ate analysis showed a significant correlation between SARS-CoV-2 infection and MPNST recurrence ($\chi^2=5.581, P=0.018$). However, factors such as age, tumor size, S-100 expression status, and histological grade were not significantly associated with MPNST recurrence (all $P>0.05$). The median time for disease progression after a positive SARS-CoV-2 test in the infected group was shorter than that in the control group (11 months vs. 15 months, $P=0.047$). Yet, multivariate Cox regression analysis showed that SARS-CoV-2 infection was not an independent risk factor for disease progression in patients with MPNST ($P=0.186$). **Conclusion:** SARS-CoV-2 infection may increase the risk of recurrence and accelerate disease progression in patients with MPNST, but it has no impact on overall survival.

Key words malignant peripheral nerve sheath tumor; SARS-CoV-2 infection; recurrence; survival curve

新型冠状病毒(SARS-CoV-2)全称为严重急性呼吸综合征冠状病毒2型,自2019年底首次发现以来,已在全球范围内广泛传播,导致数亿人感染,数百万人死亡^[1-2]。SARS-CoV-2的流行不仅对人类公共卫生体系构成了前所未有的挑战,还波及了全球医疗健康领域的多个方面,其中包括肿瘤患者的预后管理^[3-4]。随着研究的深入,SARS-CoV-2感染与肿瘤进展之间的关系逐渐受到关注。已有多项研究表明,SARS-CoV-2感染可能通过引发炎症、免疫抑制或干扰肿瘤治疗等途径,加速某些肿瘤的进展^[5-9],如肺癌、头颈部肿瘤、卡波西肉瘤等。但也有研究报道了截然相反的现象,即SARS-CoV-2感染在某些情况下可能激活患者的自身免疫系统,触发类似免疫疗法的效应,进而帮助清除体内的肿瘤细胞^[10-12],为肿瘤治疗开辟了新的思路。然而,对于恶性周围神经鞘瘤(malignant peripheral nerve sheath tumor, MPNST)这一罕见且具高度侵袭性的软组织肉瘤,SARS-CoV-2感染对其预后的具体影响目前尚属未知。因此,探讨SARS-CoV-2感染对MPNST患者预后的影响,不仅有助于深入理解SARS-CoV-2与肿瘤之间的相互作用机制,还可能为MPNST患者的临床治疗提供新的策略和依据,从而改善其生存质量和预后。本研究旨在通过分析MPNST患者的预后,系统探讨SARS-CoV-2感染对MPNST患者的影响,以期为MPNST患者的个体化治疗方案的制定提供科学依据,同时促进相关领域的进一步研究和探索。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集并分析天津医科大学肿瘤医院自2018年1月至2023年12月所有经病理确诊为MPNST的患者资料,根据是否感染SARS-CoV-2将患者分为两组,感染SARS-CoV-2的患者为感染组,未感染SARS-CoV-2的患者为对照组,通过两组的对比,探讨SARS-CoV-2感染对MPNST患者的具体影响。纳入标准:(1)所有患者均需通过组织活检或手术切除获得标本,并经具有专业资质的病理医师确诊为MPNST。根据法国国家癌症防治中心

(FNCLCC)的分级系统^[13]将肿瘤划分为低级别或高级别。(2)研究期间,患者需接受SARS-CoV-2核酸检测或SARS-CoV-2抗原检测,其感染状态依据《新型冠状病毒诊疗方案(试行第十版)》^[14]进行判定。本研究中纳入的感染组患者均为首次感染SARS-CoV-2。排除标准:(1)原发病灶未经手术或初诊时已存在转移的患者。(2)患有严重心、肺、肝、肾等器官功能障碍或其他肿瘤,可能干扰研究结果或影响预后评估的患者。(3)无法继续配合随访或已失访的患者。(4)临床资料和随访数据存在缺失,影响统计分析的患者。最终纳入48例患者,其中男性27例(56.3%),女性21例(43.7%)。发病年龄4~87岁,平均年龄(56.00±15.64)岁,中位年龄56岁。所有患者均接受手术治疗,其中,47例(97.9%)患者的手术切缘阴性,1例(2.1%)患者的手术切缘阳性。27例(56.2%)患者单纯行手术治疗,3例(6.3%)患者行辅助放疗,18例(37.5%)患者行辅助化疗。本研究已经获得天津医科大学肿瘤医院医学伦理委员会的批准(批准号:bc2023111)。所有参与者均了解本研究的目的、方法及可能的风险和受益并签署知情同意。

