

人类 β -疱疹病毒感染的促癌作用

吴克复 郑国光 马小彤 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1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。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余篇(其中SCI收录期刊50余篇)。主编专著5部,参编10部。培养研究生24名(其中博士研究生14名)。

郑国光,博士,研究员,博士生导师。在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工作,近年主要研究方向为内源性及微环境异常在白血病发生、发展中的作用机制。作为课题负责人承担10项国家自然科学基金课题、2项天津市应用基础重点课题、1项天津市自然科学基金课题。获省部级奖5项(一等奖1项、二等奖4项),入选教育部新世纪优秀人才支持计划。发表论文百余篇(其中SCI收录期刊66篇),其中以第一作者、通讯作者身份在《J Hematol Oncol》、《Cancer Res》、《Haematologica》、《Cancer Lett》、《Cell Death Dis》、《Oncogene》、《Stem Cell Res Ther》、《Oncoimmunology》等国内外知名期刊发表论文63篇(其中SCI收录期刊34篇);参编专著8部。

摘要 人类疱疹病毒(human herpesvirus, HHV)分为 α 、 β 和 γ 3大类,在人群中广泛传播,可以终生隐性感染,能够引起多种疾患。 γ -HHV的致癌作用已经证实,与其进化关系密切的 β -HHV的促癌性引起关注。其中研究时间最久、资料最多的是人类巨细胞病毒,它存在于多种肿瘤中,通过多种病毒产物和不同机制致癌,有些研究者认为它属于肿瘤病毒。人类疱疹病毒6型(HHV-6)包括HHV-6A和HHV-6B两种,并有遗传性染色体整合型HHV-6(iciHHV-6),与肿瘤的关系更为复杂,值得深入研究。揭示 β -HHV与肿瘤的关系不仅为阐明内源性肿瘤病毒的起源提供新线索,而且为肿瘤防治提供新思路。本文综述其研究进展。

关键词 人类疱疹病毒 人类 β -疱疹病毒 肿瘤 人类巨细胞病毒 人类疱疹病毒6型

中图分类号 R730.2

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2023.02.001

现代生命科学的研究进展提示生命起源可能经历RNA-DNA-蛋白质的漫长进化历程,从非细胞形态进化为细胞生物。现代生物是细胞生物与寄生/共生生物的共同体,细胞生物与非细胞生物共进化博弈丰富了生物进化的内涵,在现代生物中呈现出复杂的正常或异常(病态)生命过程。疱疹病毒是古老的非细胞生物,随着人类进化形成了人类疱疹病毒(human herpesvirus, HHV),主要分为 α 、 β 和 γ 3大类,在人群中广泛传播,不同的HHV有不同的致病效应。人类 β -疱疹病毒主要包括HCMV、HHV-6A、HHV-6B和HHV-7,根据序列分析和保守性糖蛋白B

(glycoprotein B)测定的结果,人类 β -疱疹病毒与人类 γ -疱疹病毒的关系密切(图1)^[1]。人类 β -疱疹病毒的主要生物学性质已基本阐明,归纳为表1^[2~8]。

HHV与肿瘤的关系受到广泛的关注。Epstein-Barr病毒(EBV, HHV-4)和Kaposi肉瘤相关疱疹病毒(KSHV, HHV-8)属于人类 γ -疱疹病毒,经过半个多世纪的研究被确认是肿瘤病毒^[9,10]。人类巨细胞病毒(human cytomegalovirus, HCMV)属于 β -疱疹病毒,在多种人类恶性肿瘤组织中可检出其基因产物,往往与肿瘤细胞和肿瘤血管系统相关,能促进上皮间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)和间充质上皮转化(mesenchymal-epithelial transition, MET),使宿主的抗HCMV免疫反应失效。有研究发现, HCMV的某些毒株能够启动和促进人类癌症^[11]。临床研究表明,急性白血病患者化疗后的HHV感染率高,尤其是 β -疱疹病毒感染^[12]。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81970155, 82170174, 82070113)

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:郑国光,电子邮箱:zhenggg@tjch.cn aliyun.com

