

人类肿瘤病毒致癌机制的多样性

吴克复 马小彤 郑国光 宋玉华

〔作者简介〕 吴克复,研究员,博士生导师。1964年毕业于中国协和医科大学医学系。1997~2002年担任中国医学科学院血液学研究所副所长。曾带领团队建立我国第一株人白血病细胞系 J6-1;发现人成纤维细胞表面的肿瘤抑制因子 HFDI;证明有些白血病细胞能产生 TGF- β 、TNF- α 或 LIF 作为负调节因子;证明膜结合型 M-CSF 与其受体起接触性刺激作用。近 10 多年来用微生物学和进化论的观点研究医学问题(即“进化医学”),发表了多篇专论和专著。完成国家级、省部级基金课题 15 项,获省部级奖 5 项(一等奖 1 项、二等奖 4 项)。发表论文 160 多篇(其中 SCI 收录 50 多篇)。主编专著 5 部,参编 10 部。培养研究生 24 名(其中博士 14 名)。

马小彤,博士,研究员,博士生导师。近年来主要研究方向为造血干细胞生物学及白血病发生机制。以课题负责人身份完成 1 项国家“863”课题、8 项国家自然科学基金资助项目、3 项天津市应用基础重点项目、1 项天津市自然科学基金资助项目和 2 项中国医学科学院医学与健康科技创新工程项目。以骨干身份参加两项国家重点研发计划项目。获天津市自然科学二等奖、三等奖各 1 项。发表论文 99 篇,其中 SCI 收录 27 篇,多篇发表于《Blood》、《Cancer Research》、《Stem Cells》、《Haematologica》、《Mol Cancer Ther》、《Gene Therapy》等杂志。参编专著 9 部,译著 1 部。

摘要 人类肿瘤病毒源自不同进化阶段的原始生物,适应人类机体微环境,能够诱导人体形成肿瘤,至今确认的人类肿瘤病毒有 7 种,分属于 6 个病毒科。不同的人类肿瘤病毒有不同的致癌蛋白、致癌机制及作用层面。本文以 EB 病毒、乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒以及人乳头瘤病毒为例概述其致癌机制的多样性。为防治病毒相关肿瘤寻找新的途径,给纳米生物学的理论研究提出了新的课题。

关键词 肿瘤病毒 纳米生物 肿瘤 致癌机制

中图分类号 R73 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2022.05.001

病毒作为纳米生物,是原始生物与细胞生物共进化博弈的产物^[1,2]。肿瘤病毒由多种纳米生物与脊椎动物共进化形成,所以有不同种类的肿瘤病毒在野生动物中传播,通过一个多世纪来对家禽和实验动物的研究获得了多项证明。近 20 多年来对澳大利亚塔斯马尼亚袋獾的鬼脸肿瘤病(devil facial tumor disease, DFTD)的病毒学研究,观察到 γ 疱疹病毒与宿主的进化博弈历程。塔斯马尼亚袋獾是濒临灭绝的肉食有袋类动物,通过互相撕咬传播病毒,导致 DFTD 在种群中广泛传播,加上其他因素致使种群濒临灭绝^[3]。多年的研究确有 7 种病毒导致人类肿瘤,约占人类所有肿瘤病例的 12%。这些病毒的致

癌因子、靶组织和癌症的病理过程不同,显示出致癌作用机制的多样性^[4~6]。

一、人类肿瘤病毒的多样性

不同的肿瘤病毒有不同的起源和作用机制。人类肿瘤病毒是人类与病毒共进化博弈的产物,源自相关动物病毒的祖先。多数人在一生中至少会感染一种已知的人类肿瘤病毒,初始感染并不引发肿瘤,在免疫抑制或有致癌物刺激时感染的细胞可以获得肿瘤标志物。但是,真正形成肿瘤的属少数。有些人群中广泛感染的病毒,在其他因素协同作用下可以形成肿瘤,如乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)和丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)。