1.2 试剂与仪器 HE染色试剂盒购自上海吉至生化科技有限公司;S-100、SOX-10、H3K27me3、Ki-67单克隆抗体,柠檬酸钠修复液,DAB显色液,Envision免疫组化染色试剂盒等均购自丹麦DAKO公司。主要仪器:组织脱水机、石蜡切片机购自徕卡仪器(德国)有限公司、石蜡包埋机购自赛默飞世尔科技公司。

1.3 方法

1.3.1 苏木精-伊红(HE)染色 标本预处理后,使用4%中性甲醛溶液固定,固定时间依据标本大小调整。接着,通过70%~100%的乙醇梯度逐步脱水;完成脱水后,将标本包埋于熔融石蜡中,待其冷却固化;使用切片机将包埋块精准切割为4 μm薄片,并平整铺展于载玻片上;切片需经二甲苯脱蜡及梯度乙醇水化至适宜状态;继而进行HE染色,包括苏木素染色10 min、分化液分化处理5 s、弱碱性溶液

返蓝 10 s 以及伊红染色 3~5 min;染色结束后,切片需再次经历梯度乙醇脱水处理并浸泡至二甲苯中直至变得透明;最终,以中性树脂妥善封固切片,并加盖玻片加以保护。

1.3.2 免疫组化 石蜡切片首先进行烤片处理,随后经二甲苯脱蜡及梯度乙醇水化。依据抗体要求,切片置于柠檬酸组织抗原修复液中进行高压修复,自然冷却至室温,并以 PBS 洗涤。接着,使用 3% H_2O_2 阻断内源性过氧化物酶,再次 PBS 洗涤。之后,分别滴加稀释的 S-100、SOX10、H3K27me3 等一抗(抗体浓度依据目标抗原的丰度灵活调整),于 4℃ 孵育过夜。孵育完成后,PBS 洗涤切片,继而滴加适宜浓度的 Envision 二抗复合物,37℃ 湿盒内孵育 20~30 min 并洗涤。采用 DAB 显色液显色后,进行苏木素复染 10 min,分化液分化处理 5 s 及弱碱性溶液返蓝处理 10 s。最终,切片经梯度乙醇脱水、二甲苯透明,并使用中性树胶封固。

1.3.3 随访 术后通过电话随访的方式了解患者生存状态及复发转移情况。随访截止于 2024 年 8 月,全组患者随访时间为 7~36 个月。本研究中的死亡是指患者由于 MPNST 肿瘤的生长、发展及其相关并发症直接导致的死亡。复发是指患者经过手术、放疗、化疗等治疗后,在原发肿瘤的位置或原发肿瘤附近的位置再次出现新的肿瘤组织。转移是指肿瘤细胞通过血液循环或淋巴系统扩散从原发部位转移至远处,形成转移灶。本研究中的肿瘤进展专指复发和转移。总生存期定义为组织学诊断之日至患者死亡或随访截止的时间。SARS-CoV-2 感染后总生存期定义为 SARS-CoV-2 检测阳性之日至患者死亡或随访截止的时间。SARS-CoV-2 感染后无进展生存期定义为 SARS-CoV-2 检测阳性之日至肿瘤复发转移或随访截止的时间。为了对比分析 SARS-CoV-2 感染对患者生存期的影响,将感染组的平均感染时间设定为对照组伪感染点,以确保两组在时间上具有可比性。

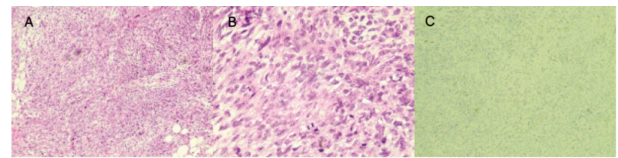
1.3.4 统计学处理 采用 SPSS 23.0 软件进行统计学分析。卡方检验和 Fisher 确切检验用于分析计数资料组间差异。用 Kaplan-Meier 法进行生存分析,并行 Log-rank 检验。在单因素分析的基础上,进行多因素 Cox 回归分析,以评估 SARS-CoV-2 感染在调整其他预后因素后的独立影响。 $P < 0.05$ 为差异存在统计学意义。