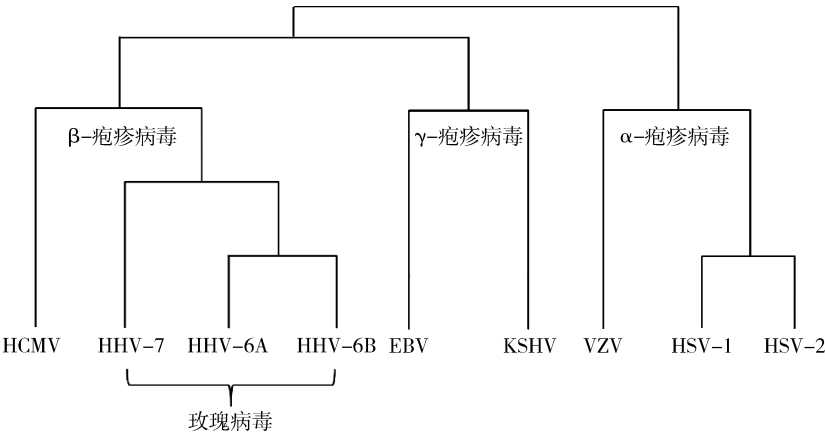


图 1 人类疱疹病毒的分类和关系

HSV - 1. 人类单纯疱疹病毒 - 1 型 (HHV - 1); HSV - 2. 人类单纯疱疹病毒 - 2 型 (HHV - 2); VZV. 水痘带状疱疹病毒 (HHV - 3); EBV. Epstein - Barr 病毒 (HHV - 4); HCMV. 人类巨细胞病毒 (HHV - 5); KSHV. Kaposi 肉瘤相关疱疹病毒 (HHV - 8)

表 1 人类 β - 疱疹病毒的生物学性质

	HCMV	HHV6 - A	HHV6 - B	HHV - 7
编码蛋白基因数	165 ~ 252	约 102	约 97	约 86
miRNAs	16	4	4	未知
整合入细胞端粒	-	+	+	未知
细胞表面受体	EGFR、整合素	CD46	CD134	CD4
细胞嗜性	成纤维细胞、CD34 ⁺ 造血细胞、内皮细胞、上皮细胞、单核 - 吞噬细胞、神经干祖细胞	脐血淋巴细胞、单个核细胞、星形胶质细胞、T 淋巴细胞系	脐血淋巴细胞、单个核细胞、T 淋巴细胞系	脐血淋巴细胞、单个核细胞、T 淋巴细胞系
细胞病变	巨细胞、包含体	球形、折光	球形、折光	球形、折光
相关疾病	先天性缺陷、移植后并发症、视网膜炎、肝炎、神经胶质瘤、结肠直肠癌、前列腺癌、乳腺癌、神经母细胞瘤	慢性淋巴细胞性甲状腺炎、成人癫痫、多发性硬化症、阿尔茨海默病、不育、子痫前期	婴幼儿玫瑰疹、发热抽搐、持续性抽搐、移植后并发症、移植后脑炎、成人癫痫、多发性硬化症、阿尔茨海默病、不育、子痫前期	婴幼儿玫瑰疹、发热抽搐、持续性抽搐

Cantalupo 等^[13]对 3000 多例涵盖 22 种肿瘤的患者标本进行测序,结果表明,EBV 和 β - 疱疹病毒的检出频率高。婴儿的急性淋巴细胞白血病可能与宫内 HCMV 感染有关^[14]。笔者团队建立的 J6 - 1 人白血病细胞系有 EBV 和 HHV - 6 的双重感染,在其骨髓标本中检出新型疱疹病毒颗粒不久后患者死亡,提示 HHV - 6 对病情恶化可能有促进作用。德国研究者报道的 CROCO - II 白血病细胞系与 J6 - 1 相似,也有 EBV 和 HHV - 6 双重感染^[15]。近 20 多年来对人类 β - 疱疹病毒的多方面研究揭示了此类病毒可能有促癌作用,本文对其研究进展进行综述。