人类肿瘤病毒是种属特异性的,不能感染实验动物引起肿瘤,增加了确定人类肿瘤病毒的难度。至今确认的人类肿瘤病毒都经过临床流行病学、基础和实验研究,有的经过大规模疫苗接种降低肿瘤发生率作为旁证等多方面的资料证实。已知的 7 种人类肿瘤病毒分别属于 6 个不同的病毒科(表 1)。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(82070113, 81970155, 82170174);中国医学科学院基金资助项目(2017NL31003)

作者单位:300020 天津,中国医学科学院血液病医院(中国医学科学院血液学研究所)、实验血液学国家重点实验室、国家血液系统疾病临床医学研究中心、细胞生态海河实验室

通信作者:吴克复,研究员,电子信箱:hiwukeyu@163.com;马小彤,研究员,电子信箱:maxt@ihcams.ac.cn

表 1 已确认的人类肿瘤病毒^[4,7-13]

病毒科	性质	相关肿瘤	致癌因子	靶标	备注
乳头瘤病毒科(α)	DNA8kb				>10% 活性感染,
高危组 HPV16、18 等 12 型		宫颈癌、生殖系 头颈部肿瘤	E5、E6、E7	p53、pRb	80% 终身感染 (亚洲部分地区)
乳头瘤病毒科(β 和 γ)					中、南美洲,非洲撒哈拉 沙漠以南
HPV5、8		皮肤鳞癌	E2、E6、E7		
疱疹病毒科	DNA160kb				
EBV		淋巴瘤、胃癌 鼻咽癌等	EBNA1、EBNA3s LMP1、LMP2、EBER ncRNA、miRNA	cMYC NF-κB、 JAK/STAT	90% 血清阳性(东亚、 东非、美洲局部)
KSHV		Kaposi 肉瘤(内皮细 胞源)、渗出性淋巴瘤 多中心 Castl-eman 病 (MCD)(原始浆细胞源)	LANA、Kaposin vCyclin、vFLIP、 vGFCR、K1、K15、 vIL-6、miRNA	p53、pRb GSK-3β	免疫低下者:美国 <10%; 地中海地区约 25%; 撒哈拉沙漠以南 >50%
嗜肝 DNA 病毒科	rcDNA3.2kb				
HBV		肝细胞腺癌	HBx、HBsAg	p53、NF-κB JAK/STAT	3.5 亿感染(亚洲、南美 洲、非洲撒哈拉沙漠以 南)
黄病毒科	正链 RNA9.6kb				
HCV		肝细胞腺癌 多种肝外肿瘤	核、NS3/4、 NS5	p53、NF-κB	1.43 亿感染(亚洲、美洲 局部、北非、地中海地区)
反转录病毒科	正链 RNA9kb				
HTLV-1		成人 T 淋巴细胞	Tax、HBz 白血病/淋巴瘤	NF-κB 周期素依赖激酶	日本、澳大利亚、非洲局部、 南美洲、中东地区
多瘤病毒科	DNA <10kb				
MCPyV		Merkel 细胞 腺癌	LT、sT、57kT	pRb	北美洲、欧洲、澳大利亚

HPV. 人乳头瘤病毒;EBV. EB 病毒;KSHV. 卡波西肉瘤相关疱疹病毒;HTLV-1. 人类反转录病毒;MCPyV. 梅克尔细胞多瘤病毒;rcDNA. 松散的环状 DNA

二、病毒致癌机制的多样性和多层次性

1. 病毒致癌的一般机制:病毒感染致癌的机制至少有 3 方面:①病毒编码致癌蛋白;②病毒引起慢性炎症;③病毒引起宿主细胞基因组不稳定,或引起其他宿主细胞改变而导致癌变。肿瘤病毒将其遗传物质整合到宿主细胞基因组中对细胞转化至关重要,还有通过干扰有丝分裂和细胞周期过程,导致基因突变、染色体重排和不受控制的细胞分裂。转化后的细胞可以进一步发展为无限期生长的不死状态。DNA 病毒的遗传物质直接插入宿主基因组导致肿瘤发生, RNA 病毒在插入宿主基因组之前必须将 RNA 反转录为 DNA。宿主细胞转化的机制是病毒基因组插入宿主细胞基因组引起的细胞代谢变化、细胞周期改变和对肿瘤抑制基因的灭活,包括细胞的持续增殖、细胞能力学改变、遗传不稳定性、诱导血管生成,直至肿瘤细胞的侵袭和转移。