2 结果

2.1 肿瘤基本特征 原发部位中四肢部位 21 例(43.7%),躯干部位 14 例(29.2%),内脏 5 例(10.4%),

头颈部 5 例(10.4%),其他 3 例(6.3%)。NF-1 相关型 8 例(16.7%),散发型 40 例(83.3%)。组织学分级低级别肿瘤 10 例(20.8%),高级别肿瘤 38 例(79.2%)。肿瘤平均最大直径为(6.31±2.83) cm。

2.2 病理学表现与免疫表型 MPNST 主要表现为高度恶性的梭形细胞肉瘤。低倍镜下,细胞排列紧密,形成条束状、鱼骨状、条索状排列,有时见漩涡状结构,而栅栏状的排列则较为罕见。此外,细胞丰富区和稀疏细胞区呈现交替分布,形成大理石般外观,见图 1A。高倍镜下,肿瘤细胞呈现出多种形态,表现为圆形、锥形、逗点状、子弹头状等,细胞核大小各异,核分裂象易见,见图 1B。1 例样本存在横纹肌母细胞分化现象,诊断为恶性蝶螈瘤,2 例诊断为上皮样 MPNST。免疫表型:S-100 阴性者占 22.9%(11/48),阳性者占 77.1%(37/48),见图 1C。Ki-67 增殖指数为 3%~90%(47/48)。



注:A:低倍镜下大理石样外观,HE染色(100×);B:高倍镜下多形性形态,HE染色(400×);C:S-100阳性表达,Envision法(100×);MPNST:恶性周围神经鞘瘤

图1 MPNST 镜下形态学特征及免疫组化

Fig.1 Morphological characteristics and immunophenotype of MPNST under the microscope

2.3 生存和复发转移情况 统计结果显示,随访期间记录到 16 例死亡事件(均死于肿瘤),22 例发生疾病进展(涵盖复发或转移),具体如下:复发 19 例,转移 14 例,11 例同时出现复发与转移。值得注意的是,感染组复发率(57.9%)相较于对照组(24.1%)显著升高,差异具有统计学意义($P=0.018$)。其余指标包括总死亡、总疾病进展、单纯转移及特定部位转移等在两组间差异无统计学意义,见表 1。

表1 随访期间 MPNST 患者疾病进展情况 [n(%)]

Tab.1 Disease progression of MPNST patients during follow-up [n(%)]

进展情况	感染组(n=19)	对照组(n=29)	χ^2	P
死亡	4(21.1)	12(41.4)	2.134	0.144
进展	11(57.9)	11(37.9)	1.843	0.175
复发	11(57.9)	7(24.1)	5.581	0.018
转移	6(31.6)	8(27.6)	0.089	0.766
多发转移	2(10.5)	3(10.3)	0.000	0.984
肺转移	2(10.5)	3(10.3)	0.000	0.984
其他部位转移	2(10.5)	2(6.9)	0.190	0.656

注:MPNST:恶性周围神经鞘瘤

2.4 影响 MPNST 复发的单因素分析 分析结果显示, SARS-CoV-2 感染状态与 MPNST 复发有显著相关性($P=0.018$), 其中 SARS-CoV-2 感染患者复发比例(61.1%)明显高于未感染患者(38.9%)。然而, 年龄、肿瘤大小、S-100 表达状态、组织学分级等因素与 MPNST 复发的关系并不显著($P>0.05$), 见表 2。