一、人类巨细胞病毒与肿瘤

临床资料表明, HCMV 可以成为胎儿、异体移植受者和艾滋病患者的致病因素,也可以成为重症监护

病房和老年人群的病原体。感染后 HCMV 可以通过血液播散到所有器官,在机体免疫系统控制下感染者通常持续表现出无临床症状,在病毒载量达到高水平时才出现临床症状。对于持续感染者,随着时间的推移,机体耗费越来越多的免疫资源控制 HCMV 感染,使免疫系统的整体功能受损,导致免疫衰退^[16]。

HCMV 已经基本适应人类机体微环境,与人类免疫系统维持平衡,通常状态下不引起临床症状,因此长期以来 HCMV 未被列为人类的重要病原体。直到近半个世纪以来大量的免疫抑制患者出现危及生命的感染, HCMV 才被关注。深入研究发现,其慢性感染与肿瘤等多种疾病相关。研究资料表明, HCMV 基因产物存在于多种人类恶性肿瘤组织中,通常与肿瘤细胞和肿瘤血管系统相关。HCMV 以及小鼠 CMV 肿

瘤模型相关研究发现,CMV 在肿瘤微环境间充质细胞和上皮细胞相互转化方面发挥作用,促进 EMT 以及 MET,促进肿瘤血管生成和增殖,阻碍宿主的抗 CMV 免疫反应。HCMV 感染可以发生在多种器官,并持续感染多种成体干细胞,使之表达 IE1、US28 和 vIL-10 等与潜伏期相关的 HCMV 蛋白,这些蛋白可以促进干细胞增殖、造成基因组不稳定并导致免疫逃逸。感染引起的慢性炎症可诱导活性氧的产生和先天宿主免疫防御反应,如 APOBEC 可进一步提高基因组的不稳定性,导致癌前病变(如结肠息肉)及癌变。HCMV 在大脑中能感染神经元和神经胶质干细胞,提高干细胞存活潜能,增加致癌风险。IE1 蛋白通过诱导 Sox-2、Nanog 和 Oct3/4 的表达,维持神经胶质母细胞瘤干细胞的生存;pUS28 趋化因子受体诱导 COX-2、IL-6 的表达和 NF- κ B、STAT-3 的活化,驱动致癌通路;vIL-10 趋化因子在潜伏期的肿瘤细胞中表达,可提高肿瘤细胞的侵袭性(表 2)^[3]。

表 2 人类巨细胞病毒感染主要产物的致癌性质		
HCMV 蛋白	生物学效应	致癌性状
pUL123 (IE1)	进入细胞周期 S 期	细胞增殖
抑制 p53 和 Rb 活性	逃逸生长抑制	
周期素 E 表达失调	永生化	
激活端粒酶	炎症	
诱导产生 IL-1	提高细胞存活率	
抑制凋亡	基因组不稳定和突变	
引发染色体异常		
pUS28	激活 IL-6/JAK/STAT3	细胞增殖
	激活 U373 细胞 RhoA	肿瘤生长
	依赖性迁移	
	诱导 VEGF 诱导表达	促进血管新生
	激活 NF- κ B	提高细胞存活率
pUL111A (vIL-10)	激活 STAT3	细胞增殖、迁移和转移
	产生免疫抑制细胞	激活端粒酶
	因子同源物	
	增强免疫抑制	

HCMV 能感染多个器官并诱发与 HCMV 相关的恶性肿瘤。多组研究团队资料表明,并非所有 HCMV 毒株都能起始肿瘤的发生,仅某些毒株具有此能力。在“肿瘤起始”发生后,肿瘤细胞容易受到其他促癌因素的影响,HCMV 通过多种机制促进肿瘤的进展。这一过程涉及肿瘤发生、发展的多种因素和机体状态的多个方面,包括慢性炎症、髓系细胞浸润、血管生成、免疫抑制和代谢开关。在致癌微环境条件下,HCMV 参与多种致癌机制(表 3)^[11]。