所有的人类肿瘤病毒都能引起持续性感染,导致感染细胞的生物学作用及特征改变,破坏宿主的抗病毒防御机制。执行后两种作用的病毒蛋白往往有致

癌性,包括抑制细胞凋亡、增强细胞增殖和增加基因组的不稳定性。炎性反应产生的反应氧簇(ROS)引起基因组的不稳定性,也刺激细胞增殖替代损伤组织。多数人类肿瘤病毒感染本身不足以启动致癌机制,往往需要附加致癌因素的协同作用。许多病毒相关的肿瘤有不同的病毒癌蛋白表达和不同的作用机制(表 1)。在癌蛋白作用下的异常运行,称为“癌性调节”(oncomodulatory);有些病毒感染后丢失病毒序列,不易测出,称为“打了就走”(hit and run)(图 1)^[7]。

2. EB 病毒致癌机制的多层面性:EBV 是第一个确认的人类肿瘤病毒,经过近半个世纪的研究,对其致病机制有较详细的了解。约 95% 的人携带终身无症状的 EBV 感染,持续存在于记忆 B 细胞池。机体与病毒感染平衡的破坏可以导致 EBV 相关的肿瘤,以 B 细胞淋巴瘤最为多见^[14,15]。EBV 编码 6 个核抗原,分别为 EBNA1、2、3A、3B、3C 和 LP;两个膜蛋白分别为 LMP1 和 LMP2,以及不编码蛋白的小 RNA(EBERs)和 miRNAs。EBV 感染的细胞机制有多

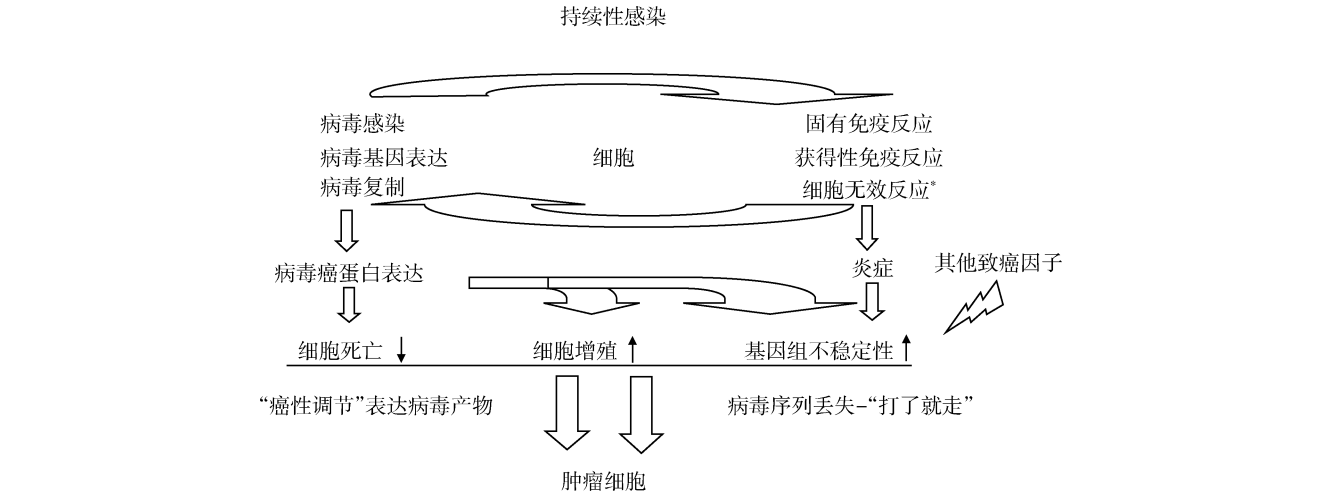


图 1 病毒与细胞相互作用致癌图解^[7]