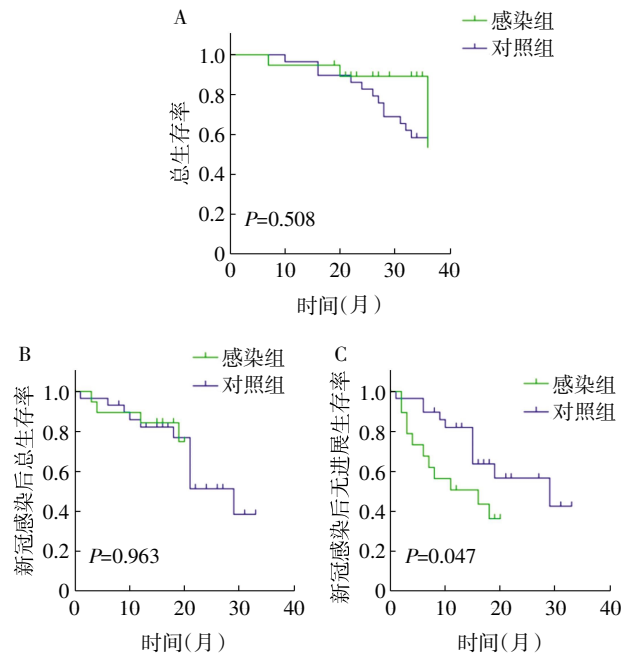
表 2 MPNST 复发影响因素分析[n(%)]

Tab.2 Analysis of factors influencing MPNST recurrence [n(%)]

指标	复发(n=18)	未复发(n=30)	χ^2	P
SARS-CoV-2 感染状态				
否	7(38.9)	22(73.3)	5.581	0.018
是	11(61.1)	8(26.7)		
年龄(岁)				
<40	3(16.7)	3(10.0)	0.457	0.499
≥40	15(83.3)	27(90.0)		
肿瘤大小(cm)				
<5	5(27.8)	9(30.0)	0.027	0.870
≥5	13(72.2)	21(70.0)		
S-100				
阴性	6(33.3)	5(16.7)	1.769	0.184
阳性	12(66.7)	25(83.3)		
原发部位				
头颈	1(5.6)	4(13.3)	8.930	0.063
躯干	5(35.7)	9(30.0)		
四肢	12(57.1)	9(30.0)		
内脏	0(0.0)	5(16.7)		
其他	0(0.0)	3(10.0)		
手术切缘				
阴性	17(97.9)	30(100.0)	1.702	0.192
阳性	1(2.1)	0(0.0)		
术后放疗				
否	16(88.9)	29(96.7)	1.161	0.281
是	2(11.1)	1(3.3)		
术后化疗				
否	13(72.2)	17(56.7)	1.161	0.281
是	5(27.8)	13(43.3)		
亚型				
否	16(88.9)	29(96.7)	1.161	0.281
是	2(11.1)	1(3.3)		
NF1 相关				
否	17(94.4)	28(93.3)	0.024	0.878
是	1(5.6)	2(6.7)		
组织学分级				
低级别	3(16.7)	7(23.3)	0.303	0.582
高级别	15(83.3)	23(76.7)		

注: SARS-CoV-2: 新型冠状病毒; MPNST: 恶性周围神经鞘瘤

2.5 生存特征 感染组从组织学诊断之日至 MPNST 患者死亡或随访结束的中位时间为 27 个月, 对照组为 36 个月($P=0.508$), 图 2A。感染组从 SARS-CoV-2 检测阳性到死亡或随访结束的中位时间为 18 个月, 对照组为 21 个月($P=0.963$), 图 2B。感染组在 SARS-CoV-2 检测阳性后, 发生肿瘤复发、转移或随访结束的中位时间为 11 个月, 而对照组为 15 个月($P=0.047$), 图 2C。



注: A: 两组患者总生存期的 Kaplan-Meier 分析; B: 两组患者 SARS-CoV-2 感染后总生存期的 Kaplan-Meier 分析; C: 两组患者 SARS-CoV-2 感染后无进展生存期的 Kaplan-Meier 分析; MPNST: 恶性周围神经鞘瘤

图 2 MPNST 患者生存曲线

Fig.2 Survival curve of MPNST patients

2.6 多因素 Cox 回归分析 在单因素分析的基础上, 进行多因素 Cox 回归分析, 以评估 SARS-CoV-2 感染在调整其他预后因素后的独立影响。结果显示, SARS-CoV-2 感染并非 MPNST 患者疾病进展的独立危险因素($P=0.186$), 见表 3。

表 3 影响 MPNST 患者无进展生存期的 Cox 多因素回归分析

Tab.3 Multivariate regression analysis of factors affecting progression-free survival in patients with MPNST