表 3 HCMV 感染的促癌机制	
持续感染对肿瘤发生的作用	感染对免疫监控的作用
DNA 不稳定性 ↑	天然免疫反应抑制(IE1/PP65) ↑
突变发生 ↑	细胞因子(IFN- γ)反应 ↓
p53、Rb 功能 ↓	MHC-I/MHC-II 表达 ↓
DNA 修复机制 ↓	M2 表型巨噬细胞 ↑
炎症/ROS ↑	STAT3 表达 ↑
STAT3 ↑	CMV IL-10 ↑
单核细胞、T 淋巴细胞功能 ↓	PGE2/VEGF 免疫抑制 ↑
树突状细胞功能 ↓	
生长因子、细胞因子分泌 ↑	
血管新生 ↑	
周细胞浸润 ↑	
上皮-间充质转化(EMT) ↑	
肿瘤干细胞增殖/生存 ↑	

肿瘤免疫逃逸是 HCMV 影响肿瘤发生、发展的另一个重要方面,肿瘤与免疫系统的博弈过程包括消除、平衡和逃逸 3 个阶段。宿主免疫系统通过检测点控制肿瘤的进展,当肿瘤细胞跨越这些检测点时,即形成肿瘤免疫逃逸,导致肿瘤的进展。HCMV 基因产物可以损伤体液免疫和细胞免疫的各个方面使其失调。在消除阶段,NK 和 T 淋巴细胞识别和杀伤肿瘤细胞发挥重要作用,新生的成体干细胞和肿瘤前体细胞被 HCMV 感染,HCMV 可以通过多种机制破坏 NK 和 T 淋巴细胞的反应和功能。进入平衡阶段,肿瘤细胞的基因组不稳定性逐渐增加,通过免疫抑制机制获得更大的生长潜力。进入第 3 阶段,由于免疫逃逸,与免疫控制相关的抗癌机制逐渐丧失,逃逸通常伴随着 MHC-I/MHC-II 表达下调和 T 淋巴细胞活性的丧失。HCMV 感染相关的免疫逃逸机制是多种多样的(表 3)^[11]。

二、HHV-6 与肿瘤

玫瑰病毒(roseolovirus)包括 HHV-6A、HHV-6B 和 HHV-7,比 HCMV 更适应人体微环境,趋向于整合到机体组织成分中,潜伏、隐匿得更深。它们在体内表现出更广泛的细胞嗜性,与其他疱疹病毒类似,可以终生潜伏感染。

早期临床观察难以区分 HHV-6A 和 HHV-6B,二者长期被认为是同一病毒的两种变体,都是 HHV-6,经过 10 多年的研究,科学界才确定二者是进化相关的不同种病毒。它们基因序列的同源性超过 88%,有独特的生物学、流行病学和临床特点,但在形态上难以区分,均呈现出 HHV 的典型特征,即电子密集的 20 面体核心,并有被膜和脂蛋白包膜。

HHV - 6A、HHV - 6B 和 HHV - 7 大多在儿童时期感染,通常表现为无症状或有轻微不适。HHV - 6 原发性感染可以引起急性发热性疾病,在 6 个月 ~ 3 岁的幼儿中可引起不同程度的发热、癫痫、皮疹、胃肠道和呼吸道症状,典型的皮疹即婴儿玫瑰疹。HHV - 7 的原发性感染可以引起类似的症状,但发生率低。HHV - 6A、HHV - 6B 和 HHV - 7 在免疫功能低下的患者中可以出现活动性感染,细胞免疫缺陷患者可能有严重或致命的临床表现。HHV - 6A、HHV - 6B、HHV - 7 能感染 T 淋巴细胞、单核 - 吞噬细胞、上皮细胞和中枢神经系统细胞,在大多数成人中导致终生慢性感染,通常无症状。HHV - 6A 和 HHV - 6B 也会导致免疫功能低下患者的机会性感染,发生脑炎、肝炎、骨髓抑制、结肠炎和肺炎。它们在多发性硬化症、心肌病、甲状腺炎等慢性疾病中的