* 细胞无效反应 (cell abortive response), 尤其是免疫细胞的无效反应

种,隐性感染可分为 4 种类型:病毒所有基因都表达的Ⅲ型隐性感染往往出现于健康的 EBV 带毒者,移植后淋巴增殖性疾病(PTLD),HIV 相关的免疫母细胞淋巴瘤,某些弥漫性大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)患者的 B 细胞;Ⅱ型隐性感染主要存在于生发中心 B 细胞,仅表达 EBNA1 和两个潜伏膜蛋白,以及非编码 RNAs,可出现于霍奇金淋巴瘤(HL);Ⅰ型隐性感染仅瞬时表达核抗原 EBNA1,可出现于 Burkitt 淋巴瘤细胞(BL);记忆 B 细胞中则存在没有 EBV 蛋白表达的 0 型隐性感染。浆细胞分化可诱导感染性病毒颗

粒的产生,可出现于原发性渗出性淋巴瘤(PEL)^[16]。多年的研究资料表明,EBV 引起宿主基因组高甲基化。自 1990 年首次发现胃癌组织中有 EBV 以来,引起广泛关注,推测全球有约 10% 的胃癌病例与 EBV 感染相关,这类胃癌被称为 EBV 相关胃癌(EBVaGC)。EBVaGC 在所有的肿瘤中是甲基化程度最高的,EBV 感染直接引起胃上皮细胞和病毒基因组的高甲基化,不仅使肿瘤抑制基因、细胞周期基因沉默,还抑制分化相关基因表达(表 2),导致细胞出现低分化高增殖状态^[17]。

表 2 EBV 相关胃癌中被沉寂的细胞分化基因^[17]

基因	定位	全称	功能
VANGL1	1p13.1	VANGL 细胞极化蛋白 1	平面细胞极化,柱状上皮结构
VANGL2	1q23.2	VANGL 细胞极化蛋白 2	平面细胞极化,柱状上皮结构
DVL	1p36.33	disheveled(凌乱化)	细胞黏附,细胞极化
CD109	6q13	CD109 分子	EMT 负调节,浸润和迁移
MAP7	6q23.3	微管相关蛋白 7	微管结构,细胞极化
CAV1	7q31.1	caveolin7	增殖、迁移、分化
KLF4	9q31	kruppel 样因子 4	增殖、分化、凋亡
OVOL1	11q13.1	转录抑制物 1	终末分化,抗增殖
TBX3	12q23-24.1	T-盒转录因子 3	激活分化基因,抑制细胞周期
SCEL	13q22.3	sciellin	终末分化
RARA	17q21.2	维甲酸受体 α	促分化和抗增殖
FUZ	19q13.33	绒毛平细胞蛋白	平细胞极化
FoxA2	20p11	叉头框蛋白 A2	成熟胃细胞分化
BMP7	20q13.31	骨形态蛋白 7	促分化和抗炎
CDH4	20q13.3	cadherin4	细胞黏附,细胞极化
GATA5	20q13.33	GATA 结合蛋白 5	促分化

3. 乙型肝炎病毒的致癌作用:乙型肝炎病毒具有 3.2kb 的小的环形 DNA 基因组,部分双链,编码 4 个

重叠的开放阅读框。通过直接和间接的机制促进肝癌的发生、发展。在克隆性肿瘤扩张的早期,HBV

DNA 整合到宿主基因组,引起基因组不稳定性以及各种癌症相关基因的插入突变。HBV 基因组编码 7 种蛋白质:HBx、核心、聚合酶、L - 、M - 、S - HBsAg 和前核/HBeAg。HBx 是 HBV 编码的调节蛋白,含有 154 个氨基酸,相对分子质量为 17kD,由被感染的细胞分泌。HBx 蛋白被证明是病毒复制必需的关键性调控蛋白,具有明显的致癌性^[4,18,19](图 2)。