指标	B	SE	Wald	HR	95%CI	P
SARS-CoV-2						
感染状态						
是	-0.649	0.490	1.753	0.523	0.200~1.366	0.186
否						
年龄(岁)						
<40	-0.477	0.694	0.473	0.620	0.159~2.419	0.492
≥40						
肿瘤大小(cm)						
<5	-1.783	0.895	3.964	0.168	0.029~0.973	0.046
≥5						
S-100						
阴性	0.864	0.532	2.643	2.373	0.837~6.728	0.104
阳性						
原发部位						
头颈	-0.732	1.628	0.202	0.481	0.020~11.682	0.653
躯干	-1.078	1.350	0.638	0.340	0.024~4.793	0.424
四肢	0.126	1.251	0.010	1.135	0.098~13.177	0.920
内脏	-0.530	1.534	0.119	0.589	0.029~11.903	0.730
其他						

注: SARS-CoV-2: 新型冠状病毒; MPNST: 恶性周围神经鞘瘤

3 讨论

MPNST 是一种罕见的、高度恶性的软组织肿瘤,起源于周围神经组织,其治疗难度大,预后不佳。而自 SARS-CoV-2 感染性疾病疫情爆发以来,SARS-CoV-2 感染已对全球公共卫生构成严重威胁。研究指出,SARS-CoV-2 感染不仅影响呼吸系统,还可能对包括免疫系统在内的多个系统产生广泛影响。一些研究还提示 SARS-CoV-2 感染可能与某些肿瘤的发生和发展存在联系。在此背景下,本研究旨在深入分析 SARS-CoV-2 感染对 MPNST 患者疾病进展的具体影响。

研究结果显示,尽管 SARS-CoV-2 感染未对 MPNST 患者的总体生存率和肺部转移率产生显著影响,但感染组的复发率显著高于对照组,且 SARS-CoV-2 感染后无进展生存期显著缩短。这些发现为探索 SARS-CoV-2 感染与 MPNST 之间的相互作用提供了新的视角。首先值得注意的是,MPNST 起源于周围神经组织,尽管肺部也存在周围神经系统且 SARS-CoV-2 攻击的主要靶器官为肺部^[15-16],但本研究的结果表明 SARS-CoV-2 感染并未对 MPNST 患者的总体生存率和肺部转移率产生显著影响。这一发现可能暗示了 SARS-CoV-2 感染在肺部引发的病理变化并未直接作用于 MPNST 的发病机制上。然而这并不意味着 SARS-CoV-2 感染对 MPNST 患者没有影响,而是其影响可能更为微妙和复杂。进一步的研究表明,SARS-CoV-2 感染增加了肿瘤复发率且显著缩短了 MPNST 患者的无进展生存期。这一发现提示,SARS-CoV-2 感染可能通过某种机制间接促进 MPNST 的进展。

从免疫学角度分析,SARS-CoV-2 感染通过诱导全身性炎症和细胞因子风暴^[17],打破了原本相对平衡的肿瘤微环境,包括白细胞介素(IL)-10、转化生长因子- β (TGF- β)等免疫抑制性细胞因子的增加,T 细胞、NK 细胞等抗肿瘤免疫细胞的耗竭或功能受损^[15,18-20]以及免疫逃逸^[21]等。这些因素共同作用,为 MPNST 细胞的增殖、侵袭和转移提供了更为有利的环境。

从分子角度出发,MPNST 发生、发展通常与基因突变和表达异常相关。神经纤维瘤病 1 型(NF1)基因的突变是 NF1 相关 MPNST 的主要遗传背景^[22]。NF1 基因编码的神经纤维瘤蛋白在负调控 Ras 信号通路中起关键作用^[23]。当 NF1 基因发生突变时,可能导致神经纤维瘤蛋白的功能丧失,进而激活 Ras 信号通路,促进肿瘤的发生。在 NF1 相关 MPNST 的