病因学作用尚有争议,有待于深入研究。HHV - 7 的致病性尚不清楚,似乎更易受机体免疫机制的控制。

在原发性感染期间,HHV - 6 将其基因组整合到单核细胞、巨噬细胞、T 淋巴细胞或骨髓祖细胞等体细胞的端粒中,使其基因组存在于潜伏感染的细胞中,导致其在宿主体内的持续存在并伴随散发的重新激活。HHV - 6 也可以将其基因组整合到生殖细胞中,导致后代的每个细胞中都携带着病毒基因组,称为遗传性染色体整合的 HHV - 6 (iciHHV - 6),存在于大约 1% 的人群中,其检出频率从 0. 2% 到 2. 9% 不等,取决于研究调查的人群和地区^[17,18]。HHV - 6 与肿瘤的关系受到广泛关注,是研究热点之一,但是研究结论存在一定争议。与 HCMV 比较,HHV - 6 缺乏致癌作用的充分证据,但是有促癌性质(表 4)^[11,19~22]。

表 4 HCMV 和 HHV - 6 的促癌性质

项目	HCMV	HHV - 6
检出病毒的肿瘤	多种脑瘤、多种肉瘤、乳腺癌、结肠癌、宫颈癌、前列腺癌、卵巢癌、EBV 阴性霍奇金淋巴瘤	脑瘤、淋巴瘤、白血病、胃肠肿瘤、口腔肿瘤、宫颈癌
进入细胞的受体	PDGFRα	HHV - 6A:CD46 HHV - 6B:CD134
受体分布	多种细胞	多种细胞
对细胞周期的影响	介于转化和原代细胞间,表型差异大,可能取决于 p53 状态	未知
对凋亡的影响	抗凋亡作用;可能为与细胞周期阻滞相关的促凋亡作用	未知
细胞衰老	上调端粒酶活性	整合入端粒、可能为延长端粒长度
细胞分化	抑制分化,分化细胞中再激活	未知
DNA 损伤	+	未知
组蛋白乙酰化酶抑制依赖性	+	+
免疫调节	+	+
细胞迁移、浸润,血管新生	增强	未知

与其他疱疹病毒类似,HHV - 6A、HHV - 6B 通过多种机制调节或抑制宿主的免疫反应,促进它们在体内的传播,并维持其长期潜伏感染。目前已经通过体外研究模型阐明了多种 HHV - 6A、HHV - 6B 的免疫调节机制(表 5)^[23]。

自噬是维持细胞稳态和适应应激状态所需的分解过程,分为巨自噬(通常称自噬)、微自噬和分子伴侣介导的自噬,也参与抗微生物免疫反应。自噬由一组自噬相关蛋白介导、几条分子途径参与调控,其中最重要的是 mTOR 和 AMPK 途径。自噬调控机制对养分、缺氧和 ROS 堆积敏感,可以是选择性的,也可以是非选择性的。抗病毒自噬涉及 MHC - II 和 MHC - I 介导的抗原表达,需要由单核细胞前体形成抗原递呈细胞(树突状细胞),HHV - 6 在与人类共进化过程中形成了抑

制自噬的机制,能够抑制这个过程(图 2)^[24]。

Eliassen 等^[25]综合了近年来 HHV - 6 与肿瘤的相关性研究,提出 HHV - 6A 和 HHV - 6B 的可能致癌或促癌机制。HHV - 6A 的病毒产物 U24 和 DR7A 起重要作用,它们阻断凋亡,引起细胞转化、侵袭和改变增殖通道,并通过转激活(transactivation)作用增强其他病毒的致癌性(图 3)^[25]。

积累的研究资料表明,不同的肿瘤病毒可以有各自独特的致癌机制^[26]。HHV - 6B 通过不同于 HHV - 6A 的病毒产物(如 U95、DR7B)以及其他细胞机制介导的作用破坏凋亡机制,导致细胞转化、侵袭和细胞增殖能力增强;也可能增强其他病毒的致癌活性。HHV - 6B 还可通过未知的机制促进邻近未感染细胞的生长影响微环境,进而发挥促癌作用(图 4)^[25]。