病毒学研究确定 HBV 至少有 8 个基因型(A ~ H),基因差异为 8% ~ 17%。在不同的种族和地区有不同的分布。HBV 基因型与疾病的严重程度相关,

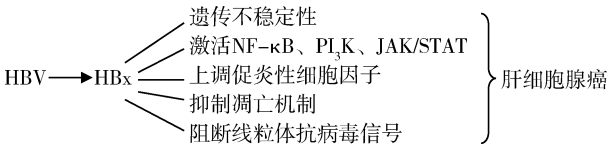


图 2 HBx 在肝细胞腺癌发生、发展中的作用

HBx 在肝细胞腺癌(hepatocellular carcinoma, HCC)发生、发展中的作用可归纳为:HBx 抗原诱导宿主细胞基因组不稳定,改变多种细胞因子的表达,阻断抗病毒信号

提示有更多层面的作用机制。研究表明 HBV 能影响众多基因,诱导肝癌发生(表 3)^[20]。

表 3 乙肝病毒下调部分基因 - 诱导肝癌^[20]

基因	激活物	功能
BH3 作用结构域(BID)	HBx	细胞死亡调节
蛋白 53(p53)	HBx	肿瘤抑制
蛋白 21(p21WAF1)	HBx	应激反应,与 p53 共同作用
胰岛素样因子结合蛋白 3(IGFBP3)	HBx	肿瘤抑制物
半胱天冬酶 8(CASP8)	HBV	凋亡相关的半胱氨酸肽酶
周期蛋白依赖性激酶抑制剂 1A(CDKN1A/p21)	HBV	抑制 CDK2 活性
肝癌缺失基因 1(DLC1)	HBV	肿瘤抑制物,细胞生长和增殖
Fas 相关蛋白结构域(FADD)	HBV	Fas - 受体连接蛋白
胰岛素样因子结合蛋白 1(IGFBP1)	HBV	肿瘤抑制物
整合素 β1(ITGβ1)	HBV	维持稳态,组织修复,免疫反应
Hh - 作用蛋白(Hhip)	HBV	调节 Hedgehog 信号途径
PTEN	HBV	凋亡,细胞移动
视网膜母细胞瘤 1(RB1)	HBV	肿瘤抑制物
转化生长因子 β 受体 2(TGFBR2)	HBV	传递信号、生长、分裂、分化

4. 丙型肝炎病毒的致癌作用:丙型肝炎病毒与肝癌的发生密切相关。流行病学研究和 Meta 分析提示,慢性 HCV 感染增加罹患肝胆管性肝癌、胰腺癌和非霍奇金淋巴瘤的发生率。在培养的肝细胞中过表达 HCV NS 5A 可以诱导有丝分裂退出延迟,并导致进一步的有丝分裂异常,进而引起染色体不稳定,甚至出现非整倍体。此外,HCV NS 5A 还可通过 PKR - p38 信号通路下调有丝分裂纺锤体调节器 ASPM,导致染色体不稳定。HCV 感染或肝癌核心蛋白的表达会导致多倍体细胞形成。HCV 是 RNA 病毒不能直接整合到细胞基因组中,必须通过病毒蛋白与细胞的复杂作用施加间接影响,改变遗传和表观遗传机制,导致癌基因激活、抑癌基因失活,以及多种信号转导途径的调节失调,引起复杂的多种反应,引发炎症、纤维化和肝硬化,发展成肝癌(图 3)^[21,22]。

5. 人类乳头状瘤病毒的致癌作用:作为最古老的病毒家族之一,人乳头瘤病毒(human papilloma virus, HPV)属于乳头状瘤病毒科。目前为止,已被鉴定和

测序的人类及动物的乳头状瘤病毒基因型超过 200 种。在感染肛门、生殖道的约 30 种 HPV 中,15 种被归类为“高危”型(16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、68、73 和 82)与宫颈癌相关。其中,HPV16 和 HPV18 是最常见的类型,导致约 70% 的鳞状细胞癌,>90% 的腺癌;11 种“低风险”HPV 型(6、11、40、42、43、44、54、61、70、81 和 cp6108)主要与生殖器疣和宫颈良性病变有关^[23]。