发展过程中,存在从丛状神经纤维瘤(PN)到生物学潜能未知的非典型神经纤维瘤性肿瘤(ANNUBP),再到 MPNST 的顺序变化^[24]。这一过程中,NF1 基因的突变同样起着重要作用。然而,研究表明,NF1 的缺失并不会立刻引起肿瘤,而是在一系列后续基因突变和肿瘤转化过程中逐步累积效应^[25]。此外,多梳抑制复合体 2(PRC2)功能缺失和其他基因突变,如细胞周期蛋白依赖性激酶抑制因子 2A(CDKN2A)、表皮生长因子受体(EGFR)、Zeste12 抑制因子(SUZ12)和肿瘤蛋白 P53(TP53)等,也是驱动 MPNST 发生的重要机制^[26]。肿瘤转化过程中,良性肿瘤可能经历多步骤、多基因突变的恶性转化,最终形成 MPNST。SARS-CoV-2 感染作为一个外部因素,可能通过与内部因素的相互作用,共同促进 MPNST 的进展。首先,SARS-CoV-2 的蛋白可能与 MPNST 细胞发生相互作用,触发细胞内信号通路的变化,如激活 SHH 信号通路、WNT/ β -catenin/cyclinD1 通路等,这些信号通路的异常激活可能通过加速细胞增殖、增强细胞迁移能力和抑制程序性细胞死亡(凋亡)等方式推动肿瘤的发展^[26]。同时,SARS-CoV-2 感染还可能导致体内多种细胞因子如肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、IL-1 β 水平显著升高,通过激活特定的信号通路(如 NF- κ B、信号转导与转录激活因子 3)进一步促进 MPNST 细胞的炎症和恶性进展^[27]。SARS-CoV-2 感染还可能通过影响表观遗传修饰,包括 DNA 甲基化、组蛋白的化学修饰及非编码 RNA 调控等和代谢重编程,特别是促进有氧糖酵解等方式改变肿瘤相关基因的表达模式,进一步推动肿瘤的生长、侵袭和转移^[28-30]。再者,SARS-CoV-2 感染可能导致 MPNST 细胞的细胞周期失调,通过降解肿瘤抑制蛋白或激活细胞周期促进因子,促进肿瘤细胞的增殖,并中断细胞凋亡过程^[31]。此外,鉴于 MPNST 起源于周围神经系统,SARS-CoV-2 感染还可能通过影响神经系统与免疫系统之间的相互作用(神经-免疫轴)间接影响肿瘤微环境而增加 MPNST 的复发转移风险^[32]。

本研究通过深入分析 SARS-CoV-2 感染对 MPNST 患者预后的影响,揭示了尽管 SARS-CoV-2 感染未对 MPNST 患者的总体生存率和转移率造成显著影响,却增加了肿瘤复发率、缩短了患者的无进展生存期。这一发现提示,SARS-CoV-2 感染与 MPNST 之间存在复杂的相互作用机制,可能涉及免疫逃逸、炎症微环境改变、病毒-细胞相互作用、代

谢重编程及表观遗传修饰等多个层面。在临床实践层面,本研究强调了加强 SARS-CoV-2 感染预防和控制措施的重要性。对于已感染 SARS-CoV-2 的 MPNST 患者,应密切监测其病情变化,及时调整治疗方案,以减轻 SARS-CoV-2 感染对肿瘤进展的不利影响。同时,针对 MPNST 的个体化治疗方案制定应更加关注患者的遗传背景、免疫状态及可能存在的其他外部因素,以实现精准治疗。

本研究存在一定的局限性:首先,本文的整体研究病例数相对较少,这在一定程度上限制了结果的可靠性。较小的样本量可能导致某些重要的影响因素未能被充分纳入分析,从而影响了 SARS-CoV-2 感染与 MPNST 预后关系的全面理解。其次,不同 SARS-CoV-2 变异株在致病性、传播能力和对人体免疫系统的影响等方面存在差异,这些差异可能对 MPNST 患者的预后产生不同的影响,但本研究未对此进行区分。因此,未来的研究应聚焦于以下几个方面以深化对这一问题的理解:首先,通过扩大样本量和延长随访时间,更全面地评估 SARS-CoV-2 感染对 MPNST 患者预后的长期影响;其次,详细区分 SARS-CoV-2 感染的具体类型,深入探究不同变异株对 MPNST 预后的潜在影响。此外,还应深入研究 SARS-CoV-2 感染与 MPNST 之间的分子联系,明确其具体作用机制,为制定更为精准的治疗策略提供理论依据。

综上所述,SARS-CoV-2 感染对 MPNST 患者预后的影响是一个复杂的过程,需要从免疫、分子、临床管理等多个维度进行深入研究。通过不断揭示其内在机制并优化治疗策略,有望为 MPNST 患者提供更加科学、有效的治疗和管理方案,从而改善其预后并提高生存质量。本研究为这一领域的研究提供了新的视角和方向,期待未来能有更多突破性的发现和应用。