表 5 HHV - 6A 和 HHV - 6B 免疫调节机制

	HHV - 6A	HHV - 6B
共同机制	裂解途径感染 CD4 ⁺ T 细胞 非裂解途径感染单核细胞、树突状细胞、CD34 ⁺ 细胞 巨噬细胞树突状细胞表型和功能损伤 通过 CD46 诱导 1 型 Treg 样 CD4 ⁺ T 细胞 通过 CD46 抑制抗原递呈细胞分泌 IL - 12 表达病毒趋化因子和受体 诱导炎症和免疫抑制细胞因子和趋化因子的表达 诱导 T 淋巴瘤细胞中 p53 积累,阻断细胞凋亡,细胞周期阻滞 下调 CD3 ⁺ T 细胞受体复合物的表达 下调 MHC - I、HLA - DR 和 CD46 的表达 诱导 CCR7 表达	
特异机制	诱导 CD4 重新表达 裂解途径感染细胞毒效应细胞 在 CD4 ⁺ 效应记忆 T 细胞和终末分化的 CD8 ⁺ T 细胞亚群中诱导细胞分裂 在初始和中央记忆 CD4 ⁺ T 细胞和 CD7 ⁺ T 细胞中诱导细胞凋亡 病毒趋化因子 U51A 调节宿主趋化因子 减弱单核细胞的杀菌活性 裂解途径感染 EBV 永生化的 B 淋巴细胞 与 HIV 协同	通过感染的树突状细胞传播到 CD4 ⁺ 细胞 下调不成熟树突状细胞中 DC - SIGN 诱导经 IL - 2 刺激的脐血淋巴细胞凋亡

DC - SIGN. 树突细胞特异性丙型凝集素

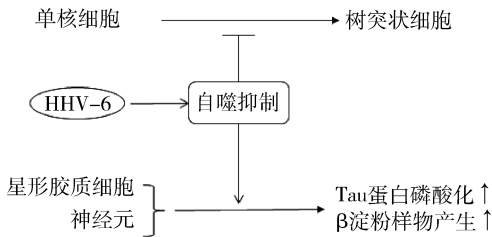


图 2 HHV - 6 抑制自噬的后果

三、展 望

已有的研究结果对于 β - 疱疹病毒的致癌性难以得到一致的结论。不同的研究团队在不同地区、不同人群得到的结果可以有很大的差异,甚至出现相悖的结果。这些地区、人群可能流行不同的病毒毒株,仅某些有致癌或促癌作用。深入研究和进一步病毒分型可能找出致癌性强的毒株。

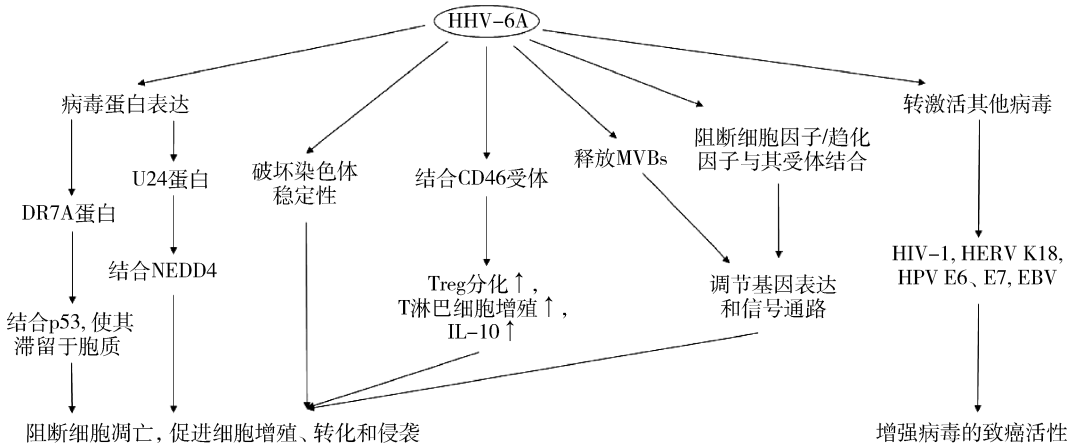


图 3 HHV - 6A 可能的致癌和肿瘤调节机制

HHV - 6A 感染介导的变化可能使凋亡机制紊乱、导致细胞转化、增强侵袭和增殖机制,释放微泡(MVB),转激活其他病毒的致癌性;EBV、HERV(人类内源性病毒)、HPV(人类乳头状瘤病毒)、HIV - 1(人类免疫缺陷病毒 - 1)