HPV 是直径为 50 ~ 55nm 的无包膜 DNA 病毒。该病毒 79kb 的环状双链 DNA 包括两个编码区:含早期基因 E1、E2、E4、E5、E6、E7 的早期区和包含两个晚期基因 L1、L2 的晚期区。还有一个非编码区,称为长控制区(LCR),含有内含子、增强子序列,参与调控病毒 DNA 的复制和转录。在 HPV 感染期间,不同的病毒蛋白按顺序表达。E6、E7、E1 和 E2 是刺激增殖和驱动病毒基因组复制至高拷贝数的关键。HPV 基因组整合到宿主染色体时发生 E2 区断裂或丢失,随后 E6 和 E7 基因表达上调。随着被感染细胞的分

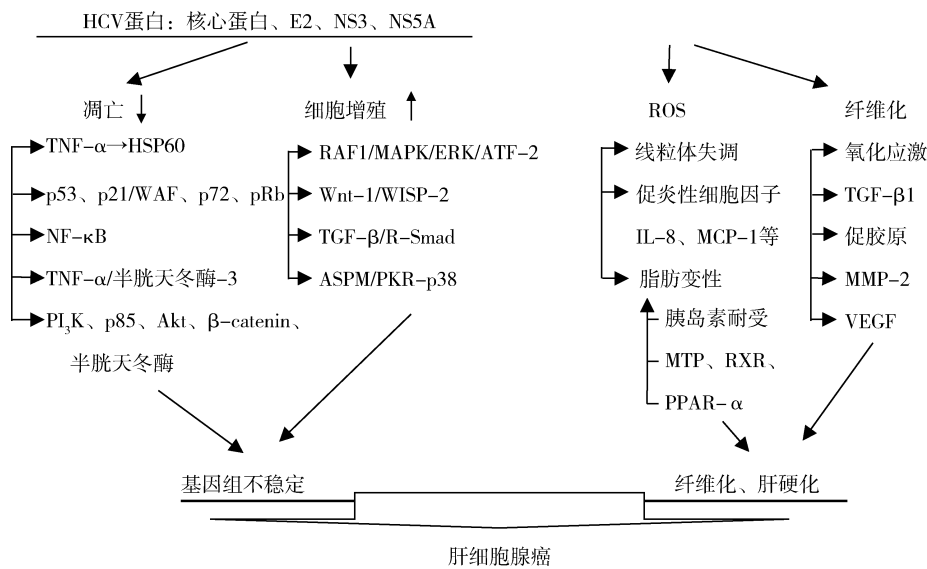


图 3 丙型肝炎病毒 (HCV) 诱发肝癌的分子机制^[21]

HCV 的致癌效应通过 HCV 病毒蛋白起作用：抑制凋亡；刺激细胞增殖；产生 ROS 和纤维化。导致基因组不稳定和肝硬化，终于发生肝细胞腺癌

化, L1 和 L2 蛋白表达,促使病毒组装成新的病毒颗粒,引发新的感染。在 HPV 复制周期的早期阶段,E6 和 E7 被激活,与抑癌蛋白 Rb 和 p53 结合,诱导肿瘤发生。E6 与 p53 的结合引起 p53 的降解。E7 与 pRb 的结合导致pRb和E2F复合物的解离,使细胞增殖

失去控制。E7 的高表达还可以导致中心体过度复制引起染色体不稳定;E7 与 γ 微管蛋白结合,改变其对中心体的募集,导致有丝分裂失效或细胞分裂失败 (图 4)^[23-26]。