参考文献:

- [1] ROTHAN H A, BYRAREDDY S N. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak[J]. *J Autoimmun*, 2020, 109: 102433.
- [2] WANG H D, PAULSON K R, PEASE S A, et al. Estimating excess mortality due to the COVID-19 pandemic: a systematic analysis of COVID-19-related mortality, 2020-21[J]. *Lancet*, 2022, 399(10334): 1513-1536.
- [3] XIONG N, SUN Q. How does SARS-CoV-2 infection impact on immunity, procession and treatment of pan cancers[J]. *J Med Virol*, 2023, 95(2): e28487.
- [4] OGAREK N, OBOZA P, OLSZANECKA-GLINIANOWICZ M, et al. SARS-CoV-2 infection as a potential risk factor for the development of cancer[J]. *Front Mol Biosci*, 2023, 10: 1260776.
- [5] SARKAR S R, SINGHAVI H R, DAS A, et al. Effects of viral infections like COVID-19 on head and neck cancers: the role of neutrophil-lymphocyte counts and ratios[J]. *Cureus*, 2024, 16(6): e61733.
- [6] GREGORY T A, KNIGHT S R, AAROE A E, et al. Accelerated tumor progression after COVID-19 infection in patients with glioblastoma: a retrospective case-control study[J]. *Neurooncol Pract*, 2024, 11(4): 475-483.
- [7] PENG Y L, WANG Z Y, ZHONG R W, et al. Association of COVID-19 and lung cancer: short-term and long-term interactions[J]. *Cancers (Basel)*, 2024, 16(2): 304.
- [8] CHEN J, DAI L, BARRETT L, et al. SARS-CoV-2 proteins and anti-COVID-19 drugs induce lytic reactivation of an oncogenic virus[J]. *Commun Biol*, 2021, 4(1): 682.
- [9] LAMBAREY H, BLUMENTHAL M J, CHETRAM A, et al. Reactivation of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (KSHV) by SARS-CoV-2 in non-hospitalised HIV-infected patients[J]. *EBioMedicine*, 2024, 100: 104986.
- [10] LI J, BAI H, QIAO H, et al. Causal effects of COVID-19 on cancer risk: a Mendelian randomization study[J]. *J Med Virol*, 2023, 95(4): e28722.
- [11] WANG H, FANG N, MOZUMDER P, et al. Exploring the protective association between COVID-19 infection and laryngeal cancer: insights from a Mendelian randomization study[J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1380982.
- [12] RAGONE C, MAURIELLO A, CAVALLUZZO B, et al. Molecular mimicry of SARS-COV-2 antigens as a possible natural anti-cancer preventive immunization[J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1398002.
- [13] TROJANI M, CONTESSO G, COINDRE J M, et al. Soft-tissue sarcomas of adults; study of pathological prognostic variables and definition of a histopathological grading system[J]. *Int J Cancer*, 1984, 33(1): 37-42.
- [14] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 新型冠状病毒感染诊疗方案(试行第十版)[J]. *中国合理用药探索*, 2023, 20(1): 1-11.
- [15] TAY M Z, POH C M, RÉNIA L, et al. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention[J]. *Nat Rev Immunol*, 2020, 20(6): 363-374.
- [16] JIANG R D, LIU M Q, CHEN Y, et al. Pathogenesis of SARS-CoV-2 in transgenic mice expressing human angiotensin-converting enzyme 2[J]. *Cell*, 2020, 182(1): 50-58.
- [17] HUANG C, WANG Y, LI X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China[J]. *Lancet*, 2020, 395(10223): 497-506.
- [18] ZHOU R, TO K K, WONG Y C, et al. Acute SARS-CoV-2 infection impairs dendritic cell and T cell responses[J]. *Immunity*, 2020, 53(4): 864-877.
- [19] QIN C, ZHOU L, HU Z, et al. Dysregulation of immune response in patients with Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China[J].