iciHHV - 6 的深入研究不但可能为某些罕见肿瘤的发生、发展提供新的线索,而且可能为内源性肿瘤的起源研究提供新的线索。

现有的抗疱疹病毒药物靶向裂解途径感染,对隐性感染和再激活感染无效;疱疹病毒作为溶肿瘤细胞治疗载体的研究也有赖于隐匿状态下激活和抑制调

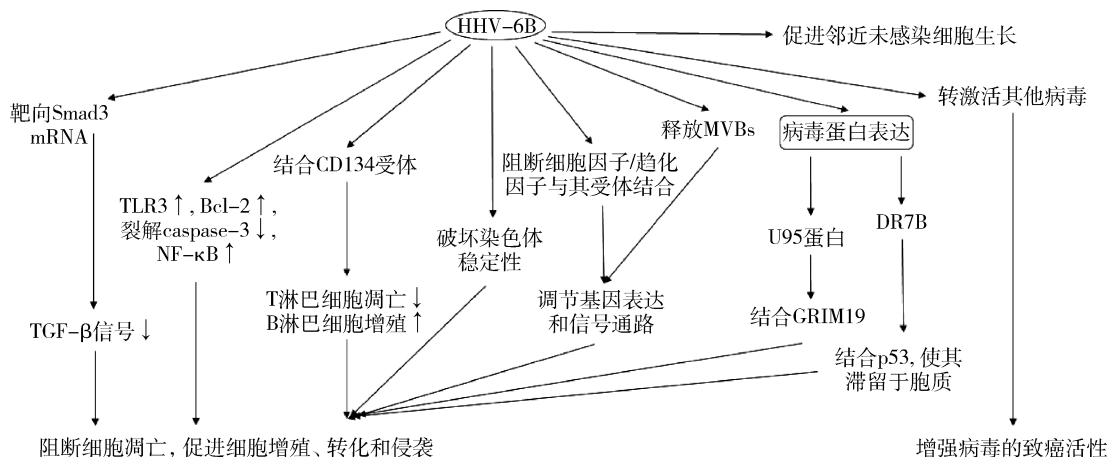


图4 HHV-6B可能的致癌和肿瘤调节机制

控机制的阐明,溶细胞感染和隐匿感染或激活的调节机制将成为抗疱疹病毒治疗研究的新热点^[27]。

参考文献

- Krug LT, Pellett PE. Roseolovirus molecular biology: recent advances [J]. *Curr Opin Virol*, 2014, 9: 170-177
- 李楠楠, 张建平, 刘红星, 等. 异基因造血干细胞移植后人类疱疹病毒7型病毒性肺炎三例并文献复习[J]. *白血病·淋巴瘤*, 2021, 30(9): 538-541
- Herbein G. The human cytomegalovirus, from oncomodulation to oncogenesis[J]. *Viruses*, 2018, 10(8): 408
- Tesini BL, Epstein LG, Caserta MT. Clinical impact of primary infection with roseoloviruses[J]. *Curr Opin Virol*, 2014, 9: 91-96
- Readhead B, Haure-Mirande JV, Funk CC, et al. Multiscale analysis of independent Alzheimer's cohorts finds disruption of molecular, genetic, and clinical networks by human herpesvirus[J]. *Neuron*, 2018, 99(1): 64-82, e7
- Rasa-Dzelzkaleja S, Gravelina S, Chapenko S, et al. Persistent roseoloviruses infection in adult patients with epilepsy[J]. *Brain Sci*, 2020, 10(5): 287
- Bartolini L, Theodore WH, Jacobson S, et al. Infection with HHV-6 and its role in epilepsy[J]. *Epilepsy Res*, 2019, 153: 34-39
- Komaroff AL, Rizzo R, Ecker JL. Human herpesviruses 6A and 6B in reproductive diseases[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 648945
- Münz C. The role of lytic infection for lymphomagenesis of human γ -herpesviruses[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2021, 11: 605258
- 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
- Cobbs C. Cytomegalovirus is a tumor-associated virus: armed and dangerous[J]. *Curr Opin Virol*, 2019, 39: 49-59
- Handous I, Achour B, Marzouk M, et al. Co-infections of human herpesviruses (CMV, HHV-6, HHV-7 and EBV) in non-transplant acute leukemia patients undergoing chemotherapy[J]. *Virol J*, 2020, 17(1): 37
- Cantalupo PG, Katz JP, Pipas JM. Viral sequences in human cancer[J]. *Virology*, 2018, 513: 208-216
- Francis SS, Wallace AD, Wendt GA, et al. In utero cytomegalovirus infection and development of childhood acute lymphoblastic leukemia[J]. *Blood*, 2017, 129(12): 1680-1684