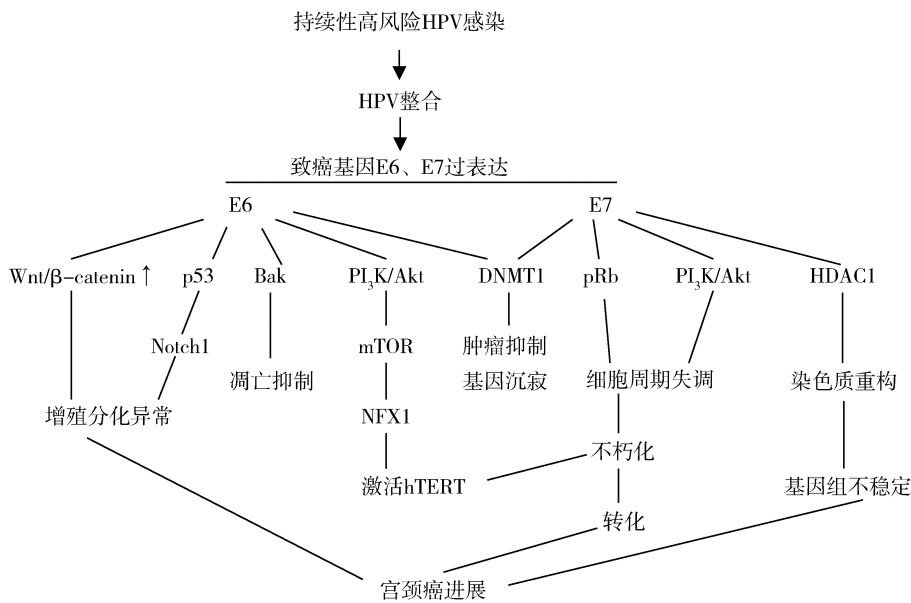


图 4 宫颈癌发展的分子机制^[23]

HPV 的持续性感染使其整合到宿主细胞的基因组中,引起 E6、E7 高表达。E7 与 pRb 相互作用引起 S - 相异常启动,释放 E2F 转录因子,使细胞周期调节紊乱,导致细胞永生和转化。E6 使 p53 降解,引起凋亡减少和 DNA 损伤;E6 激活 PI₃K/Akt 途径,与细胞蛋白 NF- κ B 作用诱导 hTERT 激活,导致细胞的永生性和转化。E6 和 E7 与 DNMT1 的作用导致甲基化致使肿瘤抑制基因沉寂。E7 与 HDAC1 作用引起染色质重构和基因组不稳定。E6 和 E7 对多途径的作用在宫颈癌的发展中起关键性作用

HPV 高水平的病毒基因表达和病毒颗粒的产生仅限于上皮细胞的最上层,免疫监测机制达不到这些层面的组织。这种方式使 HPV 能够逃避机体免疫反应机制。由于病毒基因组的编码能力较小,HPV 依赖于宿主 DNA 复制机制合成其 DNA。为了支持生产性复制,HPV 利用了许多机制破坏调节宿主细胞复制的关键调控途径,维持在细胞周期中活跃的分化细胞。因此,HPV 能够重新激活细胞基因和信号通路,这是支持晚期基因表达和扩增所必需的^[23]。

三、展 望

人类肿瘤病毒是不同进化阶段原始生物的后裔,与多细胞生物共进化博弈适应了人体微环境,能在人类体内繁衍生存。不同的病毒有不同的致癌机制,因此防治的靶标和措施不尽相同。肿瘤病毒本身不足以促进肿瘤的发展,其他辅助因子,如慢性炎症、环境诱变剂和免疫抑制参与了癌症的发展,因此病毒致癌的发生率不高^[27]。了解致癌机制和相关因素,有助于新的防治肿瘤方法的探索,并为纳米生物学理论研究提出了新的课题^[1]。对肿瘤病毒的溯源涉及对生命起源的探讨,人类肿瘤病毒多样性的研究成果为生命起源的探讨提供了新的线索^[28]。

参考文献

- 1 吴克复,马小彤,郑国光,等. 非细胞病原体(纳米病原体)及其致病作用[J]. 医学研究杂志, 2019, 48(6): 1-6
- 2 Zhang XE. Nanobiology - Symphony of bioscience and nanoscience [J]. Sci China Life Sci, 2020, 63(8): 1099-1102
- 3 Chong R, Shi M, Grueber CE, *et al.* Fecal viral diversity of captive and wild Tasmanian devils characterized using virion - enriched metagenomics and metatranscriptomics [J]. J Virol, 2019, 93(11): e00205-19
- 4 Akram N, Imran M, Noreen M, *et al.* Oncogenic role of tumor viruses in humans viral immunology [J]. Viral Immunol, 2017, 30(1): 20-27
- 5 Javier RT, Butel JS. The history of tumor virology [J]. Cancer Res, 2008, 68(19): 7693-706
- 6 Alizon S, Bravo IG, Farrell PJ, *et al.* Towards a multi - level and a multi - disciplinary approach to DNA oncovirus virulence[J]. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci, 2019, 374(1773): 20190041
- 7 Gaglia MM, Munger K. More than just oncogenes: mechanisms of tumorigenesis by human viruses [J]. Curr Opin Virol, 2018, 32: 48-59
- 8 Moore PS, Chang Y. Why do viruses cause cancer? Highlights of the first century of human tumour virology [J]. Nat Rev Cancer, 2010,