- on triggering factors[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2024, 40(2): e3731.
- [7] CHUJO D, KAWABE A, MATSUSHITA M, et al. Distinct phenotypes of islet antigen-specific CD4⁺ T cells among the 3 subtypes of type 1 diabetes[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2020, 105(10): dgaa447.
- [8] HASEDA, IMAGAWA A, NISHIKAWA H, et al. Antibody to CM-RF35-like molecule 2, CD300e a novel biomarker detected in patients with fulminant type 1 diabetes[J]. *Plo Sone*, 2016, 11(8): e0160576.
- [9] KYRIACOU A, MELSON E, CHEN W, et al. Is immune checkpoint inhibitor-associated diabetes the same as fulminant type 1 diabetes mellitus?[J]. *Clin Med (Lond)*, 2020, 20(4): 417-423.
- [10] KOBAYASHI T, TANAKA S, AIDA K. Unique pathological changes in the pancreas of fulminant type 1 diabetes[J]. *Diabetol Int*, 2020, 11(4): 323-328.
- [11] OIKAWAAY, SHIMADA A. Possible involvement of autoimmunity in fulminant type 1 diabetes[J]. *Diabetol Int*, 2020, 11(4): 329-335.
- [12] LI C Y, LI Y, YOU Z Y, et al. Clinical and immunogenetic fulminant type 1 diabetes mellitus in pregnancy[J]. *Braz J Med Biol Res*, 2020, 53(9): e9633.
- (2024-10-22 收稿)

(上接第 273 页)

- Clin Infect Dis*, 2020, 71(15): 762-768.
- [20] DU PLESSIS M, FOURIE C, RIEDEMANN J, et al. Cancer and Covid-19: collectively catastrophic[J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2022, 63: 78-89.
- [21] CHAKRABORTY C, SHARMA A R, BHATTACHARYA M, et al. A detailed overview of immune escape, antibody escape, partial vaccine escape of SARS-CoV-2 and their emerging variants with escape mutations[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 801522.
- [22] SUN D, XIE X P, ZHANG X, et al. Stem-like cells drive NF1-associated MPNST functional heterogeneity and tumor progression[J]. *Cell Stem Cell*, 2021, 28(8): 1397-1410.
- [23] GUTMANN D H, FERNER R E, LISTERNICK R H, et al. Neurofibromatosis type 1[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2017, 3: 17004.
- [24] MIETTINEN M M, ANTONESCU C R, FLETCHER CDM, et al. Histopathologic evaluation of atypical neurofibromatous tumors and their transformation into malignant peripheral nerve sheath tumor in patients with neurofibromatosis 1—a consensus overview[J]. *Hum Pathol*, 2017, 67: 1-10.
- [25] SOMATILAKA B N, SADEK A, MCKAY R M, et al. Malignant peripheral nerve sheath tumor: models, biology, and translation[J]. *Oncogene*, 2022, 41(17): 2405-2421.
- [26] SUPPIAH S, MANSOURI S, MAMATJAN Y, et al. Multiplatform molecular profiling uncovers two subgroups of malignant peripheral nerve sheath tumors with distinct therapeutic vulnerabilities[J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 2696.
- [27] KHAN S, SHAFIEI M S, LONGORIA C, et al. SARS-CoV-2 spike protein induces inflammation via TLR2-dependent activation of the NF- κ B pathway[J]. *Elife*, 2021, 10: e68563.
- [28] RAPTI V, TSAGANOS T, VATHIOTIS I A, et al. New insights into SARS-CoV-2 and cancer cross-talk: does a novel oncogenesis driver emerge[J]. *Vaccines (Basel)*, 2022, 10(10): 1607.
- [29] MATTICK J S, AMARAL P P, CARNINCI P, et al. Long non-coding RNAs: definitions, functions, challenges and recommendations[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2023, 24(6): 430-447.
- [30] BEHURA A, NAIK L, PATEL S, et al. Involvement of epigenetics in affecting host immunity during SARS-CoV-2 infection[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2023, 1869(3): 166634.
- [31] MA-LAUER Y, CARBAJO-LOZOYA J, HEIN M Y, et al. P53 down-regulates SARS coronavirus replication and is targeted by the SARS-unique domain and PLpro via E3 ubiquitin ligase RCHY1[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2016, 113(35): E5192-201.
- [32] 刘娟, 曹雪涛. 2023 年国内外免疫学研究重要进展[J]. *中国免疫学杂志*, 2024, 40(1): 1-10.
- (2024-10-30 收稿)