- Wu KF, Luka J, Joshi SS, et al. Characterization of a human herpes

- virus-6 (HHV-6) and Epstein-Barr virus (EBV) associated leukemic cell line, J6-1[J]. *Chinese J Cancer Res*, 1994, 3: 157-168
- Griffiths P, Baraniak I, Reeves M. The pathogenesis of human cytomegalovirus[J]. *J Pathol*, 2015, 235(2): 288-297
- Aimola G, Beythien G, Aswad A, et al. Current understanding of human herpesvirus 6 (HHV-6) chromosomal integration[J]. *Antiviral Res*, 2020, 176: 104720
- Ward KN, Hill JA, Hubacek P, et al. Guidelines from the 2017 European conference on infections in leukaemia for management of HHV-6 infection in patients with hematologic malignancies and after hematopoietic stem cell transplantation[J]. *Haematologica*, 2019, 104(11): 2155-2163
- Kofman A, Marcinkiewicz L, Dupart E, et al. The roles of viruses in brain tumor initiation and oncomodulation[J]. *J Neurooncol*, 2011, 105(3): 451-466
- Biganzoli P, Frutos MC, Venezuela F, et al. Detection of human herpesvirus 6 (HHV-6) and human herpesvirus 7 (HHV-7) DNA in endocervical samples from a positive and negative HPV woman of Córdoba, Argentina[J]. *J Clin Pathol*, 2020, 73(1): 30-34
- Agut H, Bonnafous P, Gautheret-Dejean A. Update on infections with human herpesviruses 6A, 6B, and 7[J]. *Med Mal Infect*, 2017, 47(2): 83-91
- Agut H, Bonnafous P, Gautheret-Dejean A. Human herpesviruses 6A, 6B, and 7[J]. *Microbiol Spectr*, 2016, 4(3): DMIH2-0007-2015
- Dagna L, Pritchett JC, Lusso P. Immunomodulation and immunosuppression by human herpesvirus 6A and 6B[J]. *Future Virol*, 2013, 8(3): 273-287
- Romeo MA, Santarelli R, Gilardini Montani MS, et al. Viral infection and autophagy dysregulation: the case of HHV-6, EBV and KSHV[J]. *Cells*, 2020, 9(12): 2624
- Eliassen E, Lum E, Pritchett J, et al. Human herpesvirus 6 and malignancy: a review[J]. *Front Oncol*, 2018, 8: 512
- 吴克复, 马小彤, 郑国光, 等. 人类肿瘤病毒致癌机制的多样性[J]. *医学研究杂志*, 2022, 51(5): 1-6
- Elder E, Sinclair J. HCMV latency: what regulates the regulators? [J]. *Med Microbiol Immunol*, 2019, 208(3-4): 431-438

(收稿日期: 2022-07-07)

(修回日期: 2022-07-14)