- 10(12): 878-889
- 9 Chang Y, Moore PS, Weiss RA. Human oncogenic viruses: nature and discovery [J]. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci, 2017, 372(1732): 20160264
- 10 Krump NA, You J. Molecular mechanisms of viral oncogenesis in humans [J]. Nat Rev Microbiol, 2018, 16(11): 684-698
- 11 Giffin L, Damania B. KSHV: pathways to tumorigenesis and persistent infection [J]. Adv Virus Res, 2014, 88: 111-159
- 12 Pietropaolo V, Prezioso C, Moens U. Merkel cell polyomavirus and Merkel cell carcinoma [J]. Cancers (Basel), 2020, 12(7): 1774
- 13 DeCaprio JA. Merkel cell polyomavirus and Merkel cell carcinoma [J]. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci, 2017, 372(1732): 20160276
- 14 吴克复,郑国光,马小彤,等. EB 病毒感染的多样性及其意义 [J]. 中国肿瘤临床, 2021, 48(7): 330-335
- 15 吴克复,郑国光,马小彤,等. B 细胞淋巴瘤的细胞组成及其作用 [J]. 白血病学·淋巴瘤, 2020, 29(6): 321-325
- 16 Munz C. Redirecting T cells against Epstein - Barr virus infection and associated oncogenesis [J]. Cells, 2020, 9(6): 1400
- 17 Stanland LJ, Luftig MA. The role of EBV - induced hypermethylation in gastric cancer tumorigenesis [J]. Viruses, 2020, 12(11): 1222
- 18 Lamontagne RJ, Bagga S, Bouchard MJ. Hepatitis B virus molecular biology and pathogenesis [J]. Hepatoma Res, 2016, 2: 163-186
- 19 Levrero M, Zucman - Rossi J. Mechanisms of HBV - induced hepatocellular carcinoma [J]. J Hepatol, 2016, 64(1 Suppl): S84-S101
- 20 Ayub A, Ashfaq UA, Haque A. HBV induced HCC: major risk factors from genetic to molecular level [J]. Biomed Res Int, 2013, 2013: 810461
- 21 Lin MV, King LY, Chung RT. Hepatitis C virus - associated cancer [J]. Annu Rev Pathol, 2015, 10: 345-370
- 22 Pol S, Vallet - Pichard A, Hermine O. Extrahepatic cancers and chronic HCV infection [J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2018, 15(5): 283-290
- 23 Gupta SM, Mania - Pramanik J. Molecular mechanisms in progression of HPV - associated cervical carcinogenesis [J]. J Biomed Sci, 2019, 26(1): 28
- 24 Araldi RP, Sant'Ana TA, Módolo DG, *et al.* The human papillomavirus (HPV) - related cancer biology: an overview [J]. Biomed Pharmacother, 2018, 106: 1537-1556
- 25 Szymonowicz KA, Chen J. Biological and clinical aspects of HPV - related cancers [J]. Cancer Biol Med, 2020, 17(4): 864-878
- 26 Guidry JT, Scott RS. The interaction between human papillomavirus and other viruses [J]. Virus Res, 2017, 231: 139-147
- 27 吴克复,郑国光,马小彤,等. 肿瘤作为老年病的机制探讨 [J]. 白血病学·淋巴瘤, 2021, 30(10): 577-580
- 28 吴克复. 进化医学引论 [M]. 上海: 上海交通大学出版社, 2014

(收稿日期: 2021-12-10)

(修回日期: 2021-12-24)